

BİPOLAR AFFEKTİF BOZUKLUĞUN NÖROBİYOLOJİSİ

Devrim Akdemir*

ÖZET

Amaç: Bipolar bozukluk, farklı belirtileri ve değişken klinik seyri ile heterojen bir hastalıktır. Bu yazının amacı yapılan araştırmalar sonucunda bipolar bozukluğun nörobiyolojisine ilişkin verileri gözden geçirmektir. **Yöntem:** Bu yazıda bipolar bozukluğun nörobiyolojisi ile ilgili makale ve kitaplar gözden geçirilmiş ve elde edilen veriler özetlenmiştir. **Sonuç:** Hastalığın heterojen doğası, değişik patofizyolojik özelliklerin hastalığın gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir. Bu patofizyolojik mekanizmaları aydınlatmak amacıyla moleküler genetik, biyokimyasal, histopatolojik ve morfolojik araştırma yöntemlerine başvurulmuştur. Hastalığın doğasına uygun olarak farklı ve kimi zaman da birbiri ile çelişen bulgular elde edilmiştir. **Tartışma:** Bipolar bozukluğun etyolojisini ve patofizyolojisini ortaya koymak üzere yapılan çalışmalarda hastalığın klinik heterojenitesi nedeniyle birbirleriyle uyumlu ve tutarlı sonuçların elde edilmesi güçleşmektedir. Gelecekte bipolar bozukluğun alt gruplarında ve çok yönlü olarak yapılacak çalışmalar hastalığı daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

Anahtar sözcükler: Bipolar bozukluk, nörobiyoloji

SUMMARY: NEUROBIOLOGY OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER

Objective: Bipolar disorder is a heterogeneous disease with a high variation in symptomatology and course. The aim of this paper is to review the findings of several studies concerning neurobiology of bipolar disorder. **Method:** Articles and books related to neurobiology of bipolar disorder are reviewed and data is summarized. **Results:** Heterogeneous nature of bipolar disorder supports the idea that different pathophysiologic processes are involved in disease development. Investigational tools of molecular genetics, biochemistry, histopathology and morphology are used to elucidate these pathophysiologic mechanisms. Different, or even conflicting findings in concordance with the nature of this disease are reported. **Conclusion:** Due to its clinical heterogeneity, it has been difficult to obtain conclusive results in studies performed to illuminate the etiology and pathophysiology of bipolar disorder. Future research in subgroups of bipolar patients using various investigational tools in a collaborative manner will be helpful in understanding the disorder better.

Key words: Bipolar disorder, neurobiology

GİRİŞ

Manik-depresif bozukluklar, günümüzde DSM-IV'e göre bipolar bozukluklar olarak tanımlanmaktadır. Bipolar bozuklukların yaşam boyu prevalansının %0,4 – 1,6 olduğu bildirilmektedir (Weissman ve ark. 1996). Çocuk ve ergenlerde de bipolar bozukluğun prevalansı erişkinlerdekine benzerlik göstermektedir (Geller ve Luby 1997). Bipolar bozukluğun semptomatolojisinin ve klinik seyrinin değişkenliği de gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır. Özellikle çocuklarda ve ergenlerde ataklar sırasında ve arasında klinik bulgular oldukça fazla çeşitlilik gösterirler. Çocuklarda ve ergenlerde bipolar bozukluk tanısı koymak, hem klinik bulguların çeşitliliği hem de bu yaş grubunda bipolar bozukluğun diğer sık görülen psikiyatrik bozukluklarla birlikte görülmesi ve bunlarla ayırıcı tanısının zorluğu nedeni ile güçleşmektedir (Bowring ve Kovacs 1992). Ayrıca bipolar bozuklukta atakların sıklığı

da oldukça değişkenlik göstermektedir. Litvum uzun zamandır bipolar bozukluğun özgül tedavisinde kullanılmakla birlikte tüm hastalarda etkili olmamaktadır (Post ve ark. 1993). Tüm bunlar bipolar bozukluğun oldukça heterojen bir grup hastalık olduğunu ve bu nedenle alt gruplarının farklı etyolojileri ve patofizyolojileri olabileceğini düşündürmektedir.

Bipolar bozukluğun fizyopatolojisini aydınlatılabilmek amacıyla yapılan araştırmalar; moleküler genetik çalışmaları, nörotransmitterlerin metabolizmaları, psikotropik ilaçlar, antidepresanlar ve duygudurum düzenleyicilerin etki mekanizmaları üzerinde odaklanmaktadır. Pozitron emisyon tomografisi (PET), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) gibi fonksiyonel ve anatomik görüntüleme yöntemlerinden de yararlanılmaktadır. Nörotransmitterlerin miktarlarını, reseptör bağlanmalarını ve anormallikleri ile ilişkili proteinlerin gen ekspresyonlarını

* Arş. Gör., Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

ölçmek amacıyla nöropatolojik çalışmalara da başvurulmaktadır.

