

Pediatric Bipolar Bozukluk Etiyolojisinde Genetik ve Nörobiyolojik Faktörler

Murat Coskun¹, Süleyman Salih Zoroğlu², Mücahit Öztürk³

ÖZET:

Pediatric bipolar bozukluk etiyolojisinde genetik ve nörobiyolojik faktörler

Psikiyatrik bozuklukların etiyolojisinde rol oynayan etmenlerin araştırılması risk altındaki olguların erken tanısı, olası önleyici girişimlerin geliştirilmesi ve uygulanması, mevcut ve gelecekteki tedavi seçeneklerinin belirlenmesi, tedavi yanıtının ve hastalığın seyrinin kestirilmesi gibi konularda büyük önem taşımaktadır. Bipolar bozukluk (BB) kronik seyirli ve ciddi işlev bozukluğuna yol açan bir hastalıktır ve diğer bir çok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi genetik ve nörobiyolojik etmenlerin BB etiyolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Aile, ikiz, evlat edinme ve moleküler genetik çalışmaları erişkin BB'unda genetik geçişi göstermiş olmakla birlikte bu tür çalışmalar pediatric bipolar bozukluk'ta (PBB) henüz başlangıç aşamasındadır. Araştırmalar PBB'un klinik özellikleri, tedavi yanıtı ve hastalığın seyri açısından erişkin BB'dan önemli farklılıkları olduğunu göstermektedir. Bu farklılıkların ortaya çıkmasına olası bir takım faktörler (örneğin yaş ve gelişimsel düzey) katkıda bulunuyor olabilmekle birlikte bunların ne kadarının etiyolojik nedenlerle ilişkili olduğu önemli ve henüz netleşmemiş bir konudur. Bu makalede PBB etiyolojisinde rol oynayan genetik ve nörobiyolojik etmenlerin mevcut literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir. PubMed "juvenile/pediatric bipolar disorder", "bipolar disorder children/ adolescents", "etiology", "genetic", "brain imaging", "neurobiological factors" ve "family studies" anahtar sözcükleri değişik kombinasyonlarda kullanılarak taranmış ve ilgili makalelerin tam metin veya özetlerinden faydalanılmıştır. Ayrıca başta Lewis'in Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı son (dördüncü) baskısı olmak üzere basılı kaynaklardan da yararlanılmıştır.

Anahtar sözcükler: Pediatric bipolar bozukluk, etiyoloji, genetik, beyin görüntüleme

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2010;20:101-108

ABSTRACT:

Genetic and neurobiological factors in the etiology of pediatric bipolar disorder

Research on the etiology of psychiatric disorders have important implications for early detection of high-risk populations, development or implementation of possible preventive interventions, determination of current and future treatment modalities and prediction of treatment response and course of the illness. Bipolar disorder (BD) is a chronic and seriously debilitating illness. It has been known that, like most of other psychiatric disorders, genetic and neurobiological factors have important role in the etiology of BD. However despite family, twin, adoption, and molecular genetic studies have shown genetic vulnerability/ transmission of BD in adult population, the data regarding young population are limited and only in its early stage. Current literature shows that pediatric bipolar disorder (PBD) may differ from adult illness regarding a variety of factors such as clinical and phenomenological features, treatment response, and course of the illness. While a number of factors may be contributing to these differences (e.g., age and developmental level), it remains crucial but largely unknown how much of that has been contributed by the etiological factors. This article aims to present and discuss, in the light of current literature, genetic and neurobiological factors in the etiology of PBD. We performed a search on PubMed using different combinations of keywords "juvenile/ pediatric bipolar disorder", "bipolar disorder children/ adolescents", "etiology", "genetics", "brain imaging", "neurobiological factors", and "family studies" and reviewed fulltext or abstracts of relevant articles. We also benefited from print books particularly the last (fourth) edition of Lewis' Textbook of Child and Adolescent Psychiatry.

Key words: Pediatric bipolar disorder, etiology, genetics, brain imaging

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2010;20:101-108

¹Çocuk ve Ergen Psikiyatristi, Trabzon Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Trabzon-Türkiye
²Doç. Dr., İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, İstanbul-Türkiye
³Prof. Dr., Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi AD, PEDAM, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Murat Coskun, Çocuk ve Ergen Psikiyatristi, Trabzon Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Trabzon-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address:
muratcoskun78@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
22 Kasım 2009 / November 22, 2009

Bağın beyanı:
M.C., S.S.Z., M.Ö.: yok.

Declaration of interest:
M.C., S.S.Z., M.Ö.: none.

GİRİŞ

Psikiyatrik bozuklukların etiyolojisinde rol oynayan etmenlerin araştırılması risk altındaki olguların erken tanısı, olası önleyici girişimlerin geliştirilmesi ve uygulanması, mevcut ve gelecekteki tedavi seçeneklerinin belirlenmesi, tedavi yanıtının ve hastalığın seyrinin kestirilmesi gibi konularda büyük önem taşımaktadır. Bipolar bo-

zukluk (BB) kronik seyirli ve ciddi işlev bozukluğuna yol açan bir hastalıktır ve diğer bir çok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi genetik ve nörobiyolojik etmenlerin BB etiyolosinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (1-6).

