

Bipolar Bozuklukta Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Çalışmaları

Dr. E. Serap MONKUL¹, Dr. Ayşegül ÖZERDEM²

ÖZET

Bu yazının amacı bipolar bozuklukta yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarını gözden geçirmektir.

1966-Kasım 2002 yılları arasındaki dönemi kapsayan Medline Ovid literatür veri tabanı taranmış, son dönemde yayınlanmış gözden geçirme yazılarında bu araştırmanın ölçütlerine uygun olan referanslar da çalışmaya dahil etmek üzere gözden geçirilmiştir.

Bu gözden geçirme yazısına alınmış olan çalışmalar, bipolar bozuklukta serebral hacimde azalma ya da ventriküllerde büyüme gibi genel anomalilerden çok, bozukluğun patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen prefrontal-subkortikal devrelerde rol alan bölgelerde anomaliler saptandığını göstermektedir. En çok çalışılmış ve en sık bildirilmiş beyin görüntüleme bulgusu olan T2 artmış yoğunluklu (hyperintense) alanların bipolar bozukluğa özgül olmadığı kabul edilmektedir. Dorsolateral ve subgenual prefrontal kortekste hacim azalması bipolar bozuklukta yapılmış az sayıda nöropatolojik çalışmanın verileriyle de desteklenmektedir ve bozukluk patofizyolojisinde prefrontal korteksin önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Medial temporal yapılardan amigdalaadaki büyümenin bipolar bozukluğa özgü olduğu düşünülmektedir. Striatum ve talamus gibi yapılarla ilgili veriler, bu yapıların ayrıntılı hacim ölçümlerinin elde edilememesi nedeniyle, çelişkilidir.

Bipolar bozuklukta MRG ile saptanmış olan bazı özgül frontal-subkortikal beyin devrelerindeki anomalilerin bu yapıların fonksiyonunu nasıl etkilediği bilinmemektedir. Bu açıdan yapısal beyin görüntüleme çalışmalarını fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları ile entegre eden araştırmalar gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, manyetik rezonans görüntüleme, beyin görüntüleme

SUMMARY: Structural Magnetic Resonance Imaging (MRI) Studies in Bipolar Disorder

To review structural MRI studies in bipolar disorder.

A computer-assisted literature search of the Medline Ovid files for the period 1966 to November 2002 was performed, augmented by the use of articles meeting the criteria of this study from recent reviews.

The studies included in this review show that there are abnormalities in the regions playing a role in the prefrontal-subcortical circuits that have been implicated in the pathophysiology of bipolar disorder, rather than generalized abnormalities like cerebral volume reduction or ventricular enlargement. The most widely studied and frequently reported finding of T2 signal hyperintensities is not considered to be specific to bipolar disorder. The findings of dorsolateral and subgenual prefrontal cortical volumetric reductions are in agreement with the findings of few neuropathological studies of bipolar disorder and suggest that prefrontal cortex plays an important role in the pathophysiology of the disorder. Among the medial temporal structures, the increase in amygdala volume seems to be specific to bipolar disorder. The findings in structures like the striatum and thalamus are conflicting, due to difficulties in the detailed measuring of the volumes of these structures with current techniques.

Bipolar disorder is associated with brain abnormalities detected with structural MRI. Studies integrating structural neuroimaging methods with functional neuroimaging are needed to specifically determine how these abnormalities affect the function of these brain regions.

Key Words: Bipolar disorder, magnetic resonance imaging, neuroimaging

¹Dr., Department of Psychiatry, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA.

²Doç., Dokuz Eylül Ü. Tıp Fak., Psikiyatri AD., İzmir.

GİRİŞ

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), iyonize radyasyonun kullanılmaması, önceki beyin görüntüleme yöntemlerine göre çok daha iyi gri-beyaz cevher ayrımı, üç boyutlu görüntü elde edilebilmesi, beyin istenilen herhangi bir bölgeden tekrar edilen kesitler alınabilmesi gibi avantajları sayesinde psikiyatri alanında pek çok klinik ve bilimsel uygulamada bilgisayarlı beyin tomografisinin yerini almaktadır (Krishnan 1997).

Bipolar bozukluğun “beyin kökenli” bir bozukluk olduğuna ilişkin artık hiç kuşku kalmamış olmasına rağmen, altta yatan nöroanatomik nedenler belirsizliğini korumaktadır. Duygudurumun düzenlenmesinde prefrontal korteks, amigdala-hipokampus kompleksi, talamus, bazal ganglia ve bu bölgeler arasındaki bağlantıları içeren bir nöroanatomik model öne sürülmüştür (Soares ve Mann 1997a). Hem birincil (herhangi bir beyin hastalığına bağlı olmayan) hem de ikincil (özgül nöroanatomik bölgelerdeki serebrovasküler olay ya da beyin tümörü gibi lezyonlara bağlı) duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde 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 (Strakowski ve ark. 2000). Serebellumun da beyin sapı ve limbik yapılarla olan bağlantıları aracılığıyla duygudurumun düzenlenmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Berton ve Toretello 1982).

