

ÇOCUK VE ERGENLERDE DUYGUDURUM VE ANKSİYETE BOZUKLUKLARI PERSPEKTİFİNDEN NÖRO GÖRÜNTÜLEMEDE SON GELİŞMELER

Neslihan İnal EMİROĞLU*

ÖZET

Fonksiyonel beyin görüntüleme teknikleri beyinin gelişimi sırasında psikopatolojinin ortaya çıkışı ile ilgili daha çok bilgi sağlamaktadır. Fonksiyonel bulgulara göre , bozulmuş prefrontal-amigdala reziprokal ilişkisi ile psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkışı arasındaki ilişki çok açıktır. Nörogörüntüleme gelecekte çocuk psikiyatrisinde tanı, ayırıcı tanı ve tedavi konularında yeni umutlar vaad etmektedir. Bu konuda yapılacak daha fazla yeni teknolojik yöntemleri uygulayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çocukları ergenler, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, nörogörüntüleme.

SUMMARY: RECENT DEVELOPMENTS IN NEUROIMAGING FROM THE PERSPECTIVE OF MOOD AND ANXIETY DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Functional brain imaging technics provide more information related to emerging of psychopathology during brain development. According to functional results, the relationship between impaired prefrontal-amygdala reciprocal relationship and occurrence of psychiatric disorders is very clear. Neuroimaging promises new hopes diagnosis in terms of differential diagnosis and treatment in child psychiatry in the future. More further studies using new technological methods are needed.

Key Words: Children, adolescents, mood disorders, anxiety disorders, neuroimaging.

Gelis Tarih Received: 03.12.2016 **Kabul Tarihi Accepted:** 03.11.2017

GİRİŞ

Son yıllarda konvansiyonel Manyetik rezonans görüntüleme(MRG) sekanslarının yanı sıra geliştirilen yeni protokoller ve sekanslar hastalıkların ve patolojilerin daha net değerlendirilmesi açısından önem arz etmiştir. Bu nedenlerle MRG cihazlarının teknolojik bakımdan ilerlemesi sonucu sıklıkla kullanılmaya başlanan fonksiyonel MR uygulamaları çocuk ve ergenlerin psikiyatrik bozukluklarında yeni bilgilerin elde edilmesini özellikle sağlamıştır. Son dönem ilginç veriler sağlayan fonksiyonel MRG tekniğinin esası belli bir görev sırasında beyinde o görevle ilişkili bölgelerde kan akımı artışı ve buna

sekonder oksijen artışına bağlı şekillenmektedir. İlgili bölgeye gelen oksijen miktarı ihtiyaç duyulandan daha fazla olduğu için postkapiller alanda deoksihemogloblin(deoksiHb) konsantrasyonunda azalma ortaya çıkmaktadır. Bu azalma f-MRG sinyalinde artışa sebep olmakta ve bu sebep MRG yanıtının temelini oluşturmaktadır. Bu sürece ise kan oksijen düzeyi-bağımlı efekti (blood oxygen level-dependent) (BOLD) adı verilmektedir. Gönderilen uyarılardan öncül olarak sorumlu nöron kümeleri aktif olduklarında önce ani oksijen tüketimine bağlı olarak bölgesel oksijen hemogloblin(oksiHb)/deoksiHb oranında azalma olur. Artmış olan deoksiHb

*Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi AD., İzmir; neslihanemir@hotmail.com

Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi : 25 (1) 2018

paramanyetik özellik taşıdığından lokal manyetik alanda oluşturduğu hassasiyet ile T2 sekansının azalmasına ve sinyal kaybına neden olur. Bunun ardından oksijenin dokulara yeterince ulaşabilmesi için, gerekenden daha fazla oksijen taşıyacak şekilde kan akımında artma olur. Oksijen/deoksiHb oranı oksijen lehine döner ve bu kez deoksiHb'den kaynaklanan süseptibiliteye bağlı sinyal kaybı azalacağından uyarılmış kortikal alanlarda sinyal artımı görülür (Parry ve Matthews 2002), (Amaro ve Barker 2006).