Bipolar Bozukluğun Genetiği

Bipolar bozukluğun kalıtsal yönü yapılan çeşitli aile, evlat edinme ve ikiz çalışmalarında gösterilmiştir. Örneğin, bipolar I bozukluğu olan kişilerin birinci derece akrabalarında, kontrol grubuna oranla bipolar I bozukluk 8-18 kat ve majör depresif bozukluk 2-10 kat fazla görülmektedir (Kaplan ve Sadock 1998). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da bipolar bozukluğu olan kişilerin birinci derece akrabalarında kontrol grubuna göre bipolar bozukluk, alkolizm ve intihar riski yüksek bulunmuştur (Şirin 1980).

Modern moleküler biyolojinin sağladığı teknikler aracılığıyla özgül genlerle bipolar duygulanım bozukluğu arasındaki ilişki incelenmektedir. Çeşitli araştırmalarda bipolar I bozukluk ile 5, 11, 18 ve X kromozomları arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Kaplan ve Sadock 1998). İsrail’li ailelerde, renk körlüğü ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği fenotipik özellikleri gösteren ve X kromozomuyla ilişkili olduğu düşünülen ailesel bir bipolar bozukluk tanımlanmıştır (Baron ve ark. 1987). Ülkemizde babasında da bipolar bozukluk bulunan bir erkek ergen hastada ve babasında kromozom analizi yapılmış, X kromozomuyla ilişkili bir anormallik saptanmamış fakat babada ve çocukta 13 nolu kromozomun kısa kolunun uzun olduğu gözlenmiş ve bu kromozom “marker kromozom” olarak kabul edilmiştir (Gökler ve ark. 1985). Bu tür çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir ve bipolar bozukluk ile özgül bir gen bölgesi arasında kesin bir bağlantı kurulamamıştır.

Ailesel geçiş çalışmalarının gerçekleştirilmesindeki güçlükler nedeniyle, çalışmalar bipolar bozukluk fizyopatolojisinde yer alabilecek aday genlere odaklanmaktadır. Bu amaçla bipolar bozukluğun fizyopatolojisini açıklamaya yönelik katekolamin ve serotonin hipotezleri ya da duygudurum düzenleyiciler, antipsikotikler ve antidepressanların etki mekanizmaları ile ilişkili olabilecek gen yapıları araştırılmıştır. Örneğin, bi-

polar bozukluğun tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan lityumun, bipolar bozukluğun fizyopatolojisinde rolü olduğu düşünülen G proteininin aktivasyonu için gerekli olan Gα-GTP bağlanmasını azalttığı bilinmektedir. Aday gen olarak incelenen G-protein α alt ünitesinin gen bölgesi (kromozom 18p11.2) ile bipolar bozukluk arasında pozitif ilişki bulunmuştur (Berrettini ve ark. 1997). Ancak yinelenen çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (Ram ve ark. 1997).

Sonuç olarak, bipolar bozukluğun etyolojisini tek bir gen bölgesi ile açıklamak olası görülmemektedir. Bipolar bozukluk ile bağlantılı olduğu düşünülen gen bölgelerine ilişkin çalışmaların tutarlı bir biçimde tekrar edilemiyor olması, bipolar bozukluğun genetik etyolojisinin karmaşıklığını ve genetik dışı faktörlerin rolünü düşündürmektedir. Bipolar bozukluğun etyolojisinin heterojen yapıda olduğunu düşünürsek, bazı ailelerde aday genler patofizyolojiden sorumlu olabilir.

Nörotransmitterler

Bipolar bozuklukta, nörotransmitterlerin anormallikleri ile ilişkili olan kuramlar, ağırlıklı olarak kullanılan farmakolojik tedavilerin etkilerinin incelenmesi ile ortaya çıkarılmaktadır.

Norepinefrin (NE)

Bir antihipertansif ilaç olan ve sinaptik veziküllerdeki NE, serotonin (S) ve dopamin (D)’i azaltan rezepinin, hastalarda sıklıkla depresif bulguların ortaya çıkmasına neden olduğu bildirilmiştir. Bu gözlem depresyonun azalan S ve/veya NE düzeyleri ile ilişkili olduğu hipotezine yol açmıştır (Schildkraut 1965).

