

Depresyonda Nöroanatomik Bağlantılar

Prof. Dr. Nurgül ÖZPOYRAZ*

20. yüzyılın ikinci yarısındaki teknolojik gelişmeler, duygudurum bozukluklarının patogeneğinde biyolojik faktörlerin rolüyle ilgili çalışmaları hızlandırmıştır. Depresyon etiyojisine yönelik olarak yapılan nörokimyasal ve nöroendokrinolojik çalışmalar bu alanda önemli adımlar atılmasına yol açmış, psikofarmakoterapide yeni çığır açılmasına neden olmuştur. Yine depresif bozuklukta beynin yapısal durumunun incelenmesi, belli beyin bölgelerinin hastalığıdaki rolü de uzun yıllardır araştırmacıların ilgisini çeken bir alandır. Bu ilginin nedeni, depresif bozukluklardaki belirtiler, bulgular ve öznel deneyimlerin bazı nörobiyolojik süreçlerdeki işlev bozukluklarına benzerlik göstermesidir. Ağır deprese hastalardaki bellek bozuklukları, sorun çözmedeki güçlükler, dikkat ve konsantrasyon bozuklukları, olumsuz düşünceler, sanrılar ve varsanılar gibi bulgular bazı özgül kortikal alanlarının işlevlerinin bozulmasında da olur. Yine depresif hastalarda gözlenen psikomotor yavaşlama ya da psikomotor ajitasyon, prefrontal korteks, talamus, striatum ve bazal gangliyon lezyonlarında da gözlenmektedir. Uyku bozuklukları, dinlenmemiş uyanma, gün içi duygudurum değişiklikleri, iştah ve cinsel işlev bozuklukları, hipotalamus, nükleus akumbens ve talamusu da içeren zedelenmelerde ortaya çıkmaktadır. Bu ortak belirti ve bulgular, görüntüleme yöntemlerindeki teknolojik gelişmeyle birlikte,

araştırmacıların ilgisini duygudurum bozuklukları etyopatogeneğinde beynin özgül bölgelerinin rolü üzerine yoğunlaştırmıştır (Doris ve ark.1999, Thase 2000).

Ancak, özellikle yüksek beyin işlevlerinin yalnızca belirli anatomik yerleşim yerleri ile ilişkili olmayıp aynı zamanda bu bölgeleri birleştiren assosiyasyon alanları ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu alanlar düşünce, duygu, algılama, konuşma, bellek gibi bilişsel işlevlerin işleyişinden sorumludurlar ve zedelenmelerinde bilişsel işlevlerde bozulma ortaya çıkar. Motor ve duyuşsal uyarıların tam olarak algılanması ve anlaşılabilir olması için uyarıların, assosiyasyon alanlarından geçmek zorundadırlar. İnsan beyninde motor ve duyuşsal korteks dışında kalan ve bunlar arasındaki ilişkiyi sağlayan alanlara assosiyasyon alanları ya da korteksi denir. Bu alanların özelliği birden çok uyarıya karşı duyarlıdırlar yani heteromodaldırlar. Zedelenmelerinde farklı klinik görünümde belirti ve bulgular ortaya çıkar (Kırlı 2000, Kupfermann 1991a, Tanındağ 1986).

Assosiyasyon korteksleri bazı yüksek fonksiyonları yönetirler. Bunlar; istemsiz hareketler, duyuşsal algılama, kognisyon, emosyonel davranış, bellek ve dil gibi işlevlerdir. Assosiyasyon alanlarını 3 bölümde incelemek mümkündür.

1. Prefrontal korteks arka-yan frontal lobu ve orbitofrontal korteksi içine alır. Temel olarak karmaşık motor işlevler ve bilişsel davranışı yöneten bir bölgedir. İç ve dış uyarıların değerlendirip uygun motor yanıtı verme, bilinçli olarak bir eylemi tasarla-

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ADANA

ma ve gerçekleştirme işlevini yürütür. Zedelenmelerinde ortaya çıkan gecikmiş yanıt dikkat, yakın bellek, tasarlama ve motor işlevin yerine getirilmesini de etkiler. Ayrıca ilgisizlik, uykuya eğilim ya da artmış motor aktivite, cinsel denetimsizlik, uygun-suz davranışlar ortaya çıkabilir.