Bu yazının amacı bipolar bozuklukta bildirilmiş olan genel ve bölgesel beyin anomalilerini gözden geçirmektir.

YÖNTEM

1966-Kasım 2002 yılları arasındaki dönemi kapsayan Medline Ovid taraması ve son dönemdeki gözden geçirme yazılarının (Soares ve Mann 1997b, Strakowski ve ark. 2002a, Bearden ve ark. 2001) kaynaklarını tarayan bir araştırma yapılmıştır. Çalışmaların dahil edilebilmesi için aşağıdaki ölçütleri karşılamaları gerekli görülmüştür: 1) beyinle ilgili ölçümlerde MRG kullanılmış olması; 2) tanı konulması için DSM-III (American Psychiatric Association, 1980), DSM-

III-R (American Psychiatric Association 1987), DSM-IV (American Psychiatric Association 1994) ya da araştırma tanı ölçütlerinin (Research Diagnostic Criteria, RDC) (Spitzer ve ark. 1975) kullanılmış olması; 3) sağlıklı kontrol grubunun bulunması; 4) hasta ve kontrol grubunda en az 15 kişi bulunması. Bulgularının önemli olduğuna inandığımız bazı çalışmaların dahil edilmesinde bu ölçütlerde esnek davranılmıştır. Yapısal anomaliler, genel anomaliler ve bölgesel anomaliler olmak üzere iki başlık altında incelenmiştir.

GENEL ANOMALİLER

Ventrikül Ölçümleri

Elkis ve arkadaşları (1995) yakın tarihte yaptıkları bir metaanalizde duygudurum bozukluğu hastalarının da, şizofreni hastalarından daha düşük bir derecede olmakla beraber, normal kontrollerden daha büyük ventriküllere sahip olduklarını belirtmişlerdir. Lateral ve üçüncü ventrikülleri inceleyen on çalışmadan beş tanesinde (Strakowski ve ark. 1993a, Jurjus ve ark. 1993, Kato ve ark. 1994, Friedman ve ark. 1999, Zipursky ve ark. 1997) ventriküller anlamlı derecede, ikisinde ise (Swayze ve ark. 1990, Lim ve ark. 1999) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da büyük bulunmuştur. Üç negatif çalışmadan (Dupont ve ark. 1987, Johnstone ve ark. 1989, Botteron ve ark. 1995) bir tanesi (Botteron ve ark. 1995) 10 kişilik bipolar çocuk hasta grubunda yapılmış bir çalışmadır ve böyle bir karşılaştırma için hasta sayısı yetersizdir. Strakowski ve arkadaşlarının (1993a) ilk manik epizod hastalarını inceleyen ilk çalışma olan ve üçüncü ventriküllerin normal kontrollerden anlamlı olarak daha büyük olduğunu bildirdikleri çalışma ile Hauser ve arkadaşlarının (2000) bipolar I erkek hastalarda sol ventrikül alanı ile sol ventrikül/serebrum alanı oranının bipolar II erkek hasta ve normal kontrol gruplarına göre daha büyük olduğunu gösterdikleri çalışma bu alandaki iki ilginç çalışmadır. Büyük ventriküllerle prognoz arasındaki ilişki ya da ventriküllerdeki büyümenin tekrarlayan ataklar sonucu oluşan bir anomali olup olmadığı bilinmemektedir. Bu soruları yanıtlayabilecek uzunlamasına çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Serebral Hacim

Serebral hacmi araştıran çalışmaların çoğunda

hastalarla kontroller arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Strakowski ve ark. 1993a, Kato ve ark. 1994, Zipursky ve ark. 1997, Botteron ve ark. 1995, Harvey ve ark. 1994, Altshuler ve ark. 1998, Aylward ve ark. 1994, DelBello ve ark. 1999, Dupont ve ark. 1995a, Dupont ve ark. 1995b, Pearlson ve ark. 1997, Roy ve ark. 1998, Sax ve ark. 1999, Schlaepfer ve ark. 1994, Strakowski ve ark. 1999, Woods ve ark. 1995). Hoge ve arkadaşları (1999) tarafından yapılan bir meta-analizde bipolar hastaların beyin hacimlerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede daha büyük ya da küçük olmadığı belirtilmiştir.

Gri ve beyaz cevheri ayırarak hacimleri ölçen iki çalışmada (Dupont ve ark. 1995a, Schlaepfer ve ark. 1994) bipolar hastalarla kontroller arasında herhangi bir fark görülmemiştir. Bir başka çalışmada ise (Strakowski ve ark. 1993a) ilk manik atakta sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük beyaz cevher hacimleri bildirilmiştir. Bipolar hastalarda kortikal gri cevherde azalmanın bildirildiği iki çalışma vardır (Lim ve ark. 1999, Brambilla ve ark. 2001a). Bu iki çalışmadan biri (Brambilla ve ark. 2001a) gri cevher hacminin yaşla ilişkisini araştıran ilk çalışmadır ve hastalarda kontrollere göre yaşla daha belirgin bir azalma saptanmıştır.

