

## Bipolar affektif bozukluklu hastalarda lityum ve olanzapin tedavisinin etkileri: Beyin MRSs bulguları\*

Birgül ELBOZAN CUMURCU,<sup>1</sup> Rifat KARLIDAĞ,<sup>2</sup> Kaya SARAÇ,<sup>3</sup> Süheyla ÜNAL,<sup>4</sup>  
Cemal ÖZCAN<sup>5</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, remisyon dönemindeki bipolar affektif bozukluklu hastalarda lityum ve olanzapin tedavisi ile beyin manyetik rezonans spektroskopisi (MR spektroskopisi) bulgularındaki değişiklikler ve bunun nöroprotektivite ile ilişkisi araştırıldı. **Yöntem:** Psikiyatri polikliniğinde izlenen, 3 yıl boyunca manik ve depresif bir atak geçirmemiş ve son 6 aydır sadece lityum tedavisi almakta olan 10 bipolar affektif bozukluk hastası çalışmaya alındı. Hastalar lityum kullandıkları dönemde, lityumun kesilmesini takiben 14. günde ve olanzapin başlandıktan sonraki 4. haftanın sonunda olmak üzere 3 kez değerlendirildi. Her bir değerlendirme klinik psikiyatrik görüşme, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) ve Bech-Rafaelson Mani Ölçeği (BRMÖ) uygulaması ve MR spektroskopisi çekimini kapsadı. MR spektroskopide, sağ prefrontal korteks ve sol hipokampus bölgelerinde kantitatif olarak N-asetil aspartat (NAA), kolin (Cho) pikleri ölçüldü ve bunların kreatine (Cr) pikine oranlarına bakıldı. Her 3 çekimdeki değerler birbiriyle karşılaştırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya 5 kadın ve 5 erkek hasta katıldı. Ortalama yaşları 33.10±9.17 yıl idi. Lityum alırken, ilaçsız dönemde ve olanzapin alırken çekilen MR spektroskopilerinde NAA/Cr ve Cho/Cr oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. **Sonuç:** Remisyonda bipolar affektif bozukluklu hastalarda lityum ve olanzapin tedavisiyle beyin NAA ve Cho düzeylerinin değişmediğini düşündürmektedir. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi 2004; 5:197-205*)

**Anahtar sözcükler:** Bipolar affektif bozukluk, lityum, olanzapin, nöroprotektif etki, NAA, Cho

## Evaluation of neuroprotective effects of lithium and olanzapine on brain tissue in bipolar affective disorder: a comparative study with MR spectroscopy

### ABSTRACT

**Objective:** In this study we searched the caused by lithium and olanzapine treatment in brain magnetic resonance spectroscopy (MR spectroscopy) and its relationship with neuroprotectivity in patients with bipolar affective disorder

\* Bu çalışma 8. Bahar Sempozyumu'nda bildiri olarak sunulmuştur.

<sup>1</sup> Uzm.Dr., Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, TOKAT

<sup>2</sup> Yrd.Doç.Dr., <sup>4</sup>Prof.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Psikiyatri Anabilim Dalı, MALATYA

<sup>3</sup> Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Radyoloji Anabilim Dalı, MALATYA

<sup>5</sup> Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı, MALATYA

**Yazışma Adresi:** Dr.Birgül ELBOZAN CUMURCU, Gaziosmanpaşa Ün. Tıp Fak. Psikiyatri ABD, TOKAT

E-posta: birgulelbozan19@hotmail.com

during remission. **Methods:** Ten patients with bipolar affective disorders who were followed-up in psychiatry outpatient clinic between February and June 2003, had no manic or depressive attacks for the last 3 years and had lithium as the only therapy for the last 6 months were included in this study. They were evaluated during and 14 days after cessation of lithium treatment and at the end of 4th week on olanzapine treatment. Clinical interview, Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) psychometric evaluation test, Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and magnetic resonance spectroscopy (MR spectroscopy) were assessed on each evaluation. According to the results of interview and psychometric evaluation, patients who were diagnosed as manic or depressive disorder were ruled out of the study. Cases underwent single voxel MR spect with PRESS sequence. The peak of N-acetyl aspartate (NAA), Choline (Cho) and their ratio to Creatinine (Cr) peak were evaluated quantitatively right prefrontal cortex and left hippocampus areas on MR spectroscopy. Results of three MR spect were compared. **Results:** Five women and 5 men completed to the study, mean age of the patients were  $33.10 \pm 9.17$ . No significant difference was determined between NAA/Cr and Cho/Cr values of MR spect, in each three phases as on lithium treatment, in unmedicated period and in olanzapine treatment. **Conclusion:** We did not find any significant effect of these drugs on brain NAA and Cho levels in the remission phases of bipolar affective disorder. (Anatolian Journal of Psychiatry 2004; 5:197-205)