İkiz, evlat edinme ve moleküler genetik çalışmaları erişkin BB'unda genetik geçişi göstermiş olmakla birlikte bu tür çalışmalar pediatric bipolar bozukluk'ta (PBB) henüz başlangıç aşamasındadır. PBB, görece yeni bir tanısıl

durum olmakla birlikte, günümüzde BB tanısı alan çocuk ve ergenlerin sayısı giderek artmaktadır (4-6). Çocuklarda BB olmadığına ilişkin geçmişteki düşüncenin aksine, BB olan erişkinlerde yapılan yakın zamanlı geriye dönük çalışmalar, bu kişilerin %60'ında duygudurum belirtilerinin 20 yaşından ve %10-20'sinde 10 yaşından önce ortaya çıktığını göstermektedir (4-6). Bu durum çocukluk ve ergenlik çağı başlangıçlı BB ile ilgili farkındalığın ve araştırmaların artmasına önemli bir katkı sağlamıştır. Araştırmalar PBB'un klinik özellikleri, tedavi yanıtı ve hastalığın seyri açısından erişkin BB'dan önemli farklılıkları olduğunu göstermektedir (4-6). Bu farklılıklara olası bir çok faktör, örneğin yaş ve gelişimsel düzey, katkıda bulunuyor olabilmekle birlikte bunların ne kadarının etiyolojik nedenlerle ilişkili olduğu önemli ve henüz netleşmemiş bir konudur. PBB etiyolojisine yönelik araştırmalar henüz başlangıç aşamasındadır ve hastalığın erişkin formuyla karşılaştırıldığında hem farklı hem benzer bulgular bildirilmiştir. Bu gözden geçirme yazısında PBB etiyolojisinde rol oynayan genetik ve nörobiyolojik etmenler mevcut literatur ışığında gözden geçirilmiş ve hastalığın tanı, tedavi ve gidişatındaki olası etkilerinin tartışılmıştır.

PEDİATRİK BİPOLAR ETİYOLOJİSİNDE GENETİK VE NÖROBİYOLOJİK ETMENLER

PBB etiyolojisinde genetik ve nörobiyolojik etmenlerin etkisini gösteren çalışmalar üç grupta ele alınabilir:

- (1) Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları
- (2) Moleküler genetik ve biyolojik çalışmalar
- (3) Beyin görüntüleme çalışmaları

Aile, İkiz ve Evlat Edinme Çalışmaları

Aile çalışmaları belirgin bir psikiyatrik bozukluğu olan kişilerin diğer aile bireylerinde söz konusu hastalık riskinin hastalığın genel toplumda görülen sıklığından fazla olup olmadığını araştırır. Aile çalışmaları psikiyatrik bozuklarda genetik geçişle ilgili önemli veriler sağlamıştır. Aile çalışmaları BB olan ebeveynlerin çocuklarını inceleyen çalışmalar ve BB olan çocuk ve ergenlerin ailelerindeki BB sıklığını araştıran çalışmalar olarak ikiye ayrılabilir (6). Diğer taraftan ikiz ve evlat edinme çalışmaları hastalığın ortaya çıkmasında genetik ("nature") ve çevresel ("nurture") etmenlerin etkilerinin ayrı olarak ele alın-

masına olanak sağlamaktadır. İkiz çalışmaları psikiyatrik bozukluklarda genetik geçişin etkisini gösteren önemli bir araştırma alanıdır ve özellikle tek yumurta ikizlerinde oranlar çift yumurta ikizlerine göre bir çok psikiyatrik bozuklukta belirgin olarak yüksek bildirilmiştir (7).

Aile araştırmaları BB olan erişkinlerin birinci derece akrabalarındaki BB sıklığının hastalığın toplumda beklenen sıklığının beş-on kat üzerinde olduğunu göstermiştir (1-7). Bu durum BB ailesel özelliklerin en belirgin olduğu psikiyatrik bozukluklardan birisi yapmaktadır. Bununla birlikte aile araştırmalarının önemli bir kısmı BB olan kişilerin 18 yaş üzerindeki çocuklarını ya da yakınlarını içerdiğinden, BB olan kişilerin akrabalarındaki BB sıklığı gerçekte olduğundan daha az bildirilmiş olabilir (4-5,8-9). PBB ile ilgili bir metaanaliz çalışması BB olan ebeveynlerin çocuklarında BB'un yaşam boyu prevalansını %5.4 olarak bildirirken, sağlıklı ebeveynlerin çocuklarında bu oran %0 olarak bildirilmiştir (9). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bazı çalışmalar BB olan ebeveynlerin çocuklarında bipolar spektrum bozukluklarını %14-50 olarak bildirmiştir (10,11). Buna karşın Almanya'da yapılan benzer bir çalışma yalnızca %2.8 lik bir sıklık bildirmiştir (12). ABD'nde daha yüksek bir sıklıkla ortaya çıkan bu farklı durumun yöntemsel farklılıklardan (örneğin daha duyarlı tanısal araçların kullanılması ve örneklemin toplanmasında farklı yöntemlerin kullanılması) ve ABD'nde daha fazla antidepresan ve psikostimulan kullanılmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (5). Diğer taraftan sağlıklı ve BB dışında psikiyatrik bozukluğu olan ebeveynlerin çocuklarının kontrol grubu olarak alındığı, değerlendiricilerin ebeveyn tanıları konusunda kör olduğu daha geniş çaplı bir çalışmada, BB olan ebeveynlerin çocuklarında BB gelişme riski kontrol grubuna göre yedi kat daha fazla bulunmuştur (6). Bununla birlikte BB olan ebeveynlerin çocuklarında yalnızca BB değil depresyon, anksiyete, DEHB ve davranışsal problemlerinin de görülme riskinin arttığı bildirilmiştir (6,8-9).

