

BİPOLAR BOZUKLUKTA BEYİN KAN AKIMININ İNCELENMESİ: SPECT İLE YAPILAN KARŞILAŞTIRMALI BİR ÇALIŞMA*

D. Gündoğar**, H. Özsan***, Ö. Küçük****, G. Aras*****

ÖZET

Amaç: Bu çalışma bipolar affektif bozuklukta, mani ve remisyon dönemlerinde oluşan beyin kan akımı değişikliklerinin duruma özgü olup olmadığını kontrollerdeki kan akımı ile karşılaştırarak belirlemek, durumdan bağımsız olarak bipolar affektif bozuklukta yerleşik olabilecek değişiklikleri saptamayı amaçlamaktadır. **Yöntem:** Çalışmada mani (s=17), remisyon (s=16) ve kontrol (s=17) olmak üzere toplam 50 denek üzerinde çalışılmıştır. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktur. Bipolar affektif bozukluk tanısı DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme ile koyulmuş ve yine bu görüşme ile mani ve

remisyon grupları birbirinden ayrılmıştır. Kontrol grubu ise normal sağlıklı bireylerden oluşmuştur. Tüm deneklere hangi grupta olduklarını bilmeyen araştırmacılar tarafından 99mTc-HMPAO SPECT uygulanmıştır. Üç grubun kan akımları tüm beyne, serebelluma ve karşı eşdeğer beyin bölgesine oranlanmış değerler olarak karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Çalışma sonucunda mani ve remisyon grubundaki beyin kan akımı arasında, hiçbir ölçütte anlamlı fark saptanmazken, kontrol grubu ve diğer iki grup arasında anterior-posterior gradientte farklılıklar, sağ temporal lobda belirginleşen perfüzyon değişiklikleri saptanmıştır. Beyin kan akımları ile mevsimsel özellikler, ailesel yüklülük, ilaç kullanımı, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi ile ilgili bağıntılar da incelenmiştir. **Sonuç:** Bu bulguların net bilgiler olarak kliniğe uyarlanabilmesi için daha fazla denek sayısı ile kontrollü çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk; mani; SPECT

- * Bu çalışma 36. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde (03-07 Ekim 2000) poster bildiri olarak sunulmuştur.
- ** Yrd. Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı.
- *** Prof. Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı.
- **** Doç. Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı.
- ***** Prof. Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı.

Investigation of Brain Blood Flows in Bipolar Disorder: A Comparative Study with Spect

ABSTRACT

Objective: This study was conducted to determine whether the alteration patterns in regional cerebral blood flow in bipolar disorder, if present, are state dependent and to specify the trait characteristics, distinguishing patients from controls in terms of cerebral blood flow.

Method: The study comprises 50 subjects of which 17 were bipolar manic, 16 bipolar patients in full remission (with a total of 33 bipolar I patients), and 17 healthy volunteers. The groups were similar in terms of age and gender. DSM-IV Structured Clinical Interview for Diagnosis of Axis I Disorders was performed to verify the diagnosis of bipolar affective disorder. The control group consisted of healthy volunteers. 99m Tc-HMPAO SPECT was performed for all of the subjects. The regional cerebral blood flows relative to the cerebellum and to the total brain blood flow were measured. **Results:** There was no statistically significant difference regarding the brain blood flows in any of the measures between mania and remission groups. The control group was statistically different from the bipolar I group, the most prominent alterations being in the right temporal lobe and the anterior-posterior gradient.

Conclusion: In order to apply these data for clinical use, further controlled studies with larger patient groups are required.

Key Words: Bipolar disorder; mania; SPECT

GİRİŞ

Son on yıl içinde depresyon ve şizofreni başta olmak üzere pek çok psikiyatrik bozuklukta beyin görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmakta, ne var ki bipolar bozuklukla ilgili beyin kan akımı çalışmaları üzerinde görece daha az durulduğu gözlenmektedir. Bipolar

bozukluğun sıklığı, işlevselliği önemli oranda bozması ve biyolojik etkenlerle yakından ilişkili olması göz önüne alındığında, bu durum daha da önem kazanmaktadır (Stoll 2000).

Araştırmacılar yeni beyin görüntüleme yöntemleriyle artık bipolar bozuklukta affektif semptomatolojiye yol açan patofizyolojik mekanizmaları anlayabilmek için ilgi alanı olan belirli beyin bölgelerini inceleme olanağına kavuşmuştur (Bearden 2001).

Hem normal hem de normal dışı duygudurumdan sorumlu beyin alanları temel olarak prefrontal korteks ve anterior singulat korteks gibi anterior limbik ve paralimbik yapılar; talamus, bazal ganglionlar ve nukleus akkumbens gibi subkortikal yapılar ve amigdala ve hipokampus olmak üzere temporal lob yapılarıdır (Stoll ve ark. 2000, Soares ve Mann 1997, Strakowski ve ark. 2005).

Bipolar bozuklukta işlevsel beyin görüntüleme teknikleri daha çok depresyon dönemindeki hastalara uygulanmış olup, pozitron emisyon tomografisi (PET) ile ventral, rostral ve dorsal anterior singulat korteks, dorsolateral prefrontal korteks ve kaudat nukleusta bozukluklar saptanmıştır (Blumberg ve ark. 2000).

Mani ile ilişkili beyin bölgeleri henüz açık değildir. Birincil manide frontal lob, temporal lob ve bazal ganglionların rolü olabileceği öne sürülmektedir (Mimura ve ark. 2005, Blumberg ve ark. 2000). Ancak manik dönemde yapılan çalışmalarda görüntüleme teknikleri ve diğer çalışma özelliklerinde önemli farklar vardır ve manik dönemde inceleme yapma konusundaki güçlükler sebebiyle denek sayılarının çok kısıtlı olduğu gözlenmektedir.