**Key words:** Bipolar affective disorder, lithium, olanzapine, neuroprotective effect, NAA, choline

## GİRİŞ

Bipolar affektif bozukluk remisyon ve relapslarla seyreden, epizotlar arasında kişinin tamamen sağlıklı olduğu, bireylerin özel, sosyal ve mesleki yaşantısını önemli oranda etkileyen kronik seyirli bir duygudurum bozukluğudur. Tedavisinde sıklıkla lityum, valproik asit, karbamazepin gibi duygudurum dengeleyici ilaçlar kullanılmaktadır. Atipik antipsikotikler de umut vaat etmektedir.<sup>1</sup>

Lityumun uzun süreli tedavide duygudurum düzenleyici etkisi yanı sıra hücreyi glutamat eksitotoksitesinden koruyucu, nörotrofik bir etkisi olduğu ileri sürülmektedir.<sup>2,3</sup> Lityum bu etkisini, frontal kortikal alanlarda II. ve III. tabakalarda B-hücre/lenfoma (Bcl-2) hücre sayısını arttırma ve GSK-3 $\beta$  inhibisyonu ile nöral koruyucu etki yapar. Artan Bcl-2, sistein proteazları inhibe ederek, kalsiyum ve apoptozis faktörlerinin salınımını önleyerek ve mitokondrial kalsiyum emilimini artırarak hücreyi korumaktadır. GSK-3 $\beta$  artışı ise hücre ölümüyle bağlantılı proteinler olan  $\beta$ -katanin ve c-jun fosforilasyonunu inhibe ederek hücreyi apoptozisten korur.<sup>2,4-7</sup>

Bir hücre kültür modeli çalışmasında olanzapinin nöron koruyucu potansiyelinin olabileceği bildirilmiştir. Bunu SOD<sub>1</sub> (süperoksit dismutaz) gibi antioksidan enzimleri arttırarak ve p75'i (düşük afiniteli sinir büyüme faktörü reseptör geni) azaltarak nöron ölümlerini önleme yoluyla yaptığı gösterilmiştir.<sup>8-11</sup> SOD1 her yerde bulunan bir enzimdir, serbest oksijen radikallerini inaktive ederek hücresel oksidatif stresi ve nöronal hasarı azaltır. Yapılan in vivo çalışmalar, bu enzimin upregulasyonunun iskemide<sup>12</sup> ve glutamat nörotok-

sisitesinde<sup>6</sup> nöroprotektif etkisinin olduğunu göstermektedir. Antipsikotiklerle bu enzim düzeylerinin yükselmesi, serbest radikallerin nörodegeneratif ve nörotoksik etkilerine karşı antipsikotiklerin koruyucu olduğunu akla getirmektedir.<sup>13,14</sup>

Affektif bozukluklarda membran fosfolipit metabolizmasının etkilendiği bildirilmektedir. Membran fosfolipitleri içerisinde yer alan kolinin, bipolar affektif bozukluklarda arttığı gösterilmiştir.<sup>15-18</sup> Tedavide kullanılan lityumun koline etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, önemli değişiklik yapmadığı, nöronlardaki Cho miktarını değiştirmediği bildirilmektedir.<sup>16,19-21</sup>

Nöron yapısının canlı beyinde değerlendirmesinde önemli bilgi sağlayan MR spektroskopisi psikotrop ilaç tedavilerinin beyinde oluşturduğu biyokimyasal değişiklikleri saptamada da kullanılmaktadır.<sup>22,23</sup> Örneğin, bu aygıtla saptanan NAA/Cr oranında azalma nöronal kayıp ve aksonal hasarlanmayı.<sup>24</sup> Cho/Cre oranı artışı ise membran ve hücre sentezini yansıtmaktadır.<sup>25</sup> Lityum ve olanzapin ile beyinde NAA (N-asetil aspartat) artışının saptanması, bu ilaçların nöroprotektif etkisiyle ilişkilendirilmektedir.<sup>12,24-29</sup> MR spektroskopisi çalışmalarında, terapötik dozlarda lityumun kortikal gri alanda hacim artışına yol açtığı, nöronal canlılığın göstergesi olan NAA düzeyini artırdığı gösterilmiştir.<sup>24-27</sup>