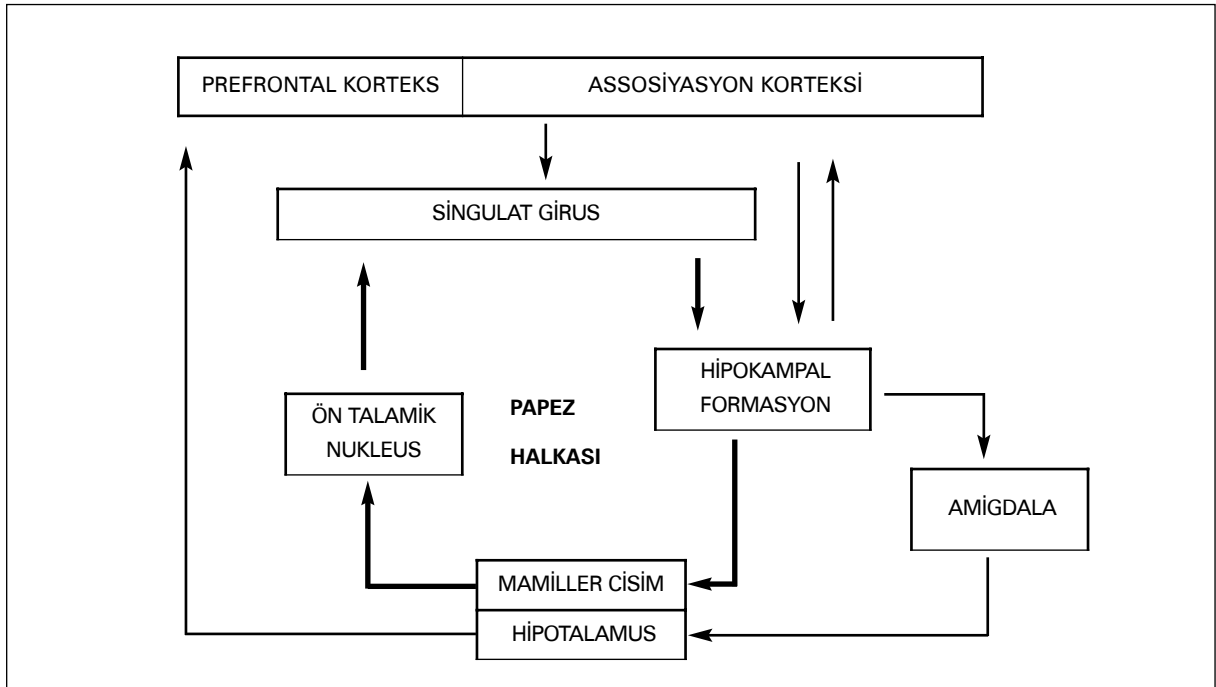
2. Prefrontal-okspital-temporal korteks ise arka temporal, arka alt parietal lobu içine alır. Duyusal işlevler ve dil entegrasyonu ile ilişkilidir. Baskın yarıküre zedelenmelerinde cisimlerin tanınmasında bozukluk, iki nokta ayırımında bozulma, renk adlandırmada bozukluk, okuma, yazma, hesaplama bozuklukları, sağ-sol yönelim bozuklukları, baskın olmayan yarıküre zedelenmelerinde ise eksik algılama, şekil kopyalamada yetersizlik, beden ve uzay algı bozuklukları ortaya çıkar.

3. Limbik korteks ise hipokampal girus, forniks, mamiller cisim, mamillo-talamik yol, amigdala ve singular girustan oluşur. Limbik yapılar temporal lobun orta ve alt kısmını içerir. Bellek, emosyonel ve motivasyonel davranışla ilişkilidir. Bilgi ve deneyimlerin saklanması, değerlendirilmesi ve belleğin oluşmasında limbik yapıların önemi büyüktür. 1937'de Papez, hipotalamusun emosyonların dışavurumunda oynadığı rolün etkisini açıklamıştır. Mc Lean ise 1952'de burayı viseral beyin olarak adlandırmıştır.

Emosyonel beyin ya da affektif beyin olarak da bilinir. Bu alan bellek ve duygu işlevlerini yürütür. Bu alan zedelenmelerinde görsel işlevlerin yürütülmesinde zorluklar, duygusal alanda karışıklıklar ortaya çıkar. Tüm bu assosiyasyon alanları ya da korteksleri arasında intrakortikal bağlantılar da söz konusudur (Kırlı 2000, Kupfermann 1991a, Kupfermann 1991b, Tanrıdağ 1986, Yüksel 2001).

