

# Yeme Bozukluklarında Beyin Görüntüleme Yöntemleri

Esra Güney<sup>1</sup>, Aslı Çepik Kuruoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Doç.Dr., Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

## ÖZET

Yeme bozuklukları sıklıkla ergenlik ve genç erişkinlik döneminde ortaya çıkar ve anlamlı mortalite ve morbiditeyle bağlantılıdır. Beyin görüntüleme tekniklerinde son yıllarda görülen gelişmeler yeme bozuklukları alanına da yansımıştır. Yapılan çalışmaların sayısı diğer psikiyatrik bozukluklara göre daha az olduğu halde, sonuçlar yeme bozukluklarında etyopatogenезin daha iyi anlaşılmasına yönelik olarak, olası beyin bölgelerinin saptanması yolunda önemli adımlar atılmasını sağlamaktadır. Anoreksiya nervozada yapılan birçok çalışma hastalık sırasında, iyileşmeyle kısmen düzelen beyaz ve gri cevher hacminde azalma ve beyin omirilik sıvısı (BOS) hacminde artış olduğunu göstermiştir. Benzer örüntüler manyetik rezonans spektroskopisi yöntemi ile desteklenmiştir. İşlevsel görüntüleme çalışmaları serotonin reseptör bağlanması, bölgesel serebral kan akımı veya serebral glukoz metabolizması ile ilgili işlevsel bilgi sağlamak için kullanılmıştır. Bu çalışmalarda AN ile singulat, frontal, temporal ve pariyetal korteksin ilişkisi gösterilmiştir. Bu bozuklukların iyileşme sonrası kısmen kalıcı olduğunu destekleyen bazı veriler, bu kişisel özelliklerin yeme bozukluklarının gelişimine yatkınlık oluşturma olasılığını ortaya çıkarmaktadır. Bulimiya nervosa ve tıknircasına yeme bozukluğunda yapılan daha az sayıda çalışmada benzer beyin bölgelerinde bozukluk olabileceği gösterilmiştir. Bu makalede yeme bozukluklarının etiyolojisine yönelik yapılan araştırmalarda, geliştirilen son tekniklerle giderek önemli yer tutmaya başlayan beyin görüntüleme yöntemlerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Yeme bozuklukları, BT, fMRI, SPECT, PET.

(*Klinik Psikiyatri 2007;10:93-101*)

## SUMMARY

### Neuroimaging Techniques in Eating Disorders

Eating disorders that are commonly encountered during puberty or early adulthood period, are associated with significant mortality and morbidity. Recent advances in the neuroimaging techniques made an impact on this area. Although research has been limited compared to other psychiatric disorders, results seem promising in paving the way to better understand the etiopathogenesis, by way of identifying the responsible brain regions. Many studies conducted in anorexia nervosa (AN) demonstrated loss of gray and white matter, which partially recovers during recovery, as well as an increase in the cerebrospinal fluid volume. These findings were supported by similar outcomes from magnetic resonance spectroscopic investigations. Functional imaging methods have been utilized to obtain insight to the serotonin receptor binding, regional cerebral blood flow or glucose consumption. In these studies the association of AN with affected cingulate, frontal, temporal and parietal cortices has been demonstrated. Data supporting partially ongoing malfunction after recovery, suggest the possibility that constitutional features may render the individual liable to the development of an eating disorder. A small number of studies performed on bulimia nervosa and binge eating disorder showed dysfunction in similar brain regions. In this paper, we aim to review the newly developed neuroimaging methods that have gained importance in the field of research conducted on the etiology of eating disorders.

