

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

BİPOLAR I BOZUKLUĞU OLAN ÖTİMİK OLGULARDA DİFÜZYON
AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ İLE BEYİN BULGULARININ
ARAŞTIRILMASI

Dr. Aslıhan Çelik ERDEN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç Dr. Nesim Kuğu

SİVAS
2006

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte kurulu'nun 12.03.2002 tarih 2002/1 nolu kararı ve Cumhuriyet ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen tez yazım kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER ve TABLOLAR	viii
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tarihçe	4
2.2. Epidemiyoloji	5
2.3. Yaş, Cinsiyet ve Toplumsal Özellikler	5
2.4. Gidiş ve Sonlanma	5
2.5. Etiyoloji	5
2.5.1. Biyokimyasal Etkenler	5
2.5.2. Nörotransmitterler ve Nöromodülatörler	5
2.5.3. Hormonlar	6
2. 5. 4. Nöron ve Nöron-İçi Sinyal İleti Sistemleri	6
2. 5. 2. Kalıtsal etkenler	7
2. 5. 3. İmmünolojik etkenler	7
2. 5. 4. Gelişimsel Bozukluk Varsayımı	7
2. 5. 5. Psikodinamik Etkenler	7
2. 5. 6. Tıbbi etkenler	7
2. 5. 7. Diğer Varsayımlar	8
2. 6. Klinik Özellikler	8
2. 7. Bipolar bozukluğu olan olgularda beyin görüntüleme bulguları	8
2. 7. 1. Bilgisayarlı Tomografi	8
2. 7. 2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	8
2. 7. 3. Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT)	9
2. 7. 4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	9
2. 7. 5. Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi (¹ H MRS)	9
2. 7. 6. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)	10

2. 8. Psikiyatrik bozukluklarda diffüzyon manyetik görüntüleme bulguları	12
2. 8 . 1. Şizofreni	12
2. 8 . 2. Depresyon ve diffüzyon MR görüntüleme bulguları	12
2. 8 . 3. Bipolar Bozuklukta Difüzyon MR görüntüleme	13
III. GEREÇ ve YÖNTEM	14
3. 1. Hasta ve kontrol grubu	14
3. 2. Klinik değerlendirmeler	15
3. 3. Görüntülerin elde edilmesi	15
3. 4. İstatistiksel yöntem	17
IV. SONUÇLAR	18
V. TARTIŞMA	21
VI. SONUÇ ve ÖNERİLER	27
VII. KAYNAKLAR	28
EK 1 ETİK KURUL KARARI	
EK 2 TEZ CD'si	

TEŞEKKÜR

Eđitimim boyunca, yetiŐmemde bŸyŸk katkıları olan anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Orhan Doğan'a teŐekkŸr ederim. Tez çalıŐmam boyunca yardımlarından dolayı tez danıŐmanım Sayın Doç Dr. Nesim KUĞU'ya, tecrŸbe ve bilgilerini eksik etmeyen Sayın Doç. Dr. Gamze AKYŸZ'e teŐekkŸrŸ borç bilirim. Tez çalıŐmamın her aŐamasında yardımlarını esirgemeyen Radyoloji Anabilimdalı'ndan Sayın Yard. Doç. Dr. İbrahim ŐZTOPRAK' a ve tezimin istatistiğindeki yardımları için Sayın Yrd Doç. Dr Ziyet ÇINAR 'a, çalışma arkadaşlarıma, Manyetik Rezonans Őnitesi çalıŐanlarına, teŐekkŸr ederim. Son olarak her zaman yanımda olan aileme, sevgili eŐim ŐmŸr' e, kızım Nur ve oğlum Onur' a sevgilerimi sunarım.

BİPOLAR I BOZUKLUĞU OLAN ÖTİMİK OLGULARDA DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ İLE BEYİN BULGULARININ ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Bipolar bozuklukta hastalar epizodlar arasında büyük oranda eski işlevselliklerine geri dönerler. Beyin görüntüleme çalışmalarında bipolar bozuklukta bazı yapısal anormallikler gösterilmekle beraber henüz epizodlara özgül bir değişken bulunamamıştır. Bu nedenle daha önceki difüzyon ağırlıklı görüntüleme çalışmalarında bipolar bozukluğun manik epizodundaki hastalarda artmış olduğu saptanan görünürdeki difüzyon katsayısı (*apparent diffusion coefficient, ADC*) değerleri, bipolar I bozukluğu olan ötimik hastalarda ölçüldü. Yaşları 19-43 arasında değişen 12 kadın ve 18 erkek olmak üzere toplam 30 kişi çalışmaya alındı. Young Mani Değerlendirme Ölçeği toplam puanı en az dört hafta süreyle ≤ 5 ve Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği toplam puanı ≤ 7 olan hastalar ötimik olarak kabul edildi. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 30 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Frontal, temporal, oksipital loblarda ve korpus kallozumun genusunda beyaz cevherin geniş olduğu alanlardan simetrik olarak belirlenen ölçüm bölgelerinde ADC değerleri, ayrıca toplam ADC değerleri elde edildi. Her iki gruba ait ölçüm değerleri karşılaştırıldığında sağ frontal bölgede istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte her iki frontal lobda ADC değerleri azalmıştı. Toplam ADC değerleri ortalaması bipolar grupta $856.53 \pm 88.31 \times 10^{-3}$ mm/s, kontrol grubunda $778.89 \pm 89.67 \times 10^{-3}$ mm/s olarak saptandı. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ötimik bipolar olgularda artmış ADC değerleri beyaz cevherde doku bütünlüğünün bozulması ile ilişkili olabilir. Ayrıca frontal bölgelerdeki azalmış ADC değerleri doku bütünlüğündeki bu bozulmanın geri dönüşümlü olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Bipolar I bozukluk, Ötimik dönem, Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme, Beyaz cevher

THE INVESTIGATION BRAIN FINDINGS WITH DIFFUSION WEIGHTED IMAGING IN EUTHYMIC PATIENTS WITH BIPOLAR I DISORDER

SUMMARY

Between the episodes, the patients with bipolar disorder commonly turn back to their former functioning. Despite some structural abnormalities shown in brain imaging in bipolar disorder, any variable specific for episode is not found yet. For this reason, the apparent diffusion coefficient (ADC), which was found high in patients with manic episode in former diffusion weighted imaging studies, is measured in euthymic patients with bipolar disorder. The study included 30 subjects, ages 19-43 years (mean: 31.26 ± 8.34), 12 female and 18 male. The patients are accepted euthymic, which means Young Mania Rating Scale scores were ≤ 7 for at least four weeks. The control group consists of 30 age and sex matched healthy subjects. ADC values are obtained from the symmetrically determined measurement areas of frontal, temporal, occipital lobes and from genu of corpus callosum which the white matter is located. Total ADC values are also obtained, when the measurement values of two groups are compared, it was statistically significant in right frontal area but ADC values were decreased in both two frontal lobes. The mean of total ADC values were respectively $856.53 \pm 88.31 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ and $778.89 \pm 89.67 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ in bipolar group and control group. To the results of this study, increased ADC values in euthymic bipolar patients is related with the tissue damage in white matter. Likewise decreased ADC values in frontal areas is assumed that the damage of tissue will be reversible.

Key Words: bipolar I disorder, euthymic episode, diffusion weighted imaging, white matter

SİMGELER ve KISALTMALAR

- ADC: apparent diffusion coefficient = görünürdeki difüzyon katsayısı
- Ach: asetilkolin
- c-AMP: cyclic adenosine monophosphat, siklik adenzin monofosfat (c-AMP)
- DAG: difüzyon ağırlıklı görüntüleme, diffusion weighted imaging (DWI)
- DA: dopamin
- DTG: difüzyon tensör görüntüleme
- DLPFK: dorsolateral prefrontal korteks
- DSM: diagnostic and statistical manual of mental disorders
- ECA: epidemiologic catchment area (epidemiyolojik alan çalışması)
- FA: sapma açısı (flop angle)
- f MRI: functional magnetic resonance imaging, işlevsel manyetik rezonans görüntüleme
- FOV: field of view
- GABA: gamma amino bütirikasit, γ -amino bütirik asit
- ¹H MRS: Proton manyetik rezonans spektroskopisi
- ICD- 10: World Health Organization / International Classification of diseases. Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, uluslar arası hastalık sınıflandırması versiyon 10
- MRG: manyetik rezonans görüntüleme
- MRS: manyetik rezonans spektroskopisi
- NAA: N- asetil aspartat
- NAQ: Number of acquisition

NAWM: non-hyperintense normal appearing white matter, aşırı sinyal yoğunluklu olmayan alanlar

NE: norepinefrin

PET: positron emission tomography, pozitron emisyon tomografisi

PDE: fosfodiester

PME: fosfomonoester

PI: fosfatidil inositol

PIP 2: Fosfatidil inositol 4,5 bifosfat

IP3: inositol trifosfat

SCID: Structured Clinical Interview for DSM-IV

SPECT: single photon emission computed tomography, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi,

TE: echo time

TR: repetition time, tekrarlama zamanı

ŞEKİLLER ve TABLOLAR

	Sayfa
Şekil 2. 1	11
İzotropik ve anizotropik difüzyon	
Şekil 3. 1	17
Aksiyel kesitlerde manyetik rezonans görüntülemeye ölçüm bölgeleri: Difüzyon ağırlıklı kesitlerde her iki frontal ve oksipital lob (a), temporal lob (b), korpus kallozum beyaz cevherinden (c) ve T2 ağırlıklı kesitte (d) belirlenen ölçüm bölgeleri	
Tablo 4. 1	19
Hasta ve kontrol grubuna ait sosyodemografik ve klinik bilgiler	
Tablo 4. 2	19
Kontrol ve hasta grubuna ait ADC ölçüm değerleri	
Tablo 4. 3	20
Gruplara ait toplam ADC ortalamaları	

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk, mani ve depresyon ataklarıyla belirli bir ruhsal bozukluk olup yaşam boyu yaygınlığı ortalama %1'dir. Her iki cinste eşit olarak görülür. Kişiler ve toplumlar için önemli bir sorun olup aynı zamanda ciddi bir mali kayıp nedenidir (1).

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders'da (DSM-IV, 4th Edition) bipolar bozukluklar bipolar I bozukluk, bipolar II bozukluk, siklotimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk olarak sınıflandırılmıştır (2). Bipolar I bozukluk manik ve majör depresif atakların birlikteliğiyle tanımlanmaktadır (3).

Biyolojik ve psikososyal etkenlerin birbiriyle etkileşerek duygudurum bozukluklarına neden oldukları düşünülmektedir (4). Kalıtsal, biyokimyasal, hormonal çalışmaların yanı sıra beyin görüntüleme tekniklerindeki büyük gelişmeler sonucunda mani ve depresyonda beynin ayrı bölgelerinde olabilecek değişikliklerle ilgili araştırmaların sayısı da artmıştır. Beyin görüntüleme tekniklerinin kullanımı ile duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisinin anlaşılması yolunda çok önemli adımlar atılmıştır. Beynin anahtar sayılabilecek bazı noktalarındaki yapısal, işlevsel ve nörokimyasal değişiklikler duygudurumun dengelenmesinde rol oynamaktadır (5).