Şimdiye kadar yapılan klinik çalışmalar lityum ve olanzapinin, atakta olmayan bipolar bozukluk hastalarında beyin NAA ve Cho oranlarını nasıl etkilediği konusunda bilgi vermemektedir. Bu çalışmada, remisyon dönemindeki bipolar affektif

bozukluklu hastalarda, lityum ve olanzapin tedavisi ile beyin MRS bulgularındaki değişiklikler ve bunun nöroprotektivite ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışma 01.02.2003-01.06.2003 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Servisi'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, psikiyatri polikliniğinde DSM-IV-TR (2000)<sup>30</sup> tanı ölçütlerine göre bipolar-I affektif bozukluk tanısı ile izlenmekte olan 13 hasta katılmıştır. Etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlanmış, çalışmanın amacı açıklandıktan sonra gönüllü olarak katılmayı kabul eden ve aydınlatılmış onam formunu imzalayan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya son üç yıl boyunca depresif ya da manik atak geçirmemiş, en az son 6 aydır sadece lityum alan ve kan lityum düzeyi 0.6-1.0 mEq/l arasında olan bipolar affektif bozukluk tanılı hastalar alınmıştır. Hızlı döngülü tipteki hastalar, aktif madde kötüye kullanımı ya da bağımlısı olanlar, lityumun yan etkileri (renal, hepatik, kardiyolojik ve hematolojik) sonucunda bir hastalık geliştirmiş olanlar, MR spektroskopisi çekimi için, çekim protokolüne uygun olmayanlar (kardiyak ritm düzenleyicisi olmaması, son zamanlarda majör cerrahi girişim geçirmemiş olması, implant takılı olmaması, nörostimülatörler, göze ya da beyne metal cisim takılanlar) çalışma dışı bırakılmıştır.

İki haftalık ilaçsız dönem sırasında bir hasta depresif atak, bir hasta manik atak gelişmesi; bir hasta da olanzapin kullanmak istememesinden dolayı çalışma dışı bırakılmışlardır. Çalışma 10 hasta ile tamamlanmıştır.

Çalışmaya katılan hastalar lityum aldıkları dönemde, lityum kesilmesini takiben 14. günde ve olanzapin (10 mg/gün) başlandıktan sonraki 4. haftanın sonunda klinik görüşme, HDDÖ (Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği) ve BRMÖ (Bech-Rafaelson Mani Ölçeği) ile değerlendirilmiş ve aynı saatlerde MR spektroskopileri çekilmiştir.

MR spektroskopisi çekimleri affektif bozukluğun patogenezinde rolü olduğu düşünülen sağ prefrontal korteks ve sol hipokampus bölgelerinden yapılmıştır. Referans görüntüler aksiyel, koronal ve sagittal olarak üç planda; T2 ağırlıklı (TR-Time to

Repetition 4530 msn, TE-Time to Echo 100 msn, kesit kalınlığı 5 mm, kesit arası 0 mm) olarak alınmıştır. Olgulara PRESS sekansı kullanılarak "single voksel" MR spektroskopisi uzun TE (spectral band 1000 Hz, matrix 128x256, TR 2000 msn, TE 136 msn) olarak uygulanmıştır. Vokselin boyutu 15x15x15 mm olarak belirlenmiştir. Fourier transformasyon öncesi Eddy akımının düzeltilmesi için 2048 zaman aralığı ve 128 milisaniye zayıf Gaussian filtresi seçilmiş, Fourier transformation sonrası ham veriden elle "baseline" düzeltilmesi yapılmıştır.

Uzun TE (136 msn) MR spektroskopiden her metabolit için pik alanları belirlenmiş, NAA: 2.02 ppm, kreatin: 3.02 ppm ve kolin: 3.2 ppm alınmıştır. Standardizasyonun sağlanması ve farklı olgularda karşılaştırma yapılabilmesi için referans değer olarak kabul edilen kreatin kullanılmış, metabolitlerin kreatine oranları NAA/Cr, Cho/Cr şeklinde hesaplanmıştır.

## Ölçekler

**Bech-Rafaelson Mani Ölçeği (BRMÖ):** Bu ölçek, 11 madde içermektedir. Temelde niceliksel bir ölçek olup mevcut klinik tablonun şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Derecelendirme 0-4 arasında yapılır ve '0' normal gösterir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kantarcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.<sup>31</sup>

**Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ):** Hastaların depresyon düzeyini ölçmek için ölçeğin 17 maddelik formu kullanılmıştır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.<sup>32</sup>

**İstatistiksel değerlendirme:** Veriler SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programı ile değerlendirilmiştir. Üç dönemin bulguları Tukey testi ile karşılaştırılmış, p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya 5 kadın ve 5 erkek hasta katılmıştır. Hastaların yaşları 24-52 yıl arasında olup, yaş ortalaması 33.10±9.17 yıldır. Ortalama serum lityum düzeyleri 0.75±0.06 mEq/l'dir.