Bu çalışmada bipolar affektif bozuklukta duruma bağlı ve yerleşik özelliklerle beyin kan akımı arasındaki ilişkiyi diğer hata kaynaklarından bağımsız olarak inceleyebilmek amacıyla yaş, cinsiyet, atak sıklığı ve atak özellikleri açısından görece homojen bir örneklem grubu oluşturmak ve bu yolla beyin kan akımında tek

foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile saptanan değişikliklerin atak varlığında ortaya çıkan bir özellik mi, yoksa bipolar bozukluk hasta grubunun normal bireylerden ayırt edilmesini sağlayacak kalıcı bir özellik mi olduğu konusunun incelenmesi amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 01.05.98-20.06.99 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran 33 bipolar affektif bozukluk hastası ve 17 kontrol denek içermektedir. Bipolar affektif bozukluk tanısı DSM-IV tanı ölçütlerine göre Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID) (Çorapçıoğlu ve ark. 1997) ile konulmuştur. Kontrol grubunda ise normal sağlıklı bireyler üzerinde çalışılmıştır. Hasta grubundaki deneklerden bipolar bozukluk şimdiki atak manik ve şimdiki durumda remisyonda kriterlerini karşılayanlardan iki alt grup (remisyon ve mani) oluşturulmuştur. Kontrol grubu ve bipolar bozukluk remisyon grubundaki deneklerin kendilerine, bipolar bozukluk mani grubundaki deneklerin yakınlarına çalışmanın amacı, işlem ve olası etkileri anlatıldıktan sonra yazılı izin alınmıştır.

Bipolar bozukluk grubunda hastalarda hızlı döngülü olanlar, duygudurumla uyumsuz psikotik özellik gösteren, biraylık bir dönem içinde elektrokonvülsif tedavi uygulanmış olan hastalar, alkol ve madde bağımlılığı ve nörolojik ya da medikal hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Hasta grubuna SCID-CV kitapçığının gözden geçirme formu uygulanmış, bu şekilde yaş ve cinsiyete ek olarak eğitim durumu, sosyoekonomik düzey, kullanılan ilaçlar, hastalığın başlangıç tarihi, toplam hastalık süresi, ailede ruhsal hastalık bulunup bulunmadığı konusundaki veriler kaydedilmiştir. Tüm deneklerde dominant hemisferi belirleyebilmek için el tercihi sorulmuştur. (Devous 1984, Drevets 1997).

Veri Toplama Araçları

DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Türkçe Versiyonu (SCID-CV)

Bu yapılandırılmış klinik görüşme (Çorapçıoğlu ve ark. 1997), majör DSM-IV eksen I tanılarının konması için geliştirilmiş, yarı-yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. SCID-CV göreceli olarak gerekli kısımları kapsayan 6 modüle bölünmüştür. Klinisyen kendi isteğine göre bazı durumlarda sırayı değiştirebilir, ya da belirli modülleri kullanabilir. Bu görüşmenin A modülünde duygudurum atakları ile ilgili sorular yer almakta, D modülünde ise duygudurum bozuklukları tanıları koyulmaktadır.

Bu görüşme ile bipolar I bozukluğu tanısı konulan hastalardan, tek manik atak, en son atak manik, ve tam remisyonda olanlar çalışma kapsamına alınmış, bipolar I bozukluk kısmi remisyonunda olanlar, son atak mikst ya da mizaçla uyumsuz psikotik bulgulu manik atak olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Uzunlamasına gidış belirleyicileri açısından hızlı döngülü olanlar çalışma dışı bırakılmış, mevsimselliğe bağlı özellikler kaydedilmiştir.

Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT)

SPECT değişik düzlemlerden elde edilen görüntülerin yalnızca iki boyutta üst üste gösterilebildiği alışılagelmiş düzlemsel görüntüleme tekniklerinin tersine, organ ya da dokuların üç boyutlu gösterilebilmelerini sağlayan tomografik görüntüleme tekniklerinden birisidir (George ve ark. 1991). SPECT tekniği ile organların kan akımı ölçümleri, damar yoluyla verilen radyoaktif maddenin kapiller tutulumu nedeniyle dokuda tutulması ve tutulan maddelerin tarayıcılarla saptanması yoluyla gerçekleşir. Bugün nükleer tıp uygulamalarında sıklıkla 99m Tc-HMPAO kullanılmaktadır. 99mTc-HMPAO insanda klinik beyin kan akımı ölçümleri için optimal ajan olarak kabul edilmektedir (Costa ve Ell 1992).

Üç boyutlu görüntüler elde edildikten sonra inceleme için üç farklı ekseninde (transaksiyal, sagittal ve transvers) kesitler alınır. Kesitler istenilen kalınlıkta ve istenilen aralıklarla yapılabilmektedir. Her bir kesitte istenilen şekil ve boyutta ya da anatomik yapıya uyan "ilgi alanları" (region of interest-ROI) belirlenir. Her ilgi alanında tutulan radyoaktif madde miktarları (mean ount/ pixel cinsinden) sayısal değerler olarak elde edilir.

İşlem

Tüm deneklere Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı tarafından, GE Camstar 4000i ve Starcam 3200 yüksek çözünürlüklü paralel kolimatör kullanılan 64x 64 matrikste SPECT uygulanmıştır.