Bipolar bozukluğun 'beyin kökenli' bir bozukluk olduğuna ilişkin artık hiç kuşku kalmamış olmasına karşın, altta yatan nedenler belirsizliğini korumaktadır (6).

Duygudurumun düzenlenmesinde prefrontal korteks, amigdala-hipokampus kompleksi, talamus, bazal gangliyonlar ve bu bölgeler arasındaki bağlantıları içeren bir nöroanatomik model öne sürülmüştür (7). Hem birincil (herhangi bir beyin hastalığına bağlı olmayan), hem de ikincil (özellikle nöroanatomik bölgelerdeki serebrovasküler olay ya da beyin tümörü gibi lezyonlara bağlı) duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisinde rolü olduğu düşünülen birbiriyle bağlantılı iki beyin devresi vardır: 1) Amigdala, talamusun mediodorsal çekirdeği ve medial ve ventrolateral prefrontal korteksi içeren limbik-talamik-kortikal devre, 2) Striatum, ventral pallidum ve birinci devrenin bazı bölgelerini de içeren limbik-striatal-pallidal-talamik devre (8). Serebellumun da beyin sapı ve limbik yapılarla olan bağlantıları aracılığıyla duygudurumun düzenlenmesine katkıda bulunduğu

düşünülmektedir (6). Kuramsal olarak duygudurumu düzenleyen yapılar arasındaki bağlantının bozulmasının bipolar bozuklukta temel duygudurum belirtilerinden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (9). Beyaz cevher anatomik bağlantının temelini oluşturur. Günümüzde yüksek bilişsel işlevlerin anatomik olarak ayrı, özelleşmiş beyin bölgeleri arasındaki karşılıklı ilişkiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrı anatomik bölgeler arasındaki dengeli iletişimi beyaz cevherde bulunan aksonlar sağlar (10). Beyin görüntüleme çalışmaları bipolar bozuklukta beyinde gri ve beyaz cevherde bazı farklılıklar olduğunu ileri sürmektedir. Bu farklılıklar hacim, kan akımı, metabolizma, aşırı sinyal yoğunluklu alanlar, fraksiyone anizotropi ve ya görünürdeki difüzyon katsayısı gibi çeşitli parametrelerde görülebilir.

Beyin görüntüleme çalışmalarının sonuçlarına göre, beyaz cevherde aşırı sinyal yoğunlaşma alanları bipolar bozukluğu olan hastaların yaklaşık yarısında saptanan en tutarlı bulgudur. Demiyelinizasyon, ödem, astrogliozis, aksonal kayıp, perivasküler alanlarda genişleme gibi etkenler aşırı sinyal yoğunlaşma alanlarından sorumlu tutulmaktadır. Aşırı sinyal yoğunlaşma alanları, genel nüfusta geç yaşlarda, bipolar bozukluğu olan hastalarda ise çocukluk ve ergenlik çağında saptanmaktadır. Ayrıca bu alanların görülmesi tedaviye direnç ve kötü sonlanma ile bağlantılıdır (11, 12). Bu veriler, şu soruyu akla getirmektedir: Gerçekten beyaz cevher hastalıkları bipolar bozukluğun fizyopatolojisinin bir parçası mıdır?

Bilgisayarlı beyin tomografisi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tek fotonlu emisyon tomografisi (Single Photon Emission Computed Tomography-SPECT), pozitron emisyon tomografisi (Positron Emission Tomography-PET), manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), işlevsel MRG (Functional Magnetic Resonance Imaging-fMRI) proton manyetik rezonans spektroskopisi (^1H MRS), difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (Difüzyon Tensör Görüntüleme-DTG ve Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme-DAG) gibi tekniklerle sınırlı sayıda biyolojik belirleyiciye sahip olan psikiyatrinin gerçek anlamda bir beyin bilimi olması yolunda önemli adımlar atılmıştır (5).

Difüzyon manyetik rezonans görüntüleme yeni olmasına karşın, beyin hakkında bilgilerimizi geliştirmede önemli bir etkiye sahiptir. Literatürde şimdiden

akut ve kronik hastalıkların tanısı, gidiş ve sonlanması ve/veya tedavi planına ilişkin olası kullanımını gösteren birçok yayın yer almaktadır (13).

Bipolar bozuklukta hastalar epizotlar arasında büyük oranda eski işlevselliklerine geri dönerler. Beyin görüntüleme çalışmalarında bipolar bozuklukta bazı yapısal anormallikler gösterilmekle beraber epizodlara özgül bir değişken bulunamamıştır. Bu çalışmada bipolar I bozukluğu tanısı konmuş olan ve ötimik dönemde bulunan olgularla sağlıklı kontrol bireylerine, beynin mikro yapısına oldukça duyarlı olan DAG yöntemi uygulanarak, bipolar bozuklukta etiyolojiye katkıda bulunabilecek olası beyaz cevher anormalliklerinin bulunup bulunmadığının araştırılması amaçlandı.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. Tarihçe

Mani ve melankoli deyimlerini ilk olarak Hipokrat kullanmıştır (M.Ö. V. yüzyıl). Orta çağda depresyonu en iyi tanımlayanlardan biri İbn-i Sina olmuş ve ilginç olgu örnekleri vermiştir (4).

E. Bleuler 1930'larda depresif ve manik atakları 'affektif bozukluklar' başlığı altında bir araya toplamıştır. 1970'lerde 'duygulanım bozukluğu' (affective disorder) tanımı kabul görmüştür. İki uçlu-tek uçlu ayrımı International Classification of Mental Disorders'a (ICD-9) resmi olarak girmemiş; DMS-I'de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 'manik depresif reaksiyon, affektif reaksiyonlar' başlığı altında, psikozun dört kategorisinden birisini oluşturmuştur (14). DSM-III sınıflandırmasının 1980'de kullanıma girmesiyle birlikte, 'affektif bozukluklar' terimi kabul edilmiştir. Affektif bozukluklar içinde temel ayırım, bipolar bozukluk ile majör depresyon arasında yapılmış (15) ve bu ayırım ICD-10'da belirginleşmiştir (16).

DSM-III-R'de (1987) ise, 'duygudurum bozuklukları' (mood disorders) terimi kullanılmıştır (17). DSM-IV sınıflandırmasında (1994) bipolar I, bipolar II, siklotimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk olmak üzere dört tip bipolar bozukluk tanımlanmıştır (2).

II.2. Epidemiyoloji

Yaşam boyu bipolar bozukluğa yakalanma riski herhangi bir kişi için %1'dir. Bipolar bozuklukta sıklık oranı erkekler için 9-15/100.000, kadınlar için 4-30/100.000'dir. Epidemiyolojik Alan Çalışması'na (Epidemiologic Catchment Area-ECA) göre kadınlarda bipolar I bozukluk için yaşam boyu yaygınlık oranı %0.8, bipolar II bozukluk için %0.5'dir. Erkeklerde bipolar I bozukluk için yaşam boyu yaygınlık oranı %0.7, bipolar II bozukluk için %0.9 olarak bulunmuştur (4).

II.3. Yaş, Cinsiyet ve Toplumsal Özellikler

İki uçlu bozukluğun başlangıç yaşının düşük olduğu ve ortalama 21 yaş civarında başladığı bildirilmektedir. Edmonton Çalışması'nda mani hastalarının

yarısında başlangıcın 19 yaş civarında olduğu, %95'inin ise 26 yaştan önce başladığı gösterilmiştir. Cinsiyet ve kültürel etkenlerin bipolar bozukluk üzerine etkisi saptanmamıştır (18). Kadın/erkek oranı 1 olmasına karşın, ataklar cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Örneğin, erkeklerde ilk atak daha çok mani şeklinde olup daha sonra da manik ataklar kadınlara oranla daha sık görülmektedir (19).

II.4. Gidiş ve Sonlanma

Bipolar bozukluk döngüsel ve yineleyici bir gidiş gösterir. Atak sayısı arttıkça atak uzunluğunun kısalma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Geç başlangıçlı olgularda atak uzunluğunun kısaldığı gözlenmektedir. Olguların %34-79'unda ilk atağın mani olduğu, ilk atağın erkekte mani, kadında depresyon şeklinde ortaya çıkmasının daha sık olduğu bildirilmektedir. Erkeklerde manik ve depresif atakların yıllar içinde eşit kalma özelliğine karşılık, kadınlarda yıllar geçtikçe depresif atak sayısının baskın olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. (20).

Bipolar bozuklukta nöbetler arasındaki iyilik dönemleri kısa süreli olursa ya da yılda en az dört nöbet oluyorsa, buna hızlı döngülü bipolar bozukluk denilmektedir (4).

Bipolar bozukluğu olan hastaların %40'ının tedavi görmediği ve %15-25'inin intihar girişiminde bulunduğu ileri sürülmektedir. Bipolar bozukluğu olan hastalardaki intihar girişimlerinin ölümle sonuçlanma olasılığı genel popülasyona göre on beş kat fazladır (19).

II.5. Etiyoloji

II.5.1. Biyokimyasal etkenler: Bipolar bozuklukta doğuştan gelen bir metabolik bozukluk saptanmamıştır. Bipolar bozuklukta en iyi bilinen mekanizmalar yaklaşık 30 yıl önce ortaya atılmış olan biyojenik amin varsayımdır (5).

II.5.2. Nörotransmitterler ve nöromodülatörler:

Norepinefrin (NE): Beyin sapında lokus seruleus adı verilen küçük bir bölgede yoğun olarak bulunur. Sağlıklı kontrollere göre manik hastaların BOS 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG) ve idrar NE ve vanililmandelik asit (VMA) düzeyleri daha yüksek bulunmuş olup bunun noradrenerjik etkinliğin artmış olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. (5,19).

Dopamin (DA) ve serotonin (5-HT): Dopaminin manideki rolü olasılıkla diğer katekolaminlere ve indolaminlere göre daha azdır. MSS'nde serotoninin modülatör rolü vardır. Bu etkisi daha çok NE ve DA üzerindedir. NE ve DA dengesinin bozulması manik ya da depresif bir klinik tabloya neden olabilir (5).

Asetilkolin (Ach): MSS'nde yoğun olarak ön beyin bazalinde magnoselüler çekirdeklerde depolanmıştır. Ach artışı depresyona neden olur. Lityumun muskarinik reseptörler üzerinde dengeleyici etkisi vardır (5).

Diğer nörokimyasal etkenler: Aminoasit nörotransmitterler (özellikle γ -amino bütirik asit) ve nöroaktif peptidlerin (özellikle vazopressin ve endojen opiatlar) üzerinde çalışılmıştır (3).