Depresif belirtilerin tedavisinde NE, S ve D gerilimini veya katabolizmasını inhibe eden ajanlar kullanılmaktadır. Bipolar bozukluğun depresyon döneminde kullanılan trisiklik antidepressanlar (TCA) ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) manik döneme kaymaya neden olabilmektedir.

Depresyondaki hastaların idrarlarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, NE yıkım ürünü olan metoksihidroksifenilglükol (MHPG) düzeyleri düşük bulunmuştur (Maas ve ark. 1972). Ancak bu bulgu her çalışmada tekrarlanamamıştır (Schildkraut ve ark. 1978). İdrarda düşük MHPG düzeyleri olan hastaların TCA, tetrasiklik anti-depresanlara ve spesifik serotonin geri alım inhibitörlerine iyi yanıt verdikleri; MHPG düzeyleri yüksek olan hastaların ise bu tedavilere direnç gösterdikleri belirtilmiştir (Hollister ve ark. 1980; Schatzberg ve ark. 1981). Bipolar hastalarda idrar MHPG düzeylerinin hastalığın depresyon döneminde unipolar hastalardan ve normal kontrollerden daha düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir (Schatzberg ve ark. 1989).

Bipolar hastalarda manik dönemde, depresyon ya da ötimik döneme göre plazma NE ve epinefrin düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir (Maj ve ark. 1984). Benzer şekilde beyin omurilik sıvısında (BOS) NE ve idrarda MHPG düzeylerinin arttığını ve lityumun periferik NE düzeyini azaltıcı etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Swann ve ark. 1987).

Santral NE depolarını tüketen a-metilparatirozin ile yapılan çalışmalarda, a-metilparatirozinin TCA'larla başarılı biçimde tedavi edilmiş hastalara verildiğinde depresif belirtileri geri getirdiği; depresyondaki hastalara verilmesi durumunda ise özellikle nörovejetatif belirtileri şiddetlendirdiği görülmüştür (Miller ve ark. 1996).

Dopamin

Dopamin geri alımını inhibe eden amfetamin, kokain gibi merkezi sinir sistemi uyarıcıları, manik belirtileri tetikleyebilmektedir. D öncül maddesi olan L-dopa'nın da benzer bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Murphy ve ark. 1972).

Kronik TCA tedavisinin mezolimbik bölgede D3 ve D1 reseptör mRNA ekspresyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir (Lammers ve ark. 2000). TCA'nın D geri alımını inhibe edici etkisi de manik ve hipomanik döneme geçişten sorumlu olabilir. Tedaviye dirençli depresyon hastalarında, D ve NE salınımını arttıran amfetamin ve

metilfenidat gibi ilaçların belirtileri düzeltmesi, bu hastalarda dopaminerjik sistem bozukluğu olduğunu düşündürmektedir.

Birçok çalışmada depresyondaki hastalarda D metaboliti olan homovanilik asit (HVA)'ın BOS'da azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca Parkinson ve Alzheimer gibi bradikinetik hastalarda da benzer bulgular mevcuttur (Wolfe ve ark. 1990). Ajite ve manik hastalarda BOS'da HVA düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (Willner P. 1983). Dolayısıyla dopaminerjik işlev psikomotor aktivite için bir belirleyici olabilir. Parkinson hastalarında da depresif belirtiler oldukça sık görülebilmektedir ve L-dopa tedavisi ile bu belirtiler azalabilmektedir.

Psikotik belirtilerin bulunduğu depresyon hastalarında serum D ve HVA düzeyleri nonpsikotik hastalara göre artmış düzeyde bulunmaktadır (Devanand ve ark. 1985) ve bundan psikotik depresyonda artmış glukokortikoid salınımının sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Rothschild ve ark. 1984). D reseptör antagonistleri olan tipik antipsikotiklerle tedavi sonucunda anhedoni, anergi, disfori gibi depresyon belirtileri ortaya çıkabilmektedir (Belmaker and Wald 1977).

Serotonin

Serotonin merkezi sinir sisteminde uyku, iştah, dürtü kontrolü gibi fizyolojik ve davranışsal fonksiyonları düzenlemektedir. Bu nedenle intihar düşünceleri ve girişimleri, saldırganlık, uyku bozukluğu gibi bipolar bozuklukta da sıklıkla görülen davranışsal anormalliklerde S salınımının ve aktivitesinin azaldığından sözedilmektedir.