Hastalar lityum alırken, ilaçsız dönemde olanzapin

aldıkları dönemde HDDÖ skoru ve BRMÖ skoru işaret etmekteydi (Tablo 1).  
değerleri depresyon ve mani için eşik değerini altını

**Tablo 1.** Hastaların üç dönemdeki HDDÖ ve BRMÖ ortalama değerleri

Ölçekler	Lityum alırken		Lityum kesildikten 2 hafta sonra		Olanzapin başlandıktan 4 hafta sonra	
	X ± SD	(range)	X ± SD	(range)	X ± SD	(range)
HDDÖ	3.00 ± 1.49	(1-5)	4.2 ± 1.75	(1-6)	4.1 ± 1.60	(1-6)
BRMÖ	0.4 ± 0.70	(0-2)	0.6 ± 1.08	(0-3)	0.6 ± 0.97	(0-3)

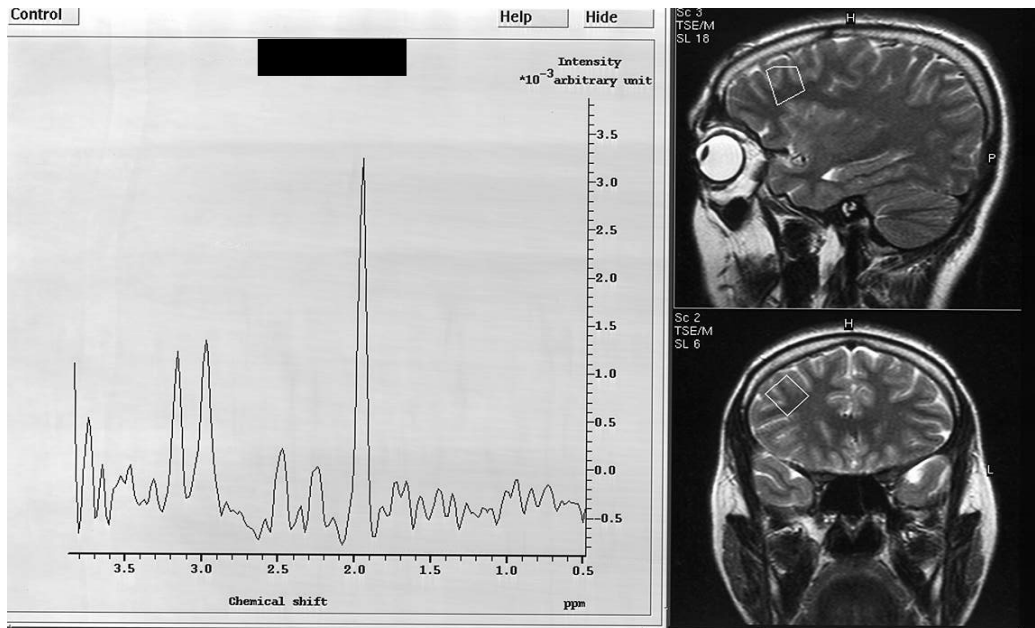
Olguların lityum aldıkları, ilaç almadıkları ve olanzapin aldıkları dönemlerde, sağ prefrontal korteks ve sol hipokampus bölgelerinin MR spektroskopisi çekimlerinden elde edilen NAA/Cr, Cho/Cr oranları dönemler arasında istatistiksel açıdan farklılık göstermemekteydi (Tablo 2).

Şekil 1'de bir bayan hastanın lityum alırken çekilen sağ prefrontal korteks MR spektroskopisi görül-

mektedir.

Grafik 1'de hastaların sağ prefrontal korteks ve sol hipokampuslarında NAA/Cre oranları görülmektedir.

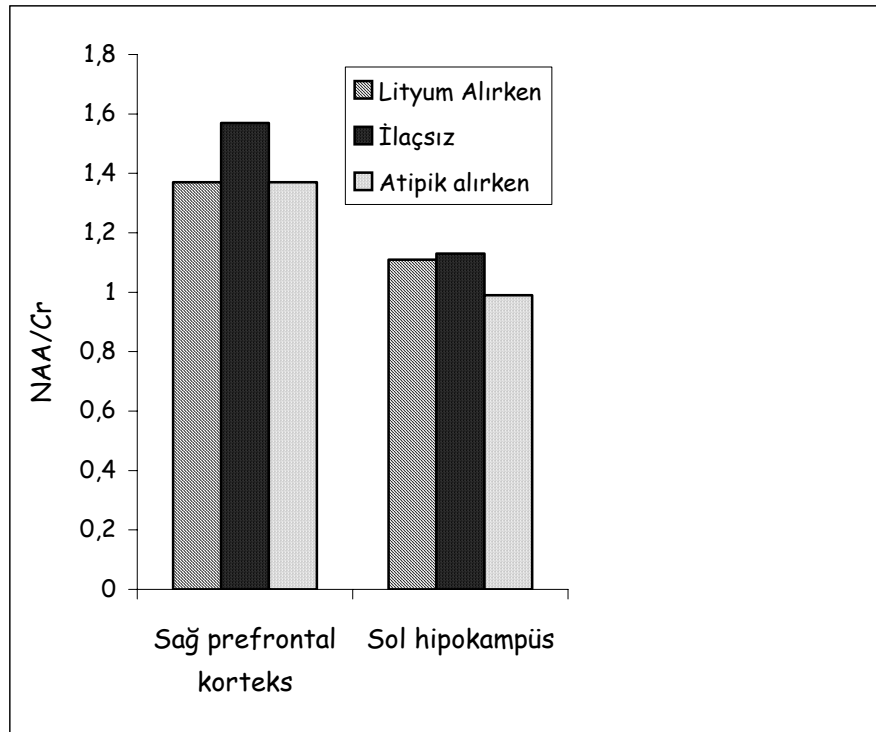
Grafik 2'de ise hastaların sağ prefrontal korteks ve sol hipokampuslarında Cho/Cre oranları görülmektedir.