Yüksek riskli aile çalışmalarına ek olarak, PBB çalışmaları da BB'un ailesel niteliğine dair ek kanıtlar sağlamaktadır. Araştırmalar BB olan çocuk ve ergenlerin birinci derece akrabalarının, BB dışında psikiyatrik bozuklukları olan ergenlerin akrabalarıyla karşılaştırıldığında, BB ve depresyon açısından artmış risk taşıdıklarını göstermiştir (6,13). Diğer taraftan BB'un erken yaşlarda başladığı, subsendromal düzeyde BB semptomları olan ya da DEHB ile komorbid BB olan çocuk ve ergenlerin birinci derece

akrabalarında duygudurum bozuklukları açısından belirgin olarak artmış risk bulunmuştur (6,13-15).

İkiz ve evlat edinme çalışmaları erişkinlerde BB'un genetik geçişle kuşaklar boyunca devam ettiğini göstermekle birlikte bu tür çalışmalar çocuk ve ergenlerde henüz mevcut değildir (1-7). Unipolar ve bipolar duygudurum bozuklukları birlikte ele alındığında tek yumurta ikizlerinde %70-90 konkordans oranına karşın aynı cinsiyeteki çift yumurta ikizlerinde %16-35 gibi daha düşük bir oran bildirilmiştir (7).

PBB ile ilgili yüksek-riskli çocuk/ aile çalışmaları değerlendirilirken bunların önemli bir kısmının örneklem sayısının az olması, uzunlamasına takibin olmaması, heterojen tanıları olan ebeveynlerin çalışmaya dahil edilmesi (bipolar ve unipolar), ebeveynlerdeki komorbid bozukların kontrol edilememesi, normal kontrollerin olmaması, geriye dönük değerlendirme, çocuklar değerlendirilirken ebeveyn tanılarına kör olunmaması, ebeveyn psikopatolojisinin ve çocuğun gelişimsel özelliklerinin çocuğun psikopatolojisi üzerindeki etkilerin yeterince ele alınmamış olması, psikopatolojinin ve aile öyküsünün standart yöntemlerle değerlendirilmemiş olması, çevresel stresörlerin etkilerinin dikkate alınmaması ve subsendromal semptomların varlığının dikkate alınmaması gibi çok sayıda yöntemsel kısıtlamalarının mevcut olduğu unutulmamalıdır (6). Gelecekte yapılacak olan araştırmaların bu kısıtlılıkları dikkate alması önemlidir.

Moleküler Genetik ve Biyolojik Çalışmalar

PBB ile ilişkili moleküler genetik çalışmalar az sayıdadır ve bir çoğu hastalıkla allelik ilişkiler üzerinde yoğunlaşmıştır. PBB ile ilgili olabileceği düşünülen ve üzerinde çalışılan genlerden bazıları beyin-kökenli nörotrofik faktör (BDNF) ve glutamik asit dekarboksilaz (GAD1) genleridir.

Geller ve ark. (16) erişkinlerde sıklıkla çalışılan Val/Met amino asid varyantını incelemişler ve ergenlik öncesi ve erken ergenlik başlangıçlı BB olan olgularda BDNF Val66 allellerinin öncelikli geçişini göstermişlerdir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma PBB olan bireylerin lenfositlerinde BDNF mRNA düzeylerinin normal kontrol grubuna göre belirgin olarak azaldığı ve vakaların büyük bir kısmında 8 haftalık tedaviyi takiben belirgin olarak yükselerek normal kontrol grubu değerlerine yaklaştığı bildirilmiştir. Benzer şekilde PBB olan kişilerin trombositle-

rinde BDNF protein düzeyleri de düşük bulunmuştur. Araştırmacılar BDNF'nin PBB için olası bir biyolojik belirteç olarak tedavi yanıtını ve prognozu belirlemede faydalı olabileceğini öne sürmüşlerdir (17). Kromozom 2q31 üzerinde yer alan GAD1 geni, glutamatın dekarboksilasyonundan sorumlu olan ve başlıca beyinde eksprese olan GAD67 proteinini kodlamaktadır (18). GAD67 proteininin BB olan erişkinlerin ölüm sonrası beyinlerinde yapılan çalışmalarda düşük düzeyde eksprese edildiği bulunmuştur (19). Erişkinlerde GAD1 ile BB arasında ilişki olduğunu gösteren bazı bağlantı çalışmaları vardır (20). Diğer taraftan yakın zamanda Benes ve arkadaşları GAD67'nin BB olan kişilerin hipokampusünde azaldığını bildirmişlerdir (21). Bu bulgular GAD1 geninin PBB için de önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte bu konuda yapılan bir çalışmada, tip 1 BB olan çocuk ve ergenlerde GAD1 ile Val66 BDNF alleli arasında bir ilişki bulunmamıştır (22).