SPECT işlemini uygulayan klinisyen denegin hangi grupta olduğu ya da klinik durumu konusunda önceden bilgilendirilmemiştir. Tüm deneklere 20 mCi olan erişkin dozu 99mTc-HMPAO damar yoluyla verilmiş ve beyin dokusunda sabit tutulumunun 10 dakika içinde gerçekleştiği göz önüne alınarak 15 dakika beklendikten sonra tetkik boyunca hareketsiz kalmalarının sağlanamayacağı düşünülen 3 deneye damar yoluyla 10 mg diazepam verilmiştir.

Transaksiyal düzlemde 13 mm'lik kesitler üst üste getirilerek 10-12 kesir elde edilmiştir. Bu kesitlerde anatomik atlasla göre klinisyen tarafından her iki hemisferde prefrontal, frontal, preparietal, parietal, pretemporal, temporal, oksipital, serebellum, 1. bazal ganglion (1. BG) ve 2. bazal gangliona (2. BG) uyan alanlar belirlenmiştir. Bu alanlardan elde edilen ölçümler "mutlak değer" olarak kullanılmıştır.

Bireysel yapısal ya da uygulamadan kaynaklanan farklar, diğer dokulardaki düzensiz tutulumlar direkt ölçüm değerlerinde bireysel farklılıklara neden olabilmektedir. Bu nedenle her bölgeden elde edilen değerler tüm beyne ve diğer dokulardan kesin sınırlarla ayrılabilen serebellum dokusuna oranlanarak hastanın

kendi beyini kontrol için kullanılmıştır. Ayrıca (sağ-sol/ sağ+sol) formülüyle sağ-sol asimetri endeksleri hesaplanmıştır (George ve ark. 1993).

İstatistiksel İncelemeler

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, mevsimsel özellikler, ailesel yüklülük, ilaç kullanımı gibi ölçütler arasındaki farklar ki-kare testi, beyin kan akımı ölçütleri arasındaki farklar Kruskal- Wallis ANOVA ile, mevsimsel özellikler, ilaç kullanımı ve ailesel yüklülük açısından ele alınan beyin kan akımları arasındaki farklar Mann-Whitney U testi ile, hastalık başlangıç yaşı ve süresi ile beyin kan akımı arasındaki bağıntılar Pearson bağıntı analizi tekniği ile bilgisayarda SPSS paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Mani grubunda 16 (8 K, 8 E), remisyon grubunda 17 (8 K, 9 E) , kontrol grubunda 17 (8 K, 9 E) denek yer almaktadır. Mani, remisyon ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla 37, 29±7,04, 37,06± 7,66, 37,59±3,06 'dır. Üç grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Mani grubunda 10 hastada (% 58,8) ailesel yüklülük saptanmış olup, remisyon grubunda bu sayı 8 (% 50)'dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Mani grubunda 4 (% 23,5), remisyon grubunda 11 (%68,8) hastanın mevsimsel özellik taşıdığı saptanmış olup, fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Remisyon grubunda 11 hasta (% 68,8) lityum, 1 hasta (% 6,3) sodyum valproat kullanmakta, 4 hasta ise ilaçsız izlenmektedir. Remisyon grubunda 11 hasta (% 46,7) lityum kullanmakta, 1 hasta (% 5,9) sodyum-valproat, 1 hasta (% 5,9) antipsikotik ilaç kullanmakta olup 4 hasta (% 23,5) inceleme anında henüz ilaç başlanmamıştır. İki grup arasında ilaç kullanım özellikleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Beyin Alanlarının Tüm Beyne Göre Kan Akımı Değerleri

Her iki kortikal alanın, tüm beyin alanının toplamına oranlanmasıyla elde edilen görece (relatif) beyin kan akımı değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hem mani hem de remisyon gruplarında tüm beyne oranlanmış kan akımları değerlendirildiğinde sağ prefrontal, frontal, preparietal, parietal bölgelerde kan akımının kontrollere göre azalmış olduğu saptanmıştır. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Bu beyin bölgelerinde mani ve remisyon grubu arasında anlamlı fark yoktur. Sağ ve sol pretemporal ve sağ ve sol oksipital loblardaki kan akımları arasında, 3 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sağ ve sol 1. BG, sağ ve sol 2. BG ve serebellumdaki kan akımları göz önüne alındığında, mani ve remisyon grubundaki kan akımları kontrollere göre daha yüksek olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sağ temporal bölgedeki kan akımları değerlendirildiğinde mani ve remisyondaki kan akımlarının, kontrollere göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,01$). Sol temporal bölgede ise üç grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sağ ve sol beyin alanlarındaki tüm beyne göre kan akımları Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir. Grafikler genel olarak incelendiğinde temporal bölgeye kadar kontrollere daha yüksek olan kan akımlarının, bu bölgeden posterior kesitlere doğru kayıldıkça mani-remisyon gruplarında daha yüksek olarak saptandığı izlenmektedir.

Serebelluma Oranlanmış Beyin Kan Akımı Değerleri

Sağ ve solda prefrontal, frontal, preparietal, parietal, pretemporal, temporal ve oksipital bölgelerin hepsinde kontrol grubu ile mani ve remisyon grubu arasında anlamlı fark sap-

tanmıştır ($p < 0,05$, kontrol < mani = remisyon). Sağ ve sol 1. ve 2. bazal ganglion bölgelerinde ise üç grup açısından anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Mani ve remisyon grupları kendi içinde karşılaştırıldığında ise mani grubunda sağ frontal, sağ preparietal, sağ parietal, sağ ve sol temporal, sağ ve sol 1. ve 2. bazal ganglion bölgelerinde, remisyon grubuna göre daha yüksek kan akımları elde edilmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

Sağ-Sol Asimetri Değerleri

Her bir kortikal alanın karşı hemisferdeki eşdeğeri ile farkının her iki eşdeğer kortikal alanın toplamına bölünmesiyle (sağ-sol /sağ+sol) elde edilen asimetri değerleri Tablo 3'de verilmiştir. Artı (+) değerler sağ kortikal bölgelerdeki yüksek değerleri, eksi (-) değerler sol kortikal bölgelerdeki yüksek değerleri belirtmektedir.