**Key Words:** Eating disorders, CT, fMRI, SPECT, PET.

## GİRİŞ

Yeme bozuklukları, yüksek morbidite ve mortalite oranları ile seyreden ve yaşamı tehdit eden kronik hastalıklardır. DSM-IV'de yeme bozuklukları anoreksiya nervoza (AN), bulimiya nervoza (BN) ve başka türlü adlandırılmayan yeme bozuklukları (BTA-YB) şeklinde sınıflandırılmaktadır. Toplumda görülme sıklıkları yaklaşık %1-3'dür (Yüksel 2006). Yakın dönemlere kadar yeme bozukluklarının modern toplumların zayıf görünüm ve beden egzersizlerine verdiği önem gibi sosyolojik etkenler veya ergenlik döneminin daha bağımsız olma beklentisine karşı bir tepki ve bedenlerinin anne babanın kontrolü altında olduğu duygusu nedeniyle kendilerini tahrip yoluyla özel bir kişilik olarak değer kazanabilmek için gösterilen bir çaba şeklindeki psikolojik etkenler sonucunda ortaya çıktığı düşünülmüştür (Cankat 1997). Bu güne kadar etiolojide ön planda olan sosyokültürel kuramlar, beden görünümü ile ilgili standartlara tüm kadınlar maruz kaldığı halde neden hepsinde yeme bozukluğu görülmediğini açıklayamamaktadır. Bunun üzerine araştırmalar etiolojide psikolojik ve sosyolojik etkenler yanında yapısal yatkınlığı destekleyen biyolojik etkenler üzerine yoğunlaşmıştır. Son 20 yılda yapısal görüntüleme yöntemleriyle birlikte işlevsel beyin görüntüleme tekniklerinde de kaydedilen önemli ilerlemeler, yeme bozukluklarının biyolojik temellerinin anlaşılmasında önemli katkılar sağlamaktadır.

### Yapısal Görüntüleme Çalışmaları

#### Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Yapısal anormallikler hakkında bilgi sağlayan BT ve MR görüntüleme çalışmalarından düşük kilolu AN hastalarının sulkus ve ventriküllerinde genişleme ve beyin hacminde azalma olduğu bilinmektedir. Katzman, AN'li kadınlarda hastalık sırasında gri ve beyaz cevher hacminde azalma yanında BOS hacminde artış bulmuştur. Bu sonuçtan farklı olarak Husain ve ark., MR ile yaptıkları bir çalışmada orta beyin ve talamusta azalmayla birlikte gri cevherde değişiklik olmadığını göstermiştir. Beyin hacmindeki değişiklikler kilo alımı sonrasında normale doğru gerilerken tamamen normale dönüp dönmediği net değildir (Frank ve

ark. 2004). Bir yıldan daha uzun süredir tıkmırcasına yeme, boşaltma veya kısıtlayıcı davranışı olmayan ve tedavi almayan hastalarda yaptığı bir MRG çalışmasında Wagner, uzun dönemli iyileşme sonrasında yapısal beyin anormalliklerinin geriye döndüğünü, BOS hacmi yanında total veya bölgesel gri ve beyaz cevher hacimlerinin kontrol guruplarından farklı olmadığını bulmuştur (Wagner ve ark. 2006).

MR aynı zamanda yeme bozukluğu olan hastalarda hipofiz bezinin ayrıntılı incelenmesine de olanak vermiştir. Doraiswamy, AN ve BN'li hastalarda hipofiz alanında anlamlı bir küçülme bildirmiştir. Bu hipofiz boyutundaki küçülmenin, beslenme ve endokrin işlev bozukluğuna ikincil olarak geliştiği düşünülmüştür (Ellison ve Foong 1998).

Beyin hacmindeki değişikliklerin nedeni bilinmemekle birlikte, dehidratasyon ya da malnütrisyonla ikincil gelişen nöronal hasarın bu değişikliklere yol açabileceği ileri sürülmektedir (Ellison ve Foong 1998). Ayrıca kortizolün de beyindeki bu değişikliklere olası katkısından söz edilmektedir. Katzman, üriner serbest kortizolün BOS hacmi ile pozitif fakat gri cevher hacmiyle negatif ilişki gösterdiğini bulmuştur. AN'de görülen BOS kortizol artışının, bu hastalardaki azalmış beyin hacminde rol oynaması olasıdır (Frank ve ark. 2004).