Son dönemde, lityumun hastalarda in vivo olarak gözlemlenebilecek nöroprotektif etkileri olduğu düşünülmektedir (Yıldız ve Tunca 2001). Bir grup bipolar hastayı lityum tedavisi öncesi ve sonrası uzunlamasına değerlendiren bir çalışmada (Moore ve ark. 2000) ve birbirinden farklı grupları kesitsel olarak karşılaştıran bir başka çalışmada (Sassi ve ark. 2002) lityumla tedavi edilen hastalarda toplam gri cevher hacimlerinde artış saptanmıştır.

Artmış Yoğunluklu Lezyonlar

MRG aracılığıyla beyin su içeriğindeki küçük değişimler T2 ağırlıklı görüntülerde artmış sinyal yoğunluğu alanları şeklinde gözlemlenebilir. Eski adı tanımlanmamış parlak objeler (unidentified bright objects, UBO) olan bu artmış yoğunluklu lezyonlar bipolar bozuklukta en çok çalışılmış ve en sıklıkla gözlenmiş MRG anomalileridir (Swayze ve ark. 1990, Dupont ve ark. 1987, Aylward ve ark. 1994, Dupont ve ark. 1995b, Altshuler ve ark. 1995, Dupont ve ark. 1990, Figiel ve ark. 1991, McDonald ve ark. 1991, McDonald ve ark. 1999, Moore ve ark. 2001). Bu

lezyonların bipolar bozuklukta sağlıklı kontrollerden daha yüksek oranda görülmediği çalışmaları da vardır (Strakowski ve ark. 1993b, Brown ve ark. 1992, Krabbendam ve ark. 2000, Persaud ve ark. 1997). Altshuler ve arkadaşlarının (1995) çalışmasında hiperintensitelerin bipolar I hastalarda bipolar II ve sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek oranda görülmesi bu hastalarda daha belirgin beyin anomalileri olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalarda özellikle ventriküller çevresindeki beyaz cevherde, subkortikal gri cevherde ve derin beyaz cevherde artmış yoğunluklu lezyonlar bildirilmektedir. Moore ve arkadaşları (2001) kötü gidişli bipolar hastaları iyi gidişli bipolar hastalar ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmalarında derin subkortikal beyaz cevher lezyonlarının kötü gidişle ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Artmış yoğunluklu lezyonların normal yaşlanma süreci, demans, epilepsi, şizofreni ve diğer nöropsikiyatrik bozukluklarda da gözlemlenebilmesi, etiyojilerinde birden fazla etkenin rol oynadığını düşündürmektedir (Kumar ve ark. 2002). Değişik bölgelerdeki yerleşimleri nedeniyle bu lezyonların bipolar bozukluğa özgül olup olmadıkları, klinik ve patolojik açıdan ne anlama geldikleri konularında soru işaretleri vardır.

Bipolar ergenlerde şizofreni ve sağlıklı kontrol grubundan daha fazla beyaz cevher hiperintensitesi saptanmıştır (Pillai ve ark. 2002). Lyoo ve arkadaşları (2002) ise bipolar, unipolar ve davranım bozukluğu/dikkat eksikliği bozukluğu olan çocuk hastalarda beyaz cevher sinyal hiperintensitelerinin prevalans ve şiddetinin arttığını göstermişlerdir.

BÖLGESEL ANOMALİLER

Frontal Lob

Duygudurum bozukluklarında ortak bir anatomik yapı oluşturdıkları düşünülen (Cummings 1993) dorsolateral ve orbitofrontal devreleri içeren prefrontal korteks, duygudurumun düzenlenmesinde anahtar bölgelerden biridir (Soares ve Mann 1997b). Çeşitli yapısal ve işlevsel parçaları olduğu düşünülen bu bölge, prefrontal korteks hacimlerini ölçen çoğu çalışmada bir bütün olarak ele alınmıştır (Strakowski ve ark. 1993a, Friedman ve ark. 1999, Zipursky ve ark. 1997, Lim ve ark. 1999, Sax ve ark. 1999, Schlaepfer

ve ark. 1994, Strakowski ve ark. 1999, Coffmann ve ark. 1990). Bu çalışmalardan sadece iki tanesinde (Strakowski ve ark. 1999, Sax ve ark. 1999) bipolar hastalarda prefrontal korteks hacmi sağlıklı kontrollerden düşük bulunmuştur. Prefrontal korteksin alt birimlerini ölçen çalışmalardan birinde (Schlaepfer ve ark. 1994) bipolar hastalarla sağlıklı kontroller arasında dorsolateral prefrontal korteks gri cevher hacminde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bir diğer çalışmada (Drevets ve ark. 1997) subgenual prefrontal korteks bölgesinde hem daha küçük hacim hem de azalmış metabolik aktivite gözlenmiştir. Bu çalışmanın bulguları Brambilla ve arkadaşları (2002) tarafından yapılmış olan yeni tarihli bir çalışmada desteklenmemektedir. Yine son dönemde Lopez-Larson ve arkadaşları (2002) tarafından manik ya da karma atakta solda özellikle orta ve üst bölgelerde ve sağda alt ve orta bölgelerde azalmış prefrontal gri cevher hacimleri bildirilmiştir. Bu bulgular, bipolar hastalarda subgenual prefrontal kortekste glial hücre azalması (Öngür ve ark. 1998) ve dorsolateral prefrontal kortekste nöron ve glial hücre yoğunluklarında azalma (Rajkowska ve ark. 2001) saptamış olan iki post-mortem histolojik çalışmanın bulgularıyla uyumludur. Yine aynı çalışmada, antidepresan tedavinin sağ alt prefrontal korteks bölgesinde gri cevher hacminde azalmayla ilişkili bulunması, hastalığın kronikleşmesinin ve ilaç tedavisinin beyin yapısı üzerindeki etkilerinin araştırılabilmesi açısından hastalığın başlangıcında ya da ilaç kullanmayan hastalarda MRG çalışmaları yapılmasının gerekliliğini düşündürmektedir.