Remisyon grubunda temporal ve oksipital bölgelerde (+) değerler olduğu gözlenirken, mani grubunda frontal, pretemporal, temporal, oksipital ve 1. bazal ganglion bölgelerinde (+) değerler saptanmıştır. Kontrol grubunda ise tüm bölgelerde (-) değerler elde edilirken sadece 1. bazal ganglion bölgesinde (+) değer elde edilmiştir (Şekil 3).

Beyin bölgelerinin hiçbirinde sağ-sol asimetri değerleri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Ailesel Yüklülüğün Beyin Kan Akımlarına Etkisi

Mani ve remisyon grupları için ayrı ayrı ailesel yüklülük olanlar ve olmayanların beyin kan akımı ölçütleri karşılaştırıldığında remisyon grubunda ailesel yüklülüğü olanlarda pretemporal bölgede sağ sol asimetri değerinin, ailesel yüklülüğü olmayanlardan daha düşük ve negatif (sırasıyla -0,02, 0,01; $p = 0,036$), sağ oksipital bölgenin serebelluma göre kan akımı daha yüksek olarak bulunmuştur (sırasıyla 0,75, 0,69; $p =$

Tablo 1. Tüm Beyne Oranlanmış Görece Beyin Kan Akımı Değerleri.

İlgili beyin alanı	Remisyon Ort.±ss	Mani Ort.±ss	Kontrol Ort.±ss	p
Sağ prefrontal***	0,0479 ± 0,0023	0,0472 ± 0,0027	0,0532 ± 0,0035	0,000
Sağ frontal***	0,0480 ± 0,0027	0,0492 ± 0,0030	0,0555 ± 0,0040	0,000
Sağ preparietal***	0,0493 ± 0,0021	0,0493 ± 0,0022	0,0541 ± 0,0016	0,000
Sağ parietal***	0,0495 ± 0,0043	0,0493 ± 0,0029	0,0532 ± 0,0029	0,001
Sağ pretemporal	0,0528 ± 0,0028	0,0516 ± 0,0036	0,0532 ± 0,0025	0,271
Sağ temporal**	0,0549 ± 0,0027	0,0552 ± 0,0038	0,0524 ± 0,0012	0,008
Sağ oksipital	0,0499 ± 0,0024	0,0495 ± 0,0031	0,0485 ± 0,0026	0,294
Sağ 1. bazal ganglion***	0,0565 ± 0,0030	0,0584 ± 0,0043	0,0498 ± 0,0025	0,000
Sağ 2. bazal ganglion***	0,0556 ± 0,0044	0,0556 ± 0,0038	0,0497 ± 0,0032	0,000
Sol prefrontal***	0,0488 ± 0,0035	0,0481 ± 0,0019	0,0546 ± 0,0028	0,000
Sol frontal***	0,0486 ± 0,0022	0,0488 ± 0,0023	0,0558 ± 0,0048	0,000
Sol preparietal***	0,0497 ± 0,0030	0,0500 ± 0,0025	0,0541 ± 0,0023	0,000
Sol parietal	0,0495 ± 0,0036	0,0494 ± 0,0027	0,0531 ± 0,0028	0,001
Sol pretemporal	0,0529 ± 0,0033	0,0516 ± 0,0047	0,0536 ± 0,0019	0,249
Sol temporal	0,0546 ± 0,0037	0,0552 ± 0,0043	0,0526 ± 0,0015	0,074
Sol oksipital	0,0492 ± 0,0026	0,0489 ± 0,0024	0,0485 ± 0,0022	0,715
Sol 1. bazal ganglion***	0,0565 ± 0,0029	0,0574 ± 0,0043	0,0497 ± 0,0023	0,000
Sol 2. bazal ganglion***	0,0557 ± 0,0049	0,0561 ± 0,0038	0,0498 ± 0,0030	0,000
Serebellum***	0,0700 ± 0,0035	0,0692 ± 0,0036	0,0586 ± 0,0033	0,000

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Tablo 2. Serebelluma Oranlanmış Beyin Kan Akımı Değerleri.