Raphe çekirdeğinde S üretimi azalması sonucunda merkezi sinir sisteminde S yetersizliği oluşumunun depresyon belirtilerinden sorumlu olabileceği öne sürülmektedir. Majör depresyon ve doğum sonrası depresyonu olan hastalarda S öncülü olan L-triptofanın plazma düzeylerinin düşük düzeyde olduğu bulunmuştur (Maes ve ark. 1990). Deneysel çalışmalarda plazma L-triptofan düzeyinin azaltılması ile (örn. diyet ile) depresif duygudurumun ortaya çıkarılabileceği

gösterilmiştir (Young ve ark. 1985; Delgado ve ark. 1990). Tedavi edilmiş depresyon hastalarında plazma L-triptofan düzeylerinin düşürülmesi sonucunda depresyonun bilişsel ve nörovejetatif belirtilerinin tekrarladığı bildirilmiştir. Spesifik serotonin geri alım inhibitörleri ile tedavi edilen hastalar bu manipülasyona daha fazla duyarlılık göstermişlerdir (Smith ve ark. 1997).

Sonuç olarak, sinapsta nörotransmitterlerin dengelemeyen fazlalığı veya yetersizliği ile değişken duygudurum arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Ancak insanda bipolar bozukluktan hangi nörotransmitterin sorumlu olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Depresyonda NE, S ve D azalmasını, manide D fazlalığını ve dürtü kontrol bozukluğunda S yetersizliğini destekler nitelikte çeşitli araştırma bulguları bulunmaktadır.

Nöropeptidler

Çeşitli nöropeptid nörotransmitterlerin depresyonun patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının düzenlenmesinde etkili olan kortikotropin-serbestletici hormon (CRF), büyüme hormonu (GH) salınımını düzenleyen somatostatin ve hipotalamus-hipofiz-tiroid aksını düzenleyen tirotropin-serbestletici hormon (TRH) depresyon hastalarında yoğun olarak çalışılmıştır.

Kortikotropin-Serbestletici Hormon (CRF)

Depresyon hastalarında hiperkortizolemi, dek-sametazon supresyon testinde baskılanma olmaması ve stres intoleransı, CRF sisteminin bu hastalarda bozuk olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda depresyondaki hastalarda BOS CRF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre artmış olduğu ve tedavi sonrasında normale döndüğü gösterilmiştir (Nemeroff ve ark. 1984, 1991; De Bellis ve ark. 1993).

Henüz CRF sistemindeki hiperaktivitenin mi patogeneizde rol oynadığı, depresyon hastalarında mı bu sistemin aktifleştigi bilinmemektedir. Bununla birlikte CRF reseptör antagonistleri yeni

antidepresanlar olarak denenmektedir (Zobel AW ve ark. 2000).

Somatostatin

Ön hipofizden GH salınımını inhibe eden bu nöropeptid uyku, aktivite düzeyi, bellek gibi işlevlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Unipolar ve bipolar depresyonda BOS somatostatin düzeylerinin düştüğünü ve depresif belirtilerin düzelmesi ile normale döndüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Rubinow 1986). Bu bulguların depresyona özgül olmadığı, psikiyatrik olmayan birçok hastalıkta da benzer bulguların olduğu belirtilmektedir.

Tirotropin-Serbestletici Hormon (TRH)

Hipotiroidili hastalarda depresif duygulanım, bilişsel bozukluklar ve nörovejetatif belirtiler görüldüğünden bu aks depresyondaki hastalarda çalışmalara konu olmuştur. Depresyondaki hastaların %20-30'unda belirgin tiroid fonksiyon bozukluğu olduğu bildirilmiştir. Birçok çalışmada depresyon hastalarında BOS TRH düzeyleri artmış bulunmuştur (Banki ve ark. 1988). Ancak bunu desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (Roy ve ark. 1988).

Hücre İçi Sinyal İletimi

NE, S, D, asetilkolin (A) etkilerini G-proteini (Guanin nükleotid bağlayan protein) ile eşleşen post-sinaptik reseptörler aracılığı ile gösterirler. G-proteini a, b, g alt ünitelerinden oluşan heterotrimerik bir yapıdadır. Ga-alt ünitesi guanozin trifosfat (GTP)'ye bağlanmakta ve onu hidrolize etmektedir. Ga-alt ünitesinin GTP'ye bağlı olması durumunda G-proteini aktifleşmektedir. Adenilat siklaz (AC), fosfolipaz C (PLC) ve iyon kanalları gibi ikincil mesaj sistemleri, G-proteini ile eşleşen reseptörler tarafından uyarılır ya da inhibe edilirler. Bu sistemlerin ürünleri, nöron aktivitesini düzenleyen enzimlerin, reseptörlerin ve taşıyıcı proteinlerin gen ekspresyonlarını düzenlemektedir. Bipolar duygulanım bozukluğu-

nun fizyopatolojisi ile ilgili hipotezler, duygudurum düzenleyici ilaçların bu ikincil mesaj sistemleri üzerinde etkilerine dayandırılmaktadır.