II.5.3. Hormonlar: Bipolar bozuklukta bazal tiroid hormon düzeyinde herhangi bir özgül anormallik gösterilmemiş olmakla birlikte, genelde bipolar bozukluğu olan hastalarda ve özellikle hızlı döngülülerde değişen düzeylerde tiroid işlev bozukluğuna ilişkin kanıtlardan söz edilmektedir (3,5,19).

II.5.4. Nöron ve nöron-içi sinyal ileti sistemleri

G proteinleri: Guanin nükleotid bağlayıcı proteinler (G), hücre zarında bilginin değiştirilmesini sağlayan proteinlerdir (3,5,19). Bipolar bozukluğu olan hastalarla yapılan postmortem beyin inceleme çalışmalarında Gs sayısının, psikiyatrik bozukluğu olmayan aynı yaştaki ölümlerin beyinlerindekiyle göre arttığı saptanmıştır.

Fosfatidil inositol (PI): Fosfatidil inositol yolağında lityum inositol fosfatazı ketler ve bu sayede PIP 2 (Fosfatidil inositol 4,5 bifosfat) oluşumu için gerekli olan inositolün ortamdaki yoğunluğunu azaltır. Bu azalmanın fizyolojik durumda mı, yoksa nöronal aktivitenin uyarılmış olduğu durumda mı ortaya çıktığı henüz açık değildir. (3,5,19).

Kalsiyum: Kalsiyum üzerinde az sayıda çalışma yapılmış olmasına karşın, inositol trifosfatın (IP3) hücre içi kalsiyum depolarını boşaltması, fosfoinositol kalsiyum bağlantısındaki düzensizliğin bipolar bozukluk fizyopatolojisiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (5).

İkincil haberciler (second messengers): Bipolar bozukluk, uzunlamasına giden bir rahatsızlık olduğu için, yinelemeler ve ataklarla seyreder ve tutuşma (kindling) gibi nörobiyolojik bazı fenomenlerin etiolojide güçlü bir açıklayıcı model

oluşturması beklenebilir. Bu karmaşık sistem, çevresel stres etkenlerinin belli bir hastalığa genetik yatkınlığı bulunan kişilerde, nasıl çok uzun zaman dilimlerinde hastalığın ortaya çıkmasına neden olabileceğini açıklayabilmektedir (21).

II.5.5. Kalıtsal etkenler: Aile, ikiz ve evlatlık çalışmaları kalıtsal etiolojinin önemiyle ilgili güçlü kanıtlar vermiştir. Yapılan çalışmalarda bipolar bozuklukla ilişkili bazı kromozomal hassasiyet bölgeleri ve aday genlerle ilişkinin kanıtları bulunmuş ancak hiçbiri kesin olarak ilişkilendirilememiştir (1). Bipolar bozukluk birden çok geni ilgilendiren (*polimorfik-poligenik*) ve birçok işlevsel etkenin (*multifaktöriyel*) rol oynadığı bir kalıtsal geçiş göstermektedir (4,19).

II.5.6. İmmünolojik etkenler: MSS ile bağışıklık sistemi ve endokrin sistem arasında yakın etkileşimler vardır. Bağışıklık sistemi tarafından üretilen interlökin-1 gibi maddeler aynı zamanda nörotransmitter benzeri roller de üstlenir (19). Manik hastalarda mitojenik aktivitede belirgin azalma saptanmıştır (5).

II.5.7. Gelişimsel bozukluk varsayımı: Erken başlangıçlı bipolar bozukluğu olan hastalarda, etiolojide nöronal gelişimsel bozukluğu düşündürecek bazı ipuçları vardır (22). Duygudurum bozukluğu olanların ailelerinde doğum komplikasyonu olasılığı daha yüksektir (23). Silik nörolojik işaretler de yerleşmiş, kesin, açık ve özgül bir nörolojik lezyonu işaret etmeyen; fakat bütün olarak ele alındığında organik bir etiopatogeneze işaret eden bulgulardır (5).

II.5.8. Psikodinamik etkenler: Duygudurum bozukluklarına ilişkin psikodinamik kuramlar genelde depresyonu açıklamaya yöneliktir. Mani ise, altta yatan depresyona karşı bir savunma olarak kabul edilir (3, 19).

II.5.9. Tıbbi etkenler: Hipertiroidizm, tirotoksikoz, Cushing gibi endokrinolojik hastalıklar; Huntington hastalığı, multiple skleroz, diensefalon ve üçüncü ventrikül tümörleri, kompleks parsiyel epileptik nöbetler, demans, Pick hastalığı, posttravmatik ensefalopati gibi nörolojik hastalıklar; sağ hemisferde daha fazla olmak üzere beyin hasarına neden olan kafa travmaları, sistemik lupus eritematozus, sifiliz, hemodiyaliz, hiperbarik oda uygulaması, Q ateşi, Klinefelter sendromu, Klein-Levin sendromu, karsinoid tümörler gibi bazı organik hastalıklar; antidepresanlar, steroidler, amfetamin, baklofen, simetidin, siklobenzapirin, izoniazid, metoklopramid, metrizamid, prokainamid, triazolam, alprazolam,

bromokriptin, levodopa, fensiklidin, gibi ilaçlar mani tablosuna yol açabilmektedir (3,19).

II.5.10. Diğer varsayımlar: Büyüme hormonu, somatostatin, prolaktin gibi hormonlar, uyku anormallikleri, beden saati (*sirkadiyen ritm*) düzensizlikleri, c-AMP anormallikleri, akut faz proteinlerinin olası rolleri gibi birçok varsayım üzerinde çalışmalar sürmektedir (3,19).

II.6. Klinik Özellikler

Bipolar bozukluk farklı durumlar arasında dönüşümle belirli, iki ucu olan bir bozukluktur. Mani ve depresyon atakları ile giden ve çeşitli bilişsel ve davranışsal belirtiler içeren heterojen kronik bozukluklar grubunda yer alır (24).

(1) Bipolar I bozukluk: Bu bozukluğun ana özelliği, bir ya da daha çok manik ya da karışık (mikst) tip atak geçirmiş olmaktır. Majör depresif ataklar bulunmasa bile ileride geçirilecekleri varsayılmaktadır.

(2) Bipolar II bozukluk: En az bir majör depresif atakla, en az bir hipomanik atağın varlığı gereklidir; ancak manik ya da karışık tip bir atak bulunmamalıdır.

(3) Siklotimik bozukluk: Temel özelliği manik ve majör depresif atak ölçütlerine ulaşmayan hipomanik ve depresif belirtilerin kronik bir şekilde dalgalanarak gitmesidir. Bozukluğun en az 2 yıl sürmesi ve 2 aydan daha uzun süren bir iyilik döneminin bulunmaması gerekmektedir.

(4) Başka bir yerde sınıflandırılmayan bipolar bozukluk: Yukarıdaki özgül tiplere uymayan bipolar bozukluklar bu başlık altında toplanmaktadır (20).

II.7. Bipolar Bozukluğu Olan Olgularda Beyin Görüntüleme Bulguları

II.7.1. Bilgisayarlı tomografi: Bazı çalışmalarda özellikle bipolar I bozukluğu olan erkek hastalarda ventriküllerde genişleme saptanmış olmasına karşın, bu bulgunun etiyolojik bir anlam taşıyıp taşımadığı bilinmemektedir (3,20).

II.7.2. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG): Şimdiye kadar yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında bipolar bozuklukta subgenual prefrontal korteks yoğunluğunda azalma (25), prefrontal gri cevherde ve toplam kortikal gri cevher hacminde azalma (26,27), amigdala hacminde artma ve serebellar hacimde azalma (28,29) gibi sonuçlar elde edilmiştir. Her ne kadar çalışmalar uyumlu sonuçlar

bildirmemiş olsa da, özellikle erkekler olmak üzere bipolar I bozukluğu olan hastalar genişlemiş serebral ventriküllere sahiptir; ventriküler genişleme bipolar I bozukluğu olan hastalara göre majör depresif bozukluğu olan hastalarda daha seyrek (3).

II.7.3. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT): Benabarre ve ark. (30), bipolar bozukluğu olan hastalarda beyin kan akımı ile nörofizyolojik işlevler arasındaki bağlantının saptanması amacıyla SPECT kullanarak yaptıkları çalışmada yürütücü (*executive*) işlevlerle striatal, frontal, temporal, serebellar, pariyetal ve singulat beyin kan akımı (BKA); bellek ile striatal, frontal, temporal ve pariyetal BKA; dikkat ile ilişkili ödevlerle striatal, temporo-medial ve pariyetal BKA; sözel öğrenme ve frontal, posterior temporal, singulat ve oksipital BKA; psikomotor bozukluklarla anterior temporal BKA arasında belirgin bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, bipolar bozukluğu olan hastalarda limbik sistem, serebellum ve fronto-subkortikal yapılardaki işlevsel bozuklukları göstermişlerdir.

II.7.4. Pozitron emisyon tomografisi (PET): PET, beyin glikoz metabolizması yoluyla, beyin kan akımının, reseptör ya da nörotransmitterlerin beyinde dağılımını ölçmek için kullanılmaktadır (31). PET ile bipolar bozukluğun depresif ve karışık dönemlerindeki hasta gruplarında kontrol grubuna göre supratentoryel beyin glikoz metabolizma hızı daha düşük bulunmuştur. Bipolar depresif hastalar, ötimik veya manik duruma geçince glikoz metabolizma hızlarının arttığı saptanmış; sol kaudat nukleus başının glikoz metabolizma hızı tek uçlu depresif hastalarda, bipolar depresif hastalara ve normal kontrollere göre önemli oranda düşük bulunmuştur. (32).

Drevets ve ark. (25) PET ile ailesel bipolar bozukluğu olan ve tedavi edilmemiş depresif hastaların prefrontal korteks ventralinde ve korpus kallozunda kan akımı ve metabolizma azalması saptamışlardır.

II.7.5. Proton manyetik rezonans spektroskopisi (¹H MRS)

¹H MRS, MRG gibi atom çekirdeğinin manyetik rezonans özelliği temeline dayanır, beyindeki lokalize bir bölgenin biyokimyasal kompozisyonunu yansıtan “frekans-sinyal şiddeti” spektrumu şeklinde bilgi verir (6).

¹H MRS ile çalışılan nörokimyasalların çoğu ya özellikle güçlü bir manyetik rezonans sinyaline (örn. N-asetilspartat [NAA], kolin-içeren bileşikler [Cho],

Kreatin/Kreatin fosfat [Cr/CrP], taurin ve myo-inositol), ya da özgül bir kimyasal işleve (örn., glutamat, glutamin, γ -aminobutirikasit [GABA], laktat, glutatyon) sahiptir (6).