ÇOCUK VE ERGENDE NÖROGELİŞİMSEL SÜREÇLER VE PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR

Beyin görüntüleme çalışmalarının ilerlemesi, çocuklarda nörogelişimsel süreçler ve beyinde düzenleyici mekanizmaların gelişimi ile ilgili yeni bilgilerin elde edilmesini sağlamıştır. Bu konuda yapılmış olan kaygı ve korku düzenlemeye yönelik tasklardan oluşan bir fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmasının sonuçları ilginçtir. Erken çocuklukta korku dolu yüzlere olan amigdala yanıtına bakıldığında yaş ilerledikçe ve genç erişkinlik dönemine gelindikçe korkulu yüzlere olan amigdala yanıtının azaldığı gözlemlenmektedir. Kesitsel olarak yapılan ancak farklı yaş dönemlerinde korkunun beyinde yarattığı nöral döngüsellikle ilgili sonuçlara bakıldığında: 5 yaşlarından erken erişkinliğe doğru gidildiğinde aslında medial prefrontal ve amigdala arasında konnektivite açısından önceleri pozitif bir korelasyon varken yaş ilerledikçe bu korelasyonun negatife dönüştüğü yani yaş ilerledikçe aralarında reziprokal bir ilişki ortaya çıktığı gözlenmektedir (Gee ve ark. 2013). Bu sonuçlar regulatuar gelişimin nörobiyolojik temelini gösteriyor olabilir. Beyin geliştikçe regulatuar bağlantılar artıyor olabilir. Bu çalışmada özellikle genç erişkinlik dönemine doğru ilerlendiğinde bu reziprokal ilişkinin ve özellikle ters korelasyonun belirgin arttığı saptanmıştır. Bu hassas gelişimin sekteye uğraması psikiyatrik bozuklukların oluşumunu ortaya çıkarmaktadır.

ANKSİYETE BOZUKLUKLARI VE NÖROGÖRÜNTÜLEME

Anksiyete bozuklukları ve normal kontrol arasında döngüsel farklılıkları saptamaya yönelik ; sosyal anksiyete bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) sosyal fobili hastaların korku taskları alan normal kontrollerle kıyaslandığı fonksiyonel MR ya da pozitron emisyon tomografi çalışmalarını inceleyen bir meta analizde tüm anksiyete bozukluklarında normal kontrollere göre artmış bir amigdala hiperaktivitesi bulunmuştur. Diğer anksiyete bozukluklarından farklı olarak TSSB'de özellikle medial prefrontal korteksin özellikle de anterior singulat gibi emosyon regulasyon yapan bölümleri daha hipoaktif bulunmuştur (Etkin ve Wager 2007). Bu çalışmanın sonuçları da amigdala ve prefrontal arasındaki reziprokal ilişkinin bozulmasının psikopatolojiye yol açtığını bize göstermektedir. Sağlıklı ergenlerle yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) olan ergenlerin kızgın yüzlere yönelik gösterdikleri dikkat hataları ve beyin aktivasyonları ölçülen bir fMRG çalışmasında özellikle YAB'lu ergenlerde sağlıklılarla oranla daha fazla artmış sağ ventrolateral prefrontal korteks (VLPFK) aktivasyonuna rastlanmıştır. Ayrıca ergenlerde belirti şiddeti arttıkça sağ VLPFK'te aktivasyon azalması gözlemlenmektedir (Monk ve ark. 2006). VLPFK'in anksiyeteye yönelik bir regulatuar merkez olması olasıdır. Olgu sayıları sınırlı olsa da YAB'lu fluoksetin kullanan 7 ergen ile bilişsel davranışçı terapi alan (BDT) 7 ergenin mutlu ve kızgın yüzlere tepkisini ölçen bir fMRG çalışmasının sonucunda her iki grupta da kızgın yüzlere tepki olarak sağ VLPFK aktivasyonunun artması bu merkezin özellikle gelen anksiyete girdilerine yanıt veren beyin bölümü olma olasılığını daha artırmaktadır (Maslowsky ve ark. 2010).

DEPRESYON VE NÖROGÖRÜNTÜLEME

Pediyatrik anksiyetede özellikle VLPFK devreye girerken pediyatrik depresyonda özellikle medial prefrontal network'un rol oynadığı

düşünülmektedir. En son yapılan bir fMRG meteanalizine göre depresyon olduğunda ventromedial prefrontal korteks (VMPFK), orbitofrontal korteks (OPFK), dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), amigdala ve striatumun olduğu medial network'un devreye girdiği anlaşılmaktadır(Kerestes ve ark. 2013).