Her üç ikincil mesaj sisteminin bipolar duygulanım bozukluğunun fizyopatolojisinde etkili olduğu görülmektedir. Lityum G proteininin aktivasyonu için gerekli olan Ga-GTP bağlanmasını azaltarak siklik adenozin monofosfat (cAMP) üretimini inhibe etmektedir (Avissar ve ark. 1988). Bipolar duygulanım bozukluğunda cAMP sinyal mekanizmasında artış olduğu hipotezini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Bipolar hastaların plateletlerinde cAMP bağımlı protein fosforilasyonunun arttığı gösterilmiştir (Risby ve ark.1991)

Lityum, fosfoinositol (PI) sisteminde hız belirleyici enzim olan inositol monofosfat (IMP) enzimini inhibe etmektedir. Bipolar duygulanım bozukluğunda lityumun IMP'yi inhibe ederek inositol düzeyini azalttığı ve bunun protein kinaz C (PKC) aktivitesinde azalmaya neden olarak gen ekspresyonunu değiştirdiği öne sürülmektedir (Manji ve ark. 1995b).

Lityum, karbamezapin ve valproik asit gibi duygudurum düzenleyici ilaçların etki mekanizmaları hücre içi kalsiyum düzeyleri ile ilişkilidir. Bipolar hastaların eritrositlerinde hücre içi kalsiyum düzeyini kontrol eden Na-K ATP'az aktivitesinin azalmış olduğu, platelet ve lenfositlerinde hücre içi kalsiyum düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir (Dubovsky ve ark. 1989). Lityum ve karbamezapin gibi ilaçlar Na-K ATP'az aktivitesini artırarak hücre içi kalsiyum düzeyini azaltmaktadırlar. Buna göre hafif düzeyde artmış hücre içi kalsiyum düzeyleri hücre metabolizmasını artırırken (bipolar bozukluğun manik dönemi), kalsiyum düzeyinin daha fazla artması hücrelerin metabolizmasını yavaşlatmaktadır (bipolar bozukluğun depresyon dönemi) (Dubovsky ve Franks 1983).

Beyinde Yapısal Ve Fonksiyonel Değişiklikler

Yapısal Değişiklikler

Bipolar bozuklukta sağlıklı kontrollere göre üçüncü ventrikülde genişleme, bilgisayarlı to-

mografi (BT) ve MRG kullanılan çalışmalarda bildirilmiştir (Pearlson ve ark. 1997). Ancak bu bulgu bipolar bozukluğa özgül olmayıp, şizofreni hastalarında da gözlenmektedir. Hastalarda tanımlanan ventrikül genişlemesine ek doku kaybı varlığı gösterilememiştir.

Subkortikal nöropatolojilerde duygudurum bozuklukları sık olarak görülmektedir. Geç başlangıçlı depresyon hastalarının bazal ganglia hacimlerinde azalma olduğu saptanmıştır (Husain ve ark. 1991; Krishnan ve ark. 1993). T2-ağırlıklı MRG'de izlenen subkortikal beyaz cevher hiperintensiteleri bipolar hastalarda, bütün yaş gruplarında bildirilen bir bulgudur (Dupont ve ark. 1995). Ancak yapılan başka çalışmalarda bipolar hastalarla kontrol grubu arasında subkortikal beyaz cevher hiperintensiteleri insidansı bakımından fark bulunmamıştır (Strakowski ve ark. 1993).

Bipolar hastaları normal kontrollerle karşılaştıran çalışmalarda, total beyin ve kortikal gri cevher hacimleri arasında farklılık saptanmamıştır (Schlaepfer ve ark. 1994). Ancak ailesel bipolar bozukluğu olan hastaların subgenual prefrontal kortekslerinin metabolik hızında ve hacminde azalma bildirilmiştir (Drevets ve ark. 1997). Lateral ve mezial temporal (entorinal korteks, hipokampus, amigdala) bölgeleri karşılaştıran çalışmalarda bipolar bozukluğa özgül bir patoloji bildirilmemiştir.

Fonksiyonel Değişiklikler

Bipolar ve unipolar depresyonu olan hastalarda dorsolateral ve dorsomedial prefrontal ve anterior singulat kortekslerde azalmış kan akımı ve glukoz metabolizması gözlenmiştir (Buchsbaum ve ark. 1997).

Dopamin D2 reseptör görüntülemesi ile bazal gangliada, bipolar bozukluktan bağımsız olarak hastalardaki psikotik belirtilerin derecesiyle orantılı artmış reseptör yoğunluğu saptanmıştır (Pearlson ve ark. 1995).