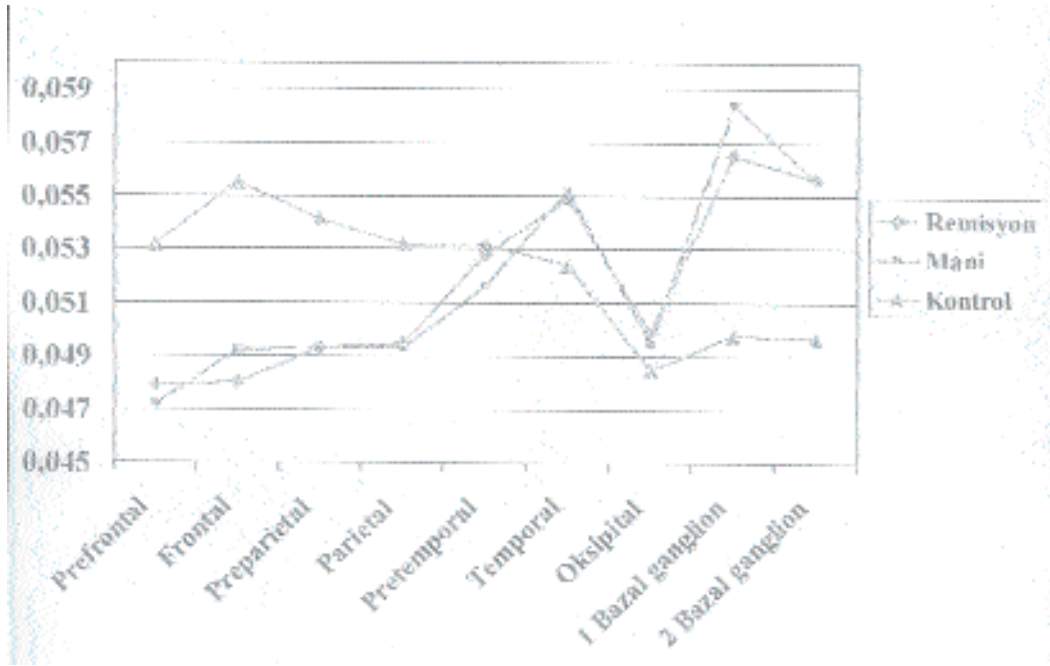
İlgili beyin alanı	Remisyon Ort.±ss	Mani Ort.±ss	Kontrol Ort.±ss	p
Sağ prefrontal***	0,6976 ± 0,0631	0,6831 ± 0,0435	0,9099 ± 0,0594	0,000
Sağ frontal***	0,6985 ± 0,0586	0,7128 ± 0,0452	0,9499 ± 0,0842	0,000
Sağ preparietal***	0,7092 ± 0,0455	0,7143 ± 0,0507	0,9258 ± 0,0536	0,000
Sağ parietal***	0,7116 ± 0,0670	0,7132 ± 0,0426	0,9111 ± 0,0601	0,000
Sağ pretemporal***	0,7614 ± 0,0481	0,7480 ± 0,0739	0,9094 ± 0,0503	0,000
Sağ temporal***	0,7896 ± 0,0446	0,8006 ± 0,0747	0,8968 ± 0,0542	0,000
Sağ oksipital***	0,7174 ± 0,0565	0,7160 ± 0,0592	0,8308 ± 0,0753	0,000
Sağ 1. bazal ganglion	0,8109 ± 0,0546	0,8482 ± 0,0871	0,8534 ± 0,0752	0,213
Sağ 2. bazal ganglion	0,7974 ± 0,0669	0,8073 ± 0,0780	0,8520 ± 0,0880	0,111
Sol prefrontal***	0,7153 ± 0,0856	0,6999 ± 0,0466	0,9342 ± 0,0510	0,000
Sol frontal***	0,7078 ± 0,0537	0,7073 ± 0,0515	0,9549 ± 0,0981	0,000
Sol preparietal***	0,7232 ± 0,0719	0,7245 ± 0,0588	0,9267 ± 0,0603	0,000
Sol parietal***	0,7270 ± 0,0689	0,7157 ± 0,0469	0,9093 ± 0,0664	0,000
Sol pretemporal***	0,7709 ± 0,0761	0,7495 ± 0,0827	0,9162 ± 0,0470	0,000
Sol temporal***	0,7878 ± 0,0658	0,8012 ± 0,0855	0,9014 ± 0,0629	0,000
Sol oksipital***	0,7195 ± 0,0596	0,7092 ± 0,0493	0,8316 ± 0,0729	0,000
Sol 1. bazal ganglion	0,8057 ± 0,0483	0,8312 ± 0,0936	0,8523 ± 0,0735	0,211
Sol 2. bazal ganglion	0,7995 ± 0,0651	0,8133 ± 0,0760	0,8552 ± 0,0868	0,103

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

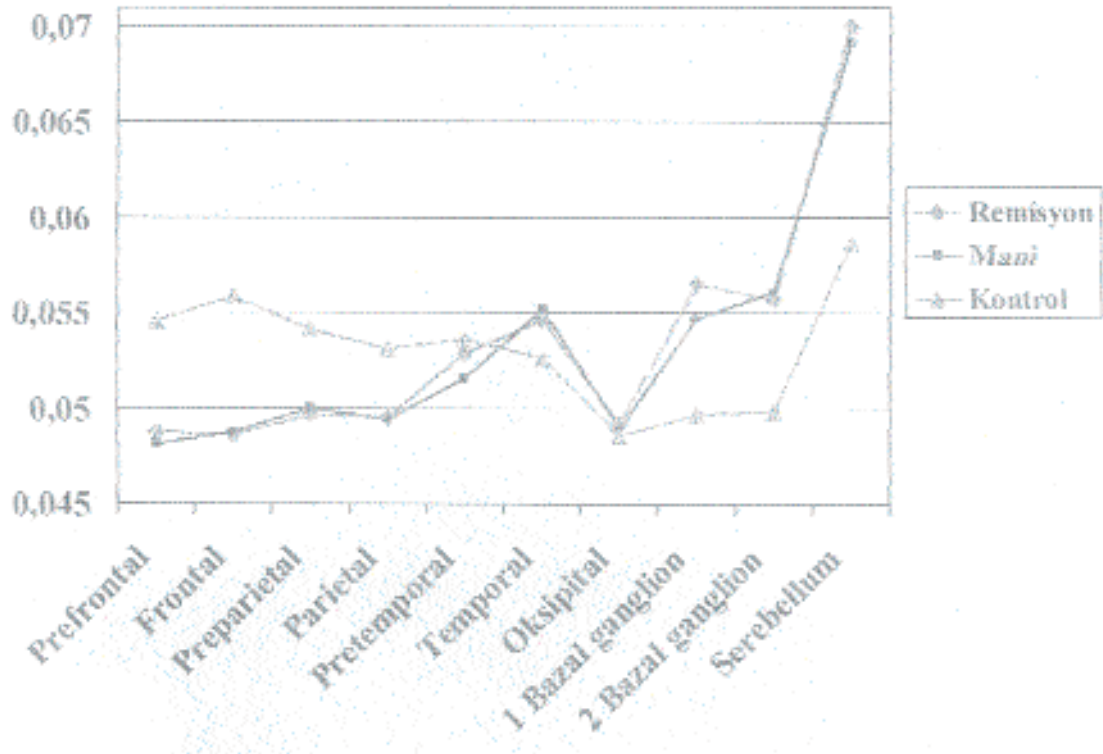
Tablo 3. Sağ-Sol Asimetri Değerleri*.