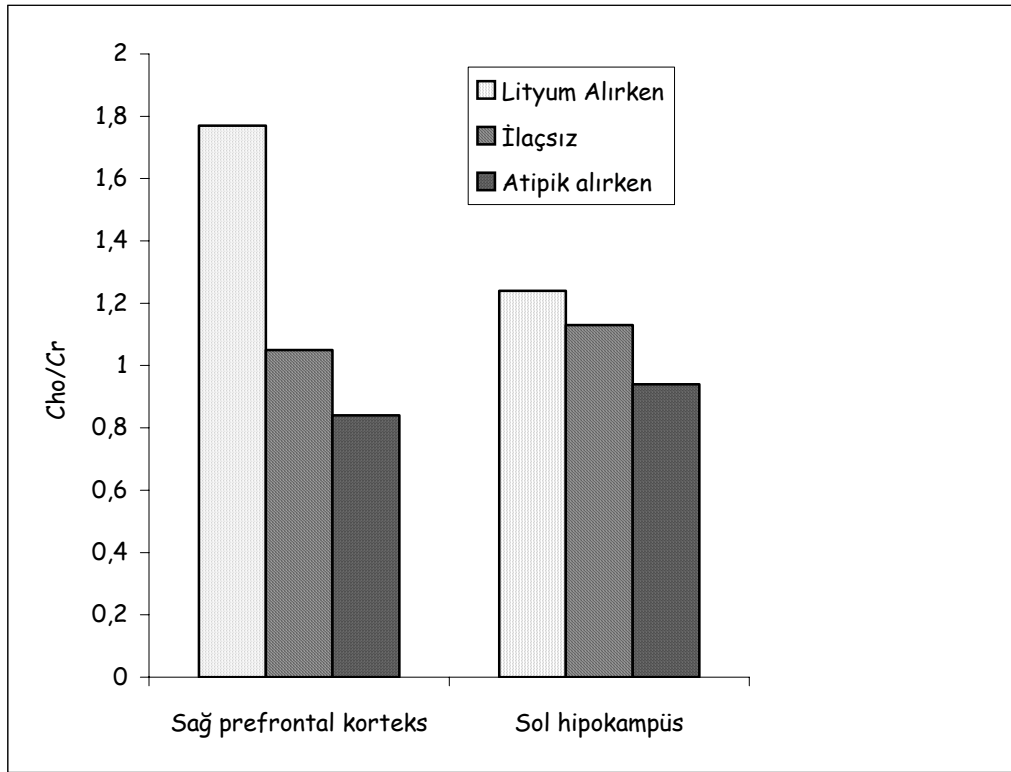


**Şekil 1.** Bir bayan hastanın lityum alırken, sağ prefrontal korteks MR spektroskopisi

**Tablo 2.** Olguların, sağ prefrontal korteks ve sol hipokampusta ölçülen NAA/Cr ve Cho/Cr oranları

	Lityum alırken		Lityum kesildikten 2 hafta sonra		Olanzapin başlandıktan 4 hafta sonra	
	NAA/Cr	Cho/Cr	NAA/Cr	Cho/Cr	NAA/Cr	Cho/Cr
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
Sağ prefrontal korteks	1.37±0.27	1.77±2.47	1.57±0.49	1.05±0.33	1.37±0.44	0.84±0.29
Sol hipokampus	1.11±0.25	1.24±0.39	1.13±0.29	1.13±0.32	0.99±0.14	0.94±0.23
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

