

08.00-10.00

Psikiyatrik Bozukluklarda Nükleer Tıp Görüntüleme

Ümit Özgür Akdemir

Nükleer Tıp Uzmanı

İşlevsel görüntüleme yöntemleri olarak PET ve SPECT psikiyatrik hastalıklarda beyin işlevsel değişikliklerinin araştırılmasında çeşitli olanaklar sunmaktadır. Bu yöntemler ile psikiyatrik hastalıklarda izlenen düşünsel ve davranışsal bozukluklara eşlik eden nörobiyolojik değişiklikler araştırılabilir, saptanan bulgular klinik seyir sürecinde izlenebilir ve tedavi girişimlerine verilen yanıt incelenebilir. Psikiyatri hastalarında beyin kan akımına, enerji metabolizmasına ve çeşitli moleküler hedeflere yönelik olarak bugüne kadar yapılmış olan çalışmalar işlevsel bozuklukların anlaşılmasında belirgin ölçüde katkıda bulunmuştur. Bununla birlikte klinik tanı gruplarının homojen olmaması, daha önce başvurulmuş tedavilerin etkileri, görüntüleme koşullarının standart olmaması gibi nedenlerle bu çalışmalarda bildirilen bulgularda farklılıklar da gözlenmektedir. Bu çalışmalardan elde edilen bilgiler nükleer tıp yöntemlerinin klinik psikiyatrinin bir çok alanında; tanıda, major psikiyatrik bozukluklarının biyokimyasal özelliklerine göre gruplandırılmasında, ilaç seçiminde, tedavi yanıtının izleminde, uygun ilaç dozunun ayarlanmasında ve yeni psikotropik ilaçların geliştirilmesinde yakın gelecekte daha yaygın kullanım alanı bulacak önemli bir potansiyele sahip olduğunu işaret etmektedir. Bu yazıda psikiyatrik hastalıklarda yapılmış PET ve SPECT incelemelerinde en sık karşılaşılan ve hastalıkların nörobiyolojisinin anlaşılmasında katkı sağlayan bulgular özetlenmiştir. Özellikle psikiyatrik hastalıklar açısından önem gösteren reseptörler, taşıyıcılar, enzimler gibi moleküler hedeflere yönelik bulgular vurgulanmıştır.

Depresyon

Kan Akımı, Metabolizma

Birçok çalışmada depresyonda prefrontal korteksin bölgesel beyin kan akımının ve glukoz metabolizmasının azalmış olduğu gösterilmiştir (1, 2, 3). Benzer biçimde depresyonda temporal loblar, singulat korteks, bazal

ganglia ve talamus da etkilenmektedir. Akut majör depresyonda özellikle dorsolateral prefrontal kortekste hipometabolizma mevcuttur (4). Prefrontal hipometabolizmanın farklı depresyon biçimlerinde (ilaca bağlı depresyon, sekonder depresyon) izlenen ortak bir bulgu olması ve bu bulguların başarılı bir tedavi ile genellikle kaybolduğunun gözlenmesi, tanımlanan bulguların daha çok hastalık sırasında mevcut olan duygusal ve bilişsel durumla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (4). Unipolar depresyonda sık olarak gözlenen bilişsel performans azalmasına frontomezial ve frontolateral hipometabolizmanın eşlik ettiği, dorsolateral prefrontal kortekste gözlenen hipometabolizmanın anhedoni ve psikomotor gerileme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3).