İki uçlu bozukluğu olan hastalarda bazal gangliyonlar ve singulat kortekste kolin/kreatin (Cho/Cr) düzeyinde artış, dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) ve hipokampusta NAA düzeyinde azalma, frontal lobda ötimik dönemde düşük fosfomonoester (PME) düzeyleri, mani ve depresif dönemde ise artmış PME düzeyleri bildirilmiştir (33). Bu bulgular bipolar bozukluğun fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülen fronto-limbik-subkortikal devrelerde yer alan anahtar beyin bölgelerinde nörokimyasal değişiklikler ve DLPFK, singulat korteks, hipokampus ve bazal gangliyonlarda hücre zarı fosfolipid metabolizması, hücre enerji metabolizması ve miyelin yapımı/sürdürümünde anormallikler olduğunu düşündürmektedir (6).

II.7.6. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG): Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile beyindeki serbest su protonlarının uygulanan difüzyon gradyeni boyunca yaptığı hareket ölçülür. Bu hareket daha makroskobik düzeyde olduğundan ‘görünür difüzyon’ olarak da tanımlanır ve bir katsayı (ADC: apparent diffusion coefficient - görünürdeki difüzyon katsayısı) ile ölçülebilir. Serbest su molekülleri beyin dokusunda 50-100 ms’ lik tipik difüzyon süresince yaklaşık 5-15 mm serbest difüzyona uğrarlar. Alınan yol, zamanın karesi ile doğru orantılıdır (34).

Difüzyon ventriküllerde hızlı, gri cevherde yavaş, beyaz cevherde ise daha da yavaştır. Ventriküllerde difüzyon her yöne serbest iken beyaz cevherde sağlam miyelinli aksonlar ve diğer hücresel yapılar difüzyona engel olur (35).

Moleküllerin üç boyutlu ortamda yaptıkları sıcaklığa bağlı serbest harekete “*Brownian hareket*” denir. Oluşan bu hareket molekülün boyutuna, ortamın sıcaklığı ve yoğunluğuna bağlıdır. Doku içindeki farklı göze ve yapıların, farklı dizilim, zar geçirgenliği, homojenite, mikro yapı ve mikro dinamiklere sahip olması bu anizotropinin temel kaynağı olmakla birlikte tam bir açıklaması henüz yoktur. Difüzyon ağırlıklı görüntülerdeki artmış sinyal şiddeti çoğunlukla su moleküllerinin hareketlerindeki kısıtlanmadan kaynaklanmaktadır (34,36,37).

Manyetik rezonans görüntüleme ile dokular T1 ve T2 sinyal özelliklerine dayanarak birbirinden ayırt edilmektedir. Ancak bazı durumlarda T1 ve T2 özellikleri, anormal dokuları ayırmada yetersiz kalır. Difüzyon manyetik rezonans

görüntüleme, T1 ve T2 dışındaki mekanizmalar kullanılarak dokuların mikroskopik düzeyde incelendiği bir yöntemdir (38).

Difüzyon: Moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak rasgele hareketlerine *difüzyon* denir. Difüzyon, kısıtlanmadığı sürece her yöne olur. Bir manyetik gradyen uygulandığında moleküler difüzyon spin eko sinyal amplitüdünde azalmaya yol açar. Ancak difüzyonun bu etkisi standart spin eko görüntülerde fark edilmeyecek kadar küçüktür. Difüzyon etkisini ölçebilmek için herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradyenler kullanılır (34,38).

İzotropik difüzyon: Mikro yapıları rasgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketine düzenli engeller göstermeyen dokularda difüzyon her yöne eşit olur. Gri cevherde difüzyon izotropiktir (35,36,38)

Anizotropik difüzyon: Mikro yapıları belli bir düzenle yerleşmiş olan dokularda difüzyon bir yönde diğer yönlere göre daha fazla olabilir; buna kısıtlanmış (*anizotropik*) difüzyon denir. Örneğin, miyelinli beyaz cevher lifleri boyunca difüzyon hızlıdır; ancak liflere dik doğrultuda su moleküllerinin hareketi engelleneceğinden difüzyon yavaştır (38).



Şekil 2. 1 İzotropik ve anizotropik difüzyon

Difüzyon katsayısı: Difüzyon katsayısı moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Difüzyon katsayısını etkileyen etkenler arasında hücre içi organeller, makromoleküller, membranlar; viskozite ve sıcaklık gibi ortamın fiziksel-kimyasal özellikleri; hücre tipleri, liflerin şekli, sıklığı, miyelinizasyon derecesi sayılabilir.

ADC (Apparent Diffusion Coefficient): Görünüşteki difüzyon katsayısıdır. Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine görünüşteki difüzyon katsayısı (ADC) terimi kullanılır; çünkü in-vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı in-vitro ortamdan farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, beyin omurilik sıvısı (BOS)

akımı ve kardiyak atım gibi faktörlere bağlıdır (35,38).

II.8. Psikiyatrik Bozukluklarda Difüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

II.8.1. Şizofreni:

Araştırmacılara göre difüzyon-ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DAG), beyaz cevherin görüntülenmesinde ilerleme sağlayan hassas bir yöntemdir. Hücresel düzeyde olgunlaşma sürecini yansıtabilir. Beyaz cevherde miyelin tabaka ve aksonal yapının uzamsal yerleşimi hakkında bilgi sağlar (39). Örneğin, yakın zamanda Brambilla ve ark. (40), DAG ile şizofrenik hastaların korpus kallozumunu sağlıklı kontrol gurubuyla karşılaştırmışlar, şizofreni grubunda korpus kallozumun bütün bölgelerinde ADC değerlerini belirgin derecede yüksek bulmuşlar ve bu sonucu iki hemisfer arasındaki bağlantıda bozukluk olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Bu çalışmadaki bir başka sonuç ise, özellikle anterior kallozal alanlarda ölçülen yüksek ADC değerleri ile şizofreninin pozitif belirtileri arasında olumlu bir ilişki gözlenmesidir.

Erkek şizofreni hastalarında sağ frontal beyaz cevherde anizotropi azalması motor dürtüsellik ve saldırganlık ile ilişkili bulunmuştur (41). Alt frontal beyaz cevherde geçişim farklılığı ve şizofreninin negatif belirtileri arasındaki ilişki araştırılmış ve bu bölgelerde anizotropinin negatif belirtilerle ters orantılı olduğu bulunmuştur (42). Bir çalışmada erken başlangıçlı şizofrenisi olan ergenlerde her iki hemisferde frontal ve sağ hemisferde ise oksipital beyaz cevherde anizotropide belirgin azalma saptanmıştır. Bu azalma zeka düzeyi, bozukluğun başlangıç yaşı, hastalık öncesi uyum ve klinik ölçeklerle ilişkisiz bulunurken, şizofreni hastası ergenlerde beyin beyaz cevher bütünlüğünün bozulduğunu düşündürmüştür (43).

Wolkin ve ark. (42) alt frontal beyaz cevherde geçişim farklılığı ve şizofreninin negatif belirtilerinin ilişkisini araştırmış ve bu bölgede anizotropinin negatif belirtiler ile ters orantılı olduğunu bulmuştur. Bu sonuç, orbitofrontal bölgede beyaz cevherin bütünlüğünün bozulmasının şizofrenide negatif belirti şiddeti ile ilişkili olabileceği biçiminde yorumlanmıştır.

II.8.2. Depresyon ve difüzyon MR görüntüleme bulguları: Alexopoulos ve arkadaşları (44), DTG kullanarak 13 majör depresyonlu hastayı incelemiş ve frontal

bölgede azalmış fraksiyonel anizotropisi (FA) olan hastaların artmış frontal FA'si olan hastalara göre antidepresan tedaviye daha az yanıt verdiğini bildirmişlerdir.

Taylor ve ark. (45) yaşlı depresif hastalarda aynı yaştaki kontrol gurubuna göre aşırı sinyal yoğunluklu olmayan alanlara (*non-hyperintense normal appearing white matter, NAWM*) oranla aşırı sinyal yoğunluklu alanlarda (*white matter hyperintensities, WMHs*) yükselmiş ADC değerleri ve düşük anizotropi bulduklarını bildirmişlerdir.

II.8.3. Bipolar bozuklukta Difüzyon MR görüntüleme: Bu konuda yayınlanmış sınırlı sayıda çalışma vardır. Adler ve ark. (46) prefrontal beyaz cevherin bipolar bozukluğun fizyopatolojisinde önemli bir yeri olduğu gerçeğinden yola çıkarak dokuz bipolar bozukluğu olan hasta ile dokuz sağlıklı bireyi DTG ve DAG kullanarak incelemişler; bipolar bozukluğu olan hastalarda prefrontal beyaz cevherde bir bütünlük kaybı olduğunu göstermişler ve bunun prefrontal kortikal patolojiye katkıda bulunabileceği sonucuna varmışlardır. Prefrontal alanların diğer subkortikal ve kortikal yapılarla olan bağlantı ağlarındaki hasar, bipolar bozuklukta prefrontal aktivasyon değişikliklerine ve bilişsel bozulmalara yol açıyor olabileceği düşünülmektedir. Yine bu çalışmada prefrontal beyaz cevherde difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile ADC ölçümleri yapılmış fakat sağlıklı kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Haznedar ve ark.'nın (9) bipolar spektrum bozukluğu olan 40 hasta (bipolar I=17, bipolar II=7, siklotimi=16) ile 36 sağlıklı bireyi MRG ve DTG kullanarak karşılaştırdıkları bir çalışmada, bipolar spektrum bozukluğu olan hastaların sağlıklı kontrollere göre frontal kortekslerinin hem gri, hem de beyaz cevher yönünden düşük hacme sahip olduklarını, striatum, talamus ve frontal beyaz cevher komşuluğundaki internal kapsül anizotropisinde değişiklikler gösterdiklerini bulmuşlardır. Aynı çalışmada frontal beyaz cevher, talamus ve striatuma bitişik internal kapsül anizotropilerinde farklılık olduğu bildirilmiştir.

III. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada bipolar I bozukluk tanısı konan 30 ötimik hasta ile sağlıklı ve gönüllü 30 bireye DAG uygulandı.

III.1. Hasta ve Kontrol Grubu

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne Ağustos 2005- Nisan 2006 tarihleri arasında ardışık olarak başvuran, DSM-IV tanı ölçütlerine göre bipolar I bozukluk tanısı konan ve bu tanının DSM-IV Eksen I Bozukluklar için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Çizelgesi (47) (SCID: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders) uygulanarak doğrulandığı, yaşları 19-43 arasında değişen ve ortalama yaşları 31.26 ± 8.34 olan 12 kadın ve 18 erkek olmak üzere toplam 30 kişi çalışmaya alındı. Bu çalışmaya alınan hastalar en az iki yıl süre ile polikliniğimizde takip ve tedavi ediliyorlardı. Young Mani Değerlendirme Ölçeği (48) toplam puanı en az dört hafta süreyle ≤ 5 ve Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (49) toplam puanı ≤ 7 olan hastalar ötimik olarak kabul edildi. Olgular aynı zamanda DAG çekiminden sonraki 1 ay boyunca ötimik kalıp kalmadıklarının gözlenmesi için takip edildi. Sağlıklı kontrol grubu, hastalarla yaş, cinsiyet ve eğitim durumu yönlerinden eşleştirilen, 22-42 yaşları arasında değişen ve ortalama yaşları 31.96 ± 6.17 olan 14 kadın ve 16 erkek olmak üzere 30 gönüllü bireyden oluşturuldu.

