

Bipolar Bozuklukta Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) Uygulamaları

Dr. E. Serap MONKUL^{1,2}, Dr. Ayşegül YILDIZ³, Dr. Jair C. SOARES⁴

ÖZET

Amaç: Manyetik rezonans spektroskopi (MRS), lokalize beyin bölgelerinin nörokimyasını incelemeye in vivo, girişimsel olmayan ve iyonize radyasyon içermeyen bir yöntemdir. Bu yazının amacı okuyucuya klinik psikiyatride kullanılan MRS yöntemleri ile ilgili temel bir bilgi vermek ve bipolar bozuklukta yapılmış olan MRS çalışmalarındaki önemli bulguları gözden geçirmektir.

Yöntem: 1966-2003 yıllarını kapsayan Medline literatür taraması ile saptanan bipolar bozuklukta MRS kullanılarak yapılmış kontrollü çalışmalar ve konuyla ilgili önemli bilgiler içeren çalışmalar yazıya dahil edilmiştir.

Bulgular: Bazal ganglionlar ve singulat kortekste kolin/kreatin (Cho/Cr) düzeylerinde artış, dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) ve hipokampusta N-asetil aspartat (NAA) düzeylerinde azalma saptanmıştır. Frontal lobda ötimik dönemde düşük fosfomonoester (PME) düzeyleri, manik ve depresif dönemlerde ise artmış PME düzeyleri bildirilmiştir. Lityum tedavisi ile myoinositol (ml) düzeyinde azalma olduğu ve bu azalmanın tedaviye yanıt ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Sonuç: Bulgular, bipolar bozukluğun patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen fronto-limbik-subkortikal devrelerde yer alan anahtar beyin bölgelerinde nörokimyasal değişiklikler olduğunu göstermiştir. Bu değişiklikler bipolar bozuklukta DLPFK, singulat korteks, hipokampus ve bazal ganglionlarda hücre zarı fosfolipid metabolizması, hücre enerji metabolizması ve myelin yapımı/sürdürümünde anormallik olduğunu düşündürmektedir. Bozukluk patofizyolojisine bağlı değişiklikleri ilaç etkilerinden ayırmak için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, manyetik rezonans spektroskopi, nörokimya

SUMMARY: Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) Applications in Bipolar Disorder

Objective: Magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a noninvasive in vivo imaging technique that can directly assess the living biochemistry in localized brain regions without involving ionizing radiation. This review provides a brief description of spectroscopy, followed by a literature review of the key spectroscopy findings in bipolar disorder.

Method: We conducted a Medline literature review for the period 1966-2003, and included all the controlled studies using MRS in bipolar disorder, as well as other relevant papers with important findings.

Results: Studies showed an increase in choline (Cho) levels in basal ganglia and cingulate, and a decrease in dorsolateral prefrontal cortical (DLPFC) and hippocampal N-acetyl aspartate (NAA) levels. Frontal lobe phosphomonoester (PME) levels were decreased in the euthymic state and were higher in the manic and depressive states. Myoinositol (ml) was reduced by lithium treatment and this decrease was positively correlated with treatment response.

Conclusion: The findings from MRS studies of bipolar disorder demonstrate alterations in the neurochemistry of key brain regions participating in the fronto-limbic-subcortical circuits implicated in the pathophysiology of the disorder. These findings suggest abnormalities of the membrane phospholipid metabolism, cellular energy metabolism and myelin formation /maintenance in the DLPFC, cingulate, hippocampus and basal ganglia in bipolar disorder. Further studies are needed to distinguish between the changes that are due to the pathophysiology of bipolar disorder and those due to the effects of medications.

Key Words: Bipolar disorder, magnetic resonance spectroscopy, neurochemistry

¹Araş. Gör., ³Doç., Dokuz Eylül Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., İzmir, ²Araş. Gör., Psikiyatri Bölümü, ⁴Doç., Radyoloji Bölümü, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, A.B.D.

GİRİŞ

Bipolar bozukluğun patofizyolojisi ile ilgili bilgi edinmede in vivo beyin görüntüleme yöntemleri potansiyel olarak çok önemlidir. Pozitron emisyon tomografi (PET), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) gibi teknikler arasında, iyonize radyasyon içermeyen ve beyin nörokimyasındaki değişiklikleri analiz etmenin girişimsel olmayan (non-invasive) bir yolu olan manyetik rezonans spektroskopinin (MRS) ayrı bir yeri vardır. Hem MRS hem de manyetik rezonans görüntüleme (MRG) atom çekirdeğinin manyetik rezonans özelliği temeline dayanır, fakat doku su ortamına dayanan kesitsel anatomik görüntüler elde edilmesine yarayan MRG'ye karşılık MRS, beyindeki lokalize bir bölgenin biyokimyasal kompozisyonunu yansıtan "frekans-sinyal şiddeti" spektrumu şeklinde bilgiler verir.

Tek sayıda proton ya da nötron içeren her atom "spin" özelliği dolayısıyla manyetik alana sahiptir. Dışarıdan güçlü bir manyetik alan uygulandığında atomlar bu yeni alan doğrultusunda hizalanırlar. Birinciye 90° açı ile ikinci bir manyetik alan (radyofrekans dalgası) uygulanırsa atomların hizalanması değişecek ve radyo dalgası kesildiğinde ilk hallerine dönerken yaydıkları enerji manyetik rezonans sinyali olarak kaydedilecektir. Yapısında manyetik özellikler taşıyan elementleri barındıran her bileşik, manyetik özellikli elementin yerleşimine ve içinde bulunduğu ortama göre değişen ayrı bir rezonans verir. MRS verileri genelde frekans olarak gösterilir ve özgül bir frekans tepesinin (peak) altındaki alan, o frekansta hareket eden manyetik özellikli elementin sayısı ile doğru orantılıdır (MRS teknolojisi ve psikiyatrideki kullanımı ile ilgili olarak son dönemdeki kapsamlı gözden geçirmeler için bkz. Drost ve ark. 2002, Glitz ve ark. 2002, Malhi ve ark. 2002, Stanley 2002). Veriler üç boyutlu tek bir hacimden (voksel), "Chemical Shift Imaging (CSI)" denen yöntem aracılığıyla tek bir kesitsel dilim üzerinden ya da birden fazla dilime yerleştirilmiş çok sayıda voksel üzerinden elde edilebilir. Bu lokalize beyin dokusu hacmi, kullanılan manyetik alanın gücüne (Tesla birimi ile ölçülür), çekirdeklerin duyarlılığına ve görüntü elde etme parametrelerine göre 1 cm^3 ile 60 cm^3 arasında değişebilir.