Temporal Lob

Bipolar hastaların şizofreni hastaları ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığı çalışmalarda, temporal lob hacimlerinde azalma (Hauser ve ark. 1989a, Schlaepfer ve ark. 1994), artma (Harvey ve ark. 1994, Pearlson ve ark. 1997), ya da herhangi bir değişim gözlenmemesi (Johnstone ve ark. 1989, Hauser ve ark. 2000, Swayze ve ark. 1992, Altshuler ve ark. 2000) gibi sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmaların yöntemlerinde, MRG sırasında hastaların afektif 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. Daha çok, amigdala ve hipokampus gibi medial temporal lob yapılarındaki anatomik değişiklikler önemli görünmektedir.

Talamus

Talamus, kortikal ve subkortikal beyin bölgeleri arasındaki bağlantıda ve duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen nöroanatomik devrelerde anahtar yapılardan biridir. Bipolar bozuklukta talamusun yapısal anormallikleri konusunda yapılan üç çalışmada (Strakowski ve ark. 1999, Dupont ve ark. 1995a, 1995b) bipolar hastaların talamus hacimleri sağlıklı gönüllülerden daha büyük bulunmuş, ama bu bulgular ilk manik nöbet hastalarında (Strakowski ve ark. 1993a) ve hafif-orta şiddette hastalıkta (Caetano ve ark. 2001) yapılan başka iki çalışmada desteklenmemiştir. Dasari ve arkadaşları (1999) 20 şizofrenik, 15 bipolar ve 16 sağlıklı adolesan ile yaptıkları bir çalışmada talamus alanının şizofreni ve bipolar bozuklukta normalerden daha küçük olduğunu saptamışlardır. Çocuk ve adolesan bipolar hastalarda yeni tarihli iki çalışmadan birinde talamus hacimleri büyük (Frazier ve ark. 2002), diğerinde ise sağlıklı kontrollerden farksız bulunmuştur (Monkul ve ark. baskıda). Son dönemde yapılan bir diğer çalışmada Strakowski ve arkadaşları (2002b) ilk atak ile birden fazla atak geçirmiş hastalarda talamus hacimleri arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Talamus çekirdeklerinin boyutları ve birbirlerinden ayrımlarının yapılabilmesindeki zorluk nedeniyle güvenilir görüntüleme ve ölçümlerinin yapılabilmesi zordur. Talamustaki yapısal anomaliler konusunda çelişkili bulgulara rağmen, talamusun işlevsel bozukluklarının patofizyolojide rol oynadığı düşünülmektedir (Deicken ve ark. 2001).

Hipokampus ve Amigdala

Hipokampus boyutları, unipolar hastalarda (Sheline ve ark. 1999, Bremner ve ark. 2000) küçülmüş görünmesine rağmen, bipolar hastalarda yapılan pek çok çalışmada bu bölgenin anatomik olarak değişmediği gözlenmiştir (Hauser ve ark. 1989a, Pearlson ve ark. 1997, Strakowski ve ark. 1999, Altshuler ve ark. 2000). Bir çalışmada (Swayze ve ark. 1992) sağ hipokampusta büyüme

bildirilmiştir, ancak bu çalışmada kullanılan MRG kesit kalınlığının 10 mm olması sonuçlarda parsiyel hacim artefaktları olabileceğini düşündürmektedir.

Bipolar bozuklukta medial temporal lob yapılarına ilişkin en tutarlı gözlem, iki farklı araştırma grubu tarafından bildirilmiş olan, amigdala büyümedir (Strakowski ve ark. 1999, Altshuler ve ark. 2000). Bipolar hastalardaki amigdala büyümesinin nedenleri ya da nöropatolojisi bilinmemektedir, ama amigdalanın emosyonel süreçlerdeki merkezi rolü düşünüldüğünde, bu bölgedeki değişiklikler ilginç bir çalışma alanıdır.