Bu çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Tüm bireylere çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı onayları alındı.

Çalışmaya alınma ölçütleri:

1. 18-45 yaşları arasında olmak,
2. Şimdi veya geçmişte alkol ya da başka madde kullanımı, kötüye kullanımı veya bağımlılığı öyküsünün olmaması,
3. Zeka katsayısının 70'ten yüksek olması,
4. Sağ elin kullanılıyor olması,
5. Herhangi bir majör tıbbi ya da nörolojik hastalık bulunmaması,
6. İki uçlu bozukluk dışında herhangi bir DSM-IV I. eksen veya II. eksen bozukluğu tanısının olmaması
7. Kadın hastalarda gebelik testinin negatif olması

III.2. Klinik Değerlendirmeler

Hasta ve kontrol grubundaki bireylere sosyodemografik bilgi formu verildi. Bipolar I bozukluk tanısı konan hasta grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda herhangi bir psikiyatrik bozukluk olup olmadığının saptanması için yapılandırılmış görüşme çizelgeleri SCID I ve II (47,50) uygulandı.

Hasta ve kontrol grubuna çekim öncesinde Young Mani Değerlendirme Ölçeği (48) ve Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (49) uygulandı. Hastaların çekimden sonra da ötimik kalıp kalmadıkları yine bu ölçeklerle değerlendirildi. Çekimden iki hafta sonraki kontrolde bir hastada manik atak geliştiği saptandığı için çalışma dışı bırakıldı.

Hasta grubundaki 8 bireyin birinci derece akrabalarında duygudurum bozukluğu öyküsü vardı. Bipolar bozukluğu olan hastaların ortalama hastalık süresi 9.5 ± 5.64 yıl ve ortalama atak sayısı 4.06 ± 2.11 idi.

Hasta ve kontrol grubunu oluştururken bireylerden ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayene yapıldı. Rutin tetkikler çerçevesinde tam kan sayımı, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek işlev testleri, serum elektrolit düzeyleri, sedimantasyon, tam idrar tetkiki çalışıldı; PA akciğer grafisi ve elektrokardiyografi çekirildi. Patolojik bulguların saptandığı bireyler çalışmaya alınmadı.

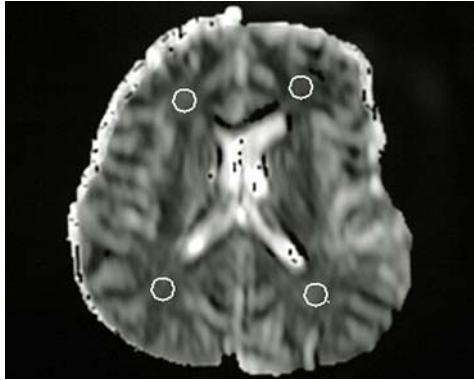
Kontrol grubu, hasta grubuyla yaş cinsiyet ve eğitim durumu ve sigara kullanma sıklığı açısından eşleştirildi (Tablo 1). Kafa travması, alkol veya başka bir madde kullanımı öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta grubundaki 18 birey çalışma sırasında duygudurum düzenleyici ilaç alıyordu. Ortalama dozlar, lityum kullanan on bir hasta için 1000 mg/gün, karbamazepin kullanan üç hasta için 1000 mg/gün, valproik asit kullanan dört hasta için 1125 mg/gün'dü.

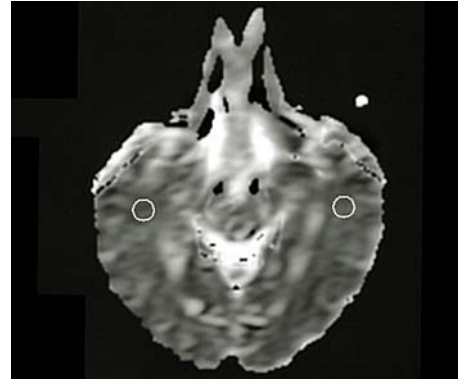
III. 3. Görüntülerin Elde Edilmesi:

Manyetik rezonans görüntüleme 1.5 Tesla alan gücüne ve süper iletken magnete sahip (Excel art, Toshiba, Japonya) cihaz ile yapıldı. Hasta spin pozisyonunda yatırıldı. Standart kafa sarmalı yerleştirildikten sonra aksiyel, sagittal ve koronal planda pilot görüntüler alındı. Daha sonra pilot görüntüler üzerinden T2 ağırlıklı fast spin eko (FSE) aksiyel görüntüler (TR:5000, TE: 94, FA: 90/160, NAQ: 2, Kesit

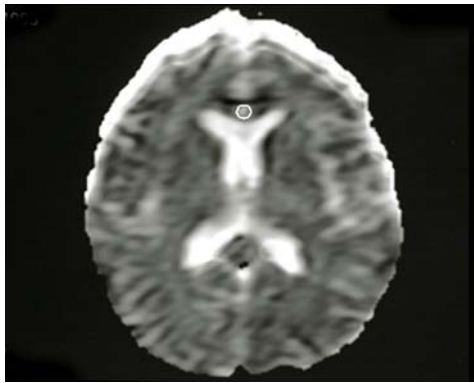
kalınlığı: 5mm) ve difüzyon ağırlıklı görüntüler (DAG) spin eko, eko-planar görüntüleme (SE EPI) ile b değerleri 0 ve 1000 sec/mm², TR/TE, 5000/130; sapma açısı 90/180; FOV 27x32 cm; matriks boyutu 128x128 mm, kesit kalınlığı 6 mm ve "interslice gap" 2.5 mm olmak üzere 30 saniyede 16-20 aksiyel kesit kullanılarak elde edildi. T2 ağırlıklı kesitlerde normal bulgulara sahip bireyler çalışmaya dahil edildi. MRG sisteminde var olan ve görüntü üzerinde işlem yapmayı sağlayan programlar ile görünürdeki difüzyon katsayısı (ADC) haritaları otomatik olarak elde edildi. Bu ADC haritalarının üzerinden her bir hasta için aynı alan (10mm²) ve her bir hemisfer için simetrik alan seçimine dikkat edilerek ölçümler yapıldı. Örnekleme alanı seçilirken frontal ve oksipital hemisferin beraber izlendiği ve her hemisferde beyaz cevherin en geniş olduğu alandan ölçüm yapıldı. Temporal loblarda da beyaz cevherin en geniş olduğu alanlar seçildi. Ölçüm alanına gri cevherin girmemesine dikkat edildi. MR cihazının tek incelemede sınırlı bölgeye DAG yapılmasına olanak vermesi nedeniyle pariyetal loblar inceleme alanı dışında bırakıldı. Korpus kallozumda ise genu bölgesinden 0,40mm² örnekleme alanından ölçüm yapıldı.



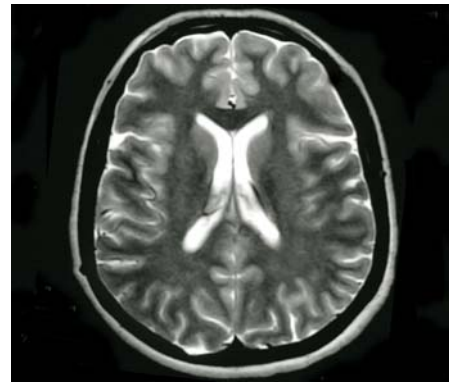
a



b



c



d

Şekil 3. 1: Aksiyel kesitlerde manyetik rezonans görüntülemeye ölçüm bölgeleri: Difüzyon ağırlıklı kesitlerde her iki frontal ve oksipital lob (a), temporal lob (b), korpus kallozum beyaz cevherinden (c) ve T2 ağırlıklı kesitte (d) belirlenen ölçüm bölgeleri.

III.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri SPSS (Ver.12) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve Khi-kare testi kullanıldı. Elde edilen veriler tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma, denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtildi. Yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.

IV. SONUÇLAR

Çalışmaya alınan kontrol ve hasta grubundaki bireylerin yaş ortalamaları sırasıyla 31.96 ± 6.17 ve 31.26 ± 8.34 yıl idi. Yaş yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($t=0.36$, $p=0.713$).

Kontrol grubundaki 30 bireyin 14'ü (%46.7) kadın, 16'sı (%53.3) erkek; hasta grubundaki bireylerin 12'si (%40) kadın, 18'i (%60) erkekti. Cinsiyet yönünden gruplar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($\chi^2=0.27$, $p=0.602$).

Hasta grubundaki bireylerin minimum-maksimum hastalık süresi 2-21 yıl olup ortalama hastalık süresi 9.63 ± 5.64 olarak bulundu. Hasta grubunda minimum-maksimum atak sayısı 1-10 olup ortalama atak sayısı 4.06 ± 2.11 idi.

Kontrol grubundaki 30 bireyin 21'i (%70.0) ilköğretim mezunu, 7'si (%23.3) lise mezunu ve 2'si (%6.7) yüksekokul mezunu idi. Hasta grubundaki bireylerin 18'i (%60) ilköğretim mezunu, 9'u (%30.0) lise mezunu ve 3'ü (%10.0) yüksekokul mezunu idi. Hasta ve kontrol grubu arasında eğitim düzeyi açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($\chi^2=4.45$, $p=0.217$).

Hasta ve kontrol grubuna ait sosyodemografik ve klinik bilgiler Tablo 4. 1'de verilmiştir.