Erken dönemde biyobelirteç arayışlarına yönelik bir çalışmada dirençli, kronik depresyonla beraber ailesinde depresyon öyküsü olan ergenlereManyetik Rezonans Spektroskopi uygulanmıştır. Kesitsel olarak, DLPFK'te artmış kolin ve kreatinin konsantrasyonunun belirti şiddeti ile pozitif korelasyon içinde olduğu saptanmıştır. DLPFK'de artan kolin oranı nöron ve glialarda membran bütünlüğünü gösteren bir biyobelirteç olabilir kolin dengesizliği yıkım ve sentez arasındaki dengesizliği ve nöronal ve glial membran bütünlüğünde bozulmayı gösterebilir ayrıca kreatinin yükselmesi enerji yetersizliği ve metabolizma değişikliğini yansıtır olabilir(Yang ve ark. 2016). Depresyonlu çocuk ve ergenlerde yapılan bir fMRG çalışmasında tedavi öncesi sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında korkulu yüzlere nötral yüzlerle oranla amigdala, OPFK, and subgenual anterior singulat korteks(SGASK) de her iki tarafta artmış aktivite gözlenirken Fluoksetin tedavisi sonrası sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında bu bölgelerdeki artış düşmüş normalize olmuştur(Tao ve ark. 2012). Ergenlerde BDT ile oluşan değişimin tedavi öncesi ve sonrası ölçüldüğü bir fMRG çalışmasında,bilateral amigdala, hipokampus ve SGASK'de sinyalin düştüğü kontrol grubunda bu sinyal değişikliklerinin olmadığı saptanmıştır. SGASK deki sinyal düşüklüğünün belirtilerdeki düşme ile pozitif bir korelasyon göstermesi , erişkin çalışmalarında da benzer olan SGASK'deki sinyal azalımının tedavideki olumlu yanıtı öncelendiği varsayılmaktadır(Straub ve ark. 2015).

BİPOLAR BOZUKLUK VE NÖROGÖRÜNTÜLEME

Çocuk ve ergende bipolar bozukluklarda(BB) amigdala volumlerindeki küçülme tekrarlayan

çalışmalarda tekrar edilmiş veri olarak kaydedilmiş ve bir meta analizde erişkinlere oranla çocuklardaki amigdala küçüklüğü net olarak ortaya konmuştur(Pfeifer ve ark. 2008).Amigdalavolumlerindeki değişimin bir yıl boyunca izlendiği birçalışmada BB' a sahip çocuk ve ergenler dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğuna (DEHB) sahip çocuk ve ergenlere göre anlamlı düzeyde daha az amigdala büyümesi göstermişlerdir (Bitter ve ark. 2011). BB ergenlerde amigdala volumlerinin nörotrofinlerden BDNF(Beyin kaynaklı nöron büyüme faktörü) ile pozitif korele olarak artışı ve bunun ilaç kullanımı ile de pozitif korele olması bildirilen diğer bir bulgudur(İnal Emiroglu ve ark.2015). Amigdala volumlerindeki değişimler erken başlangıçta bir biyobelirteç adayı olma yolundadır.

Bipolar bozukluklu ergenlerde saptanan diğer ilginç bir bulgu ise ilaç kullanımı ile nörotrofinlerin artışı ile birlikte hipokampusdeki volum kaybıdır. Ancak bu kayıp lityum kullanan grupta sol hipokampusda yaşanmamıştır(İnal Emiroglu ve ark. 2015).

Ayrıncı tanıya yönelik yapılan fMRG çalışmalarında, BB'lu çocuk ve ergenler mutlu, kızgın ve nötral yüzler gösterildiğinde sağlıklılarla kıyasla anormal artmış PFK –amigdala-striatal nöral aktivasyon göstermişler(Rich ve ark.2006). BB'lu çocuk ve ergenler motor inhibisyon gerektiren tasklarda artmış striatal ve ventral PFK aktivitesine rastlanmıştır(Leibenluft ve ark. 2007). Yapılan fMRG çalışmasında frustrasyon tasklarında BB ve şiddetli duygudurum düzenleyememe bozukluğunun(ŞDDB) her ikisi de kontrollere göre yüksek frustrasyon göstermişler, Olaya yönelik potansiyellerin ölçülmesi ile BB'de daha çok yürütücü dikkat(yukardan aşağıya) (parietal p3)bozulmuşken ŞDDB'da erken dikkat (aşağıdan yukarıya)bozulmuş(parietal, temporal ve sentral n1 ve p1 dalgaları). ŞDDB grubu diğer gruplara göre duygusal dikkat dağıtıcılardan dikkatini alamadığı saptanmıştır(Rich ve ark. 2007).Değişen ödül ya da cezaya göre düşünce ve davranışı değiştirmek mantığına dayanan

geri dönüşümlü öğrenme ödevlerinde (reversal learning taskler) ödül ve cezaya yer değiştirilerek kullanıldığını BB'lu çocuk ve gençlerde bilişsel esneklikle ilgili sorunlar olduğu da saptanan bulgular arasındadır(Dickstein ve ark. 2007).