Diğer taraftan Geller ve Cook (23) transmisyon disequilibrium testini (transmission disequilibrium test- TDT) kullanarak serotonin taşıyıcısı-ilişkili promotor bölge kısa ve uzun allellerinin genetik geçişini de çalışmışlardır. Fakat böyle bir ilişkinin varlığına dair bir kanıt bulmamışlardır. Bu sonuçlar erişkin çalışmalarıyla ilgili meta analizlerle uyumlu çıkmakla birlikte (24), kısa serotonin taşıyıcı allellerinin belirgin olarak daha fazla olduğunu gösteren (25) bir diğer PBB çalışmasından farklıdır. Ultradian hızlı döngülü PBB'ta dopamin metabolizmasında yer alan Katekol-O-Metiltransferaz enziminin aktivitesinin azalmasına neden olan bir genetik farklılık bildirilmiştir (26). Bu erişkin çalışmalarından elde edilen bulgulara ters düşen bir sonuçtur (24). Bu durum fenotipik farklılıklardan, yetersiz örneklem sayısından veya gen ekspresyonu üzerindeki gelişimsel etkilerden kaynaklanabilir. İlişkili genlerin, örneğin HTT, limbik bölgede (duygulanımın düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir) aşırı derecede eksprese olduğu göz önüne alındığında, bunların ileri çalışmalar için iyi birer aday genler olduğu açıktır (27). Bazı araştırmacılar BB'un genetik antisipasyonla (bir takım hastalıkların sonraki kuşaklarda daha erken yaşlarda ve daha şiddetli olarak ortaya çıkma eğilimi olarak tanımlanır) ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu durum poliglutamin yollarını kodlayan trinükleotid tekrarlarıyla (CAG/ CTG) gösterilmiştir (28,29). Her ne kadar bununla ilişkili özel mekanizmalar açıklanmayı bekliyor olsa da, poliglutaminin aslında nöronal toksisiteyle ilişkili olduğunu gösteren

kanıtlar ortaya çıkmaktadır (30).

Scrambler ve ark. (31) PBB'un kromozom 22'nin mikrodelsyonu ile belirgin olarak ilişkili olabileceğini göstermişlerdir. Bunun PBB için muhtemel bir yatkınlık geni olabileceği düşünülmektedir. Konuyla ilgili ileri çalışmalar BB ile ilişkili olarak %80'nin üzerinde kalıtsal olan genetik etiyoloji ortaya koymuştur (6). Yatkınlık oluşturan genlerle ilgili olarak yoğun bir araştırma devam etmektedir ve gen çalışmalarıyla ilgili yakın zamanlı bir metaanaliz 13q, 22q, 9p22.3-21.1, 10q11.21-22.1, ve 14q24.1-32.12 kromozomlar üzerinde bir takım olası gen bölgeleri tanımlamıştır (6). Çalışmaların yöntemlerindeki bir takım zorluklar farklı ve çelişen sonuçlara yol açmış olsa da, mevcut veriler birbiriyle etkileşim halinde olan çok sayıda gen lokusunun BB'ğa yatkınlık oluşturabileceğini göstermektedir (6).

Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Günümüzde beyin görüntüleme alanındaki ilerlemeler BB olan bireylerin beyinlerindeki yapısal, işlevsel ve nörokimyasal farklılık ya da anormalliklerin daha ayrıntılı tanımlanabilmesine olanak sağlamıştır. Bununla birlikte BB olan çocuk ve ergenlerle yapılan beyin görüntüleme çalışmaları henüz başlangıç aşamasındadır ve önemli bir takım kısıtlılıkları (örneklem sayısının az olması, komorbid bozuklukların olması, hastalığın farklı dönemlerinde yapılmış olmaları ve sıklıkla çoklu ilaç tedavilerinin var olması gibi) bulunmaktadır.

Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Çalışmaları

Erişkinlerle karşılaştırıldığında PBB'ta beynin hem kortikal hem de subkortikal bölgelerinde beyaz madde hiperintensiteleri (BMH) ve daha küçük amigdala hacminin olduğuna dair giderek artan kanıtlar vardır (32-35). Bununla birlikte derin BMH özgül olmayan bulgulardır ve diğer bir takım hastalık süreçleriyle (örneğin iskemi, inflamasyon ve demiyelinizasyon) ilişkili olabilir (36). Pillai ve ark. (34) BB olan ergenlerin %67'sinde, şizofrenik hastaların %37'sinde ve sağlıklı kontrollerin %31'inde BMH bildirmişlerdir. BB olan kişilerdeki BMH bir çoğunun frontal kortekste yerleştiği görülmüştür. BB ve şizofrenisi olan hastalar arasında hacim ölçümlerinde belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Sağlıklı kontrol grubuyla karşı-

laştırıldığında her iki grupta da frontal ve temporal sulkuslar artmış, intrakranial hacim (37) ve iki taraflı talamik hacimler azalmış olarak bulunmuştur (38). Diğer taraftan PBB'ta daha küçük pariyetal ve temporal lob kortikal gri madde varlığı saptanmıştır (39). Voxel-temelli morfometrik çalışmalar dorsolateral prefrontal kortekste (PFK) azalmış gri madde hacmi olduğunu göstermiştir (40). BB olan ergenlerde bazal gangliaların iki taraflı genişlemiş olması (41), özellikle geniş putamen (33), BB'ta striatal tutulumun olduğunu düşündürmektedir. Yakın zamanlı araştırmalar PBB'ta amigdala hacimlerinde iki taraflı (32,33) ve sol taraflı (40) ve hipokampal hacimlerde iki taraflı azalmalar bildirmektedir (39). Bunun aksine erişkin çalışmaları genişlemiş amigdala varlığı bildirmişlerdir (42). Bu durum erişkin BB'ta budanmanın olmaması veya PBB'ta erken dejeneratif değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir. Yakın zamanda yayınlanan bir meta analiz çalışması BB olan çocuk ve ergenlerde amigdala hacminin kontrol grubuna göre daha küçük olduğunu, erişkin BB hastalarında kontrol grubuna göre bir farklılık olmadığını bildirmiştir (35). BB olan çocuk ve ergenlerde amigdala gözlemlenen yapısal, işlevsel ve nörokimyasal farklılıkların hastalığın etiyolojisi ve tedavi yanıtını anlamada faydalı birer yaşa-ölgül belirteç olup olmadığı ileri araştırmalar gerektirmektedir.