	Remisyon	Mani	Kontrol	p
Prefrontal	-0,0088	-0,0094	-0,0135	0,8985
Frontal	-0,0065	+0,0041	-0,0020	0,5329
Preparietal	-0,0040	-0,0067	-0,0003	0,7571
Parietal	-0,0007	-0,0017	-0,0012	0,9461
Pretemporal	-0,0007	+0,0008	-0,0038	0,9202
Temporal	+0,0032	+0,0001	-0,0023	0,8905
Oksipital	+0,0074	+0,0051	-0,0006	0,6523
1 Bazal ganglion	-0,0002	+0,0087	+0,0006	0,6168
2 Bazal ganglion	-0,0007	-0,0038	-0,0016	0,9238

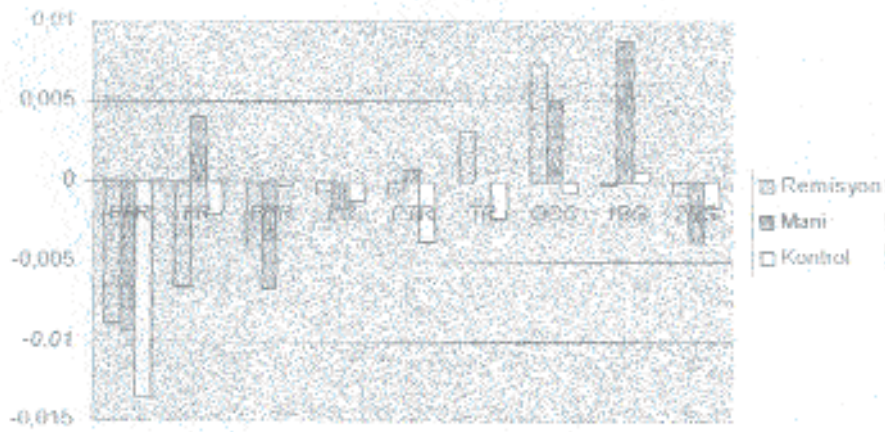
*Artı değerler sağ kortikal bölgelerdeki yüksek değerleri, eksi değerler sol kortikal bölgelerdeki yüksek değerleri göstermektedir.

**Şekil 1.** Sağ Beyin Bölgelerinin Tüm Beyne Göre Kan Akımı Değerleri.

Şekil 2. Sol Beyin Bölgeleri ve Serebellumun Tüm Beyne Göre Kan Akımı Değerleri.



Şekil 3. Sağ-Sol Asimetri Değerleri*



*Artı değerler sağ kortikal bölgelerdeki yüksek değerleri, eksi değerler sol kortikal bölgelerdeki yüksek değerleri göstermektedir.

Kısaltmalar: Pfr prefrontal, Fr. frontal, PPr. Preparietal, Pr. Parietal, Ptr. Pretemporal, Tr. Temporal, Occ. Oksipital, Bg. Bazal ganglion.

0,0274). Mani grubunda ise ailesel yüklülüğü olanlarda sol temporal bölgenin serebelluma göre kan akımı daha düşük (sırasıyla 0,76, 0,86; $p=0,0248$) ve yine sol 1. bazal ganglionun serebelluma kan akımı daha düşük bulunmuştur (sırasıyla 0,78,0,90; $p= 0,0034$)

Lityum Kullanımının Beyin Kan Akımı Üzerindeki Etkisi

Remisyon grubunda lityum kullananlarda pretemporal ve temporal bölgelerde sağ-sol asimetri endeksleri lityum kullanmayanlara göre daha düşüktür (pretemporal ve temporal bölgeler sırasıyla -0,001, 0,02; $p= 0,02$; 0,01, 0,03; 0,041).

Hastalık Başlangıç Yaşı ve Hastalık Süresinin Beyin Kan Akımına Etkisi

Mani ve remisyon grubundaki tüm hastalar birlikte ele alındığında ($s=33$) ortalama hastalık başlangıç yaşı 23,88 (13-47), ortalama hastalık süresi 13,30 yıl (1-31)'dir.

Başlangıç yaşı ile prefrontal bölgenin asimetri endeksi arasındaki korelasyon katsayısı 0,4872 ($p= 0,004$), başlangıç yaşının sol prefrontal bölgenin toplam kan akımına oranı arasındaki korelasyon katsayısı -0,0402 ($p= 0,021$) olarak saptanmıştır.

Başlangıç yaşı ile frontal bölgenin asimetri endeksi arasındaki korelasyon katsayısı 0,0384 ($p= 0,028$), başlangıç yaşı ile sol frontal bölgenin toplam beyin kan akımına oranı arasındaki katsayı ise -0,4029 ($p= 0,020$) olarak saptanmıştır. Başlangıç yaşı ile diğer beyin kan akımı ölçütleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hastalık süresiyle beyin kan akımı ölçütlerinin hiçbiri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Bipolar bozuklukla ilgili işlevsel beyin görüntüleme çalışmaları dikkate alındığında manik dönemin inceleme grubu olarak ele

alındığı çalışma sayısı çok az olup, sadece karşılaştırma grubu olarak standardize edilmiş birkaç çalışmada yer almıştır (Goodwin 1996). Manik atakta tekniğin uygulanmasıyla ilgili güçlükler göz önüne alındığında bu durum şaşırtıcı değildir.