Serotonerjik Sistem

Depresyon serotonin ileti sisteminin bozukluğu ile ilişkilidir (5). Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların serotonin sistemi üzerinde etki göstermeleri ve post-mortem doku çalışmalarında prefrontal korteks ile beyin sapında serotonin taşıyıcısı yoğunluğunda azalma olması bu ilişkiyi destekleyen bulgulardır (6). Depresyondaki hastalarda ventral striatumda, amigdala ve orta-beyinde serotonin taşıyıcısı yoğunluğu azalmıştır. Bu bulgunun serotonin sonlanmalarındaki azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1). Serotonin reseptörüne yönelik olarak yapılan çalışmalarda ise 5-HT_{1A} reseptör yoğunluğunun anterior singulat kortekste, hipokampusta ve orta-beyinde azaldığı gösterilmiştir (7). Serotonin reseptörlerinde izlenen bu azalma daha önce serotonin geri alım inhibitörü kullanımından bağımsız olarak, bipolar depresyon hastalarında ve bipolar akrabası olanların unipolar depresif yakınlarında mevcuttur (8).

İlaçlarla ilgili olarak yapılan çalışmalarda serotonin geri alım inhibitörlerinin düşük dozlarda serotonin taşıyıcısını %80 oranında bloke ettiği, sonuçta daha yüksek dozlardaki etkilerinin farklı mekanizmalar aracılığı ile meydana gelmesi gerektiği belirlenmiştir (9). Bu ilaçların etki göstermeleri için 2 haftalık bir süreye gereksinim duyulmasının 5-HT_{1A} oto-reseptörlerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda 5-HT_{1A} oto-reseptörlerinin haftalar içerisinde duyarlılıklarını yitirdikleri gösterilmiştir (1).

Dopaminerjik Sistem

Dopaminerjik sistem işlevinde azalmanın depresyonda psikomotor yavaşlama ile ilişkili olduğu; sol kaudat çekirdekte F-18-dopa tutulumunun azaldığı belirlenmiştir (10). Uyku deprivasyona yanıt veren major depresif hastalarda I-123-IBZM bağlanması azaldığı, yanıt vermeyenlerde ise değişmediği gözlenmiştir (11).

Şizofreni

Kan Akımı, Metabolizma

Depresyonda olduğu gibi şizofrenide de prefrontal korteksin bölgesel beyin kan akımının ve glukoz metabolizmasının azalmış olduğu; hastalarda hafıza işlemlerine verilen akım yanıtının bozulduğu gösterilmiştir (12, 13). İşlevsel ağlarda yeni düzenlenmeler gerçekleşmekte ve hastalarla kontroller arasında aktivasyon çalışmalarında farklı beyin bölgelerinde akım değişiklikleri olmaktadır (13). Örnek olarak bir çalışmada Wisconsin Card Sorting Test uygulaması sırasında normal kontrollerde prefrontal kortekste kan akımı artışı gerçekleşirken, hastalarda bu artış parahipokampal girusta olduğu saptanmıştır (14). Şizofrenide hipofrontalite negatif belirtiler, psikomotor gerileme, anksiyete ve nöroleptik kullanımı ile ilişkilidir (4). Akut şizofreni hastalarında klinik düzelme ile hipofrontalitenin de azaldığı gösterilmiştir (15).

Dopaminerjik Sistem

Şizofrenide dopaminerjik sistemin hiperaktif olduğu kabul edilmektedir. Bunun en önemli göstergeleri antipsikotik ilaçların D2 dopamin reseptör antagonisti özelliği göstermesi ve dopamin agonistlerinin psikoza neden olabilmeleridir (4). D2 reseptörlerinin görüntülenmesi için kullanılan C-11 rakloprid ile yapılan çalışmalarda tedavi almayan semptomatik şizofreni hastalarında amfetamin ile dopamin salınımının uyarılmasının striatumda rakloprid bağlanmasında normal kontrollere oranla daha fazla azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (16). Bu bulgu dopamin sisteminin striatum düzeyinde hiperaktif olduğunu işaret etmektedir. Hastanın remisyona girmesi ile bu bulgu normalize olmaktadır (17). Şizofreni hastalarında farmakolojik olarak dopamin düzeyinin azaltılması rakloprid bağlanmasında artışa yol açmaktadır ki bu bulgu şizofrenlerde D2 reseptörlerinin dopamin ile yüksek oranda işgal edildiğini düşündürmektedir. Bu bulgu ayrıca hastaların antipsikotiklere yanıtının öngörülmesini de sağlamaktadır (18). İlaç kullanmamış ilk atağını yaşayan şizofreni hastalarında dopamin taşıyıcısı düzeylerinin normal olduğu bulunmuştur (19). Bu bulgu da şizofrenide dopaminerjik sistemde izlenen hiperaktivitenin dopaminerjik nöronların fazla olması ile açıklanamayacağını düşündürmektedir.