Bu gözden geçirme yazısında MRS teknikleri ve bipolar bozukluktaki önemli MRS bulguları hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır. 1966-2003 yılları arasını kapsayan Medline veritabanı taraması yapılmış ve bipolar bozuklukta MRS kullanılarak yapılan tüm kontrollü çalışmalar yazıya dahil edilmiştir.

¹H-MRS

¹H-MRS (proton MRS) ile çalışılan nörokimyasalların çoğu ya özellikle güçlü bir manyetik rezonans sinyaline (örn. N-asetilaspartat [NAA], kolin-içeren bileşikler [Cho], kreatin/kreatin fosfat [Cr/PCr], taurin ve myo-inozitol [mI]) ya da özgül bir nörokimyasal işleve sahiptir (örn. glutamat, glutamin, γ -aminobutirik asit [GABA], laktat ve glutation) (Şekil 1).

NAA erişkin insan beyninin proton MRS spektrumlarında en belirgin rezonanstır. Çoğunluğunu NAA oluşturmakla birlikte, N-asetil-aspartil-glutamat gibi diğer N-asetil bileşiklerinden de küçük miktarlar içerir. NAA erişkin nöronlarda bulunan, fakat glial hücreler, beyin omurilik sıvısı ya da kanda bulunmayan; nöronal bütünlük, canlılık ve/veya işlev için işaret (marker) olarak kabul edilen bir bileşiktir. NAA'nın yerleşimi ile ilgili son çalışmalarda bu bileşiğin erişkin oligodendrositlerde de bulunduğu ve nöronlar ile oligodendrositler arasında kompartmanlar arası döngüsü olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (Baslow 2000). Bu son bulguların ışığında, NAA'nın nöronal canlılığı değil, myelin oluşumu ve sürdürümünü yansıttır olabileceği öne sürülmüştür (Stanley 2002). Bu yeni yaklaşım, özellikle çocuk ve ergenlerde yapılan nöropsikiyatrik çalışmalarda NAA değişimlerinin yorumlanmasını güçleştirmektedir. Bazı yazarlar, mitokondri içindeki yerleşimi ve mitokondri solunum döngüsü inhibitörleri ile azalması nedeniyle, NAA'daki azalmanın bozulmuş mitokondri enerji üretimini yansıttır olabileceğini öne sürmektedirler (Glitz ve ark. 2002).

Kolin rezonansı (Cho) fosfokolin, gliserofosfokolin ve serbest kolinden oluşur. Kolin tepesi hücre zarı fosfolipid metabolizmasının potansiyel bir işareti olarak kabul edilmektedir. Lityumun kolinin hücre zarından geçişi üzerinde inhibitör etkisi vardır ve hızlı-döngülü bipolar bozuklukta lityumla birlikte kolinin etkili bir tedavi olabileceği öne sürülmüştür (Stoll ve ark. 1996).

TABLO 1. Bipolar Bozuklukta ¹H-MRS.

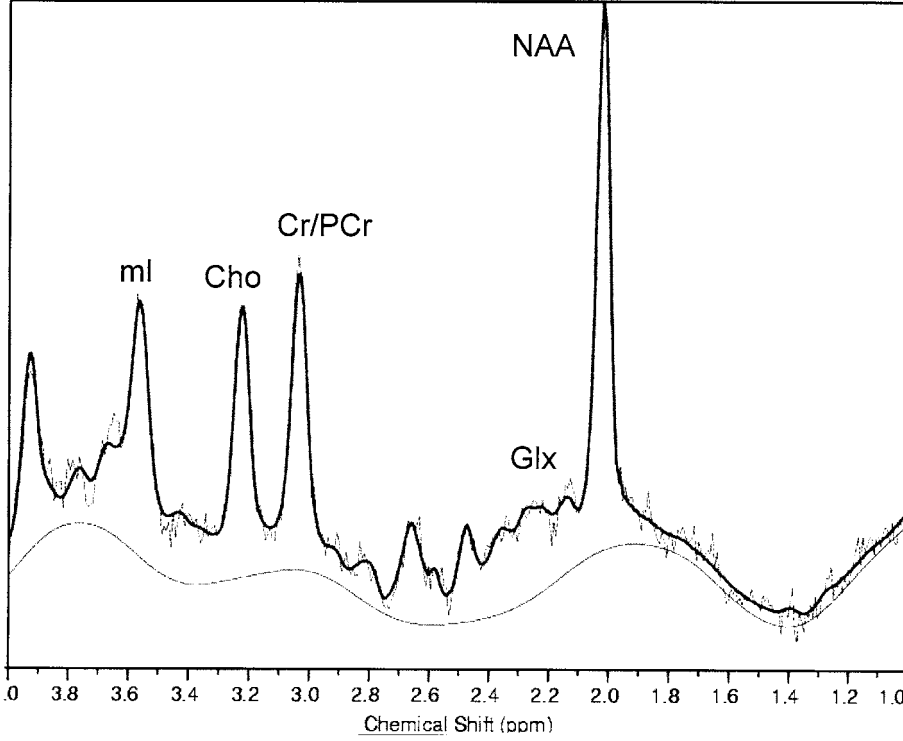
Yazarlar	Bölge	Hasta sayısı (epizot)	Bulgular
Sharma ve ark. 1992	bazal ganglionlar	5 (ötimik) 9 (kontrol)	NAA/Cr ↑, Cho/Cr ↑, mI/Cr ↑
Stoll ve ark. 1992	temporal lob	7 (ötimik) 6 (kontrol)	Cho/Cr N (Li kullanan hasta grubu)
Lafer ve ark. 1994	bazal ganglionlar	19 (ötimik) 14 (kontrol)	Cho/Cr ↑
Kato ve ark. 1996	bazal ganglionlar	19 (ötimik) 19 (kontrol)	Cho/Cr ↑
Ohara ve ark. 1998	bazal ganglionlar	10 (ötimik) 10 (kontrol)	NAA/Cr N, Cho/Cr N
Hamakawa ve ark. 1998	bazal ganglionlar	11 (depresif) 16 (ötimik) 20 (kontrol)	Cho ↑
Hamakawa ve ark. 1999	frontal korteks	23 (ötimik) 20 (kontrol)	sol frontal kortekste Cr ↓
Moore ve ark. 1999	sağ frontal korteks	12 (depresif) 9 (kontrol)	7 günlük Li tedavisi ile mI ↓
Moore ve ark. 2000	anterior singulat	9 (depresif) 14 (kontrol)	Cho/Cr ↑
Castillo ve ark. 2000	frontal ve temporal korteks	10 (manik) 10 (kontrol)	Glx ↑ (çocuk hasta grubu)
Winsberg ve ark. 2000	DLPFK	20 (ötimik) 20 (kontrol)	NAA ↓
Mason ve ark. 2000	oksipital korteks	5 (bipolar) 13 (unipolar) 17 (kontrol)	normal GABA düzeyleri
Deicken ve ark. 2001	talamus	15 (ötimik) 15 (kontrol)	NAA ↑, Cr ↑
Davano ve ark. 2001	anterior singulat	11 (manik) 11 (kontrol)	Li ile mI ↓(çocuk hasta grubu, yanıt verenlerde daha fazla mI azalması)
Kusumakar ve ark. 2002	DLPFK	5 (bipolar) 5 (unipolar) 10 (kontrol)	NAA/Cr ↓ (hiç psikotrop ilaç kullanmamış ergen hasta grubu)
Deicken ve ark. 2002	hipokampus	15 (ötimik) 20 (kontrol)	NAA↓, Cr ↓
Amaral ve ark. 2002	anterior singulat	13 (ötimik) 15 (kontrol)	NAA/Cr N, Cho/Cr N (Li kullanan hasta grubu)
Wang ve ark. 2002	prefrontal korteks	9 (ötimik) 6 (kontrol)	GABA↑ (GABA erjik ilaç kullanan hasta grubu)
Bertolino ve ark. 2003	hipokampus	7 (depresif) 4 (manik/hipomanik) 6 (ötimik) 17 (kontrol)	NAA/Cr ↓, Cho/Cr N
Chang ve ark. 2003	DLPFK	15 (ötimik) 11 (kontrol)	NAA/Cr ↓ (ailesel bipolar bozukluk öyküsü olan çocuk hasta grubu)