Yapısal anormallikler ve klinik değişkenler arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma vardır. Lankenau, kilo kaybı hızının AN'da ventrikül/beyin oranı ile, Hoffman ise kronik istemli kusmanın AN ve BN hastalarındaki ventriküler genişleme ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Diğer çalışmalarda yapısal anormalliklerin uzamış açlık ve malnütrisyonla ilişkili olduğu belirtilmiştir ancak bu beyin hacmindeki değişikliklerin bilişsel durum ve duygudurum değişikliklerine etkisi net değildir. Akut evredeki hastaların dikkat ve bellek sorunları gösterdikleri ve ayrıca problem çözmede eksiklikleri olduğuna ilişkin kanıtlar vardır (Ellison ve Foong 1998). Kingston yapısal görüntüleme yöntemlerini, anksiyete, depresyon, dikkat ve belleği içeren psikolojik değerlendirmelerle birleştirmiş ancak anlamlı bir ilişki bulmamıştır (Kingston ve ark. 1996). Connan, düşük kilolu AN'li hastalarda hipokampus hacminin küçüldüğü ve bu küçülmenin hipokampus-bağımlı bilişsel işlevlerde bozulmayla ilişkili olduğu hipotezini ileri sürerek

yaptığı MRI çalışmasında, AN'da hipokampal hacimde bilateral azalma (%8.2 sağ, %7.5 sol) saptamıştır. Fakat hipokampus hacmindeki bu değişiklikler, AN'nın klinik özellikleri ve hipokampus-bağımlı bilişsel işlevlerde bozulma ile ilişkili bulunmamıştır (Connan ve ark. 2006).

Özet olarak bu yapısal görüntüleme çalışmaları, hastalık sırasında gri ve olasılıkla beyaz cevherde kayıp olduğunu ve bunun en azından kısmen kilo alımıyla düzeldiğini göstermektedir (Frank ve ark. 2004).

### İşlevsel Çalışmalar

#### MR spektroskopisi (MRS) çalışmaları:

Parankim değişikliklerini daha iyi görüntülemek için çeşitli MRG teknikleri geliştirilmektedir. Dokuda meydana gelen kimyasal değişimlerin belirlenmesi yoluyla dokunun metabolik özelliklerini gösteren MRS tekniği, aktif nörodejeneratif süreci olan hastaları ayırt edebilmede kullanılmaktadır. Yani, MRG beynin anatomik görüntüsünü sağlarken, MRS altta yatan dinamik fizyoloji ile ilişkili işlevsel görüntüyü verir. Proton MRS ile, N-asetil grupları, kolin-taşıyan fosfolipidler, kreatinin (kr) ve fosfokreatinin, lipid ve laktat düzeyleri ölçülebilir. N-asetil aspartat (NAA), nöronal bütünlüğün bir belirleyicisi olup, düşük NAA/kr oranı nöron kaybı ya da hasarı ile ilişkilidir. Kolin, hücre membran bütünlüğünü yansıtır ve artmış kolin düzeyi ya da kolin/kr oranı artmış hücre yıkımı, myelin yıkımı, gliosis ya da inflamasyonu gösterir. Kreatinin ise beyinde hücresel enerji metabolizmasının görece sabit bir elemanı olup, bazen bir standart olarak kullanılır (Kuruoğlu 2005).

Juvenil AN hastalarında yapılan MRS çalışmalarında beyaz cevherde total kreatinine oranla daha yüksek kolin, koline oranla daha düşük NAA oranları bulunmuştur. Bu değişiklikler iyileşmeyle geriye dönebilecek hücre membran döngüsündeki değişikliklerle açıklanmıştır (Frank ve ark. 2004). Rzanny ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada beyin fosfolipidlerindeki azalmanın AN'de beden kitle indeksindeki (BKİ) azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. BKİ'deki azalma beyin fosfolipidlerinde niteliksel değişikliklere yol açmakta ve bu

da hareketli fosfolipid fraksiyonunda azalmayla sonuçlanmaktadır (Rzanny ve ark. 2003). Sonraki çalışmalar BKİ'nin aynı zamanda frontal korteks miyoinozitol düzeyiyle de ilişkili olduğunu göstermiştir. Frontal korteks miyoinozitolü, 5-HT ikincil ulak nörotransmisyon sisteminin bir parçasıdır ve frontal korteks miyoinozitol düzeylerindeki azalma, AN'da azalmış 5-HT aktivitesiyle tutarlıdır (Frank ve ark. 2004).