İlaçlarla yapılan çalışmalarda klasik antipsikotiklerin tedavi edici dozlarda D2 reseptörlerini %70-80 düzeyinde bloke ettikleri gösterilmiştir (20). Bu oran %80'in üzerinde olduğunda ise ekstrapiramidal yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Atipik antipsikotiklerin tedavi edici dozlarda D2 reseptörlerini %70'ten daha az oranlarda bloke etmeleri bu ilaçların daha az ekstrapiramidal yan etki göstermelerini açıklamaktadır (1).

Serotonerjik Sistem

Sanrıya neden olan maddelerin serotonerjik aktivite göstermeleri nedeniyle şizofrenide serotonerjik sistemde bozukluk olabileceği düşünülmüştür. Yapılan görüntüleme çalışmalarında 5-HT_{2A} reseptör yoğunluğunda belirgin bozukluk saptanmamıştır (21). Bununla birlikte bir başka çalışmada temporal kortekste 5-HT_{1A} reseptör bağlanma kapasitesinde artış olduğu gösterilmiştir (22).

Anksiyete Bozuklukları

Normal kişilerde korkunun ve anksiyetenin amigdala, insula, anterior singulat ve orbitofrontal kortekste aktivasyona yol açtığı bilinmektedir (4). Yaygın anksiyete bozukluğunda bazal gangliada metabolik hızın azaldığı; oksipital ve sağ posterior temporal loblar ile sağ presantral frontal girusta ise göreceli olarak arttığı gözlenmiştir (23). Obsesif-kompulsif bozuklukta ise kaudat çekirdek ile orbitofrontal kortekste glukoz metabolizmasında artış olduğu gösterilmiştir (24). Orbitofrontal korteks aktivitesi tedavi yanıtı yönünden öngörü değeri taşımaktadır. Tedaviye alınan klinik yanıtı paralel olarak artmış metabolik aktivite normale dönmektedir (25). Obsesif-kompulsif bozuklukta orbitofrontal korteks, neostriatum, globus pallidus ve talamusta izlenen kan akımı artışının kompulsif hareket yapma isteği; hipokampus ve posterior singulat kortekste izlenen kan akımı artışının ise anksiyete ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26). Obsesif uyarılmanın orbitofrontal bölgede kan akımı artışına neden olduğu gösterilmiştir (27). Bu bulgu madde bağımlısı hastaların kompulsif madde arama davranışları sırasında da meydana gelmektedir (28).

Madde Bağımlılığı

Bağımlılık yaratan birçok maddenin beyinde özgül reseptörlere bağlanıyor olması nükleer tıbbi bu hastalıkların değerlendirilmesinde önemli bir tetkik yöntemi kılar. Özellikle temel ödüllendirme sistemi olan dopaminerjik

sistem ve opiyat sistemi bu açıdan önem taşımaktadır (4,28). D2 dopamin reseptörü A1 aleli taşıyıcılarında alkol ve madde madde bağımlılığı riskinin arttığı bilinmektedir. Bu kişilerde D2 reseptör bağlanmasının da azaldığı gösterilmiştir (29). Madde bağımlılığı yönünden diğer bir önemli bölge de inhibitor kontrol açısından önemli olan orbitofrontal kortekstir. Bu bölge madde kullanımı ile hasar görebilmektedir (30).