Hücre Patomorfoloji

Bipolar bozuklukta ve majör depresyonda sub-

genual prefrontal kortekste glial hücre yoğunluğunda azalma olduğu izlenmiştir. Bu bulgu özellikle hastalığın ailesel geçişli olduğu olgularda daha belirgindir (Öngür ve ark. 1998). Glial hücre yoğunluğunda azalmanın yaygın olmayışı bu değişikliklerin, nöronal devrelerin fonksiyonlarındaki değişikliklere ve diğer beyin bölgeleri ile bağlantılarına ikincil olduğunu düşündürmektedir.

Bipolar bozukluğu olan hastalarda hipokampus- ta nonpiramidal nöronal hücre sayısında ve yoğunluğunda azalma olduğu izlenmiştir (Benes ve ark. 1998). Entorinal kortekste, orta ve büyük boyutlu stellate sinir hücre kümelerinin yapısında bozukluk saptanmıştır (Beckmann ve Jacob, 1991). Ancak bu bulgular bipolar bozukluğa özgül değildir.

Frontal, prefrontal, temporal ve oksipital kortekslerde, bipolar bozukluğu olan hastalarda, Gas protein düzeylerinin normal kontrollere oranla yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak neokorteks dışı alanlarda (talamus, hipokampus ve serebellum) farklılık izlenmemiştir (Young ve ark. 1993). Bipolar bozukluğu olan hastaların temporal kortekslerinde, c-AMP bağımlı protein kinaz enziminin sitozolik fraksiyonunun kontrollere göre yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (Fields ve ark. 1999). Lityum ile tedavi edilen bipolar hastaların prefrontal ve sağ frontal kortekslerinde inositol düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur (Shimon ve ark. 1997; Moore ve ark. 1999).

Bipolar bozuklukta, daha çok glial hücrelerde bulunan Na-K ATP'az a2 alt ünitesinin hastaların temporal kortekslerinde azaldığı bildirilmiştir (Rose ve ark. 1998). Bu bulgu, frontal kortekste azalmış glial hücre bulunması (Öngür ve ark. 1998) ile uyumluluk göstermektedir.

Amin yapısında olan nörotransmitterler post-mortem beyin dokusunda kararsız yapıda olduklarından, araştırmalar bu aminlerin reseptörlerine ve geri alım bölgelerine odaklanmıştır. Bipolar bozukluğu olan hastalarda ve majör depresyon hastalarında frontal kortekste S geri alımında azalma olduğu gözlenmiştir (Leake ve

ark. 1991). Bunun, sinapsta S düzeyinin kronik olarak düşük düzeyde olmasına bağlı olarak gelişen reseptör sayısındaki azalmanın sonucu olabileceği gösterilmiştir (Linnet ve ark. 1995). İşaretli b-agonistleri ile yapılan incelemelerde serebral kortekste b-adrenerjik reseptör düzeylerinde bipolar bozukluğu olan hastalarla kontroller arasında farklılık saptanmamıştır (Young ve ark. 1994).

SONUÇ VE TARTIŞMA

Bipolar bozukluğun etyolojisini ve patofizyolojisini ortaya koymak üzere yapılan moleküler genetik ve diğer biyolojik çalışmalar oldukça fazla olmakla beraber, klinik heterojenite nedeniyle birbiriyle uyumlu ve tutarlı sonuçların elde edilmesi güçleşmektedir. Hastalığın etyolojisinde genetik faktörlerin, nörotransmitter fonksiyonlarının ve hücre içi sinyal ileti sistemlerinin rolü olduğu açıktır. Gelecekte bipolar bozukluğun alt gruplarında biyokimyasal ve farmakolojik çalışmaların moleküler genetik teknolojisi ile birleştirilmesi ve beyin görüntüleme çalışmalarının nöropsikolojik değerlendirmelerle birlikte yapılması hastalığı daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Avissar S, Schreiber G, Danon A ve ark (1988) Lithium inhibits adrenergic and cholinergic increases in GTP binding in rat cortex. *Nature* 331: 440-442
- Banki CM, Bissette G, Arato M ve ark (1988) Elevation of immunoreactive CSF TRH in depressed patients. *Am J Psychiatry* 145(12):1526-31.
- Baron M, Risch N, Hamburger R ve ark (1987) Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective illness. *Nature* 19-25;326(6110):289-92.
- Beckmann H, Jakob H (1991) Prenatal disturbances of nerve cell migration in the entorhinal region: a common vulnerability factor in functional psychoses?. *J Neural Transm Gen Sect* 84(1-2):155-64 (abstract).
- Belmaker RH, Wald D (1977) Haloperidol in normals. *Br J Psychiatry* 131:222-3.
- Benes FM, Kwok EW, Vincent SL ve ark (1998) A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. *Biol Psychiatry* 15:44(2):88-97.