Hipotalamusun işlevleri içinde beden ısı, üreme, beslenme, yeme gibi dirimsel işlevler, heyecansal ve saldırgan davranışın düzenlenmesi vardır. Hipotalamus emosyonda görülen kan basıncında yükselme, nabızda hızlanma, terleme, ağız kuruluğu, sindirim sistemi bozuklukları gibi tepkileri düzenleyen bir merkezdir. Hipotalamus ile korteks arasında bazı bağlantılar vardır. Bunların en önemlisi Papez'in duygular için tanımladığı bir anatomik halkadır. Bu halka kortikal alanla hipotalamus arasındaki bağlantılar aracılığıyla emosyonlarla bilişsel işlevler arasındaki ilişkiden ve duyguların yaşanmasından sorumludur (Kırlı 2000, Kupfermann 1991a, Kupfermann 1991b, Yüksel 2001). Papez halkası Şekil 1'de gösterilmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, duygudurum bozuklukları belirtileri ile bazı biyolojik araştırma bulguları birlikte değerlendirildiğinde; duygudurum



Şekil 1. Papez halkası.

bozuklukları ile limbik sistem, bazal gangliyon ve hipotalamus patolojilerinin ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmalarda özellikle medial limbik yapılar (orbitofrontal-singulat korteks ve bazal gangliyon) incelenmiştir. Papez'in 1937'de ortaya koyduğu halka günümüz araştırmalarının da ilgi odağı olmayı sürdürmektedir (Doris ve ark. 1999, Mayberg ve ark. 1994, Soares ve Mann 1997).

Depresyonda, Parkinson ve inme gibi bazı bedensel hastalıklarda gözlenen belirtilerin benzerlikleri de üzerinde çalışılan konulardandır. Sol hemisferde iskemik atak geçiren inme sonrası hastalarında yapılan çalışmalarda depresyon oranı %30-60 arasında değişmektedir. Özellikle lezyonun frontal bölgeye yakınlığı üzerinde durulmaktadır. Sol anterior lezyonu olan hastalarda depresyon oranı daha yüksek bulunmuştur. Lezyon lokalizasyonu ile depresyon arasındaki ilişkiyi değerlendiren pek çok çalışma aradaki ilişkiye verilen önemi göstermektedir. Bu çalışmalarda hastanın bedensel işlev bozukluğunun düzeyi ile depresyonun ağırlığı arasında ilişki bulunmamaktadır. Aynı çalışmalarda yapılan deksametazon supresyon testi sonuçları da ortaya çıkan depresyonun endojen doğada olduğuna ilişkin veriler sunmaktadır. Doğrudan lezyonun yeri depresyonun şiddeti ile ilişkili gibi görünmektedir. Özellikle biyojenik amin içeren yolların lokalizasyonundaki lezyonlar depresyonun tipiyle de ilişkili olabilmektedir (House ve ark. 1991, Robinson ve ark. 1984, Robinson ve ark. 1990, Ozpoyraz ve ark. 1997, Starkstein ve ark. 1987).

Görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler, invaziv olmayan yöntemlerin kullanıma girmesiyle birlikte bu alandaki çalışmalar da giderek yoğunlaşmıştır. Yapısal bozuklukları ve beyin içi yapıların durumunu değerlendiren CT (komputerize tomografi) ve MRI (magnetik rezonans görüntüleme) çalışmaları başlangıçta ventriküllerdeki değişiklikler üzerine odaklanmıştır. Depresyondaki hastalarda ventrikül genişlemesi üzerinde durulmuş, ventrikül / beyin oranındaki değişikliklerden söz edilmiştir. Ancak bu bulgular özgül olarak kabul edilememektedir. Ayrıca prefrontal korteks ve limbik sistem arasındaki döngüleri ya da assosiyasyon korteksleri arasındaki ilişkileri bozabilecek subkortikal alanlardaki lezyonlar üzerinde de durulmuştur. Frontal lopta, medial temporal lopta (hipokampal formasyon ve amigdala) volüm kaybı üzerinde durulan, deprese hastalarda hipokampal volümde küçülme bildiren çalışmalar vardır. Yineleyen depresyonlarda da bu değişikliklerin