Bazal Ganglia

Bazal gangliadaki değişiklikler daha çok unipolar depresyonun bir özelliği gibi görünmektedir. Dört çalışmada bipolar hastalarla sağlıklı kontroller arasında bazal ganglia hacimlerinde fark bulunmamıştır (Strakowski ve ark. 1993a, Dupont ve ark. 1995a, Sax ve ark. 1999, Swayze ve ark. 1992). İki çalışmada ise erkek bipolar hastalarda bilateral kaudat hacimlerinde artma (Aylward ve ark. 1994) ve antipsikotik ya da duyudurum dengeleyici ilaç kullanımıyla ilişkili olmadığı düşünülen striatum ve globus pallidus büyümesi (Strakowski ve ark. 1999) bildirilmiştir. Bu bulguların uzunlamasına çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

Serebellum

Serebellumun motor düzenleyici görevinin yanı sıra, limbik ve kortikal bağlantı bölgelerine projeksiyonları aracılığıyla duyudurumun düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (Berton ve Torello 1982). DelBello ve arkadaşları (1999), bipolar bozuklukta serebellumu inceleyen ilk MRG çalışmasında, vermiş V3 bölgesinin birden fazla atak geçiren hastalarda ilk atak ve sağlıklı kontrol gruplarından anlamlı derecede daha küçük olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgu, serebellar vermişin bazı özgül alt bölgelerinde hastalık sürecinde atrofi olabileceğini düşündürmektedir. Brambilla ve arkadaşları (2001b) serebellum hacmi ya da vermiş alanında bipolar hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında fark saptamamakla beraber, bir önceki çalışmayı destekler nitelikte, nöbet sayısı ile vermiş V3 alanı arasında ters bir ilişki bulmuşlardır. Bu çalışmaların bulguları hastalık patofizyolojisinde rol oynayan nörodejeneratif bir olayı yansıtır olabilir. Fakat

serebellum bipolar bozuklukta çok az çalışılmış bir alandır ve bu bulguların özgül serebellum alt bölgelerindeki değişiklikleri hastalık süreciyle ilişkilendiren çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Beyin Sapı

Brambilla ve arkadaşları (2001b) bipolar bozuklukta beyin sapı yapılarını araştırarak ilk MRG çalışması olan çalışmalarında, hasta ve kontrol grubu arasında orta beyin, pons, medulla oblongata ve total beyin sapı hacimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

Korpus Kallosum

Bir çalışmada psikotik bipolar hastalarda korpus kallosum alanları küçük bulunmuştur (Coffmann ve ark. 1990). Bu çalışmanın bulguları bir başka grup araştırıcısı tarafından genu, posterior ve istmus bölgelerinde küçülmenin saptandığı bir çalışma ile desteklenmiştir (Brambilla ve ark. baskıda). Erişkin bipolar hastalarda yapılmış olan bir diğer çalışmada (Hauser ve ark. 1989b) ise bipolar hastalarla sağlıklı kontroller arasında korpus kallosum alanları arasında fark olmadığı bildirilmiştir.

Hipofiz

Sassi ve arkadaşları (2001) 23 bipolar, 13 unipolar hasta ve 34 kişilik sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları bir çalışmada bipolar hastaların diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede küçük hipofizleri olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmanın bulguları depresyon ve bipolar bozuklukta HPA eksenii işlev bozukluğuna ilişkin bulgularla uyumludur (Rybakowski ve Twardowska 1999).

TARTIŞMA

Duyudurum bozukluklarının anterior limbik beyin devrelerinin işlevinde bozulma sonucu olduğu öne sürülmüştür (Soares ve Mann 1997b, Strakowski ve ark. 2000). İnsanlarda sosyal, duygusal ve bilişsel davranışı kontrol eden bu prefrontal-subkortikal devreler, striatum ve talamusa projekte olup, köken aldıkları bölgeye geri dönen bazı özgül prefrontal bölgeleri (orbitofrontal korteks, anterior singulat, vb) içermektedir (Cummings 1993, Strakowski ve ark. 2002a). Amigdaladan limbik-prefrontal-striatal-

talamik devrelere yoğun bir projeksiyon vardır ve bunun bilişsel (hipokampus) ve iç (hipotalamik) kaynaklardan gelen bilginin birleştirilmesinde düzenleyici rol oynadığı düşünülmektedir (Strakowski ve ark. 2002a). Serebellumun özellikle vermiş bölgesinden de bu limbik devrelere oldukça yoğun projeksiyon vardır, bunun duygusal yanıtları düzenlemede rolü olduğu ileri sürülmüştür (Berton ve Torello 1982, Soares ve Mann 1997b).