- Berrettini WH, Ferraro TN, Goldin LR ve ark (1997) A linkage study of bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 54(1):27-35.
- Bowring MA, Kovacs M (1992) Difficulties in diagnosing manic disorders in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31: 611-614
- Buchsbaum MS, Wu J, Siegel BV ve ark (1997) Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry* 1:41(1):15-22.
- De Bellis MD, Gold PW, Geraciotti TD Jr ve ark (1993) Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 150(4):656-7.
- Delgado PL, Charney DS, Price LH ve ark (1989) Neuroendocrine and behavioral effects of dietary tryptophan restriction in healthy subjects. *Life Sci* 45(24):2323-32.
- Devanand DP, Bowers MB Jr, Hoffman FJ Jr ve ark (1985) Elevated plasma homovanillic acid in depressed females with melancholia and psychosis. *Psychiatry Res* 15(1):1-4.
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr ve ark (1997) Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 24:386(6627):824-7.
- Dubovsky SL, Franks RD (1983) Intracellular calcium ions in affective disorders: a review and an hypothesis. *Biol Psychiatry* 18(7):781-97.
- Dubovsky SL, Christiano J, Daniell LC ve ark (1989) Increased platelet intracellular calcium concentration in patients with bipolar affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 46(7):632-8.
- Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W ve ark (1995) Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localization of white matter and other subcortical abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 52(9):747-55.
- Geller B, Luby J (1997) Child and Adolescent Bipolar Disorder: A Review of the Past 10 Years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(9):1168-1176
- Gökler B, Yörükoğlu A, Tunçbilek E (1985) Ergen çağda başlayan ve ailesel özellik gösteren bir manik-depresif psikoz vakası. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 28:217-222
- Fields A, Li PP, Kish SJ ve ark (1999) Increased cyclic AMP-dependent protein kinase activity in postmortem brain from patients with bipolar affective disorder. *J Neurochem* 73(4):1704-10.
- Hollister LE, Davis KL, Berger PA (1980) Subtypes of depression based on excretion of MHPG and response to nortriptyline. *Arch Gen Psychiatry* 37(10):1107-10.
- Husain MM, McDonald WM, Doraiswamy PM ve ark (1991) A magnetic resonance imaging study of putamen nuclei in major depression. *Psychiatry Res* 40(2):95-9.
- Kaplan HI, Sadock BJ (1998) *Synopsis of Psychiatry*. Eighth Edition. Williams and Wilkins. Baltimore-Maryland
- Krishnan KR, McDonald WM, Doraiswamy PM ve ark (1993) Neuroanatomical substrates of depression in the elderly. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 243(1):41-6.
- Lammers CH, Diaz J, Schwartz JC ve ark (2000) Selective increase of dopamine D3 receptor gene expression as a common effect of chronic antidepressant treatments. *Mol Psychiatry* 5(4):378-88 (abstract).
- Leake A, Fairbairn AF, McKeith IG ve ark (1991) Studies on the serotonin uptake binding site in major depressive disorder and control post-mortem brain: neurochemical and clinical correlates. *Psychiatry Res* 39(2):155-65.
- Linnet K, Koed K, Wiborg O ve ark (1995) Serotonin depletion decreases serotonin transporter mRNA levels in rat brain. *Brain Res* 697(1-2):251-3 (abstract).
- Maas JW, Fawcett JA, Dekirmenjian H (1972) Catecholamine metabolism, depressive illness, and drug response. *Arch Gen Psychiatry* 26(3):252-62.
- Maes M, Jacobs MP, Suy E ve ark (1990) Suppressant effects of dexamethasone on the availability of plasma L-tryptophan and tyrosine in healthy controls and in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 81(1):19-23.
- Maj M, Ariano MG, Arena F ve ark (1984) Plasma cortisol, catecholamine and cyclic AMP levels, response to dexamethasone suppression test and platelet MAO activity in manic-depressive patients. A longitudinal study. *Neuropsychobiology* 11(3):168-73 (abstract).
- Manji HK, Potter WZ, Lenox RH (1995b) Signal transduction pathways: molecular targets for lithium's actions. *Arch Gen Psychiatry* 52: 531-543
- Miller HL, Delgado PL, Salomon RM ve ark (1996) Effects of alpha-methyl-para-tyrosine (AMPT) in drug-free depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 14(3):151-7.
- Moore GJ, Bebhuk 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(12):1902-8.
- Murphy DL, Brodie HK, Goodwin FK ve ark (1972) Regular induction of hypomania by L-dopa in "bipolar" manic-depressive patients. *Nature* 8:229(5280):135-6.
- Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G ve ark (1984) Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 14:226(4680):1342-4.
- Nemeroff CB, Bissette G, Akil H ve ark (1991) Neuropeptide concentrations in the cerebrospinal fluid of depressed patients treated with electroconvulsive therapy. Corticotropin-releasing factor, beta-endorphin and somatostatin. *Br J Psychiatry* 158:59-63.
- Öngür D, Drevets WC, Price JL (1998) Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 27:95(22):13290-5.