Kokain bir dopamin taşıyıcısı inhibitörüdür. Kokain kullananlarda serebral kan akımında yaygın azalma mevcuttur. Kronik kullanımda ise prefrontal kortekste kan akımı azalır (31). Kokain bağımlısı hastaların kompulsif madde arama davranışları sırasında prefrontal ve orbitofrontal kortekslerde kan akımı artışı meydana gelmektedir (28). Kokain bağımlılığının tedavisinde uzun etkili bir dopamin taşıyıcısı inhibitörü olan metilfenidat kullanılmaktadır. Terapötik dozlarda metilfenidat dopamin taşıyıcılarını %50 oranında bloke etmektedir (32). Amfetamin ve türevleri de yüksek dozlarda striatal dopamin yoğunluğunda azalmaya neden olmaktadır (33). Maymunlarda tekrarlayan metamfetamin dozları D2 reseptör yoğunluğunda uzun süreli azalmaya neden olmuştur (34). Bu bulgular uyarıcı madde bağımlılarında gözlenen hareket bozukluklarının, anhedoninin, anksiyetenin ve depresyonun nörokimyasal karşılığı olabilir. Metamfetamin bağımlılarında D2 reseptör düzeyleri ile orbitofrontal korteks metabolizmasının ilişkili olduğu gösterilmiştir (35).