Bipolar bozuklukta MRG ile saptanabilen yapısal beyin değişiklikleri bulunmaktadır. Bu değişiklikler, serebral hacimde azalma ya da ventriküllerde büyüme gibi genel değişikliklerden çok, hastalığın patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen özgül beyin bölgelerinde gözlenen değişikliklerdir. Genel değişikliklerden kortikal ve subkortikal bölgelerdeki T2 artmış yoğunluklu lezyonlar, şizofreniye oranla bipolar bozuklukta daha sık gözlenmekle birlikte, bipolar bozukluğa özgül olmadıkları kabul edilmektedir (Altshuler ve ark. 1995). T2 artmış yoğunluklu alanların, medial temporal yapılar ile amigdala ve hipokampusu prefrontal kortekse bağlayan limbik-talamik-kortikal devre bağlantılarını bozarak hastalığın oluşum sürecine katkı yaptıkları ve hastalarda bilişsel işlevlerde bozulma ile ilişkili oldukları öne sürülmüştür (Figiel ve ark. 1991, Soares ve Mann 1997b). Ventriküllerdeki büyüme ise hem şizofreni hem de bipolar bozuklukta saptanması nedeniyle psikozların ortak bir özelliği olarak değerlendirilmekte, nörogelişimsel bir bozukluğu yansıttığı düşünülmektedir (Bearden ve ark. 2001).

Dorsolateral ve subgenual prefrontal korteks, amigdala ve hipokampus gibi medial temporal lob yapıları, talamus, bazal ganglia ve serebellum bölgesel değişikliklerin en sık bildirilmiş olduğu yapılardır. Prefrontal korteks hacmindeki azalma hem bipolar bozukluk hem de unipolar depresyonda ortak bir bulgudur ve bipolar bozuklukta yapılmış olan az sayıda postmortem çalışmanın verileriyle uyumludur. Frontal lobda işlev bozukluğu sonucu amigdala, anterior striatum ve talamusu da içeren anterior limbik ağ üzerindeki modülasyonun azalmasının duygudurum bozukluklarındaki semptomlarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Strakowski ve ark. 2002a). Buna karşılık, amigdalada büyüme unipolar depresyonda gözlenmeyen, postmortem araştırma verileriyle de desteklenmiş (Baumann ve Bogerts 2001) ve

bipolar bozukluğa özgü olduğu düşünülen bir bulgudur. Yine serebellum vermiş V3 alanının kronik hastalıkla ilişkisi son dönemde dikkat çeken bir bulgudur.

Bildirilmiş olan bölgesel değişikliklerin klinikle ilişkisi yeterince çalışılmış bir alan değildir. T2 artmış yoğunluklu alanların psikoz varlığıyla, 2 yıl içinde tekrarlayan hastane yatışlarıyla (McDonald ve ark. 1999) ve kötü prognozla (Moore ve ark. 2001) ilişkisi saptanmıştır. Yapısal anomalilerin hastalık başlangıcından önce oluşup kişide bipolar bozukluk için yatkınlık oluşturdukları ya da tekrarlayan ataklar veya ilaç tedavisi sonucu geliştikleri konusu belirsizdir. Çalışmalardaki en önemli sınırlılık MRG öncesinde ve sırasında ilaç ve madde kullanımındır, pek çok çalışma etik nedenlerle ilaç kullanmakta olan hasta gruplarında yapılmıştır ve olası ilaç (örneğin duygudurum düzenleyicilerinin potansiyel nörotrofik etkileri) ve madde etkileri dışlanamamaktadır. Bipolar bozukluğun nörogelişimsel ve nörodejeneratif özelliklerinin araştırılmasında çocuk ve adolesan hastalarda, hastalık açısından risk taşıyan sağlıklı bireylerde (hastaların sağlıklı birinci derece akrabaları), hiç ilaç kullanmamış olan hastalarda ve ilk manik atak döneminde yapılacak çalışmalar önem taşımaktadır. Gelecekteki çalışmalarda dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta da bipolar I ve II hastaların ayrı gruplarda incelenmeleridir.

İşlevsel değişimlerin anatomiye gecikmeli olarak yansıdığı kabul edilmektedir. Talamus ve striatum gibi anatomik olarak korunmuş görünen yapılardaki işlev bozukluklarının da bipolar bozuklukla ilişkisi olabileceği düşünüldüğünde, anatomik görüntüleme yöntemlerinin işlevsel görüntüleme yöntemleriyle bütünleştirilebileceği ileriye dönük uzunlamasına çalışmaların önemi anlaşılabilir. İşlevsel görüntüleme çalışmalarıyla birleştirilmiş yapısal görüntülemenin, bu karmaşık genetiğe sahip bozuklukta bağlantı (linkage) çalışmaları için biyolojik işaretçileri (endophenotypes) belirlemede de yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bu açıdan potansiyel bir aday olduğu düşünülen artmış yoğunluklu lezyonlardan (Lenox ve ark. 2002) başka amigdala büyümesi ve prefrontal kortekste değişiklikler de ilgi çekici çalışma alanlarıdır.