kişiyi depresyona yatkın kılacağından söz edilmektedir. Duygudurum düzenlenmesinde önemli rolü bulunan bu bölgelerdeki bulgular etyopatogenez hakkında fikir vermektedir (Bremner ve ark. 2000, Coffey ve ark.1993, Eliot ve ark. 2002, Krishnan ve ark. 1992, Sheline ve ark. 1999). Son zamanlardaki bazı çalışmalarda, bu hipokampal volümdeki küçülmenin genetik özellikli olduğuna ilişkin veriler bildirilmektedir (Schatzberg 2002). Ancak "küçük hipokampus" verisinin anlamlı hale gelebilmesi için uzunlamasına ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Beynin glikoz kullanımı, bölgesel kan akımı ile ilgili işlevsel değişiklikleri belirleyen, ilgili beyin bölgesini saptamaya çalışan SPECT (tek foton emisyon komputeriize tomografi), PET (pozitron emisyon tomografi), fMRI (fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme) gibi teknikler de kullanıma girdikçe bu alandaki düşünceler giderek çeşitlenmeye başlamıştır. Bu teknikler nöronal aktiviteyi ölçmeye yöneliktirler. Serebral kan akımı, oksijen kullanımı ve glikoz tüketimi nöronal aktiviteyi yansıtan bulgulardır (Nemeroff ve ark. 1999). Ayrıca bu yöntemler nörotransmitter reseptörlerinin ve taşıyıcılarının lokalizasyon ve yoğunluğunu ölçmeye, sinaptik aktivitede oluşan değişikliklerin beyindeki bölgelerini belirlemeye de yardım ederler (Kilts 2000). Bu çalışmalarda öncelikle izlenen yol genelde depresyondaki hastalarla sağlıklı kontrolleri karşılaştırmaktır. Çalışmalarda kan akımı ve glukoz kullanımında azalma gibi bölgesel değişikliklerin bulunması ve bu bölgesel değişikliklerin tedavi ve iyileşme sonrasında düzelmesi şeklindeki bulgular, depresyonda ortaya çıkan değişiklikler olarak yorumlanmaktadır (Bench ve ark. 1992, Bremner ve ark. 2000, Drevets ve ark. 1992, George ve ark. 1993, Gönül 2001, Öztürk ve Aydın 2001).

Depresyonlu hastalardaki SPECT çalışmalarında istirahat halinde özellikle solda prefrontal korteks aktivitesinde azalmayla ilgili bulgular saptanmıştır. Depresyonun şiddeti ve ağırlığı sıklıkla frontal hipometabolizmanın derecesi ile ilişkilendirilmektedir. Bazı çalışmalarda tedavi sonrasında hastanın duygudurumu düzeldikten sonra bu hipometabolizmanın düzeldiği gösterilmektedir. Araştırmacılar aynı zamanda depresyonda limbik sistem (talampus, amigdala, singulat girus ve derin temporal yapılar) aktivitesinde artıştan söz etmektedirler. Limbik-neokortikal bağlantı üzerinde önemle durulan bir durumdur (Cummings 1993, Drevets 1998, Mayberg ve ark. 1999, Soares ve Mann 1997).

Elde edilen SPECT ve PET bulgularının, tedaviye dirençli ya da kompleks depresyon olgularının diğer bazı hastalıklardan ayırıcı tanısında yardımcı olabileceği de düşünülmektedir. Depresyon alt tipleriyle ilişkili fikir edinilebileceğini ileri sürenler de vardır. Prefrontal korteks aktivitesinde azalma ile birlikte derin limbik sistem aktivitesinde artış gözlenen olgularda motivasyon azlığı, psikomotor yavaşlama, uyku ve iştah sorunları, konsantrasyon ve bellekte bozulma gibi belirtilerin yoğunlaştığı, dopaminerjik ve noradrenerjik yolların yoğun bulunduğu bölgeler olması nedeniyle de antidepresan tedavide buna dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Özellikle limbik sistemin bir parçası olan amigdala aktivitesindeki artıştan söz edilmektedir. Hatta bu aktivite artışının ailevi bir yatkınlık belirtisi olduğunu bildirenler de vardır (Austin ve ark. 1992, Doris ve ark. 1999, Drevets ve ark. 1992, Mayberg ve ark. 1999, Vastag 2002).