NAA: N-asetil-aspartat, Cr: kreatin, mI: myo-inozitol, Glx: glutamat/glutamin, Cho: kolin, Li: lityum, N: normal, ↑: azalma, ↓: artma, DLPFK: dorsolateral prefrontal korteks.

Bazı antiglutamaterjik ve GABAerjik ajanların bipolar bozukluğun tedavisinde yararlı olmaları nedeniyle glutamin, glutamat ve GABA son dönemde dikkat çekmeye başlamıştır. Glutamat beyinde birincil uyarıcı ve GABA birincil inhibitör amino asit nörotransmitterlerdir. Glutamat, hücre içine Ca⁺⁺ girişi, nöronal toksisite ve öğ-

renme ile ilgili işlemlerde görev alır. MRS araştırma yazılarının çoğunda Glx olarak adlandırılan bölge glutamat ve glutamine karşılık gelir. Sodyum valproat ve lityumun glutamat geri alımını artırdıkları bildirilmiştir (Cecil ve ark. 2002).

Cr/PCr rezonansı fosforillenmiş ve fosforilsiz kreatinini temsil eder. Cr gri ve beyaz cevher



ŞEKİL 1. Tipik bir 1.5 Tesla dorsolateral prefrontal korteks ^1H -MR spektrumu. Metabolitler: N-asetil-aspartat (NAA), kreatin/fosfokreatin (Cr/PCr), myo-inozitol (mI), glutamat/glutamin (Glx), ve kolin (Cho). Chemical shift: Kimyasal kayma. ppm: Parts per million

içinde dağılım gösterir ve sıklıkla diğer MRS kimyasallarının konsantrasyon değişikliklerini yorumlamada referans olarak kullanılır. Bu, Cr rezonansının sabit olduğu ve çeşitli patolojilerden etkilenmediği varsayımına dayanmaktadır, ancak bu varsayım henüz kesin olarak kanıtlanmamıştır.

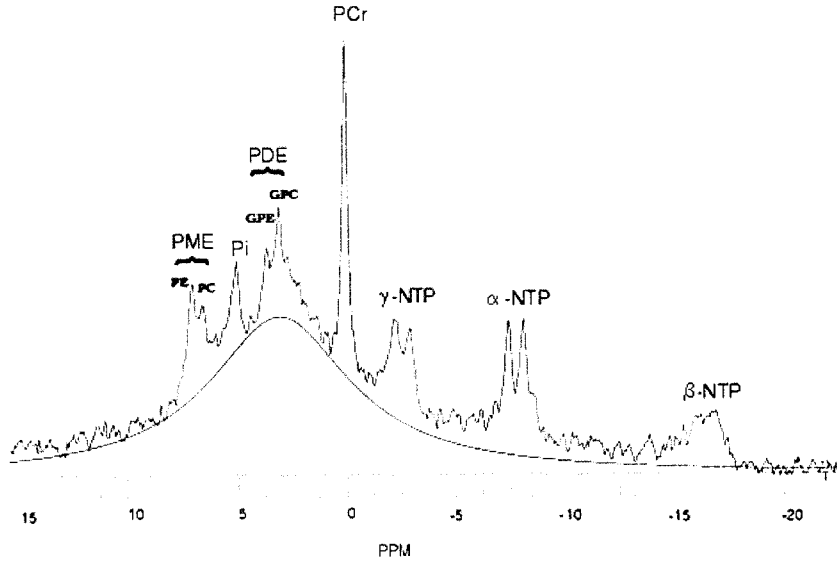
Myo-inozitol (mI) sinyali çoğunlukla myo-inozitol olmakla beraber glisin ve inozitol-1-fosfattan da katkılar içerir. Myo-inozitol, hem bir ozmolit hem de fosfoinozitid döngüsünde bir substrat olarak, önemli işlevleri olan bir şekerdir. Lityum terapötik düzeylerde inozitol mono- ve polifosfatları myo-inozitole geri döndüren inozitol monofosfataz ve polifosfat-1-fosfatazı inhibe eder. Berridge ve Irvin'in (1989) "inozitol azaltma teorisi" lityumun terapötik etkilerinin myo-inozitolü azaltmasıyla ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Sodyum valproatın da sıçan beyinde mI konsantrasyonunu azalttığı ve inozitol monofosfatların konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir (O'Donnell ve ark. 2002).