KAYNAKLAR

- Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T ve ark. (1998) Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry*, 55:663-664.
- Altshuler LL, Curran JG, Hauser P ve ark. (1995) T2 hyperintensities in bipolar disorder: magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 152:1139-1144.
- Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T ve ark. (2000) An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 48:147-162.
- American Psychiatric Association (1980) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3. baskı. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (1987) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Gözden geçirilmiş 3. baskı. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4. baskı. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- Aylward EH, Roberts-Twillie JV, Barta PE ve ark. (1994) Basal ganglia volumes and white matter hyperintensities in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 151:687-693.
- Baumann B ve Bogerts B (2001) Neuroanatomical studies on bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 178:142-147.
- Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD (2001) The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord*, 3:106-150.
- Berton GG, Torello MW (1982) The paleocerebellum and the integration of behavioral function. *Physiol Psychol*, 10:1-12.
- Botteron KN, Vannier MW, Geller B ve ark. (1995) Preliminary study of magnetic resonance imaging characteristics in 8 to 16 year olds with mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34:742-749.
- Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M ve ark. (2001a) Differential effects on brain gray matter in bipolar patients and healthy individuals. *Neuropsychobiology*, 43:242-247.
- Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M ve ark. (2001b) MRI study of posterior fossa structures and brain ventricles in bipolar patients. *J Psychiatr Res*, 35:313-322.
- Brambilla P, Nicoletti MA, Harenski K ve ark. (2002) Anatomical MRI study of subgenual prefrontal cortex in bipolar and unipolar subjects. *Neuropsychopharmacology*, 27:792-799.
- Brambilla P, Nicoletti M, Sassi RB ve ark. MRI study of corpus callosum abnormalities in bipolar patients. *Biol Psychiatry* baskıda.
- Bremner JD, Narayan M, Anderson ER ve ark. (2000) Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry*, 157:115-118.
- Brown FW, Lewine RJ, Hudgins PA ve ark. (1992) White matter hyperintensity signals in psychiatric and nonpsychiatric subjects. *Am J Psychiatry*, 149:620-625.
- Caetano SC, Sassi R, Brambilla P ve ark. (2001) MRI study of thalamic volumes in bipolar and unipolar patients and healthy individuals. *Psychiatry Res*, 108:161-168.
- Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC ve ark. (1990) Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 27:1188-1196.
- Cummings JL (1993) Frontal subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*, 50:873-880.
- Dasari M, Friedman L, Jesberger J ve ark. (1999) A magnetic resonance imaging study of thalamic area in adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy controls. *Psychiatry Res*, 91:155-162.
- Deicken RF, Eliaz Y, Feiwell R ve ark. (2001) Increased thalamic N-acetylaspartate in male patients with familial bipolar I disorder. *Psychiatry Res*, 106:35-45.
- DelBello MP, Strakowski SM, Zimmerman ME ve ark. (1999) MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: a pilot study. *Neuropsychopharmacology*, 21:63-68.
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR ve ark. (1997) Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386:824-827.
- Dupont RM, Jernigan TL, Gillin JC ve ark. (1987) Subcortical signal hyperintensities in bipolar patients detected by MRI. *Psychiatry Res*, 21:357-358.
- Dupont RM, Jernigan TL, Butters N ve ark. (1990) Subcortical abnormalities detected in bipolar affective disorder using magnetic resonance imaging. Clinical and neuropsychological significance. *Arch Gen Psychiatry*, 47:55-59.
- Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W ve ark. (1995a) Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localization of white matter and other subcortical abnormalities. *Arch Gen Psychiatry*, 52:747-755.
- Dupont RM, Butters N, Schafer K ve ark. (1995b) Diagnostic specificity of focal white matter abnormalities in bipolar and unipolar mood disorder. *Biol Psychiatry*, 38:482-486.
- Elkis H, Friedman L, Wise A ve ark. (1995) Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 52:735-746.
- Figiel GS, Krishnan KR, Rao VP ve ark. (1991) Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: a comparison of normal and bipolar subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 3:18-22.
- Frazier JA, Chiu S, Kennedy D ve ark. (2002) Anatomic brain magnetic resonance imaging in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 51:37S.
- Friedman L, Findling RL, Kenny JT ve ark. (1999) An MRI study of adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy control subjects. *Biol Psychiatry*, 46:78-88.
- Harvey I, Persaud R, Ron MA ve ark. (1994) Volumetric MRI measurements in bipolars compared with schizophrenics and healthy controls. *Psychol Med*, 24:689-699.
- Hauser P, Altshuler LL, Berrettini W ve ark. (1989a) Temporal lobe measurement in primary affective disorder by magnetic resonance imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1:128-134.
- Hauser P, Dauphinais ID, Berrettini W ve ark. (1989b) Corpus callosum dimensions measured by magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 26:659-668.
- Hauser P, Matochik J, Altshuler LL ve ark. (2000) MRI-based measurements of temporal lobe and ventricular structures in patients with bipolar I and bipolar II disorders. *J Affect Disord*, 60:25-32.
- Hoge EA, Friedman L, Schulz SC (1999) Meta analysis of brain size in bipolar disorder. *Schizophr Res*, 37:177-181.
- Johnstone EC, Owens DG, Crow TJ ve ark. (1989) Temporal lobe structure as determined by nuclear magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 52:736-741.