Yoğun olarak serotonerjik sinir lifleriyle inerve edilen anterior singulat bölge, talamus ve bazal gangliyon aktivitesinde azalma gözlenen olgularda üzüntü, keder, negatifiklik, irritabilite, endişe, bilişsel katılık, olumsuz düşünce örüntüsü gibi belirtilerin yoğunlaştığı ve bunların sıklıkla serotonerjik antidepresanlara yanıt verdiği bildirilmektedir (Baxter ve ark. 1985, Buchsbaum ve ark. 1986, Elliott ve ark. 2002, Krishnan ve ark. 1992).

Prefrontal korteks aktivitesinde (özellikle solda) azalma ile birlikte temporal lop aktivitesinde artışın gözlemlendiği durumlarda üzüntü, irritabilite, ölüm düşünceleri, özkıyım girişimleri, paranoid düşünceler, atipik ağrılar (baş ya da karın) ve uykusuzluk gibi belirtilerin öne çıktığı ve bu grup olguların daha çok antikonvülzanlardan (valproat ya da gabapentin) yarar gördükleri düşünülmektedir (Baxter ve ark. 1985, Bench ve ark. 1992, Galynker ve ark. 1998, Hurwitz ve ark. 1990, Martinot ve ark. 1990, Thomas ve ark. 1993).

Beyin görüntüleme teknikleriyle yapılan çalışmaların kendi içlerinde bazı sıkıntıları olduğundan da söz etmek mümkündür. Depresyonun bir çok farklı alt tipinin bulunması, bilişsel işlevlerdeki değişiklikler, hastalığın yineleyici doğası, ailesel yatkınlık, yaşa bağlı değişiklikler, kullanılan ilaçlar, tedaviye verilen farklı yanıtlar, kullanılan teknikler ve ölçüm sorunları gibi pek çok faktör bu çalışmaların sonuçlarını etkilemektedir. Tüm bu faktörleri eşitlemek her zaman olası değildir. Ama yine de bu çalışmalarda sonuçlar ileriki dönemlerde karanlık pek çok konuya ışık tutacaktır. Önümüzdeki yıllarda özellikle görüntüleme yöntemleriyle yapılacak çalışmalar depresyon alt tipleri ve antidepresan tedavi arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik olarak odaklanacak gibi gözükmektedir.

KAYNAKLAR

- Austin MP, Dougall N, Ross M ve ark. (1992) Single photon emission tomography with ^{99m}Tc-exametazime in major depression and the pattern of brain activity underlying the psychotic/neurotic continuum. *J Affect Disord*, 26(1):31-43.
- Baxter LR, Phelps MC, Mazziotta JC ve ark. (1985) Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders studied with positron emission tomography (PET) and (F-18)-fluoro-2-deoxy-glucose (FDG). *Arch Gen Psychiatry*, 42:441-447.
- Bench CJ, Friston KJ, Brown RG ve ark. (1992) The anatomy of melancholia: focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med*, 22:607-615.
- Bremner JD, Narayan M, Anderson ER ve ark. (2000) Hippokampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry*, 157:115-118.
- Buchsbaum MS, Wu J, DeLisi LE ve ark. (1986) Frontal cortex and bazal gangliyon metabolic rates assessed by positron emission tomography with F-2 deoxyglucose in affective illness. *J Affect Disord*, 10:137-152.
- Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD ve ark. (1993) Quantitative cerebral anatomy in depression: A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 50:7-16.
- Cummings JL (1993) The neuroanatomy of depression. *J Clin Psychiatry*, 54(Suppl):14-20.
- Doris A, Ebmeier K, Shajahan P (1999) Depressive illness. *Lancet*, 354(9187):1369-1375.
- Drevets WC (1998) Functional neuroimaging studies of depression: The anatomy of melancholia. *Annu Rev Med*, 49:341-361.
- Drevets WC, Videen TO, Price JL ve ark. (1992) A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci*, 12:3628-3641.
- Elliott R, Rubinsztein JS, Sahakian BJ ve ark. (2002) The neural basis of mood-congruent processing biases in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 59(7):597-604.
- Galynker II, Cai J, Ongseng F ve ark. (1998) Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *J Nucl Med*, 39(4):608-612.
- George MS, Ketter TA, Post RM (1993) SPECT and PET imaging in mood disorders. *J Clin Psychiatry*, 54(Suppl):6-13.
- Gönül AS (2001) Major depresif bozuklukta beyin görüntüleme bulguları: Patofizyolojisini açıklayabilecek teorilerden ne