- Pearlson GD, Wong DF, Tune LE ve ark (1995) In vivo D2 dopamine receptor density in psychotic and nonpsychotic patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 52(6):471-7.
- Pearlson GD, Barta PE, Powers RE ve ark (1997) Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 41(1):1-14.
- Post RM, Ketter TA, Pazzaglia PJ ve ark (1993) New developments in the use of anticonvulsants as mood stabilizers. *Neuropsychobiology* 27(3):132-7.
- Ram A, Guedj F, Crauchik A ve ark (1997) No abnormality in the gene for the G protein stimulatory alpha subunit in patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 54(1):44-8.
- Risby ED, Hsiao JK, Manji HK ve ark (1991) The mechanisms of action of lithium. II. Effects on adenylate cyclase activity and beta-adrenergic receptor binding in normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 48(6):513-24.
- Rose AM, Mellett BJ, Valdes R Jr ve ark (1998) Alpha 2 isoform of the Na,K-adenosine triphosphatase is reduced in temporal cortex of bipolar individuals. *Biol Psychiatry* 44(9):892-7.
- Rothschild AJ, Langlais PJ, Schatzberg AF ve ark (1984) Dexamethasone increases plasma free dopamine in man. *J Psychiatr Res* 18(3):217-23.
- Roy A, Wolkowitz OM, Bissette G ve ark (1988) Differences in CSF concentrations of thyrotropin-releasing hormone in depressed patients and normal subjects: negative findings. *Am J Psychiatry* 151(4):600-2.
- Rubinow DR (1986) Cerebrospinal fluid somatostatin and psychiatric illness. *Biol Psychiatry* 21(4):341-65.
- Schatzberg AF, Rosenbaum AH, Orsulak PJ ve ark (1981) Toward a biochemical classification of depressive disorders. III: Pretreatment urinary MHPG levels as predictors of response to treatment with maprotiline. *Psychopharmacology* 75(1):34-8.
- Schatzberg AF, Samson JA, Bloomingdale KL ve ark (1989) Toward a biochemical classification of depressive disorders. X. Urinary catecholamines, their metabolites, and D-type scores in subgroups of depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 46(3):260-8.
- Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122(5):509-22.
- Schildkraut JJ, Orsulak PJ, Schatzberg AF ve ark (1978) Toward a biochemical classification of depressive disorders. I. Differences in urinary excretion of MHPG and other catecholamine metabolites in clinically defined subtypes of depressions. *Arch Gen Psychiatry* 35(12):1427-33.
- Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY ve ark (1994) Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151(6):842-8.
- Shimon H, Agam G, Belmaker RH ve ark (1997) Reduced frontal cortex inositol levels in postmortem brain of suicide victims and patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 154(8):1148-50.
- Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ (1997) Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet* 29;349(9056):915-9.
- Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M ve ark. (1993) Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biol Psychiatry* 33(8-9):602-9.
- Swann AC, Koslow SH, Katz MM ve ark (1987) Lithium carbonate treatment of mania. Cerebrospinal fluid and urinary monoamine metabolites and treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry* 44(4):345-54.
- Şirin H (1980) Manik depresif psikozda kalıtsal etkenlerle ilgili bir araştırma. Basılmamış Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Bölümü Uzmanlık Tezi
- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ ve ark (1996) Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 24-31:276(4):293-9.
- Willner P (1983) Dopamine and depression: a review of recent evidence. Theoretical approaches. *Brain Res* 287(3):211-46.
- Wolfe N, Katz DI, Albert ML ve ark (1990) Neuropsychological profile linked to low dopamine: in Alzheimer's disease, major depression, and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53(10):915-7.
- Young SN, Smith SE, Pihl RO ve ark (1985) Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology* 87(2):173-7.
- Young LT, Li PP, Kish SJ ve ark (1993) Cerebral cortex Gs alpha protein levels and forskolin-stimulated cyclic AMP formation are increased in bipolar affective disorder. *J Neurochem* 61(3):890-8.
- Young LT, Li PP, Kish SJ ve ark (1994) Cerebral cortex beta-adrenoceptor binding in bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 30(2):89-92 (abstract).
- Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE ve ark (2000) Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res* 34(3):171-81