- Jurjus GJ, Nasrallah HA, Brogan M ve ark. (1993) Developmental brain anomalies in schizophrenia and bipolar disorder: a controlled MRI study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 5:375-378.
- Kato T, Shioiri T, Murashita J ve ark. (1994) Phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and ventricular enlargement in bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 55:41-50.
- Krabbendam L, Honig A, Wiersma J ve ark. (2000) Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand*, 101:274-280.
- Krishnan KRR ve MacFall JR (1997) Basic principles of magnetic resonance imaging. *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. Krishnan KRR, Doraiswamy PM (Eds), New York. Marcell-Dekker, Inc., s. 1-12.
- Kumar A, Mintz J, Bilker W ve ark. (2002) Autonomous neurobiological pathways to late-life major depressive disorder: clinical and pathophysiological implications. *Neuropsychopharmacology*, 26:229-236.
- Lenox RH, Gould TD, Manji HK (2002) Endophenotypes in bipolar disorder. *Am J Med Gen*, 114:391-406.
- Lim KO, Rosenbloom MJ, Faustman WO ve ark. (1999) Cortical gray matter deficit in patients with bipolar disorder. *Schizophr Res*, 40:219-227.
- Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME ve ark. (2002) Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 52:93-100.
- Lyyo IK, Lee HK, Jung JH ve ark. (2002) White matter hyperintensities on magnetic resonance imaging of the brain in children with psychiatric disorders. *Compr Psychiatry*, 43:361-368.
- McDonald WM, Krishnan KR, Doraiswamy PM ve ark. (1991) Occurrence of subcortical hyperintensities in elderly subjects with mania. *Psychiatry Res*, 40:211-220.
- McDonald WM, Tupler LA, Marsteller FA ve ark. (1999) Hyperintense lesions on magnetic resonance images in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 45:965-971.
- Monkul ES, Spence D, Sassi RB ve ark. MRI study of thalamus volumes in children and adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 5 (suppl. 1) baskıda.
- Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB ve ark. (2000) Lithium-induced increase in human brain gray matter. *Lancet*, 356:1241-1242.
- Moore PB, Shepherd DJ, Eccleston D ve ark. (2001) Cerebral white matter lesions in bipolar disorder: relationship to outcome. *Br J Psychiatry*, 178:172-176.
- Öngür D, Drevets WC, Price JL (1998) Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95:13290-13295.
- Pearlson GD, Barta PE, Powers RE (1997) Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 41:1-4.
- Persaud R, Russow H, Harvey I ve ark. (1997) Focal signal hyperintensities in schizophrenia. *Schizophr Res*, 27:55-64.
- Pillai JJ, Friedman L, Stuve TA ve ark. (2002) Increased presence of white matter hyperintensities in adolescent patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 114:51-56.
- Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD (2001) Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 49:741-752.
- Roy PD, Zipursky RB, Saint-Cyr J ve ark. (1998) Temporal horn enlargement is present in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 44:418-422.
- Rybakowski JK, Twardowska K (1999) The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *J Psychiatr Res*, 33:363-370.
- Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P ve ark. (2002) Increased gray matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neuroscience Letters*, 329:243-245.
- Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P ve ark. (2001) Decreased pituitary volume in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 50:271-280.
- Sax KW, Strakowski SM, Zimmerman ME ve ark. (1999) Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance test in mania. *Am J Psychiatry*, 156:139-141.
- Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY ve ark. (1994) Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 151:842-848.
- Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA ve ark. (1999) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci*, 19:5034-5043.
- Soares JC, Mann JJ (1997a) The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatric Res*, 31:393-432.
- Soares JC, Mann JJ (1997b) The anatomy of mood disorders review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry*, 41:86-106.
- Spitzer RL, Endicott J, Robins E (1975) Research Diagnostic Criteria. New York, New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research.
- Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M ve ark. (1993a) Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biol Psychiatry*, 33:602-609.
- Strakowski SM, Woods BT, Tohen M ve ark. (1993b) MRI subcortical signal hyperintensities in mania at first hospitalization. *Biol Psychiatry*, 33:204-206.
- Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW ve ark. (1999) Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56:254-260.
- Strakowski SM, DelBello MP, Adler C ve ark. (2000) Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2:148-164.
- Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP (2002a) Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disord*, 4:80-88.
- Strakowski SM, Del Bello MP, Zimmerman MA ve ark. (2002b) Ventricular and periventricular structural volumes in first versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 159:1841-1847.
- Swayze VW, Andreasen NC, Alliger RJ ve ark. (1990) Structural brain abnormalities in bipolar affective disorder. Ventricular enlargement and focal signal hyperintensities. *Arch Gen Psychiatry*, 47:1054-1059.
- Swayze VWd, Andreasen NC, Alliger RJ ve ark. (1992) Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 31:221-240.
- Woods BT, Yurgelun Todd D, Mikulis D ve ark. (1995) Age-related MRI abnormalities in bipolar illness: a clinical study. *Biol Psychiatry*, 38:846-847.
- Yıldız A, Tunca Z (2001) Duygudurum düzenleyici iki ilaç lityum ve valproatın etki mekanizmalarına ilişkin bulgular. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 12:147-155.
- Zipursky RB, Seeman MV, Bury A ve ark. (1997) Deficits in gray matter volume are present in schizophrenia but not bipolar disorder. *Schizophr Res*, 26:85-92.