- kadar uzaktayız? Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi, 9(3):359-368.
- House A, Dennis M, Mogridge L ve ark. (1991) Mood disorders in the year after first stroke. *Br J Psychiatry*, 158:83-92.
- Hurwitz TA, Clark C, Murphy E ve ark. (1990) Regional cerebral glucose metabolism in major depressive disorder. *Can J Psychiatry*, 35:684-688.
- Kırlı S (2000) Depresyonun biyolojik oluşumu ve farmakolojik tedavisi. İstanbul, Özsan Matbaacılık, s.1-30.
- Kilts CD (2000) Use of functional brain imaging in understanding major psychiatric disorders: Profiles and promises, 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association. May 13-18, Chicago, Abstract Book, s. Abstract 22C.
- Krishnan KR, McDonald WM, Escalona PR ve ark. (1992) Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry*, 49:553-557.
- Kupfermann I (1991a) Localization of higher cognitive and affective functions: The association cortices, *Principles of Neural Science*. ER Kandel, JH Schwartz, TM Jessell (Ed), 3. Baskı, New York, Elsevier Science Publishers, part IX, chapter 53, s.823-838.
- Kupfermann I (1991b) Hypothalamus and limbic system: Peptidergic neurons, homeostasis and emotional behavior, *Principles of Neural Science*. ER Kandel, JH Schwartz, TM Jessell (Ed), 3. Baskı, New York, Elsevier Science Publishers, part VIII, chapter 47, s.735-749.
- Martinot JL, Hardy P, Feline A ve ark. (1990) Left prefrontal glucose metabolism in the depressed state: A confirmation. *Am J Psychiatry*, 147:1313-1317.
- Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W ve ark. (1994) Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *J Nucl Med*, 35(6):929-934.
- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK ve ark. (1999) Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*, 156:675-682.
- Nemeroff CB, Kilts CD, Berns GS (1999) Functional brain imaging: twenty-first century phrenology or psychobiological advance for the millennium. *Am J Psychiatry*, 156:671-673.
- Ozpoymaz N, Ozeren A, Demirkıran M ve ark. (1997) Poststroke depression and dexamethasone suppression test. *Acta Psychiatr Belg*, 97:244-251.
- Öztürk E, Aydın H (2001) Depresyonla ilgili nöroanatomik çalışmaları. *Duygudurum Bozuklukları*, 3:126-131.
- Robinson RG, Kubos KL, Starr LB ve ark. (1984) Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion. *Brain*, 107:81-93.
- Robinson RG, Morris PL, Fedoroff JP (1990) Depression and cerebrovascular disease. *J Clin Psychiatry*, 51:26-31.
- Schatzberg AF (2002) Major depression: Causes or effects. *Am J Psychiatry*, 159(7):1077.
- Sheline YI, Sanghani M, Mintan MA ve ark. (1999) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci*, 19:5034-5043.
- Soares JC, Mann JJ (1997) The functional neuroanatomy of mood disorders. Department of psychiatry, university of pittsburgh school of medicine, PA, USA. *J Psychiatr Res*, 31(4):393-432.
- Starkstein SE, Robinson RG, Price TR (1987) Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of poststroke mood disorders. *Brain*, 110:1045-1059.
- Tanrıdağ O (1986) İnsanda kortikal ve assosiyasyon alanlarının anatomik ve fonksiyonel özellikleri. *Ege Nörolojik Bilimler Dergisi*, 3(4):185-189.
- Thase ME (2000) Mood disorders: Neurobiology, *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. BJ Sadock, VA Sadock (Ed), 7. Baskı, Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, s.1318-1327.
- Thomas P, Vaiva G, Samaille E ve ark. (1993) Cerebral blood flow in major depression and dysthymia. *J Affect Disord*, 29(4):235-242.
- Vastag B (2002) Decade of work shows depression in physical. *JAMA*, 287(14):1787-1788.
- Yüksel N (2001) Davranışın nöroanatomik temelleri. *Ruhsal Hastalıklar*, 2. Baskı, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, s:58-63.