AN'li hastalarda bilişsel işlevlerdeki bozulmayla serebral metabolitlerin ilişkisini inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. Yapılan bir MRS çalışmasında AN'li hastaların sözel öğrenme ile dikkate dayalı ve yürütücü görevlerde zayıf performans gösterdiği gözlenmiştir. Bölünmüş dikkat görevindeki (divided attention task) performans dorsolateral prefrontal korteksteki NAA ve keratin/fosfokreatin ile ilişkilirken, yürütücü işlevler ve depresif belirtiler, anterior singulat korteksteki glutamat/glutamin ile ilişkili bulunmuştur. AN'li hastalardaki bilişsel değişikliklerle ilgili yürütülen yapısal görüntüleme çalışmalarında anlamlı bir ilişki gösterilemezken MRS, bu hastalarda prefrontal korteksteki serebral metabolizma ile bağlantılı olan bilişsel bozulma için kanıt sağlamıştır (Ohrmann ve ark. 2004).

Genç adolesan hastalarla yapılan az sayıda çalışma vardır. Castro-Fornieles ve ark. tarafından, 11-17 yaşlarında 12 AN'li hastada yapılan bir MRS çalışmasında, frontal gri cevherde NAA, glutamat/glutamin ve myoinositol düzeylerinin düşük olduğu ve özellikle NAA'nın bazı beslenme ile ilgili değişkenler ve bilişsel parametrelerle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu değişikliklerin genç hastalarda tersinir olabileceği vurgulanmıştır (Castro-Fornieles ve ark. 2006).

#### İstirahat sırasında PET ve SPECT çalışmaları:

SPECT yöntemi bölgesel serebral kan akımına ilişkin bilgi sağlar ve bölgesel serebral glukoz metabolizmasıyla ilişkili olarak beynin kan akışı haritasını sunar. Bölgesel kan akımındaki bir azalma hipometabolizmayı ve dolayısıyla beyin işlevlerindeki bir hasarı yansıtır (Lask ve ark. 2005).

İstirahat sırasındaki çalışmalar, yüksek kalorili yiyecek göstermek ya da yemelerini istemek gibi herhangi bir uyaran olmaksızın, sırtüstü yatar