Her iki gruba ait ölçüm değerleri karşılaştırıldığında sağ frontal bölge yönünden gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunurken ($p>0.05$) diğer parametreler yönünden gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Cinsiyet açısından kontrol ve hasta gruplarındaki kadın ve erkeklerin ADC değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Hasta grubundaki kadınlarla kontrol grubundaki kadınlar karşılaştırıldığında sol temporal bölge ($p=0.035$), sağ oksipital bölge ($p=0.037$) ve sol oksipital bölge ($p=0.014$) yönünden

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubuna ait sosyodemografik ve klinik bilgiler

Özellikler	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	t	χ^2	p
Yaş (Ort.±SD)	31.26 ± 8.34	31.96 ± 6.17	0.36		>0.05
<i>Cinsiyet</i>				0.27	>0.05
Kadın	12 (% 40)	14 (% 46.7)			
Erkek	18 (% 60)	16 (% 53.3)			
<i>Eğitim düzeyi</i>				4.45	>0.05
İlköğretim mezunu	18 (% 60)	21 (% 70)			
Lise mezunu	9 (% 30)	7 (% 23.3)			
Yüksekokul mezunu	3 (% 10)	2 (% 6.7)			
Hastalık süresi (yıl)	9.63 ± 5.64				
Atak sayısı	4.06 ± 2.11				

Tablo 4.2. Kontrol ve hasta grubuna ait ADC değerleri

Ölçüm Bölgeleri	Kontrol Grubu Ort.±SD	Hasta Grubu Ort.±SD	t	p
Sağ frontal	(772.16±75.99)x10 ⁻³	(743.43±92.82)x10 ⁻³	1.31	0.195
Sol frontal	(781.73±64.69) x10 ⁻³	(729.03±91.51)x10 ⁻³	2.85	0.006
Sağ temporal	(786.10±96.12)x10 ⁻³	(847.96±54.05)x10 ⁻³	3.07	0.003
Sol temporal	(775.20±95.52)x10 ⁻³	(821.03±49.10)x10 ⁻³	2.33	0.024
Sağ oksipital	(789.93±116.97)x10 ⁻³	(861.90±74.15)x10 ⁻³	2.85	0.006
Sol oksipital	(781.06±83.94)x10 ⁻³	(842.66±58.54)x10 ⁻³	3.29	0.002
Korpus kallozum	(827.10±87.96)x10 ⁻³	(774.10±95.27)x10 ⁻³	2.24	0.029

farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup bu bölgelerde hasta grubunun ADC ortalamaları kontrol grubuna göre daha yüksekti. Hasta grubundaki erkeklerle kontrol grubundaki erkekler karşılaştırıldığında ise sol frontal bölge ($p=0.40$), sağ temporal bölge ($p=0.001$), sol temporal bölge ($p=0.007$), sağ oksipital bölge ($p=0.001$) ve sol oksipital bölgeler ($p=0.001$) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bölgelerde de hasta grubunun ADC ortalamaları kontrol grubundan daha yüksekti.

Hasta ve kontrol gruplarında sigara içen ve içmeyen bireylerin ADC değerleri grup içinde karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Hastalık süresi ile sağ frontal ($r=-0.4$), sağ temporal ($r=-0.04$), sağ oksipital ($r=-0.15$) ve sol oksipital ($r=-0.24$) bölgelerin ADC değerleri arasında negatif yönlü ilişki bulunmuşsa da bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastalık süresi ile sol frontal ($r=0.08$), sol temporal bölge ($r=0.03$) ve korpus kallozum ($r=0.12$) ADC değerleri arasında pozitif yönlü ilişki bulundu, fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yaş ile sağ frontal ($r=-0.01$), sağ temporal ($r=-0.07$), sağ oksipital ($r=-0.33$), sol oksipital ($r=-0.32$), sol frontal ($r=0.12$), sol temporal ($r=0.12$) bölgeler ve korpus kallozum ($r=0.06$) arasında negatif yönlü ilişki vardı ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Gruplar arasında ADC değerleri karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuş olup hasta bireylerin ADC değerleri daha yüksekti.

Tablo 4.3. Grupların toplam ADC ortalamaları

Gruplar	ADC (Ort. \pm SD)x 10 ⁻³ mm ² /s
Kontrol grubu	778.89 \pm 89.67
Hasta grubu	856.53 \pm 88.31

$$t= 3.18, p= 0.002$$

V. TARTIŞMA

Bu çalışmada bipolar bozukluğu olan hastalarda difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme yöntemi uygulanarak bipolar bozukluğun fizyopatolojisine katkıda bulunabilecek olası beyaz cevher anormalliklerinin bulunup bulunmadığı araştırıldı. Bizim varsayımımız ötimik dönemdeki bipolar bozukluk olgularında sağlıklı kontrollere göre beyaz cevher ADC düzeyleri açısından farklılık olabileceği şeklindeydi. Çalışmamız bilebildiğimiz kadarıyla sadece ötimik dönemdeki bipolar bozukluğu olan olgulara odaklanan ilk DAG çalışmasıdır.

Bipolar bozukluğun fizyopatolojisini aydınlatmak için çok sayıda beyin görüntüleme çalışması yapıldıysa da, bunların sonuçları tutarlı değildir ve henüz fizyopatolojiyle doğrudan bir ilişki kurmaktan uzaktır. Bu çalışmalarda bipolar bozukluğu olan hastalar kortikal ve subkortikal yapıların yanı sıra ventrikül ve serebellumu içerecek şekilde hacimsel, nörokimyasal, metabolik, kan akımı değişiklikleri ya da beyaz cevher patolojileri açılarından incelenmiş ve ilgi çekici sonuçlara varılmıştır. Çalışmalar, insanlarda bilişsel, duygusal ve sosyal davranışın kontrolünü sağladığına inanılan prefrontal-striatal-talamik ağ ve bu yapılarla yakından ilişkili olan amigdala ve serebellum gibi yapılara odaklanmıştır. Bu çalışmalarda bipolar bozukluğu olan hastalarda striatum (51,52), kaudat çekirdek (51-53), putamen (54) ve talamus (55,56) hacimlerinde artış gözlenmişse de, birçok çalışmada bu bulgular tekrarlanamamıştır (57-59). Hipokampus ve amigdala ile ilgili hacimsel çalışmalarda yine farklı sonuçlar bildirilmişse de, yaygın kanı bipolar bozukluğu olan hastalarda hipokampus hacimlerinin normal, amigdala hacimlerinin ise artmış olabileceği şeklindedir (60). Lateral ventriküller ile ilgili çalışmalara bakıldığında çok sayıda atak geçirenlerin daha geniş yan ventriküllere sahip oldukları dikkati çekmektedir. Bu genişlemenin gri cevher veya periventriküler yapılardaki hacimsel değişikliklerden çok, beyaz cevherdeki azalmaya ikincil olarak geliştiği sonucuna varılmıştır (53,61,62). İkiz çalışmalarında bipolar bozukluğu olan hastalarda ve etkilenmeyen kardeşlerinde beyaz cevherde, özellikle sol hemisferde hacim azalmasının gözlemlendiği bildirilmektedir (52,63).

Çalışmamızın ana bulgusu, bipolar bozukluğu olan ötimik olgularda sağlıklı kontrollere göre ADC düzeylerinde sağ frontal bölgede anlamlı olmamakla beraber

sol frontal bölgede anlamlı düşme, temporal ve oksipital bölgelerde ise anlamlı yükselme olmasıdır. Yine bipolar bozukluğu olan hastalarda ölçülen toplam ADC değerlerinin ortalaması (856.53 ± 88.31), kontrol grubunun toplam ADC değerlerinin ortalamasından (778.89 ± 89.67) anlamlı olarak daha yüksekti. ADC, difüzyon hızının sayısal ifadesidir ve difüzyon hızı doku bütünlüğü ile ters orantılıdır (11). Dolayısıyla bu bulgular, bipolar bozuklukta kortikal beyaz cevherde diğer geleneksel görüntüleme yöntemleri ile gösterilemeyen mikro yapısal farklılıklar olduğu varsayımıyla uyumludur.

Bipolar bozukluk grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre frontal lob için belirlenen alanlardan elde edilen ADC değerleri sağda anlamsız olmak üzere daha düşüktü. Regenold ve ark.'nın (11) bipolar bozukluğu olan hastalarda DAG ile yaptıkları bir çalışmada bulgularımıza benzer şekilde toplam ADC değerlerini hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada bipolar bozukluk grubunda sağ ve sol frontal bölgede ADC değerlerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Farklı olarak biz sağda anlamsız olmakla birlikte frontal bölgelerde ADC değerlerini düşük bulduk. Regenold ve ark.'nın (11) çalışmasında hasta grupları sayıca az olmakla beraber, çoğunlukla manik ve karışık dönemde bulunan ciddi seyirli, yaşları daha büyük hastalardan; kontrol grubu ise inme dışında nörolojik hastalığı olan ve belirgin bir difüzyon patolojisi göstermeyen bireylerden oluşuyordu. Bulgularımız ve Regenold ve ark.'nın çalışmasının (11) sonuçları birlikte değerlendirildiğinde yorum yapmak güç olsa da, ADC değerlerinin manik veya karışık atak sırasında arttığı ve ötimik dönemde azaldığı, ADC' nin manik veya karışık atak sırasında artışının frontal loblarda geri dönüşlü işlevsel bir bozukluğun sonucunda olabileceği düşünülebilir. ADC değerleri su moleküllerinin dağılma gücünü (*diffusivity*) gösterir ve sağlam miyelinli aksonlar, diğer hücresel yapılar difüzyona engel olur (35,64). Dolayısıyla frontal lobla ilgili bulgularımız, 'bipolar bozukluğu olan hastalarda ötimik dönemde frontal beyaz cevherde hücreler arası su hareketinin azaldığı' şeklinde yorumlanabilir.

Adler ve ark. (46), prefrontal korteks beyaz cevherinde anterior komissüranın 15, 20, 25 ve 30 mm süperiorundan seçtikleri ölçüm bölgelerinde DAG ile ADC değerlerini saptamışlardır. Kontrol grubuna kıyasla ADC değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Biz ADC değerlerini sol frontalde azalmış olarak

bulduk. Adler ve ark. (46) oldukça sınırlı hasta grubunda ve yalnız frontal loblarda ADC değerlerini ölçmüşlerdir. Vaka sayıları azdır ve hastaların klinik durumlarından söz edilmemektedir. Biz ADC değerlerini bipolar I bozukluğun ötimik döneminde olan otuz hasta ve otuz sağlıklı bireyde karşılaştırdık. Sonuçların farklılığı bunlardan kaynaklanıyor olabilir.

İşlevsel ve morfometrik beyin görüntüleme çalışmalarında frontal loblarda mikro strüktürel farklılıkların daha fazla olduğu öne sürülmüştür (7,8). Beyer ve ark. (65), bipolar bozuklukta beynin dorsal ve ventral bölgeleri arasında bağlantıyı sağladığı için bilateral orbitofrontal kortekste ve medial ve süperior prefrontal gri cevherde difüzyon MR görüntüleme tekniklerini kullanarak ADC ve FA değerlerini ölçtükleri bir çalışmada kontrol grubuyla kıyaslandığında ölçüm alanlarının tümünde ADC değerlerini yüksek bulmuşlardır ancak sadece bilateral orbitofrontal kortekste ADC değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada FA değerlerinin bipolar grupta bütün ölçüm bölgelerinde yüksek olduğu fakat sağ orbitofrontal bölge dışında istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği saptanmıştır.