**Grafik 1.** Sağ prefrontal korteks ve sol hipokampüste NAA/Cr oranları



**Grafik 2.** Sağ prefrontal korteks ve sol hipokampüste Cho/Cre oranları

## TARTIŞMA

Bipolar bozuklukta lityumun terapötik etkilerini açıklayan düzenekler henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Lityumun, NMDA reseptör inhibisyonu yaparak, nöronu glutamatın zararlı etkilerine karşı güçlü şekilde koruduğu ileri sürülmektedir.<sup>33-37</sup> Yapılan MR spektroskopisi çalışmaları lityumun nöroprotektif etkisinin olduğunu göstermektedir.<sup>37</sup> Moore ve arkadaşları depresif dönemdeki hastalara depresyon döneminde ve 4 haftalık terapötik dozda lityum tedavisini takiben olmak üzere 2 kez MR spektroskopisi çekerek karşılaştırmışlardır. Lityum tedavisinden sonra hastaların sağ DLPF korteks ve sol hipokampuslarında NAA düzeylerinde anlamlı artış saptamışlardır. Aynı çalışmada yaptıkları MR çalışmasında ise lityum tedavisinden 4 hafta sonra beyin gri madde volümünde belirgin artış olduğunu göstermişlerdir.<sup>38</sup>

Chen ve Chuang (1999) ratlarda, 4 hafta lityum tedavisini takiben çektikleri MR görüntülerinde,

beyin gri madde volümünde belirgin bir artış olduğunu göstermişler; yaptıkları histopatolojik incelemede ise, granül hücrelerinde artış saptamışlardır.<sup>39</sup> Bu bulgu, Moore ve arkadaşlarının bulguları ile uyumluydu.<sup>38</sup> Manji ve arkadaşları da lityum ve valproatın santral sinir sisteminde bcl-2 protein sentezini artırarak hipokampal nörojenezi hızlandırabileceğini bildirmişlerdir.<sup>40</sup> Drevets ve arkadaşları bcl-2'nin nörotrofik/nöroprotektif rolü ile ilgili subgenual prefrontal korteks volümünü inceleyen MR çalışmalarında unipolar depresif hastalarda %24, bipolar depresif hastalarda %41 oranında azalma saptamışlardır. Yaptıkları çalışmanın devamında, lityum ve valproat tedavisi gören hastalarda tedavi görmeyen hastalara göre subgenual prefrontal korteks volümünün arttığını, ancak sağlıklı kontrol grubundan önemli bir farklılık göstermediğini saptamışlardır.<sup>41</sup>

Çalışmamızda her bir hastaya lityum alırken, lityumu kestikten iki hafta sonra ve 4 hafta olanzapin aldıktan sonra olmak üzere her 3 dönem

için MR spektroskopisi çekildi. Her 3 dönemde yapılan çekimlerden elde edilen NAA/Cr, Cho/Cr oranları bakımından dönemler arası farkın istatistiksel açıdan anlamsız olduğu saptandı. Elde edilen bu sonuçlar, remisyondaki ötimik bipolar hastalarda lityum ve olanzapin kullanımının NAA ve Cho düzeylerinde belirgin bir değişiklik yapmadığını düşündürmektedir. Bu bulguların bipolar bozukluklu hastalarda NAA ve Cho düzeylerini araştırarak diğer çalışmalarda elde edilen bulgulardan farklı olması, hastaların nöron hasarına yol açacak bir ekzitotoksikite ya da transmisyon azlığı ile gelişecek bir hücre atrofisinin olmadığı remisyon döneminde çalışmaya alınması ile ilişkili olabilir. Moore ve arkadaşlarının Li kullanan, depresyonu olan bipolar affektif bozukluklu 9 hastanın anterior singulat korteksini inceledikleri MR spektroskopisi çalışmasında, hastaların depresyon oranları ile Cho/Cr-fosfokreatinin ölçümlerinin pozitif ilişki içinde olduğunu saptamışlardır.<sup>20</sup> Başka bir çalışmada ise Li tedavisi alan 7 ötimik bipolar hastanın Cho/Cr oranlarının kontrollerden farklı olmadığı bulunmuştur.<sup>19</sup> Lovestone ve arkadaşları da sağlıklı gönüllülere terapötik dozda (1200 mg/gün) 7 gün boyunca Li verdikten sonra yaptıkları MR spektroskopisi incelemesinde, deneklerin temporal loblarında Cho/Cr oranlarının kontrollerden farklı olmadığını saptamışlardır.<sup>21</sup> Bu çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde sonuçlarımız, lityumun remisyondaki bipolar hastalarda nöron koruyucu ya da nörona hasar verici bir etkisinin olmayabileceğini düşündürmektedir.

Lityum kullanılan dönem ile ilaçsız dönem arasında metabolitler bakımından fark saptanmamasının diğer bir nedeni de, 15 günlük ilaç kesim süresinin, Li kullanımıyla gerçekleşen gen ekspresyonunun geriye dönüşümü için gereken sürenin altında olması olabilir. Olanzapinle benzer sonuçların elde edilmesi, bu ilacın da metabolitler üzerinde Li benzeri bir etki gösteriyor olabileceğini akla getirmektedir.