Çocuk ve ergenlerde oldukça yaygın görülen bir alt tip olan BB-başka türlü tanımlanamayan (BTA) olguları ile BB oluşmuş çocuklar arasındaki nörobiyolojik farklılıkları araştıran fMRG çalışması ilginç sonuçlara ulaşmıştır. BB tip I çocuk ve ergenler mutlu yüzlere kortikolimbik bölgelerde daha fazla aktivasyon gösterirken, korkunç yüzlere daha düşük DLPFKaktivitesi ve prefrontal-amigdaladiskonnektivitesi göstermişlerdir. Ancak bu özellikler BB-BTA çocuk ve ergenlerde bu yoktur. BB-BTA çocuk ve ergenler nötral yüzlere düşük prefrontal ve amigdala aktivitesi, mutlu yüzlere daha yüksek VMPFKve DLPFK eşleşmesi ve düşük amigdala aktivitesi (klinik depressif baskın semptomatoloji) göstermişlerdir.Bu sonuçlar BB-BTA'da BB gelişmeden önce regulatuar yapı korunmuş olabileceğini gösteriyor olabilir bu da koruyucu ruh sağlığı çalışmaları açısından umut veren bir bulgudur(Ladouceurve ark.2011).

SONUÇ

Erken dönemdeki psikiyatrik bozuklukların tanı ve tedavisinde kullanılabilecek biyobelirteçler, genetik, fizyolojik, beyin görüntüleme, mikroskopik, ve bilişle ilgili alanlarda pekçok türde kayıt edilebilirler. Ancak hiçbirinin kesinliği kanutlanamayacağı için daha çok bu alanlarda bulunan kanutların kombinasyonlarını kullanmak mümkün olabilecektir. Biyobelirteçler: hastalık olup olmadığını saptamak için, hastalığı dereceleme için, risk ve prognozu saptamak için ki bu erken girişim ve önleme çalışmalarında çok önemlidir ve bir klinik girişimin etkinliği ve izlemi için önemlidir(Venkatasubramanian ve Keshavan 2016).

Günümüze dek yapılmış olan beyin görüntüleme çalışmaları ve gelişen teknikler ileri dönem

için oldukça önemli görünmektedir.Fonksiyonel beyin görüntüleme beynin gelişimi sırasında patolojinin ortaya çıkışı ile ilgili daha çok fikir vermeye başlamıştır.Prefrontal-amigdala reziprokal ilişkisinin bozulduğu noktada psikiyatrik bozukluklar ortaya çıktığı aşıkardır. Kesin tanı, homojenite ve tedavi için biyobelirteç bulma çalışmaları olağanca hızla sürmektedir ancak henüz kesin bir bulgu yoktur. Amigdala hem duygudurum hem de anksiyete bzklarında aktif olmakla beraber, medial prefrontal korteks depresyonda, VLPFK anksiyete bozukluklarında hipoaktif görünmektedir. SGASK depresyonda semptomatik iyileşmeyi öncelemektedir.BB da limbik networkün tamamı ve bilişsel ödevlerle ilgili bozulmalar mevcuttur. Hastalık ilerledikçe beyindeki regulatuar yapının daha çok etkilendiği görülmektedir. Nörogörüntüleme gelecekte çocuk psikiyatrisinde tanı, ayırıcı tanı ve tedavi konularında umut vaatmektedir. Bu konuda yapılacak daha fazla ve ileri teknolojik yöntemleri uygulayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Amaro E Jr, Barker GJ. "Study design in fMRI: basic principles." *Brain Cogn.* 2006 Apr;60(3):220-32.

Bitter SM, Mills NP, Adler CM, Strakowski SM, DelBello MP(2011) *Progression of amygdala volumetric abnormalities in adolescents after their first manic episode.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 50(10):1017-26.

Dickstein DP, Nelson EE, McClure EB, Grimley ME, Knopf L, Brotman MA, Rich BA, Pine DS, Leibenluft E(2007) *Cognitive flexibility in phenotypes of pediatric bipolar disorder.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:341-355

Etkin A, WagerTD (2007) *Functional Neuroimaging of Anxiety: A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia.* *Am J Psychiatry;* 164(10): 1476-1488.