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Çalışmaları

Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları hem değişik nörobilişsel testler yerine getirilirken beyin aktivasyonunun incelenmesinde hem de PBB'taki temel özelliklerden birisi olan duygu işleme (emotion processing) ve duygusal tepkiselik (emotional reactivity) süreçlerindeki sorunları saptamada yardımcı olmaktadır. Bu testler BB'ta işlev bozukluğu gösterdiği düşünülen bölgelere göre seçilir. Örneğin Stroop testinde sağlıklı kontrollerde frontostriatal sistemde artan yaşla beraber aktivasyon artışı saptanırken BB olan ergenlerde bu gerçekleşmemektedir (5). Afektif Stroop testinin değişik bir şekli kullanılarak yapılan bir çalışmada PBB olan olgular nötral kelimelerle karşılaştırıldığında olumsuz kelimelere karşı daha fazla bir amigdala aktivasyonu ve azalmış PFK aktivasyonu göstermişlerdir (43). Aynı değişiklik olguların ve sağlıklı kontrollerin olumsuz kelimelere verdikleri tepkiler karşılaştırıldığında da gözlenmiştir (43). Chang ve ark. (2004)

ailesele BB olan çocuk ve ergenlerin vizyospasial çalışma belleği testinde sol dorsolateral PFK'te, iki taraflı anterior singulat, sol talamus ve sağ inferior frontal girusta artmış aktivasyon gösterirken, sağlıklı normal kontrollerin serebellar vermiste artmış aktivite gösterdiklerini bildirmiştir (44). Aynı çalışmada negatif uyaranlar BB olan olgularda iki taraflı dorsolateral PFK, inferior frontal girus ve sağ insulada aktivasyon sağlarken kontrol grubunda posterior singulat girusta aktivasyon saptanmıştır. Bunun aksine pozitif uyaranlar BB olan kişilerde iki taraflı kaudat, putamen ve talamusta, sol frontal girusta ve sol anterior singulat bölgelerde artmış aktivasyona neden olurken, kontrol grubunda aktivasyon artışı olan bölge saptanmamıştır (44). BB olan çocuk ve ergenlerde frontal bölgelerde ve anterior singulat girustaki artmış aktivite anormal nöronal yoğunluklarla (özellikle dorsolateral PFK'te) veya frontal bölgelerin aşırı aktif subkortikal yapıları dengelemek için kompensatuar olarak bir araya gelmesiyle ilişkili olabilir (5).

Diğer taraftan Schenkel ve ark. (2007) BB olan çocuk ve ergenlerde duygu-işleme süreçlerinde durumsal (hastalık dönemleri ya da tedavi durumuyla ilişkili) ve süreklilik gösteren sorunlar bildirmiştir (45). PBB olan olgularda duygusal uyaranlara karşı artmış amigdala aktivasyonu olduğu yönünde giderek artan kanıt vardır. Rich ve ark. (2006) duygusal olarak nötral olan yüzlerde düşmanlığı algılama testinde PBB olan olgularda sağlıklı kontrollere kıyasla daha fazla ventrolateral PFK ve amigdala aktivasyonu bildirmişlerdir (46). Buna karşın bir diğer çalışmada mutlu ve öfkeli yüzlerin pasif bir şekilde görülmesi, sağlıklı kontrollerle kıyasla PBB olgularında daha fazla amigdala ve daha az ventrolateral PFK aktivasyonuna yol açmıştır (47). Görüldüğü kadarıyla PFK aktivasyonu ile farklı bildirimler mevcuttur (43,46,47). Bu farklılıklar olguların davranış örüntüleri, hastalık dönemleri ve tedavi durumlarından kaynaklanıyor olabilir (48). Yakın zamanlı bir çalışmada Pavuluri ve ark. (2009) PBB'ta duygu işleme ve duygusal tepkisellikteki bozuklukların altında yatan afektif devre (affective circuitry) disfonksiyonlarını araştırmışlardır (48). Önceki çalışmalara benzer şekilde PBB olan olgularda sağlıklı kontrollere kıyasla rasgele/ önemsiz (insidental) duygusal uyaranlarla yönlendirilmiş (directed) duygusal uyaranlara göre daha fazla artmış amigdala aktivasyonu bildirilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar ekranda beliren yüzün hangi afekt (örneğin pozitif/ mutlu/sevinçli ya da negatif/ mutsuz/ kızgın) yansıttı-

ğı sorusunu yönlendirilmiş duygusal uyaran; benzer afektleri gösteren yüzün örneğin 35 yaş üstünde olup olmadığı sorusunun rasgele/ önemsiz duygusal uyaran kullanmışlardır. Araştırmacılar bu durumun PBB olan olgularda daha yoğun bir otomatik duygusal tepkisellikle ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Duygu işleme ve duygusal tepkisellikteki anormallikler PBB olan olgularda özellikle kişilerarası ilişkilerde yaşanan zorlukların olası nedenlerinden birisi olabilir. Bu bulgular BB olan çocuk ve ergenlerin tedavisinde duygu düzenleme ve kontrol çalışmalarının faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Proton Manyetik Rezonans Spektroskopi (1-H-MRS) Çalışmaları

1H-MRS girişimsel olmayan bir yöntemdir ve N-asetil-aspartat (NAA), kolin, myoinositol ve kreatin/fosfokreatin (Cr) gibi nöronal maddeler hakkında bilgi sağlar. NAA glial hücrelerin aksine nöronal hücrelerde yüksek oranlarda bulunur ve nöronal bütünlük için bir belirteç olarak kullanılabilir (5). Kreatin beyaz ve gri maddede bulunur ve ilgili beyin bölgesinde beyin hacminin saptanmasında referans nokta olarak kullanılır. Myoinositol fosfoinositollerin yeniden sentezi için gereklidir ve nöronal homeostazide rol oynar.