^{31}P -MRS

^{31}P -MRS nöronal hücre zarı işlemlerinin ve nöronal metabolizmanın bazı özelliklerinin in vi-

vo olarak görüntülenmesini sağlar. Beynin ^{31}P -MR spektrumlarında yedi tepe gözlenir, bunlar fosfomonoester (PME), inorganik fosfat (Pi), fosfodiester (PDE), fosfokreatin (PCr) ve γ -, α - ve β -nükleozid trifosfattır (NTP). Şekil 2'de tipik bir ^{31}P -MRS spektrumu görülmektedir. PME tepesinde hücre zarı fosfolipid sentezinde rol oynayan fosfokolin ve fosfoetanolin (bu tepedeki en belirgin metabolittir) ve α -gliserofosfat ve inozitol fosfat gibi şeker fosfatları bulunmaktadır. Hücre zarı fosfolipid metabolizmasının sinyal iletimi işlemi ve gen ekspresyonunda kritik önemi vardır ve bipolar bozuklukta çeşitli anormallikleri bildirilmiştir (Manji ve Zarate 2002). PME'lerin hücre fosfolipid metabolizması öncüleri (precursors), PDE'lerin de yıkım ürünleri olduğu düşünülmektedir. PDE tepesi hücre zarı fosfolipidlerinden oluşmakla beraber, hücre zarı yıkım ürünleri olarak kabul edilen gliserofosfokolin ve gliserofosfoetanolin gibi çözünür PDE'lerin de bu tepeye %5'lik bir katkısı vardır.

Pi tepesi PME ve PDE arasında yer alır ve pH'nin hesaplanmasında kullanılır. ^{31}P -MR spektrumundaki en belirgin tepe olan PCr'nin ise bir ATP dengeleyicisi olarak rol oynadığı düşünülmektedir. γ , α , ve β 'dan oluşan üç ayrı tepe yapan NTP ise, beyinde nükleik asit zinciri bile-



ŞEKİL 2. Tipik bir 1.5 Tesla ^{31}P -MR spektrumu. Metabolitler: fosfomonoesterler (PME), inorganik fosfat (Pi), fosfodiesterler (PDE), fosfokreatin (PCr), gamma, alfa, ve beta nükleozid trifosfatlar (γ -, α -, and β -NTP). ppm: Parts per million

* Dr Ayşegül Yıldız'dan alınmıştır.

şeni, enerji taşıyıcısı, kimyasal mesajcı, ve enzim kofaktörü olmak üzere çeşitli roller oynamaktadır.

^7Li -MRS

^7Li -MRS beyin lityum konsantrasyonları ile ilgili in vivo bilgi verir. Yapılan çalışmalar kronik olarak lityum kullanan insanların beyin lityum konsantrasyonlarının, serum lityum düzeylerinin %33'ü ile %80'i arasında değişen oranlarda ölçüldüğünü göstermektedir (Soares ve ark. 2000, Sachs ve ark. 1995). Her ne kadar son yıllarda önemli ilerlemeler sağlandıysa da lityumun etki mekanizması halen tam olarak aydınlatılamamıştır ve bipolar hastaların yaklaşık üçte birinde lityuma yanıt alınamamaktadır. Sachs ve arkadaşları (1995) benzer serum lityum düzeylerine sahip hastalarda beyin lityum düzeylerinin büyük farklılıklar gösterebileceğine işaret ederek, lityum tedavisine alınan değişik yanıtlarda bu durumun rol oynuyor olabileceğini bildirmişlerdir. Bazen etkin serum lityum düzeyleri elde edilmesine rağmen etkili beyin lityum düzeyi sağlanamamakta ve hastada klinik yanıt elde edilememektedir. Bazen de tam tersi, serum lityum düzeyleri oldukça düşük olan hastalarda lityuma bağlı santral sinir sistemi yan etkileri görülmekte ve hatta bazen klinik olarak lityum toksisitesi durumları yaşanabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında, hem terapötik açıdan hem de tedavi güvenliği

sağlanması yönüyle ^7Li -MRS'nin gelecekte klinik nöropsikiyatride önemli bir rol oynayacağı düşünülebilir (Lyoo ve Renshaw 2002).

BULGULAR

^1H -MRS Çalışmaları (Tablo 1'de özetlenmiştir)

Erişkin bipolar hastalarda dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFK) (Winsberg ve ark. 2000) ve hipokampusta (Bertolino 2003, Deicken 2002) azalmış, bilateral talamusta (Deicken ve ark. 2001) artmış NAA düzeyleri saptanmıştır. Moore ve arkadaşları (2000), kronik lityum tedavisinin beyinde nöronal canlılık ve işlevi arttırdığının dolaylı bir kanıtı olarak, 4-haftalık lityum tedavisinin beyin NAA konsantrasyonunu arttırdığını göstermişlerdir. Lityum kullanan ötimik bipolar hastaları normal kontrollerle karşılaştıran bir çalışmada (Amaral ve ark. 2002) anterior singulat NAA/Cr ve Cho/Cr düzeyleri iki grup arasında farklı bulunmamıştır, yazarlar lityumun düşük NAA düzeylerini normale döndürüyor olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Ötimik bipolar hastalarda bazal ganglionları da içeren subkortikal bölgede Cho/Cr oranının (Sharma ve ark. 1992, Lafer ve ark. 1994, Kato ve ark. 1996), depresif dönemde ise Cho konsantrasyonunun arttığı (Hamakawa ve ark. 1998) gösterilmiştir. Moore ve arkadaşları (2000) yakın ta-

rihli bir çalışmada, sağ singulat (cingulate) kortekste Cho/Cr-PCr oranının depresif bipolar hastalarda sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğunu ve Hamilton Depresyon Ölçeği puanlarının sol anterior singulat Cho/Cr-PCr oranlarıyla pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Bu bulgular, depresif bipolar hastalarda bazal ganglionlarda hücre zarı fosfolipid metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olabilecek Cho artışı olduğunu ve bunun da duruma bağlı (state-dependent) bir biçimde depresif semptomlarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. İlaçsız hastalarda, bu bölgedeki serbest kolin düzeylerini ölçmek üzere geliştirilmiş tekniklerle yapılacak MRS çalışmaları bu bulguların bipolar bozukluğun patofizyolojisi ile ilişkisini aydınlatılabilir.

Bir grup depresif bipolar ergen hastada frontal korteks ve bazal ganglionlarda bilateral glutamat/glutamin artışı bildirilmiştir (Castillo ve ark. 2000). Glutamaterjik anormallikler, bipolar hastalarda gözlenen özgül beyin bölgelerindeki zardan sorumlu nörotoksisite ile ilişkili olabilir.

Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisi GABAerjik işlev bozukluğu olduğunu düşündüren bulgular vardır. İlaçsız unipolar depresyon hastalarında oksipital kortekste düşük GABA düzeyleri bildirilmiştir (Sanacora ve ark. 1999). Bipolar hastalarda GABA düzeylerinde benzer değişiklikler saptanmamıştır (Mason ve ark. 2000). Aynı grup, yakın tarihte serotonin geri alım inhibitörleri ile tedavi sonrası oksipital GABA konsantrasyonlarında tedavi öncesine göre belirgin artış olduğunu bildirmiştir (Sanacora ve ark. 2002). Wang ve arkadaşları (2002), GABAerjik ilaç kullanmakta olan ötimik bipolar hastalarda 3 Tesla ¹H-MRS ile ölçülen prefrontal korteks GABA düzeylerinin yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Moore ve arkadaşları (1999) depresif bipolar hastalarda 5-7 günlük lityum tedavisi sonrası sağ frontal lobda mI azalması saptamışlardır ve bu azalma bir aylık tedavi boyunca devam etmiştir. Buna rağmen, hastaların klinik durumlarında bu süre boyunca herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum, lityumun klinik etkilerinden sadece mI azalmasının sorumlu olmadığı, mI'deki bu azalmanın protein kinaz C (PKC) sinyalizasyonu ve majör PKC substratı olan mristollenmiş alaninden-zengin C-kinazın gen ekspresyo-

nunda ikincil değişimlere yol açarak etki gösterdiği varsayımını desteklemektedir (Moore ve Galloway 2002). Bu gözlemleri destekleyen ikinci bir araştırma, Davanzo ve arkadaşlarının (2001) erken-başlangıçlı bipolar çocuk ve ergenlerde yedi günlük lityum tedavisi sonrası anterior singulat mI/Cr oranında anlamlı bir düşüş saptadıkları çalışmadır. Bu bulgular, son dönemde bildirilen lityuma bağlı hücre koruyucu protein bcl-2 (Manji 1999) ve NAA artışı ile uyumludur. Silverstone ve arkadaşları (2002) lityum (n=16) ve valproat (n=11) ile tedavi edilen bipolar hastalarla sağlıklı kontroller (n=19) arasında mI ve PME düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmalar, bu değişikliklerin hastalık için bir duyarlılık mı yoksa kronik hastalığın ve ilaç tedavisinin genel etkileri mi olduğu konusunu aydınlatılabilecektir. Castillo ve arkadaşları (2000) bipolar çocuklarda bazal ganglionlar ve frontal lobda Glx/Cr oranı artışı bildirmişlerdir. Yine bipolar çocuklarda manik dönemde anterior singulat kortekste artmış mI/Cr düzeyleri gözlenmiştir (Davanzo ve ark. 2001). DLPGF NAA/Cr oranının ötimik bipolar çocuklarda (Chang ve ark. 2003) ve daha önce hiç ilaç tedavisi almamış bipolar ergenlerde (Kusumakar ve ark. 2002) sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Bipolar hastaların çocuklarının normal kontrollerle karşılaştırıldıkları bir çalışmada, bipolar bozukluğu olan çocukların normal kontrollerden daha düşük DLPGF NAA düzeylerine sahip oldukları, olası prodromal bipolar bozukluk belirtileri bulunan çocukların ise sağlıklı kontrol grubuna benzer NAA/Cr oranlarına sahip oldukları gözlenmiştir (Chang ve ark. 2003). Bu gözlemler NAA/Cr oranı değişikliklerinin durumsal bir bulgu olduğunu ve DLPGF NAA düşüşünün bipolar bozukluğun gelişmesinden sonra ortaya çıktığını düşündürmektedir.

³¹P-MRS Çalışmaları

Kato ve arkadaşları bir dizi çalışmada bipolar hastalarda çeşitli duygudurum dönemlerinde frontal lob PME düzeylerini ölçerek bu düzeylerin hastalığın çeşitli dönemlerinde değişiklik gösterdiğini saptamışlardır. Frontal lobda ötimik dönemde düşük PME ve hücre içi pH (Kato ve ark. 1992a, 1993, 1994a), manik ve depresif dönemlerde ise artmış PME ve pH bildirilmiştir (Kato

ve ark. 1991, 1994b, Deicken ve ark. 1995a, Yıldız ve ark. 2001a). Deicken ve arkadaşları (1995b) ilaçsız ötimik bipolar hastalarda normal kontrollere göre bilateral temporal lobda da anlamlı derecede düşük PME düzeyleri olduğunu gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada bipolar hastalarla sağlıklı kontroller arasında PDE düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

İnsan beyninde lityum verilmesi ile PME'nin artıp artmadığı hala tartışmalıdır (Kato 2003). Yıldız ve arkadaşları (2001b) 7-14 günlük lityum tedavisi ile insan beyninde PME düzeyinde artış olduğunu in vivo olarak göstermişlerdir. Bu bulguyu desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (Silverstone ve ark. 1999, Kato ve ark. 1993). PME rezonansı inositol-1-fosfat molekülünü içermektedir ve lityum inozitol monofosfataz (IMPaz) enzimini inhibe eder (Yıldız ve ark. 2001b). Bipolar hastalarda IMPaz enzimi etkinliği kontrollerden düşük bulunmuştur (Shamir ve ark. 1998). Üstelik, lityuma yanıt veren hastalarda IMPaz etkinliği yanıt vermeyen hastalardan daha da düşük bulunmuştur (Shamir ve ark. 1998). Bu bulgular ışığında, Yıldız ve arkadaşlarının (2001a) ortaya attığı varsayıma göre, bipolar hastalar genetik olarak düşük IMPaz etkinliğine sahiptirler. Lityum IMPaz enzimini daha da bloke ederek, inozitol monofosfat düzeylerini kritik noktanın ötesinde artırmakta ya da inozitol düzeylerini kritik düzeylerin altına düşürmektedir. Bu noktada hücrede denkleştirici mekanizmalar devreye girmekte ve IMPaz enzimi sentezini artırmaktadır. Bu kurama uygun olarak, kronik lityumun IMPaz enzimi ve bu enzimin mRNA düzeylerinde artış yaptığı gösterilmiştir (Renshaw ve ark. 1986, Shamir ve ark. 1998). IMPaz enzim aktivitesi arttığında inozitol monofosfat ve dolayısıyla PME düzeyleri düşecek ve hastanın durumu ötimik olacaktır. Bu artış kaybolduğunda (IMPaz az çalıştığında) ise, bu denge bozulacak, yani hasta atak geçiriyor olacaktır; bu durumda da inozitol monofosfat ve PME düzeyleri yükselecektir. Bu varsayımın geçerli olup olmadığını önümüzdeki yıllarda ilaçsız bipolar hastalarda daha ileri tekniklerle yapılacak çalışmalar gösterecektir.

⁷Li-MRS Çalışmaları

Bipolar hastalarda yapılan ⁷Li-MRS çalışmalarında beyin/serum lityum konsantrasyonu oranları 0.4-0.8 arasında değişmektedir (Kato ve ark.