Geer DG, Humphreys KL, Flannery J, Goff B, Telzer EH, Shapiro M, Hare TA, Bookheimer SY, Tottenham N(2013) *A Developmental Shift from Positive to Negative Connectivity in Human Amygdala-Prefrontal Circuitry* *JNeurosci.* 6; 33(10): 4584-4593.

Inal-Emiroglu FN, Karabay N, Resmi H, Guleryuz H, Baykara B, Alsen S, Senturk-Pilan B, Akay A, Kose S(2015).

Correlations between amygdala volumes and serum levels of BDNF and NGF as a neurobiological marker in adolescents with bipolar disorder. J Affect Disord. 2015. 15;182:50-6.

Inal-Emiroglu FN, Resmi H, Karabay N, Guleryuz H, Baykara B, Ceeher N, Akay A(2015) *Decreased right hippocampal volumes and neuroprogression markers in adolescents with bipolar disorder. Neuropsychobiology. 71(3):140-8.*

Kerestes R, Davey CG, Stephanou K, Whittle S, Harrison BJ(2013) *Functional brain imaging studies of youth depression: a systematic review. Neuroimage Clin. 11;4:209-31.*

Ladouceur CD, Farchione T, Diwadkar V, Pruitt P, Radwan J, Axelson DA, Birmaher B, Phillips ML(2011). *Differential Patterns of Abnormal Activity and Connectivity in the Amygdala-Prefrontal Circuitry in Bipolar-I and Bipolar-NOS Youth. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 50(12): 1275-89.*

Leibenluft E, Rich BA, Vinton DT, Nelson EE, Fromm SJ, Berghorst LH, Joshi P, Robb A, Schachar RJ, Dickstein DP, McClure EB, Pine DS(2007) *Neural circuitry engaged during unsuccessful motor inhibition in pediatric bipolar disorder. Am J Psychiatry. ;164(1):52-60.*

Maslowsky J, Mogg K, Bradley BP, McClure-Tone E, Ernst M, Pine DS, Monk CS(2010) *A preliminary investigation of neural correlates of treatment in adolescents with generalized anxiety disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol.;20(2):105-11.*

Monk CS, Nelson EE, McClure EB, Mogg K, Bradley BP, Leibenluft E, Blair RJ, Chen G, Charney DS, Ernst M, Pine DS(2006) *Ventrolateral prefrontal cortex activation and attentional bias in response to angry faces in adolescents with generalized anxiety disorder. Am J Psychi-*

atry.;163(6):1091-7.

Parry A. and Matthews P.M., *Functional magnetic resonance imaging (fMRI): A "window" into the brain" 2002 http://www.fmrib.ox.ac.uk/fmri_intro/fmri_intro.*

Pfeifer JC, Welge J, Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP(2008) *Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.;47(11):1289-98.*

Rich BA, Vinton DT, Roberson-Nay R, Hommer RE, Berghorst LH, McClure EB, Fromm SJ, Pine DS, Leibenluft E(2006) *Limbic hyperactivation during processing of neutral facial expressions in children with bipolar disorder. Proc Natl Acad Sci U S A. 6;103(23):8900-5.*

Rich BA, Schmajuk M, Perez-Edgar KE, Fox NA, Pine DS, Leibenluft E(2007) *Different Psychophysiological and Behavioral Responses Elicited by Frustration in Pediatric Bipolar Disorder and Severe Mood Dysregulation. Am J Psychiatry 164(2):309-317.*

Straub J, Plener PL, Sproeber N, Sprenger L, Koelch MG, Groen G, Ablner B(2015) *Neural correlates of successful psychotherapy of depression in adolescents. J Affect Disord. 1;183:239-46.*

Tao R, Calley CS, Hart J, Mayes TL, Nakonezny PA, Lu H, Kennard BD, Tamminga CA, Emslie GJ(2012) *Brain activity in adolescent major depressive disorder before and after fluoxetine treatment. Am J Psychiatry;169(4):381-8.*

Venkatasubramanian ve G Keshavan MS(2016) *Biomarkers in Psychiatry – A Critique. Ann Neurosci 2016;23:3-5*

Yang XR, Langevin LM, Jaworska N, Kirton A, Lebel RM, Harris AD, Jasauri Y, Wilkes TC, Sembo M, Swansburg R, MacMaster(2016) *Proton spectroscopy study of the dorsolateral prefrontal cortex in youth with familial depression. Psychiatry Clin Neurosci. 70(7):269-77.*