Yapılan sınırlı sayıda çalışmada manide anterior-posterior gradientte ve genel frontal aktivitede azalma olduğu bildirilmiştir (Al-Mousawi ve ark., Blumberg ve ark. 2000, O'Connell ve ark. 1995, Rubin ve ark. 1995). Mani ile ilişkili daha özgül değişiklikler olarak dorsal ve ventral anterior singulat kortekste artmış aktivite (Drevets ve ark. 1995, 1997, Goodwin ve ark. 1997) ve daha lateraldeki prefrontal kortekste aktivite artışı (Baxter ve ark. 1989) saptanmıştır.

Mani ile temporal lob ilişkisini öne süren çalışmalarda çelişkili bulgular elde edilmiş olup (Blumberg ve ark. 2000), artmış sağ temporal aktivite (Al-Mousawi ve ark. 1996, Gyulai ve ark. 1997, O'Connell ve ark. 1995) olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra sağ bazotemporal aktivitede azalma olduğunu bildiren çalışmalar (Migliorelli ve ark. 1993) da vardır.

Bipolar manide bazal ganglionlarda anormallikler de bildirilmiş olup, farklı çalışmalarda sağ hemisferde daha fazla olmak üzere bazal ganglionlarda hiperaktivite (O'Connell ve ark. 1995) ve artmış sağ ventral striatal aktivite (Drevets ve ark. 1995) saptanmıştır.

Al-Mousawi ve ark. (1996) şizofrenik, manik, depresif ve kontrol grubundaki hastalara PET uygulamış ve ilk 3 grupta dorsolateral prefrontal kortekste beyin kan akımında azalma, manik dönemde hipofrontalite ve anterior-posterior gradient değişiklikleri saptanmıştır. Yine manik dönemdeki hastaların sağ temporal bölgede hiperperfüzyon gösterdikleri saptanmıştır, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu çalışmada elde edilen bir diğer bulgu ise oksipital bölgede relatif hiperperfüzyondur.

Gyulai ve ark. (1997) 12 hızlı döngülü bipolar hastaya prospektif olarak depresif, manik ve ötimik dönemlerde SPECT uygulamıştır. Bu çalışmada hastaların 4'ünün lityum kullandığı, 8'inin ise ilaç kullanmadığı belirtilmektedir. Depresif dönemde lityum düzeyleri ile temporal lob asimetrisi arasında korelasyon saptanmamıştır. Araştırma süresince manik fazda SPECT uygulanabilen hasta sayısı sadece 3'le sınırlı kalmış olup, bu hastalardan birisi hipomaniktir. Hastaların 2'sinde sağ anterior temporal lobda hiperperfüzyon saptanmıştır. Temporal lobda sağ-sol asimetrisi gözlenmiştir.

Goodwin ve ark. (1997) 14 stabil bipolar hastaya lityum kullanırken ve lityum kesildikten sonra SPECT uygulamıştır. Lityum kesildikten sonra 7 hastada manik epizod gelişmiştir. Bu çalışmada lityum kesildikten sonra posterior perfüzyonda görece artış gözlenirken, frontal perfüzyonda görece azalma olduğu bildirilmiştir. Buna göre maniye zemin hazırlayan beyin aktivitesinin anteriordan posteriora şift olduğu sonucuna varılmıştır.

Son dönemde manideki beyin kan akımını inceleyen bir başka çalışmada (Blumberg ve ark. 2000) 5 manik ve 6 ötimik deneye PET uygulanmış ve manide sol dorsal anterior singulat ve sol kaudat nukleusta artmış aktivite olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda mani ve remisyon grubu arasında beyin kan akımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna göre bu iki gruba kontrol grubu arasındaki farkların, duruma özgü olmayıp, bipolar bozukluktaki yerleşik özelliklerle ilgili olabileceği akla gelmektedir.

Mani ve remisyon grubundaki hastaların kontrol grubuna göre anterior bölgelerde daha düşük kan akımı göstermeleri bipolar affektif bozuklukta anterior-posterior gradientin posteriora kayma gösterdiği biçiminde yorumlanmıştır. Bu bulgu manide anterior-posterior gradientte değişiklik (posterior şift) olduğunu bildiren çalışmalarla (Goodwin ve ark. 1997, Al-Mousawi ve ark. 1996) paralellik göstermektedir.

Tüm beyne oranlanmış kan akımlarının sağ temporal bölgede manik hastalarda en yüksek, remisyondaki hastalarda orta düzeyde, kontrollerde ise en düşük düzeyde saptanmış olması, sağ temporal bölgenin mani ve bipolar bozuklukta önemli olduğu yönünde yorumlanmıştır (bakınız Şekil 1 ve 2). Bu bulgular Gyulai ve ark.(1997)'nin çalışması ile, sağ temporal bölgede hiperperfüzyon açısından uyumludur, ancak bizim çalışmamızda hızlı döngülü hastaların çalışma dışı bırakılmış olması sebebiyle bu bulgunun bipolar bozukluğun genel patofizyolojisi ile ilgili olabileceği akla gelmektedir.

Bazal ganglionlardaki kan akımları incelendiğinde sağ ve soldaki her iki bazal ganglion kesitinde mani ve remisyon gruplarında kontrollere göre daha yüksek kan akımı saptanmıştır.