Araştırma deseni açısından çalışmamızla benzerlikler taşıyan Moore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın bulgularında farklılık bulunmaktadır. İlaçsız dönemin sonunda ve lityum tedaviden 4 hafta sonra çekilen MR spektroskopisi sonuçları karşılaştıran araştırmacılar, lityum tedavisi sırasında NAA konsantrasyonunun arttığını saptamış-

lardır.<sup>38</sup> Ancak bu araştırmacıların çalışmasında ilaçsız dönem sonunda hastaların ortalama HDDÖ skoru 18.75 olup bu durum "majör depresyon"u işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda hastalarımızın ilaçsız dönem sonundaki ortalama HDDÖ ortalama skoru ise 4.2'dir ki, bu depresyon için eşik değerini altını işaret eder. BRMÖ ölçeği ortalama skoru ise 0.6 olup mani için eşik değerini altını gösterir. Çalışmamızda, Moore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak NAA düzeylerinde değişiklik saptanmaması, hastalarımızın tam remisyonda olmasına bağlanabilir.

Lindquist ve arkadaşları ratlara çeşitli antipsikotik ilaçları (haloperidol, klozapin, olanzapin) 1 ay verdikten sonra çektikleri beyin MR spektroskopilerinde NAA/Cr, Cho/Cr oranlarında kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır.<sup>42</sup> Bizim çalışmamızda da remisyondaki hastalara 4 hafta boyunca tedavi dozunda olanzapin verdikten sonraki MR spektroskopilerinde NAA/Cr, Cho/Cre oranlarında anlamlı bir farklılık saptanmaması bu çalışmanın sonuçları ile uyumludur.

Çalışmamız hasta sayısının az olması, 2 haftalık ilaçsız dönemin ve 4 hafta olanzapin alınan sürenin araştırılan değişkenler açısından yetersiz olması olasılığı, hastaların atak (mani ve depresyon) dönemlerine ait MR spektroskopilerinin çekilmesi ve sınırlı anatomik bölgenin ölçümünün alınması gibi kısıtlılıklar içermektedir.

## SONUÇ

Remisyonda bipolar affektif bozukluklu hastalarda lityum ve olanzapin tedavisiyle beyin NAA ve Cho düzeylerinin değişmediğini düşündürmektedir. MR spektroskopideki ilerlemeler daha doğru ve güvenilir verileri daha kısa sürede elde etmemize olanak tanıyacaktır. Bipolar affektif bozukluklu hastalarda ilaçların nöroprotektif etkilerinin değerlendirilmesinde hastaların atak döneminde ve remisyon dönemlerinde ayrı ayrı değerlendirilmesi, değerlendirme sonuçlarının kontrollerle karşılaştırılması hastalık patolojisini anlamamıza ışık tutacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Keck Jr PE, McElroy SL. Redefining mood stabilization. *J Affec Disord* 2003; 73:163-169.
2. Adams JM, Cory S. The Bcl-2-protein family: arbiters of cell survival. *Science* 1998; 281:1322-1326.
3. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium at 50: have the neuroprotective effects of this unique cation been overlooked? *Biol Psychiatry* 1999; 46:929-940.
4. Manji HK, Potter WZ, Lenox RH. Signal transduction pathways: molecular targets for lithium's action. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:531-543.
5. Bruckheimer EM, Cho SH, Sarkiss M, Hermann J, McDonnell TJ. The Bcl-2 gene family and apoptosis. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 1998; 62:75-105.
6. Jope RS. Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry* 1999; 4:117-128.
7. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dille G, Pittman SD, Meltzer HY ve ark. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1085-1098.
8. Thonen H, Barde YA. Physiology of the nerve growth factor. *Physiol Rev* 1980; 60:1284-1335.
9. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science* 1987; 237:1154-1162.
10. Greene LA, Kaplan DR. Early events in neurotrophin signalling via TRK and p75 receptors. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5:579-587.
11. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:805-881.
12. Poscual T, Gonzalez JL. A protective effect of lithium on rat behavior altered by ibotenic acid lesion of the basal forebrain cholinergic system. *Brain Res* 1995; 695:289-292.
13. Jeste DV, Lohr JB. Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. A morphometric study. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:1019-1024.
14. Fukawa K, Estus S, Fu W, Mark RJ, Mattson MP. Neuroprotective action of cycloheximide involves induction of bcl-2 and antioxidant pathways. *J Cell Biol* 1997; 136:1137-1149.
15. Kato T, Hamakawa H, Shioiri T, Murashita J, Takahashi Y, Takaha S ve ark. Choline-containing compounds detected by proton magnetic resonance spectroscopy in basal ganglia in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 1996; 21:248-254.
16. Kaplan DR, Miller FD. Signal transduction by the neurotrophin receptors. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9:213-221.
17. Hamakawa H, Kato T, Murashita J, Kato N. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the basal ganglia in patients with affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248:53-58.
18. Hamakawa H, Kato T, Shioiri T, Inubushi T, Kato N. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the bilateral frontal lobes with bipolar disorder. *Psychol Med* 1999; 29:639-644.
19. Stoll AL, Renshaw PF, Sachs GS, Guimaraes AR, Miller C, Cohen B, et al: The human brain resonance of choline-containing compound similar in patients receiving lithium treatment and controls: In vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 1992; 32:944-949.
20. Moore CM, Breeze JL, Gruber SA, Babb SM, Frederick BB, Villafue RA ve ark. Choline, myo-inositol and mood in bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of the anterior cingulate cortex. *Bipolar Disord* 2000; 2:207-216.
21. Lovestone S, Davis DR, Webster MT, Kaech S, Brion JP, Matus A ve ark. Lithium reduces tau phosphorylation: Effects in living cells and in neurons at therapeutic concentrations. *Biol Psychiatry* 1999; 45:995-1003.
22. Altınok D, Yıldız YT, Akalın A. Kitle etkisi ile seyreden bir nöro-Behçet olgusu. *Tanıs ve Girişim-Radyoloji* 2000; 6:134-136.
23. Oğul E. Beyin tümörleri. E Oğul (ed): *Klinik Nöroloji'de. Bursa, Nobel ve Güneş Tıp Kitapevleri, 2002, s.233-318.*
24. Wiederman D, Schuff N, Matson GB, Soher BJ, Du AT, Maudsley A ve ark. Short echo time multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging in human brain: metabolite distributions and reliability. *Magn Reson Med* 2001; 19:1073-1080.
25. Danielsen ER, Ross B. *Magnetik Resonance Spectroscopy Diagnosis of Neurological Diseases. Pasadena, California, Marcel Dekker, 1995.*
26. D'Mello SR, Anelli R, Calissano P. Lithium induces apoptosis in immature cerebellar granule cells but promotes survival of mature neurons. *Exp Cell Res* 1994; 211:332-338.
27. Chen DF, Schneider GE, Martinou JC, Toneyawa S. Bcl-2 promotes regeneration of severed axons in mammalian CNS. *Nature* 1997; 385:434-439.