Castillo ve ark. (2000) BB olan 6-12 yaş arası çocukları incelemişler ve frontostriatal bölgelerde artmış glutamat/glutamin oranları bildirmişlerdir (49). Buna karşın bir diğer çalışmada ilaç kullanmayan PBB olgularında anterior singulat girusta glutamin düzeylerinin sağlıklı kontrollere ve ilaç kullanan olgulara göre belirgin olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Glutamat düzeylerinde her üç grup arasında farklılık saptanmamıştır (50). Araştırmacılar bu bulgulardan yola çıkarak glutamin metabolizmasını hedefleyen ajanların BB'ta daha etkili ve özgül tedaviler geliştirilmesine yardımcı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Castillo ve arkadaşlarının çalışmasında frontotemporal bölgelerde NAA ve kolin düzeylerinde artış saptanmazken (49), BB olan ebeveyleerin BB tanısı alan ve çoklu ilaç altında ötimik olan çocuklarında sağ dorsolateral PFK'te azalmış NAA/Cr oranları saptanmıştır (44). Hastalık süresiyle birlikte NAA/Cr oranları azalma eğiliminde olduğu görülmüş ve dorsolateral PFK'te azalmış NAA/Cr oranlarının ailesele BB özgül olabileceği öne sürülmüştür (44). Aynı bir çalışmada BB olan 8-12 yaş arası çocuklarda serebellar vermiste daha düşük NAA/Cr oranlarına

eğilim saptanmış ve frontal bölgelerdeki myoinositol düzeylerinin BB grubunda sağlıklı kontrollere göre artmış olduğu bildirilmiştir (51). Myoinositol/Cr oranı ve myoinositol düzeyleri (mmol/L) akut mani hastalarında aralıklı patlayıcı bozukluğu olan hastalarla ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anterior singulat girusta daha yüksek bulunmuş (52) ve lityumun akut manisi olan çocuk ve ergenlerde yüksek düzeydeki myoinositol/Cr oranını azalttığı bildirilmiştir (53). Bipolar depresyonu olan ergenlerle yapılan yakın zamanlı bir çalışmada anterior cingulat ve sol ve sağ ventrolateral PFK'lerinde nörometabolit konsantrasyonlarının (NAA, kolin, Cr/fosfokreatin) genel olarak sağlıklı gruptan daha fazla olduğu bulunmuştur (54). Bu tür çalışmalardan elde edilen bilgiler erken ve ayırıcı tanı ve tedavi etkinliğini takip etmekte yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte bu konuda yapılan çalışmaların önemli kısıtlılıkları (örneğin grubunun küçüklüğü, hastalığın farklı dönemleri, ilaç etkisi vb gibi) bulunmaktadır ve bu konuda daha geniş ölçekli, kısıtlayıcı etmenlerin en az olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Genetik ve nörobiyolojik faktörler PBB etiyolojisinde önemli rol oynamalarına karşın bu konudaki araştırmalar henüz başlangıç aşamasındadır. Mevcut araştırmaların önemli kısıtlılıkları bulunmaktadır ve hastalığa özgül etiyolojik veriler sınırlıdır. Bununla birlikte şimdiye kadar ki çalışmalardan elde edilen bulgular PBB etiyolojisinin hastalığın erişkin formundan farklı özellikler gösterebildiğini

ve hastalığın erken tanısı ve gidişatının kestirilmesinde önemli katkılar sağlayabileceğini göstermektedir. Genetik, nörobiyolojik ve beyin görüntüleme çalışmaları PBB hakkında önemli veriler sağlamakla birlikte, klinik uygulamada tanı, tedavi ve takip açısından gerekli görülmemektedir. Bununla birlikte BB'un ailesel özelliklerin belirgin olduğu bir psikiyatrik bozukluk olması klinik uygulamada bazı noktaları önemli kılmaktadır. Örneğin BB tanısı alan çocuk ve ergenlerin önemli bir kısmının bu tanıyı almalarına yol açan duygudurum epizodundan önce depresif epizod(lar) geçirdikleri bilinmektedir (4-6,55). Bu olgularda ailede BB öyküsünün olması, depresif epizod yaşayan çocuk ya da ergenlerde antidepresan tedaviyle ilişkili manik/hipomanik kaymalar olması ya da ilerde BB gelişmesi açısından önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (4-6). Bu durum depresyon tanısı konulan çocuk ve ergenlerin tedavi ve takiplerinde detaylı bir aile öyküsü almanın önemini göstermektedir. Diğer taraftan BB tanısı alan ebeveynlerin çocuklarında duygudurum, anksiyete ve yıkıcı davranış bozuklukları daha sık görüldüğünden, bu ebeveynlerin çocukları da olası psikiyatrik bozukluklar açısından değerlendirilmelidir.