Çalışmamızda temporal loblarda belirlenen ölçüm bölgelerinden elde edilen ADC değerleri bipolar bozukluk grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti. DAG ile temporal loblarda ADC ölçen tek çalışmada sağda anlamsız olmak üzere her iki tarafta yüksek ADC değerleri saptanmıştır (11). İki uçlu bozuklukta bilebildiğimiz kadarıyla literatürde bu bölgedeki beyaz cevherin ADC değerlerine ilişkin başka bir çalışma bulunmamaktadır. Bu daha ziyade frontal lob ve özellikle de prefrontal bölgenin bipolar bozukluk patofizyolojisinin ayrılmaz bir parçası olarak görülmesinin sonucu olabilir. Oysa beyin görüntüleme yöntemlerindeki hızlı teknolojik ilerlemeye rağmen henüz doğrudan etiyolojiyle ilişkili herhangi bir sonuca varılamamıştır (46). MRG kullanılarak bipolar bozukluğu olan hastaların, şizofreni hastaları ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığı çalışmalarda, temporal lob hacimlerinde azalma, artma, ya da herhangi bir değişim gözlenmemesi gibi sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmaların yöntemlerinde, MRG sırasında hastaların duyu durumları, MRG alan gücü, beyinden alınan kesitlerin kalınlığı, kafa pozisyonunun sabit durması için alınan önlemler gibi pek çok konudaki farklılıklar karşılaştırma yapılmasını güçleştirmektedir. Buna rağmen temporal lob hacmindeki azalmanın

şizofreni için daha karakteristik olduğunu ve bipolar bozuklukta yapısal temporal lob anormalliklerinin varlığı konusunda fikir birliği olmadığını söyleyebiliriz. Bipolar bozuklukta daha çok amigdala ve hipokampus gibi medial temporal lob yapılarındaki anatomik değişiklikler önemli görünmektedir (66). Deicken ve ark. (67) MRS ile ilaç kullanmayan ötimik bipolar bozukluğu olan hastalarda normal kontrollere göre her iki temporal lobda da anlamlı derecede düşük PME düzeylerini gözlemlemiştir. Aynı çalışmada bipolar bozukluğu olan hastalarla sağlıklı kontroller arasında fosfodiester (PDE) düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. PME' de hücre zarı fosfolipid sentezinde rol oynayan fosfokolin ve fosfoetanolin ve a-gliserofosfat ve inositol fosfat gibi şeker fosfatları bulunmaktadır. Hücre zarı fosfolipit metabolizmasının sinyal iletimi işlemi ve gen ekspresyonunda kritik önemi vardır ve bipolar bozuklukta çeşitli anormallikleri bildirilmiştir. Ayrıca SPECT ile temporal bölgede bipolar bozukluğu olan hastalarda özgül olmayan kan akımı değişikliklerinden söz edilmektedir (30). Temporal loblar bu kısıtlı bulguların ışığında bipolar bozukluk fizyopatolojisinin aydınlatılması sürecinde daha fazla araştırmayı hak ediyor gibidir.

Çalışmamızda oksipital lobları içeren ölçüm bölgelerinde ADC değerleri hem sağda hem de solda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Benzer şekilde Regenold ve ark. da aynı bölgede bipolar bozukluk grubunda istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte yüksek ADC değerleri saptamışlardır (11). Bilebildiğimiz kadarıyla literatürde işlevsel görüntüleme çalışmalarında oksipital loblar üzerinde durulmamıştır. İlaç kullanmayan unipolar depresyon hastalarında oksipital kortekste düşük GABA düzeyleri bildirilmiştir. Bipolar bozukluk hastalarında GABA düzeylerinde benzer değişiklikler saptanmamıştır. Aynı grup, yakın tarihte serotonin geri alım inhibitörleri ile tedavi sonrası oksipital GABA konsantrasyonlarında tedavi öncesine göre belirgin artış olduğunu bildirmiştir (6).

Bipolar bozuklukta özellikle frontal kortikal alanlar olmak üzere kortikal alanlarla subkortikal alanlar arasındaki bağlantı ağında bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (63,67). Beyaz cevher anatomik bağlantının temelini oluşturur (10). Birçok çalışmada özellikle prefrontal bölge ve ilişkili olduğu subkortikal alanlar ele alınmış diğer kortikal alanlar ve bağlantıları üzerinde durulmamıştır. Bu çalışmada frontal lobların yanı sıra oksipital ve temporal lob beyaz cevher bütünlüğünü de

araştırmak üzere ölçüm bölgeleri belirlenmiştir. Bu anlamda çalışmamız bipolar bozukluk hastalarında tüm beynin beyaz cevher yapısı hakkında bilgi sağlamaktadır.

Korpus kallozum alt bölgeleri değişik çaplarda 180 milyon miyelinize akson içermektedir. Genu ve spleniumda küçük çapta lifler baskındır. İki kontrollü MRG çalışmasında ikiüçlü bozukluk hastalarında korpus kallozum hacminde anlamlı azalma bildirilmiştir. Brambilla ve ark. (69), bipolar bozukluğu olan hastaları tek uçlu bozukluğu olan hastalar ve sağlıklı deneklerle korpus kallozumun sinyal şiddeti açısından karşılaştırdıkları bir çalışmada, bipolar bozukluğu olan hastalarda sinyal şiddetini tüm alanlarda azalmış olarak bulmuşlar ve bipolar bozukluğu olan hastalarda korpus kallozumdaki anormalliğe bağlı olarak beyin yarımküreleri arasında bağlantıda bozukluk olabileceği sonucuna varmışlardır. Bilebildiğimiz kadarıyla literatürde çalışmamız dışında bipolar bozukluğu olan hastalarda korpus kallozumun DAG ile incelendiği başka bir çalışma bulunmamaktadır. İki beyin yarımküresi arasındaki ana bağlantı korpus kallozumla olmaktadır. Çalışmamıza korpus kallozumun anterior cisim, posterior cisim, istmus ve spleniumdan oluşan diğer alt bölgelerinin dahil edilememiş olması önemli bir kısıtlılık nedeni olsa da, elde edilen bu bulgu beyin hemisferleri arasında bir bağlantı bozukluğunu işaret edebilir.

Hastalarımızın yarısından çoğu duygudurumu düzenleyici ilaç alıyordu. Psikotropik ilaçların potansiyel nörotoksik veya nörotrofik etkilerinin bilinmesine karşın, DTG çalışmalarında bulgular üzerine belirgin bir değişikliğe neden olmadığından söz edilmektedir (46). Açık nörotoksik etkileri gösterilen siklosporin ve metronidazol ADC artışına yol açabilir ancak uygun tedavi dozlarında kullanılan psikotropik ilaçların böyle bir etkisi henüz ortaya konmamıştır. Bununla birlikte bir MRG çalışmasında lityumun suyun hareket özgürlüğünü (*serbestisini*) azaltarak su hidrojen protonlarının T1 relaksasyon süresini kısalttığı gösterilmiştir (11).

Çalışma örneğimizde sigara içenlerle (%53.3) içmeyenlerin (%46.6) oranı birbirine yakındı. ADC değerleri karşılaştırıldığında, sigara içen ve içmeyenlerin arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bazı çalışmalarda sigara içmenin beyaz cevherde aşırı sinyal yoğunluklu alanlardaki artış ile ilişkili olduğu gözlenmişse de, bazı çalışmalarda bu doğrulanamamıştır (70,71). Çalışmamızda beyaz cevherde aşırı sinyal yoğunluklu alanlar üzerinde *spesifik* olarak durulmamıştır, fakat beyaz cevherde aşırı sinyal yoğunlaşma alanları bipolar bozukluğu olan hastaların yaklaşık

yarısında saptandığı için, T2 spin eko kesitlerde aşırı sinyal yoğunluklu alanlar belirlenerek ölçümlerin bu bölgelerden yapılmamasına önem verilmiştir. Aşırı sinyal yoğunlaşma alanlarından demiyelinizasyon, ödem, astrogliozis, aksonal kayıp, perivasküler alanlarda genişleme gibi etkenler sorumlu tutulmaktadır. Aşırı sinyal yoğunlaşma alanları, genel nüfusta geç yaşlarda, bipolar bozukluğu olan hastalarda ise çocukluk ve ergenlik çağında saptanmaktadır. Ayrıca bu alanların görülmesi tedaviye direnç ve kötü sonlanma ile bağlantılıdır (12). Taylor ve ark. (71) yaşlı depresif hastalarda DAG çalışmasında beyaz cevherdeki aşırı sinyal yoğunlaşma alanlarında ADC değerlerinin arttığını göstermişlerdir.

ADC değerlerinin artan yaşla birlikte artma eğilimlerine karşılık yaş ortalamasının 31 olduğu çalışmamızda saptanan birleşik ADC ortalama değerimiz, Regenold ve ark.'nın çalışmasında (11) ölçülen birleşik ADC ortalama değerlerine oldukça yakındır. Adı geçen çalışmanın örnekleminde yaş ortalaması hasta gurubunda 58 ve kontrol gurubunda 54'tür (11). Çalışmamızda yaş ile ADC değerleri arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında kadın ve erkek hastaların ADC değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Daha önce cinsiyetin önemli bir etkisinin olmadığı birçok çalışmada vurgulanmıştır (11,12,35).

Çalışmamızın sınırlılıkları şöyle sıralanabilir: Birinci olarak, FA değerleri ile ADC değerlerini karşılaştırabilme ve tutarlılıklarını test edebilme olanağı sağlayan ve DAG' ye göre daha gelişmiş bir teknik olan DTG kullanılmamıştır. İkinci olarak, ölçüm bölgelerimiz derin anatomik lokalizasyondadır. Gri cevherin ve beyin omurilik sıvısının kontaminasyonundan sakınmak için bu bölgeler seçilmiştir; ancak bu seçimin sakıncası, bu bölgeler için T2 ekoplanar görüntünün çözünürlüğünün düşük olmasıdır. Üçüncü olarak, örnekleme bipolar bozukluk spektrumundaki diğer hasta gurupları da alınarak bipolar I bozukluğuna özgü bulgular değerlendirilebilirdi. Bütün bu sınırlılıklarına karşın bu çalışma ötimik dönemdeki bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrol bireylerine göre daha yüksek ADC değerlerinin gösterilmesi açısından ilk olma özelliği taşımaktadır.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bipolar bozukluk, yüksek yaygınlık ve sıklık oranlarına sahip, iyileşme ve nükslerle seyreden ruhsal bir bozukluktur. Bugün için etiyolojisi tam olarak açıklanamamakla beraber nörogelişimsel, nöroanatomik, nörokimyasal, nöroendokrinolojik ve genetik gibi alanlarda yapılan çalışmalar umut verici sonuçlara ulaşılmaktadır.

Yapılan bu çalışmada bipolar I bozukluğu olan ötimik olgularda DAG ile frontal, temporal, oksipital ve korpus kallozumun genusundan belirlenen ölçüm bölgelerinden beyaz cevherde ADC değerleri elde edildi ve sağlıklı kontrollerin ADC değerleri ile karşılaştırıldı. Çalışmamızda toplam ADC değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca bipolar bozukluğu olan hastalar kontrol grubundaki bireylere göre sağda anlamsız olmakla birlikte frontal bölgelerde ve korpus kallozumun genusunda düşük ADC değerlerine sahipti. Diğer ölçüm bölgelerinde ise, ADC değerleri hasta grubunda kontrollere göre daha yüksek saptandı. Çalışmamızın bulgularına göre bipolar I bozukluğun ötimik döneminde frontal lob beyaz cevherinde ADC değerleri azalmaktadır. Bipolar I bozuklukta frontal, oksipital, temporal loblar ve korpus kallozumun genusunda beyaz cevher anormallikleri olabileceği sonucuna varıldı.