1992b, Gyulai ve ark. 1991, Kushnir ve ark. 1993, Plenge ve ark. 1994, Soares ve ark. 2001). Beyin lityum düzeylerinin tedaviye yanıtı serum lityum düzeylerinden daha iyi öngörebildiğini bildiren çalışmalar vardır (Kato ve ark. 1994c, Sachs ve ark. 1995).

Çocuk ve ergenlerin erişkinlerden daha düşük beyin/serum lityum yoğunluğuna sahip olmaları nedeniyle bu hasta grubunda beyin lityum yoğunluğunun terapötik düzeylere çıkabilmesi için erişkinlerden daha yüksek serum yoğunluklarına ulaşılması gerektiği bildirilmiştir (Moore ve ark. 2002).

⁷Li-MRS ile doku lityum ölçümünün önemli sınırlılıkları, sinyalin özgül beyin bölgeleri yerine çok büyük bölgelerden alınması gerekliliği ve görüntüleme sürelerinin çok uzun olmasıdır. Daha sınırlı beyin bölgelerinden sinyal elde edilmesi ve tedavi başlangıcındaki beyin lityum konsantrasyonları ve beyin/serum lityum düzeyi oranının tedaviye yanıtı yordayıcı niteliği konusunda çalışmalar devam etmektedir (Soares ve ark. 2000).

SONUÇ VE TARTIŞMA

Bulgular tanısal olmasa da, bozukluğun patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen amigdala, talamusun mediodorsal çekirdeği, ve medial ve ventrolateral prefrontal korteksi içeren limbik-talamik-kortikal devre ve limbik-striatal-pallidal-talamik devreleri içeren anatomik yapılarda anormallik olduğunu göstermekte ve bu patofizyoloji modellerini desteklemektedir (Soares 2002, Monkul ve ark. 2003). DLPFK, singulat korteks, bazal ganglionlar, anterior singulat, talamus ve hipokampus değişiklikliklerin gözlemlendiği anahtar bölgelerdir (Monkul ve Özerdem 2003). Bu değişiklikliklerin lateralizasyonu tartışmalıdır ve bu konuda daha ileri araştırmalar gerekmektedir. Bipolar bozukluğun patofizyolojisinde, ilaç durumu (Yıldız ve ark. 2001a, Yıldız ve ark. 2001b), hastalık süreci ve ventriküllerdeki büyümeden (Kato ve ark. 1998) bağımsız olarak gözlenen PME ve Cho düzeylerindeki değişikliklerle belli olduğu üzere, hücre zarı fosfolipid metabolizması anormalliklerinin önemli olduğu düşünülmektedir. Depresif dönemde PME ve Cho düzeyleri anormal olarak yükselmekte, ötimik dönemde ise PME düşmektedir; bu değişiklikler sürekli (trait) bir anomaliyi yansıtıyor olabilir. Duygudurum-

dan bağımsız olarak 1H PCr/Cr ve 31P PCr düzeylerinde gözlenen düşüklük bipolar bozuklukta yüksek-enerji PCr üretiminde bir bozulma olduğunu düşündürmektedir. Klinik çalışmalarda (Moore ve ark. 1999, Yıldız ve Tunca 2001) saptanan bulguların desteklediği üzere, lityumun ilk etkilerinin bazıları myo-inositol düzeylerinde bir azalmaya yol açmakta ve bu azalma daha sonra sinyal iletişiyle ilişkili hücre işlevlerinde ve gen ekspresyonunun çeşitli basamaklarında ikincil bir takım değişiklikler zinciri başlatmaktadır. Bu değişiklikler de sonuçta lityumun tedavi edici klinik etkisini ortaya çıkarmaktadırlar (Yıldız ve Tunca 2001).

Dorsolateral prefrontal korteks ve hipokampus NAA azalması ve talamusta NAA artışı/azalması gibi bulguları NAA'nın henüz tam olarak aydınlatılamamış olan işlevini düşünerek yorumlamak gerekmektedir. Bu bulgular nöron hipertrofisi ya da hiperplazisi, azalmış glial hücre yoğunluğu, anormal sinaptik ya da dendritik "pruning"den kaynaklanıyor olabilir. Bu MRS bulgusunu açıklayabilecek postmortem patolojik çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Amaral JAMS, Lafer B, Tamada RS ve ark. (2002) A 1H-MRS study of the anterior cingulate gyrus in euthymic bipolar patients taking lithium. *Biol Psychiatry*, 51: 87S.
- Baslow MH (2000) Functions of N-acetyl-L-aspartate and N-acetyl-L-aspartylglutamate in the vertebrate brain: role in glial cell-specific signaling. *J Neurochem*, 75: 453-459.
- Berridge MJ, Irvine RF (1989) Inositol phosphates and cell signaling. *Nature*, 341:197-204.
- Bertolino A, Frye M, Callicott JH ve ark. (2003) Neuronal pathology in the hippocampal area of patients with bipolar disorder: a 1H-MRSI study. *Biol Psychiatry*, 53: 906-913.
- Castillo M, Kwok L, Courvoisie H ve ark. (2000) Proton MR spectroscopy in children with bipolar affective disorder: preliminary observations. *Am J Neuroradiol*, 21: 832-8.
- Cecil KM, DelBello MP, Morey R ve ark. (2002) Frontal lobe differences in bipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy. *Bipolar Disord*, 4: 357-365.
- Chang KD, Adelman N, Dienes K ve ark. (2003) Decreased N-acetyl aspartate in children with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 53: 1059-1065.
- Davanzo P, Thomas MA, Yue K ve ark. (2001) Decreased anterior cingulate myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 24: 359-369.
- Deicken RF, Fein G, Weiner MW (1995a) Abnormal frontal lobe phosphorous metabolism in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 152: 915-918.

Bazal ganglionlarda Cho artışı unipolar depresyon ve bipolar bozuklukta ortak bir bulgudur ve duygudurum bozuklukları patofizyolojisinde ortak bir mekanizmayı yansıtır olabilir. Fosfolipid anomalileri şizofrenide bipolar bozuklukta daha farklıdır: Şizofrenide en sık bildirilmiş olan iki bulgu frontal lobda PME azalması ve PDE artışı ile frontal ve temporal loblarda NAA azalmasıdır (Lyoo ve Renshaw 2002).

Çocukluk ve gençlik döneminde MRS rezonanslarında gelişimsel değişiklikler olabileceği düşünülmektedir. Çocuklarda mI'nin doğumda MR spektrumunda çok belirgin olduğu ve yaşla Cho'in daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Kreis ve ark. 1993).