İleride yapılacak çalışmalarda hastalığın klinik özellikleri ve tedavi yanıtıyla etiyolojik faktörler arasındaki olası ilişkilerin araştırılması önemli gözükmektedir. Diğer taraftan PBB başta yıkıcı davranış, anksiyete ve madde kullanım bozuklukları olmak üzere sıklıkla diğer psikiyatrik bozukluklarla komorbide göstermektedir (56). Farklı komorbid durumlardaki etiyolojik araştırmalar hem hastalığın nörobiyolojik kökenlerini anlamada hem de tedavi seçimi ve sürdürümünde önemli veriler sağlayabilir.

Kaynaklar:

1. Tsuang MT, Faraone SV: The Genetics of Mood Disorders. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1990.
2. Althoff RR, Faraone SV, Rettew DC, Morley CP, Hudziak JJ. Family, twin, adoption, and molecular genetic studies of juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7:598-609
3. Neuman RJ, Geller B, Rice JP, Todd RD. Increased prevalence and earlier onset of mood disorders among relatives of prepubertal versus adult probands. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:466-473
4. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Bipolar Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2007;46:107-125
5. Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW. Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:846-871
6. Birmaher B, Axelson D, Pavuluri M. Bipolar Disorder. In *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry A Comprehensive Textbook*. Andres M, Fred RV (eds), 4th edition, LWW, 2007 pp 513-528
7. Sadock BJ, Sadock VA. Depression and Bipolar Disorder. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*, 10th Edition içinde. 2007, LWW, pp 527-562
8. DelBello MP, Geller B. Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2001;3:325-334
9. Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: A metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry* 1997;42:623-631

10. Chang KD, Steiner H, Ketter TA. Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:453-460
11. Duffy A, Alda M, Kutcher S, Fusee C, Grof P. Psychiatric symptoms and syndromes among adolescent children of parents with lithium responsive or lithium-nonresponsive bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:431-433
12. Wals M, van Os J, Reichart CG, Hillegers MH, Ormel J, Verhulst FC, Nolen WA. Multiple dimensions of familial psychopathology affect risk of mood disorder in children of bipolar parents. *Am J Med Genet* 2004;127:35-41
13. Lewinsohn P, Klein D, Seeley J. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: Prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:454-463
14. Faraone SV, Biederman J, Mennin D, Wozniak J, Spencer T. Attention-deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder: A familial subtype? *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 1997;36:1378-1387
15. Rende R, Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, Ryan N, Leonard H, Hunt J, Iyengar S, Keller M. Childhood-Onset Bipolar Disorder: Evidence for Increased Familial Loading of Psychiatric Illness. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2007;46:197-204
16. Geller B, Badner JA, Tillman R, Christian SL, Bolhofner K, Cook EH. Linkage disequilibrium of the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry* 2004;161:1698-1699
17. Pandey GN, Rizavi HS, Dwivedi Y, Pavuluri MN. Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Expression in Pediatric Bipolar Disorder: Effects of Treatment and Clinical Response. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2008;47:1077-1085
18. Bu DF, Tobin AJ. The exon-intron organization of the genes (GAD1 and GAD2) encoding two human glutamate decarboxylases (GAD67 and GAD65) suggests that they derive from a common ancestral GAD. *Genomics* 1994;21:222-228
19. Torrey EF, Barci BM, Webster MJ, Bartko JJ, Meador-Woodruff JH, Knable MB. Neurochemical markers for schizophrenia, bipolar disorder, and major depression in postmortem brains. *Biol Psychiatry*. 2005;57:252-260
20. Ewald H, Kruse TA, Mors O. Genome wide scan using homozygosity mapping and linkage analyses of a single pedigree with affective disorder suggests oligogenic inheritance. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003;120:63-71
21. Benes FM, Lim B, Matzilevich D, Walsh JP, Subburaju S, Minns M. Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:10164-10169
22. Geller B, Tillman R, Bolhofner K, Hennessy K, Cook EH. GAD1 Single Nucleotide Polymorphism Is in Linkage Disequilibrium with a Child Bipolar I Disorder Phenotype. *J Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2008;18:25-29
23. Geller B, Cook EH. Serotonin transporter gene (HTTLPR) is not linkage disequilibrium with prepubertal and early adolescent bipolarity. *Biol Psychiatry* 1999;45:1230-1233
24. Craddock N, Dave S, Greening J. Association studies of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001;3:284-298
25. Ospina-Duque J, Duque C, Carvajal-Carmona L, Ortiz-Barrientos D, Soto I, Pineda N, Cuartas M, Calle J, Lopez C, Ochoa L, Garcia J, Gomez J, Agudelo A, Lozano M, Montoya G, Ospina A, Lopez M, Gallo A, Miranda A, Serna L, Montoya P, Palacio C, Bedoya G, McCarthy M, Reus V, Freimer N, Ruiz-Linares A. An association study of bipolar mood disorder (type I) with the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism in a human population isolate from Colombia. *Neurosci Lett*. 2000;292:199-202
26. Geller B, Cook E. Ultradian rapid cycling in prepubertal and early adolescent bipolarity is not in transmission disequilibrium with val/met COMT alleles. *Biol Psychiatry* 2000;47:605-609
27. Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. The genetics of pediatric-onset bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53:970-977
28. Schurhoff F, Belliver F, Jouvent R, Mouren-Siméoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, Leboyer M. Early and onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord* 2000;58:215-221
29. Verheyen GR, Del-Favero J, Mendlewicz J, Lindblad K, Van Zand K, Aalbrechtse M, Schalling M, Souery D, Van Broeckhoven C. Molecular interpretation of expanded RED products in bipolar disorder by CAG/CTG repeats located at chromosomes 17q and 18q. *Neurobiol Dis* 1999;6:424-432
30. Poirier MA, Jiang H, Ross CA. A structure-based analysis of huntingtin mutant polyglutamine aggregation and toxicity: evidence for a compact beta-sheet structure. *Hum Mol Genet* 2005;14:765-774
31. Scambler PJ, Kelly D, Lindsay E, Williamson R, Goldberg R, Shprintzen R, Wilson DI, Goodship JA, Cross IE, Burn J. Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. *Lancet* 1992;339:1138-1139
32. Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC, Charney DS, Krystal JH, Peterson BS. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1201-1208
33. DelBello MP, Zimmerman ME, Mills NP, Getz GE, Strakowski SM. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:43-52
34. Pillai JJ, Friedman L, Stuve TA, Trinidad S, Jesberger JA, Lewin JS, Findling RL, Swales TP, Schulz SC. Increased presence of white matter hyperintensities in adolescent patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2002;114:51-56
35. Pfeifer JC, Welge J, Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47:1289-98
36. Coffey CE, Figiel GS. Neuropsychiatric significance of subcortical encephalomalacia. In: *Psychopathology and the Brain*, Barrett JE, Carroll BJ, eds. New York: Raven Press, 1991, pp 243-264
37. Friedman L, Findling RL, Kenny JT, Swales TP, Stuve TA, Jesberger JA, Lewin JS, Schulz SC. An MRI study of adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy control subjects. *Biol Psychiatry*. 1999;46:78-88