28. Wengenack TM, Curan GL, Paduslo JF. Postischemic, systematic administration of polyamine-modified superoxide dismutase reduces hippocampal CAI neurodegeneration in rat global ischemia. *Brain Res* 1997; 754:46-54.
29. Li XM, Chlan-Fourney J, Juorio AV, Bennett VL, Shrikhande S, Keegan DL ve ark. Differential effects of olanzapine on the gene expression of superoxide dismutase and the low affinity nevre growth factor receptor. *J Neurosci Res* 1999; 56:72-75.
30. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Dördüncü baskı, Washington DC, American Psychiatric Association, 2000.
31. Kantarcı E, Erkoç Ş, Kulu D, Durmaz G, Arkonaç O. Bech-Rafaelson mani ölçeğinin güvenilirliği. 29. Ulusal Psikiyatri Kongresi Tam Metin Kitabı, Bursa, 1993, s.87.
32. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, İşcar N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3P Dergisi* 1996; 4:251-259.
33. Volante C, Rukenstein A. Lithium promotes short-term survival of PC12 cells after serum and NGF deprivation. *Lithium* 1993; 4:211-219.
34. Nonaka S, Houg CJ, Chuang DM. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1998; 95:2642-2647.
35. Alvarez G, Munoz-Montano JR, Satrustegui J, Avila J, Bogonez E, Diaz-Nido J. Lithium protects cultured neurodegeneration. *FEBS Lett* 1999; 453:260-264.
36. Chuang DM, Chen RW, Chalecka-Franaszek E, Ren M, Hashimoto R, Senatorou V ve ark. Neuroprotective models of discases. *Bipolar Disord* 2002; 4:129-136.
37. Hashimoto R, Takei N, Shimazu K, Christ L, Lu B, Chuang DM. Lithium induces brain-neurotrophic factor and activates Trk B in rodent cortical neurons: an essential step otection against glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology* 2002; 43:1173-1179.
38. Moore GJ, Bechuk JM, Hasanat K, Chen G, Seraji-Bozorgzad N, Wilds IB ve ark. Lithium increases n-asetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol Psychiatry* 2000; 48:1-8.
39. Chen RW, Chuang DM. Long term lithium treatment supresses p53 and Bax expression but increases Bcl-2 expression. A prominent role in neuroprotection against excitotoxicity. *J Biol Chem* 1999; 274: 6039-6042.
40. Manji HK, Moore Gregory J, Chen G. Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effect of mood stabilizers. Implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Soc Biol Psychiatry* 2000; 48:740-754.
41. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48:813-828.
42. Lindquist DM, Hawk RM, Karson CN, Komoroski RA. Effects of antipsychotic drugs on metabolite rations in rat brain in vivo. *Magn Reson Med* 2000; 43:355-358.