İlk MR spektroskopisi çalışmaları çoğunlukla deneyseldir ve önümüzdeki yıllarda 3 ve 4 Tesla manyetik alanların kullanımının yaygınlaşması ile spektroskopinin psikiyatrideki kullanımının artacağı düşünülmektedir (Stanley 2002). Yine de bu ilk çalışmalar bipolar bozuklukta çeşitli biyokimyasal değişimler olduğunu somut olarak göstermiştir.

- Deicken RF, Weiner MW, Fein G (1995b) Decreased temporal lobe phosphomonoesters in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 33: 195-199.
- Deicken RF, Eliaz Y, Feiwell R, Schuff N (2001) Increased thalamic N-acetylaspartate in male patients with familial bipolar I disorder. *Psychiatry Res*, 106: 35-45.
- Deicken RF, Pegues MP, Anzalone S ve ark. (2002) Proton MRSI evidence for hippocampal neuronal pathology in familial bipolar I disorder. *Biol Psychiatry*, 51: 84S.
- Drost DJ, Riddle WR, Clarke GD (2002) Proton magnetic resonance spectroscopy in the brain: report of AAPM MR task group #9. *Med Phys*, 29: 2177-2195.
- Glitz DA, Manji HK, Moore GJ (2002) Mood disorders: treatment-induced changes in brain neurochemistry and structure. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 7: 269-280.
- Gyulai L, Wicklund SW, Greenstein R ve ark. (1991) Measurement of tissue lithium concentration by lithium magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 29: 1161-1170.
- Hamakawa H, Kato T, Murashita J ve ark. (1998) Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the basal ganglia in patients with affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 248: 53-58.
- Hamakawa H, Kato T, Shiori T ve ark. (1999) Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the bilateral frontal lobes in patients with bipolar disorder. *Psychol Med*, 29: 639-644.
- Kato T, Shioiri T, Takahashi S, Inubushi T (1991) Measurement of brain phosphoinositide metabolism in bipolar patients using in vivo 31P-MRS. *J Affect Disord*, 22:185-190.

- Kato T, Takahashi S, Shioiri T, Inubushi T (1992a) Brain phosphorous metabolism in depressive disorders detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord*, 26: 223-230.
- Kato T, Takahashi S, Inubushi T (1992b) Brain lithium concentration by ^7Li - and ^1H -magnetic resonance spectroscopy in bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 55: 53-63.
- Kato T, Takahashi S, Shioiri T ve ark. (1993) Alterations in brain phosphorous metabolism in bipolar disorder detected by in vivo ^31P and ^7Li magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord*, 27: 53-59.
- Kato T, Shioiri T, Murashita J ve ark. (1994a) Phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and ventricular enlargement in bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 55: 41-50.
- Kato T, Takahashi S, Shioiri T ve ark. (1994b) Reduction of brain phosphocreatine in bipolar II disorder detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord*, 31: 125-133.
- Kato T, Inubushi T, Takahashi S ve ark. (1994c) Relationship of lithium concentrations in the brain measured by lithium-7 magnetic resonance spectroscopy to treatment response in mania. *J Clin Psychopharmacol*, 14: 330-335.
- Kato T, Hamakawa H, Shioiri T ve ark. (1996) Choline-containing compounds detected by proton magnetic resonance spectroscopy in the basal ganglia in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 21: 248-254.
- Kato T, Inubushi T, Kato N (1998) Magnetic resonance spectroscopy in affective disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 10: 133-147.
- Kato T (2003) Magnetic resonance spectroscopy investigations and the pathophysiology of affective disorders. *Brain Imaging in Affective Disorders*, 1. baskı, Jair C. Soares (Ed), New York, Marcel Dekker Inc, s. 159-181.
- Kreis R, Ernst T, Ross BD (1993) Development of the human brain: in vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med*, 30: 424-37.
- Kushnir T, Itzhak Y, Valevski A ve ark. (1993) Relaxation times and concentrations of ^7Li in brain of patients receiving lithium therapy. *NMR Biomed*, 6: 39-42.
- Kusumakar V, MacMaster FP, Sparkes S (2002) Dorsolateral prefrontal cortex N-acetyl-aspartate in treatment of naïve adolescent mood disorders. *Biol Psychiatry*, 51:12S.
- Lafer B, Renshaw PF, Sachs G ve ark. (1994) Proton MRS of the basal ganglia in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 35: 685 (abstract).
- Lyyo IK, Renshaw PF (2002) Magnetic resonance spectroscopy: current and future applications in psychiatric research. *Biol Psychiatry*, 51: 195-207.
- Malhi GS, Valenzuela, Wen W ve ark. (2002) Magnetic resonance spectroscopy and its applications in psychiatry. *Aus N Z J Psychiatry*, 36: 31-43.
- Manji HK (1999) Signaling pathways and gene expression: molecular mechanisms underlying mood stabilization in the brain. *Biol Psychiatry*, 45: 6S.
- Manji HK, Zarate CA (2002) Molecular and cellular mechanisms underlying mood stabilization in bipolar disorder: implications for the development of improved therapeutics. *Mol Psychiatry*, 7: S1-S7.
- Mason GF, Sanacora G, Anand A ve ark. (2000) Cortical GABA reduced in unipolar but not bipolar depression. *Biol Psychiatry*, 47: 92S.
- Monkul ES, Malhi GS, Soares JC (2003) Mood disorders: review of structural MRI studies. *Acta Neuropsychiatrica*, 15: 368-380.
- Monkul ES, Özerdem A (2003) Bipolar Bozuklukta Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Çalışmaları. *Türk Psikiyatri Derg*, 14: 225-232.
- Moore GJ, Bechuk JM, Parrish JK ve ark. (1999) Temporal dissociation between lithium-induced changes in frontal lobe myo-inositol and clinical response in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry*, 156: 1902-1908.
- Moore GJ, Bechuk JM, Hasanat K ve ark. (2000) Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol Psychiatry*, 48: 1-8.
- Moore CM, Demopulos CM, Henry ME ve ark. (2002) Brain-to-serum lithium ratio and age: an in vivo lithium magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*, 51: 13S.
- Moore GJ, Galloway MP (2002) Magnetic resonance spectroscopy: neurochemistry and treatment effects in affective disorders. *Psychopharmacol Bull*, 36: 5-23.
- O'Donnell T, Rotzinger S, Nakashima TT ve ark. (2000) Chronic lithium and sodium valproate both decrease the concentration of myo-inositol and increase the concentration of inositol monophosphates in rat brain. *Brain Res*, 880: 84-91.
- Ohara K, Isoda H, Suzuki Y ve ark. (1998) Proton magnetic resonance spectroscopy of the lenticular nuclei in bipolar I affective disorder. *Psychiatr Res*, 84: 55-60.
- Plenge P, Stensgaard A, Jensen HV ve ark. (1994) 24-hour lithium concentration in human brain studied by Li-7 magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry*, 36: 511-516.
- Renshaw PF, Joseph NE, Leigh JS (1986) Chronic dietary lithium induces increased levels of myo-inositol-1-phosphatase activity in rat cerebral cortex homogenates. *Brain Res*, 380: 401-404.
- Sachs GS, Renshaw PF, Lafer B ve ark. (1995) Variability of brain lithium levels during maintenance treatment: a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*, 38: 422-428.
- Sanacora G, Mason GF, Rothman DL ve ark. (1999) Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 56: 1043-1047.
- Sanacora G, Mason GF, Rothman DL ve ark. (2002) Increased occipital cortex GABA concentrations in depressed patients after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry*, 159: 663-665.
- Shamir A, Ebstein RP, Nemanow L ve ark. (1998) Inositol monophosphatase in immortalized lymphoblastoid cell lines indicates susceptibility to bipolar disorder and response to lithium therapy. *Mol Psychiatry*, 3: 481-482.
- Sharma R, Venkatasubramanian PN, Barany M ve ark. (1992) Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in schizophrenic and affective patients. *Schizophrenia Res*, 8: 43-49.
- Silverstone PH, Rotzinger S, Pukhovskiy A ve ark. (1999) Effects of lithium and amphetamine on inositol metabolism in the human brain as measured by ^1H and ^31P MRS. *Biol Psychiatry*, 46: 1634-1641.
- Silverstone PH, Wu RH, O'Donnell T ve ark. (2002) Chronic treatment with both lithium and sodium valproate may normalize phosphoinositol cycle activity in bipolar patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 17: 321-327.
- Soares JC, Boada F, Keshavan MS (2000) Brain lithium measurements with ^7Li magnetic resonance spectroscopy (MRS): a literature review. *Eur Neuropsychopharmacol*, 10:151-158.
- Soares JC, Boada F, Spencer S ve ark. (2001) Brain lithium concentrations in bipolar disorder patients: preliminary ^7Li magnetic resonance studies at 3 T. *Biol Psychiatry*, 49: 437-443.