38. Dasari M, Friedman L, Jesberger J, Stuve TA, Findling RL, Swales TP, Schulz SC. A magnetic resonance imaging study of thalamic area in adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy controls. *Psychiatric Res.* 1999; 91:155-162
39. Frazier JA, Chiu S, Breeze JL, Makris N, Lange N, Kennedy DN, Herbert MR, Bent EK, Koneru VK, Dieterich ME, Hodge SM, Rauch SL, Grant PE, Cohen BM, Seidman LJ, Caviness VS, Biederman J. Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1256-65
40. Dickstein DP, Milham MP, Nugent AC, Drevets WC, Charney DS, Pine DS, Leibenluft E. Fronto-temporal alterations in pediatric bipolar disorder: results of a voxel-based morphometry study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:734-741
41. Wilke M, Kowatch K, DelBello MP, Mills NP, Holland SK. Voxel based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results. *Psychiatry Res.* 2004;131:57-69
42. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM, Larson ER. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:254-260
43. Pavuluri MN, O'Connor MM, Harral EM, Sweeney JA. An fMRI study of the interface between affective and cognitive neural circuitry in pediatric bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2008;162:244-255
44. Chang K, Adelman NE, Dienes K, Simeonova DI, Menon V, Reiss A. Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: A functional magnetic resonance imaging investigation. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:781-792
45. Schenkel LS, Pavuluri MN, Harral EM, Sweeney JA. Facial emotion processing in medicated and unmedicated patients with pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46:1070-1079
46. Rich BA, Vinton DT, Roberson-Nay R, Hommer RE, Berghorst LH, McClure EB, Fromm SJ, Pine DS, Leibenluft E. Limbic hyperactivation during processing of neutral facial expressions in children with bipolar disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:8900-8905
47. Pavuluri MN, O'Connor MM, Harral EM, Sweeney JA. Affective neural circuitry during facial emotion processing in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2007;62:158-167
48. Pavuluri MN, Passarotti AM, Harral EM, Sweeney JA. An fMRI Study of the Neural Correlates of Incidental Versus Directed Emotion Processing in Pediatric Bipolar Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2009;48:308-319
49. Castillo M, Kwok L, Courvoisie H, Hooper SR. Proton MR spectroscopy in children with bipolar affective disorder: Preliminary observations. *Am J Neuroradiol* 2000;21:832-838
50. Moore CM, Frazier JA, Glod CA, Breeze JL, Dieterich M, Finn CT, Frederick B, Renshaw PF. Glutamine and Glutamate Levels in Children and Adolescents With Bipolar Disorder: A 4.0-T Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study of the Anterior Cingulate Cortex. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2007;46:524-534
51. Cecil KM, DelBello MP, Sellars MC, Strakowski SM. Proton magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobe and cerebellar vermis in children with a mood disorder and a familial risk for bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:545-555
52. Davanzo P, Yue K, Thomas MA, Belin T, Mintz J, Venkatraman TN, Santoro E, Barnett S, McCracken J. Proton magnetic resonance spectroscopy of bipolar disorder versus intermittent explosive disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2003;160:1442-1452
53. Davanzo P, Thomas MA, Yue K, Oshiro T, Belin T, Strober M, McCracken J. Decreased anterior cingulate myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:359-369
54. Patel NC, Cecil KM, Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Neurochemical Alterations in Adolescent Bipolar Depression: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Pilot Study of the Prefrontal Cortex. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18:623-627
55. Axelson D, Birmaher B, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, Ryan N, Leonard H, Hunt J, Iyengar S, Bridge J, Keller M. Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1139-1148
56. Tillman R, Geller B, Bolhofner K, Craney JL, Williams M, Zimmerman B. Ages of Onset and Rates of Syndromal and Subsyndromal Comorbid DSM-IV Diagnoses in a Prepubertal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2003; 42:1486-1493