Sonuç

PET ve SPECT ile motor, duyuşsal ve bilişsel işlevlere paralel biçimde değişiklikler gösteren beyin kan akımının ve metabolizmasının haritalandırılmasının yanı sıra; agonist ve antagonist etkisine maruz kalan ya da kalmayan özgül moleküler yapılar (reseptörler, taşıyıcılar, enzimler) niceliksel olarak incelenebilmektedir. Bu nedenle ağırlıklı olarak şizofreni, duygudurum bozuklukları ve madde bağımlılığı olmak üzere, psikiyatride hastalıkların fizyopatolojinin aydınlatılmasına ve ilaç etkilerinin değerlendirilmesine yönelik çok sayıda işlevsel görüntüleme çalışması yapılmıştır ve yapılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Parsey RV, Mann JJ. Applications of positron emission tomography in psychiatry. *Semin Nucl Med.* 2003 Apr; 33 (2): 129-35.
2. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K ve ark. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 1997; 385 (6617): 634-636.
3. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG ve ark. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med.* 1993 Aug; 23 (3): 579-90.
4. Herholz K, Herscovitch P, Heiss WD. *NeuroPET Positron Emission Tomography in Neuroscience and Clinical Neurology.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg Germany. 2004: 123-142.
5. Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatr* 1998; 44: 151-162.
6. Mann JJ, Huang YY, Underwood MD ve ark. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal-cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 729-838.
7. Drevets WC, Frank E, Price JC ve ark. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatr* 1999; 46:1375-1387.
8. Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ ve ark. Brain serotonin 1A receptor binding measured by positron emission tomography with [11C]WAY-100635. Effects of depression and antidepressant treatment. *Arch General Psychiatr* 2000; 57: 174-180.
9. Meyer JH, Wilson AA, Ginovart N ve ark. Occupancy of serotonin transporters by paroxetine and citalopram during treatment of depression: A [(11)C]DASB PET imaging study. *Am J Psychiatr* 2001; 158: 1843-1849.
10. Martinot M, Bragulat V, Artiges E ve ark. Decreased presynaptic dopamine function in the left caudate of depressed patients with affective flattening and psychomotor retardation. *Am J Psychiatry.* 2001 Feb; 158 (2): 314-6.
11. Ebert D, Feistel H, Kaschka W ve ark. Single photon emission computerized tomography assessment of cerebral dopamine D2 receptor blockade in depression before and after sleep deprivation-preliminary results. *Biol Psychiatry.* 1994 Jun 1; 35 (11): 880-5.
12. Berman KF, Doran AR, Pickar D ve ark. Is the mechanism of prefrontal hypofunction in depression the same as in schizophrenia? Regional cerebral blood flow during cognitive activation. *Br J Psychiatr* 1993; 162: 183-192.
13. Ragland JD, Gur RC, Raz J ve ark. Effect of schizophrenia on frontotemporal activity during word encoding and recognition: a PET cerebral blood flow study. *Am J Psychiatry.* 2001 Jul; 158 (7): 1114-25.
14. Ragland JD, Gur RC, Glahn DC ve ark. Frontotemporal cerebral blood flow change during executive and declarative memory tasks in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Neuropsychology.* 1998 Jul; 12 (3): 399-413.
15. Spence SA, Hirsch SR, Brooks DJ ve ark. Prefrontal cortex activity in people with schizophrenia and control subjects. Evidence from positron emission tomography for remission of 'hypofrontality' with recovery from acute schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1998 Apr; 172: 316-23.
16. Breier A, Su TP, Saunders R ve ark. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: Evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2569-2574.
17. Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R ve ark. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry.* 1999 Jul 1; 46 (1): 56-72.
18. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D ve ark. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Jul 5; 97 (14): 8104-9.
19. Laakso A, Vilkmann H, Alakare B ve ark. Striatal dopamine transporter binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia studied with positron emission tomography. *Am J Psychiatry.* 2000 Feb; 157 (2): 269-71.
20. Nordström A-L, Farde L, Wiesel F-A ve ark. Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: A double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatr* 1993; 33: 227-235.
21. Verhoeff NP, Meyer JH, Keckovic A ve ark. A voxel-by-voxel analysis of [18F]setoperone PET data shows no substantial serotonin 5-HT(2A) receptor changes in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2000 Oct 30; 99 (3): 123-35.
22. Tauscher J, Kapur S, Verhoeff NP ve ark. Brain serotonin 5-HT(1A) receptor binding in schizophrenia measured by positron emission tomography and [11C]WAY-100635. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 Jun; 59 (6): 514-20.
23. Wu JC, Buchsbaum MS, Hershey TG ve ark. PET in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry.* 1991 Jun 15; 29 (12): 1181-99.
24. Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2004 Nov 15; 132 (1): 69-79.
25. Baxter LR, Jr., Schwartz JM, Bergman KS ve ark. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatr* 1992; 49: 681-689.
26. McGuire PK, Bench CJ, Frith CD ve ark. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry.* 1994 Apr; 164 (4): 459-68.
27. Cottraux J, Gerard D, Cinotti L ve ark. A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. *Psychiatry Res.* 1996 Mar 29; 60 (2-3): 101-12.
28. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry.* 2002 Oct; 159 (10): 1642-52.
29. Young RM, Lawford BR, Nutting A ve ark. Advances in molecular genetics and the prevention and treatment of substance misuse: Implications of association studies of the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene. *Addict Behav.* 2004 Sep; 29 (7): 1275-94.
30. Goldstein RZ, Volkow ND, Chang L ve ark. The orbitofrontal cortex in methamphetamine addiction: involvement in fear. *Neuroreport.* 2002 Dec 3; 13 (17): 2253-7.
31. Volkow ND, Mullani N, Gould KL ve ark. Cerebral blood flow in chronic cocaine users: a study with positron emission tomography. *Br J Psychiatry.* 1988 May; 152: 641-8.
32. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ ve ark. Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans: results from imaging studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002 Dec; 12 (6): 557-66.
33. Melega WP, Raleigh MJ, Stout DB ve ark. Recovery of striatal dopamine function after acute amphetamine -and methamphetamine- induced

-
- neurotoxicity in the vervet monkey. *Brain Res.* 1997 Aug 22; 766 (1-2): 113-20.
34. Ginovart N, Farde L, Halldin C ve ark. Changes in striatal D2-receptor density following chronic treatment with amphetamine as assessed with PET in nonhuman primates. *Synapse.* 1999 Feb; 31 (2): 154-62.
 35. Volkow ND, Chang L, Wang GJ ve ark. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry.* 2001 Dec; 158 (12): 2015-21.