Soares JC (2002) Can brain-imaging studies provide a 'mood stabilizer signature?' Mol Psychiatry, 7: S64-S70.

Stanley JA (2002) In vivo magnetic resonance spectroscopy and its application to neuropsychiatric disorders. Can J Psychiatry, 47: 315-326.

Stoll AL, Renshaw PF, Sachs GS ve ark. (1992) The human brain resonance of choline-containing compounds is similar in patients receiving lithium treatment and controls: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. Biol Psychiatry, 32: 944-949.

Stoll AL, Sachs GS, Cohen BM ve ark. (1996) Choline in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder: clinical and neurochemical findings in lithium-treated patients. Biol Psychiatry, 40: 382-388.

Wang PW, Dieckmann N, Sailasuta N ve ark. (2002) 3 Tesla 1H-magnetic resonance spectroscopic measurements of prefrontal

cortical gamma-aminobutyric acid (GABA) levels in bipolar disorder patients and healthy volunteers. Biol Psychiatry, 51:197S.

Winsberg ME, Sachs N, Tate DL ve ark. (2000) Decreased dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate in bipolar disorder. Biol Psychiatry, 47: 475-481.

Yıldız A, Sachs GS, Dorer DJ, Renshaw PF (2001a) 31P Nuclear magnetic resonance spectroscopy findings in bipolar illness: a meta-analysis. Psychiatry Res: Neuroimaging Section, 106: 181-191.

Yıldız A, Demopulos CM, Moore CM ve ark. (2001b) Effect of lithium on phosphoinositide metabolism in human brain: a proton decoupled ³¹P magnetic resonance spectroscopy study. Biol Psychiatry, 50: 3-7.

Yıldız A, Tunca Z (2001) Duygudurum düzenleyici iki ilaç litium ve valproatin etki mekanizmalarına ilişkin bulgular. Turk Psikiyatri Derg, 12: 147-155.

RASİM ADASAL RUH SAĞLIĞI BİLİM ÖDÜLÜ

1. **Rasim Adasal Ruh Sağlığı Bilim Ödülü** kurucusu olduğu *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı* ve *Türkiye Sosyal Psikiyatri Derneği* işbirliğiyle düzenlenmiştir. 1999 yılından beri verilmektedir.
2. Ödül, modern psikiyatriyi Türkiye'de yerleştiren ve kamuoyunda yaptığı çalışmalarla toplumla psikiyatriyi bütünleştiren **Prof. Dr. Rasim ADASAL**'ın adına konulmuştur. Onun hizmetlerinin gelecek kuşaklara aktarılması ve tanıtılması amacını taşımaktadır. Böylelikle ruh hekimi ve topluma mal olmuş bir kişilik olarak onun anısını canlı tutmak amaçlanmıştır.
3. Ödül, verildiği yıl esas olmak üzere, son beş yıl içinde ruh sağlığı ve hastalıkları alanında ülkemizde yapılmış ve yurt dışında yayınlanmış klinik çalışmalara verilmektedir.
4. Ödül jürisi her yıl Ankara Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı tarafından belirlenecek yedi kişiden oluşmaktadır. Ödül jürisi seçim sonucunu o yıl yapılan Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde ilan edecektir.
5. Ödül için başvuru her yıl 01 Ocak-31 Temmuz tarihleri arasındadır.
6. Ödüle başvuran çalışmalar için daha önce ödül almamış olma koşulu vardır.
7. Ödül başvurusunda bulunan araştırmacının çalışmadaki ilk iki isimden biri olması ve özgeçmişi ile yayın listesini başvurusuna eklemesi gerekmektedir.
8. Başvuruların değerlendirilmesinden gözönüne alınacak temel ölçütler şunlardır:
 - i. Özgünlük
 - ii. Yöntemsel yetkinlik
 - iii. Ülkemiz bilim aktivitesini temsil niteliği
 - iv. Yayımlandığı dergi
9. Ödül jürisinde görev alanlar her çalışma için gerekçeli kişisel rapor hazırlayacak ve yapacakları sıralama değerlendirmede esas alınacaktır.
10. Ödül tutarı her yıl için ayrıca belirlenecek olup Türkiye Sosyal Psikiyatri Derneği tarafından karşılanacaktır.