Sonuç olarak, gelecekte daha geniş örnekleme, aynı anda birden çok görüntüleme yöntemi kullanılarak ölçümlerin yapılması, aynı hastaların bipolar I bozukluğun değişik dönemlerinde taranması, hastalık açısından risk taşıyan sağlıklı bireylerde (örneğin, hastaların sağlıklı birinci derece akrabaları), ailesel yüklülük taşıyan ergenlerde, hiç ilaç kullanmamış olan hastalarda ve ilk manik atak döneminde çalışmalar yapılması daha özgül sonuçların elde edilebilmesi açısından önem taşımaktadır.

VII. KAYNAKLAR

1. Özcan S, Abay E. Bipolar bozukluğun genetiği. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2004; 5:163-178.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders (DSM-IV 4th ed.)*, Washington D.C., APA Press, 1994.
3. Sadock BJ, Sadock VA (eds). *Kaplan & Sadock's Compherensive Textbook of Psychiatry*, 8th ed., Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, s.1559.
4. Öztürk O. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. Onuncu baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitabevi, 2004, s.296
5. Ceylan E, Oral T. *Duygudurum Bozuklukları*. Birinci baskı, İstanbul, 2001, s.220.
6. Monkul ES, Yıldız A, Soares JC. Bipolar bozuklukta manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) uygulamaları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15:138-147.
7. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders review of structurel neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 1997; 41:86-106.
8. Strakowski SM, DelBello MP, Adler C, Cecil DM, Sax KW. Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2:148-164.
9. Haznedar MM, Roversi F, Pallanti S, Schnur DB, LiCalzi ME, Tang C et al. Fronto-thalamo-striatal gray and white matter volumes and anisotropy of their connections in bipolar spectrum illnesses. *Biol Psychiatry* 2005; 57:733-742.
10. Lim KO ve Helpern JA. Neuropsychiatric applications of DTI-a review. *NMR Biomed* 2002; 15:587-593.
11. Regenold WT, D'Agostino CA, Ramesh N, Hasnain M, Roys S, Gullapalli RP. Diffusion-weighted Magnetic Resonance imaging of white matter in bipolar disorder: a pilot study. *Bipolar Disord* 2006; 8:188-195.
12. Moore PB, Shepherd DJ, Eccleston D. Cerebral white matter lesions in bipolar affective disorder: relationship to outcome. *Br J Psychiatry* 2001; 178:172-176.
13. Lyoo KI, Kim MJ, Stoll AL, Demopulos CM, Parow AM, Dager SR et al. Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55:648-651.

14. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders. Birinci baskı, Washington D.C., APA Press, 1952.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders (DSM-III). Washington D.C., APA Press, 1980.
16. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva, WHO, 1992.
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-III-R (third ed. revised), Washington D.C., APA Press, 1987.
18. Kırkpınar İ. Mood bozukluklarının epidemiyolojisi. O Doğan (ed), Psikiyatrik Epidemiyoloji, İzmir, Ege Psikiyatri Yayınları, 2002, s.35-40.
19. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Ankara, Görsel Sanatlar Matbaacılık, 2003, s.469-470.
20. Güleç C, Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı. Cilt I, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1997, s.442.
21. Gaehmi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Kindling and second messengers: an approach to the neurobiology of recurrence in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 15, 45:137-144.
22. Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Tuchfarber MJ, Strakowski SM. Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar Disord* 2004; 6:540-544.
23. Kinney DK, Yurgelun-Todd DA, Tohen M, Tramer S. Pre- and perinatal complications and risk for bipolar disorder: a retrospective study. *J Affect Disord* 1998; 50:117-124.
24. Bowden CL. Update on bipolar disorder: epidemiology, etiology, diagnosis and prognosis. *Medscape Mental Health* 1997; 2 (6)
25. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386:824-827.
26. Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 93-100.

27. Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ et al. Increased gray matter volume lithium-treated bipolar disorder patients. *Neurosci Lett* 2002; 329:243-245.
28. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Jimenes T, Leight K et al. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 48:147-162.
29. Lyoo IK, Lee HK, Jung HJ, Noam GG, Renshaw PF. White matter hyperintensities on magnetic resonance imaging of the brain in children with psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2002; 52:93-100.
30. Benabarre A, Vieta E, Martinez-Aran A, Garcia-Garcia M, Martin F, Lomena F et al. Neuropsychological disturbances and cerebral blood flow in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39:227-234.
31. Benabarre A, Vieta E, Martin F, Martinez-Aran A, Colom F, Corbella B et al. Clinical value of 99m Tc-HMPAO SPECT in depressed bipolar I patients. *Psychiatry Res* 2004; 132:285-289.
32. Baxter LR, Pheleps ME, Mazitto JC. Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:441-447.
33. Yüksel N. Psikofarmakoloji. İkinci baskı, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, 2003, s.295-298.
34. Nail Bulakbaşı. Difüzyon Tensör Görüntüleme: Kuram ve Klinik Uygulamalar. GATA Radyoloji TMRD Eğitim, Ders Notları, Ankara, 2004.
35. Helenius J, Soine L, Perkio J, Salonen O, Kangasmäki A, Kaste M et al. Diffusion-weighted MR imaging in normal human brains in various age groups. *Am J Neuroradiology* 2002; 23:194-199.
36. Tekşam M, Casey S O, Michel E, Truwit C L. İskemik olmayan lezyonlarda difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme. *Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi* 2002; 8:031-037.
37. Çakır Ö, Yıldırım N, Punar Ş, Parlak M. Eklamptik ensefalopatide vazojenik ödem: Kranyal MR bulguları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 29:11-15.
38. Celal F, Callı C, Kıtıs Ö, Yunten N. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Norol Bil D* 2001; 18:2.

39. Prayer D, Prayer L. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of cerebral white matter development. *Eur J Radiol* 2003; 45:235-243.
40. Brambilla P, Cerini R, Gasparini A, Versace A, Andreone N, Vittorini E et al. Investigation of corpus callosum in schizophrenia with diffusion imaging. *Schizophr Res* 2005; 79:201-210.
41. Hoptman MJ, Volavka J, Jonhson G, Weiss E, Bilder RM, Lim KO. Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 9-14.
42. Wolkin A, Choi SJ, Szilagyi S, Sanfilippo M, Rotrosen JP, Lim KO. Inferior frontal white matter anisotropy and negative symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 2003; 160:572-574.
43. Taber KH, Hurley RA. The role for diffusion tensor imaging in neuropsychiatry. *Curr Opin Psychiatry* 2003; 16:341-347.
44. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kalayam B, Kakuma T, Gabrielle M, Sirey JA, Hull J. Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:285-290.
45. Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, McQuoid DR, Provenzale MD, Steffens DC et al. Late-life depression and microstructure abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1293-1296.
46. Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Wilke M, Weis KL, Pan H, Strakowski SM. Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 2004; 6:197-203.
47. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen Danacı A, Köroğlu E. DSM IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi dergisi*. 1999; 12: 233-236.
48. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133:429- 435.
49. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.

50. Coşkunol H, Bağdiken İ, Sorias S SCID-II (Türkçe Versiyonu) görüşmesinin kişilik bozukluklarındaki güvenilirliği. 28. Ulusal Psikiyatri Kongresi (27-30 Eylül 1992, Ankara) Tam metin kitabı, 1992.
51. Aylward EH, Roberts-Twille JV, Barta PE, Kumar AJ, Harris GJ, Geer M. Basal ganglia volumes and white matter hyperintensities in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151:687-693.
52. Noga JT, Vldar K, Torrey EF. A volumetric magnetic resonance imaging study of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2001; 106:25-34.
53. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J. Ventricular and periventricular structural volumes in first- vs multiple- episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1841-1847.
54. DelBello MP, Zimmerman ME, Mills NP, Getz GE, Strakowski SM. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6:43-52.
55. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:254-260.
56. Dupont RM, Butters N, Schafer K, Wilson T, Hesselink J, Gillin JC. Diagnostic specificity of focal white matter abnormalities in bipolar and unipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1995; 38:482-486.
57. Strakowski SM, Adler C, DelBello MP. Comparison of morphometric magnetic resonance imaging findings in bipolar disorder and unipolar depression. *Bipolar Disord* 2002; 4:80-88.
58. Sax KW, Strakowski SM, Zimmerman ME, DelBello MP, Keck PE, Hawkins JM. Frontosubcortical neuroanatomy and the Continuous Performance Test in mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156:139-141.
59. Caetano SC, Sassi R, Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Mallinger AG. MRI study of thalamic volumes in bipolar and unipolar patients and healthy individuals. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2001; 108:161-168.
60. Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. The Functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 2005;

- 10:105-106.
61. Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ. MRI study of posterior fossa structures and brain ventricles in bipolar patients. *J Psychiatry Res* 2001; 35:313-322.
 62. Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M, Woods BT, Douglass AW, Stoll AL. Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biol Psychiatry* 1993; 33:602-609.
 63. Kieseppa T, van Erp TG, Haukka J, Partonen T, Cannon TD, Poutanen VP, Kaprio J, Lonnqvist J. Reduced left hemispheric white matter volume in twins with bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54:896-905.
 64. Guo AC, MacFall JR, Provenzale JM. Diffusion Tensor imaging of multiple sclerosis: evaluation of normal-appearing white matter. *Radiology* 2002; 222:729-736.
 65. Beyer JL, Taylor WD, MacFall JR, Kuchibhatla M, Payne ME, Provenzale JM et al. Cortical white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:2225-2229.
 66. Monkul ES, Özerdem A. Bipolar bozuklukta manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2003; 14:225-232.
 67. Deicken RF, Weiner MW, Fein G. Decreased temporal lobe phosphomonoesters in bipolar disorder. *J Affect Disord* 1995; 33:195-199.
 68. Ketter TA, Kimbrell TA, George MS, Dunn RT, Speer AM, Benson BE, Willis MW, Danielson A, Frye MA, Herscovitch P, Post RM. Effects of mood and subtype on cerebral glucose metabolism in treatment-resistant bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 49:97-109.
 69. Brambilla P, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Keshavan MS et al. Corpus callosum signal intensity in patients with bipolar and unipolar disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:221-225.
 70. Liao D, Cooper L, Cai J. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender and cardiovascular disease risk factors: the ARIC Study. *Neuroepidemiology* 1997; 16:149-162.
 71. Yetkin FZ, Fischer ME, Papke RA, Houghton VM. Focal hyperintensities in cerebral white matter on MR images of asymptomatic volunteers: correlation

with social and medical histories. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161:855-858.

72. Taylor WD, Sionne L, Perkio J. Evidence of white matter tract disruption in MR hyperintensities. *Biol Psychiatry* 2001; 50:179-183.