Lityum kullanımının beyin kan akımına etkisi incelendiğinde pretemporal ve temporal bölgelerde asimetri endekslerinin lityum kullanmayan hastalarda sağ dominans gösterdiği gözlenmiştir. Buna göre lityum kullanımının pretemporal ve temporal bölgelerde sol hemisferdeki relatif kan akımını artırdığı düşünülebilir. Bu bulgu bipolar bozukluk remisyon ve mani dönemlerinde gözlenen sağ temporal dominansla paralellik göstermektedir.

Hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi ile beyin kan akımları arasındaki ilişkide başlangıç yaşı yükseldikçe prefrontal bölgede sağ dominansın arttığı, sol prefrontal bölgenin toplam beyin kan akımına oranının ise azaldığı gözlenmiştir. Literatürde bu bulgularla ilgili karşılaştırma yapılabilecek yeterli veri yoktur.

Sonuç olarak bu çalışmanın literatürde manik hasta grubu ile yapılan diğer sayılı çalışma ile karşılaştırıldığında, manik dönemdeki hastaları, remisyondaki hastalarla ve normal sağlıklı kontrollerle karşılaştıran, görece yüksek manik denek sayısına sahip bir araştırma olduğu görülmektedir. Ancak yine de denek sayısının azlığı, mani ve remisyon dönem-

lerindeki hastaların bireysel özelliklerinden kaynaklanan farklar ve ilaç etkisi çalışmanın en önemli kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Bu çalışmada hem remisyon hem de mani döneminde sağ temporal bölgede kontrollere göre hiperperfüzyon ve anterior-posterior gra-

diente posteriora kayma saptanmış olması, bu özelliklerin yerleşik olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu konuda net sonuçlara varabilmek için, daha fazla denek sayısı ile, hastaların kendileri ile karşılaştırıldığı prospektif bir desenle, ilaç etkisinin de olabildiğince kontrol edildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Al-Mousawi AH, Evans N, Ebmeier KP ve ark. (1996) Limbic Dysfunction in Schizophrenia and Mania: A Study Using F-Labelled Fluorodeoxyglucose and Positron Emission Tomography. *Br J Psychiatry*; 169: 509-516.

Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME ve ark. (1989) Reduction of Prefrontal Cortex Glucose Metabolism Common to Three Types of Depression. *Arch Gen Psychiatry* 46: 243-250.

Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD (2001) The Neuropsychology and Neuroanatomy of Bipolar Affective Disorder: A Critical Review. *Bipolar Disord*; 3(3): 106-150.

Blumberg HP, Stern E, Martinez D ve ark. (2000) Increased Anterior Cingulate and Caudate Activity in Bipolar Mania. *Biol Psychiatry*; 48: 1045-1052.

Costa D, Ell PJ (1992) *Brain Blood Flow in Neurology and Psychiatry*. Churchill Livingstone Inc, London.

Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi Türkçe Versiyonu. Hekimler Yayın Birliği, Bilkent, Ankara.

Devous MD, Rush AJ, Schlessner MA ve ark. (1984) Single Photon Tomographic Determination of Regional Cerebral Blood Flow in Psychiatric Disorders. *J Nucl Med*; 25: 57.

Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr ve ark (1997) Subgenual Prefrontal Cortex Abnormalities in Mood Disorders. *Nature*; 386: 824-7.

Drevets WC, Price JL, Videen TO ve ark (1995) Metabolic Abnormalities in the Subgenual Prefrontal Cortex and Ventral Striatum in Mood Disorders. *Neurosci Abstr* 21: 260.

George MS, Ketter TA, Post RM (1993) Spect and Pet Imaging in Mood Disorders. *J Clin Psychiatry* 54 (suppl): 6-13.

George MS, Ring HA, Costa DC ve ark (1991) *Neuroactivation and Neuroimaging with Spect*, Springer-Verlag London Limited. Great Britain.

Gyulai L, Alavi A, Broich K ve ark (1997) I-123 Iofetamine Single Photon Emission Tomography in Rapid Cycling Bipolar Disorder: A Clinical Study. *Biol Psychiatry*; 41:152-161.

Goodwin GM (1996) *Functional Imaging, Affective Disorder and Dementia*. *British Medical Bulletin*; 52: 495-512.

Goodwin GM, Cavanagh JTO, Glabus MF ve ark (1997) Uptake of 99m Tc- Exametazime Shown by Single Photon Emission Computed Tomography Before and After Lithium Withdrawal in Bipolar Patients: Associations with Mania. *Br J Psychiatry*; 170: 426-430.

Migliorelli R, Starkstein SE, Teson A ve ark (1993) SPECT Findings in Patients with Primary Mania. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 5: 379-383.

Mimura M, Nakagome K, Hirashima N ve ark (2005) Left Frontotemporal Hyperperfusion in A Patient with Post-Stroke Mania. *Psychiatry Res Neuroimaging*; 139: 263-267.

O'Connell RA, van Heertum RL, Luck D ve ark (1995) Single Photon Emission Computed Tomography of the Brain in Acute Mania and Schizophrenia. *J Neuroimaging*; 5: 101-104.

Rubin E, Sackeim HA, Prohovnik I ve ark (1995) Regional Cerebral Blood Flow in Mood Disorders: IV. Comparison of Mania and Depression. *Psychiatry Res*; 61: 1-10.

Soares JC, Mann JJ (1997) The Functional Neuroanatomy of Mood Disorders. *J Psychiatr Res* 31: 393-432.

Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM (2005) The Functional Neuroanatomy of Bipolar Disorder: A Review of Neuroimaging Findings. *Molecular Psychiatry*; 10: 105-116.

Stoll AL, Renshaw PF, Yurgelin-Todd DA ve ark (2000) Neuroimaging in Bipolar Disorder: what Have we Learned? *Biol Psychiatry*; 48: 505-517.