pozisyonda yürütülmektedir. Bu sırada konuşma, okuma ya da herhangi bir aktivite istenmemektedir (Bartenstein ve ark. 2002). AN'de 'istirahat' beyin aktivitesinin değerlendirildiği birçok çalışmada hastalık sırasında temporal, pariyetal ve singulat korteks değişiklikleri olduğu gösterilmiştir. AN'li iki hastada SPECT ile frontal, temporal ve pariyetal bölgelerde, remisyonun 3 ay sonra normale dönen olan bilateral hipoperfüzyon saptanmıştır (Kuruoğlu ve ark 1998). Takano ve ark., medial prefrontal korteks ve anterior singulat kortekte (ASK) hipoperfüzyon ve talamus ve amigdalo-hipokampal komplekste hiperperfüzyon saptamışlardır (Frank ve ark. 2004). Rastam ve ark. tarafından erken başlangıçlı AN'li hastalarda yapılan çalışmada uzun dönemli tekrar beslenme sonrasında bile, temporopariyetal ve orbitofrontal bölgelerde serebral hipoperfüzyon olduğu ve bölgesel serebral kan akımının beden kitle indeksi (BKİ) ile bağlantılı olmadığı gösterilmiştir (Rastam ve ark. 2001). Farklı bir SPECT çalışmasında, kısıtlayıcı tip AN'li olgularda tedaviden önce, ASK'de içeren bilateral anterior loblarda, sağ pariyetal lobda, insula ve oksipital loblarda bölgesel serebral kan akımında azalma olduğu gösterilmiştir. Rastam ve ark.'nın sonuçlarının aksine bu çalışmada kilo alımı ve yeme davranışında anlamlı düzelmeye birlikte sağ pariyetal lobda bölgesel kan akımında artış ve bazal gangliyon ve serebellumda bölgesel kan akımında azalma olduğu ancak ASK alanındaki hipoperfüzyonun kalıcı olduğu gösterilmiştir. BKİ ve oksipital lobdaki bölgesel kan akımı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular bazı beyin bölgelerinde serebral kan akımının kilo alımı ile ilişkili olduğunu, fakat ASK'deki düşük bölgesel kan akımının tedaviden etkilenmediğini göstermektedir. ASK'nın yüksek beyin işlevlerinin kontrolünde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir ve bu alandaki bozukluğun AN'li hastalarda anormal yeme davranışının ortaya çıkması ve sürdürülmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Kojima ve ark. 2005).

SPECT çalışmalarında elde edilen sonuçlarla da uyumlu olarak Delvenne ve ark. tarafından yapılan bir PET çalışmasında, AN'li kişilerde kontrollerle karşılaştırıldığında kilo almından sonra normale dönen frontal ve pariyetal hipometabolizma saptamışlardır. İstirahat sırasındaki bulgular birlikte

değerlendirildiğinde hastalık esnasında temporal, pariyetal ve singulat korteks değişikliklerinin olduğu ve daha az sayıdaki çalışmada bu alanlardaki değişikliklerin kalıcı olduğu gözlenmektedir. Mesial temporal korteksin emosyonel işleme ile ilişkili olduğu ve AN'de artmış anksiyetenin amigdala işlev değişiklikleriyle ilişkili olabileceği göz önünde tutulursa bu bulgular önemlidir (Frank ve ark. 2004).

AN'de gözlenen bu global ya da bölgesel değişikliklerin uzamış açlıkla ilişkili nörofizyolojik değişikliklere bağlı veya anksiyete ve depresyon belirtileri ile ilişkili olabileceği de düşünülmüştür. Nitekim AN hastalarındaki anksiyete düzeyleri kontrollere göre yüksektir ve artan anksiyeteye beyin kan akımında azalma olduğunu gösteren işlevsel çalışmalar vardır. Panik bozukluklu hastalarda sol inferiyor pariyetal bölgede azalmış metabolizma tanımlanmıştır. Bu görüşten farklı olarak Delvenne, pariyetal hipometabolizmanın AN'de birincil serebral işlev bozukluğunu temsil edebileceğini belirtmiştir. Anoreksik hastaların pariyetal lobla ilişkili olduğu düşünülen bazı matematiksel görevlerde zorluk yaşadığı bulunmuştur. Bu bölge aynı zamanda beden imgesi algılamasıyla ilişkilidir (Ellison ve Foong 1998).

Erken başlangıçlı AN'da işlevsel beyin görüntüleme çalışmaları limbik sistem işlev bozukluğuna ilişkin kanıtlar sağlar. Temporal bölge kan akımında tek taraflı azalma ile görsel-uzamsal yeteneklerde bozulma, görsel hafızada bozulma ve bilgi işlem hızında artış arasında anlamlı bir ilişkinin ortaya çıkarılması bu olasılığı desteklemektedir (Lask ve ark. 2005). Goethals ve ark. SPECT kullanarak AN ve BN'de zayıflık için aşırı çaba, doymama, beden memnuniyetsizliği, mükemmeliyetçilik, verimsizlik, kişiler arası güvensizlik, olgunlaşma korkusu gibi yeme bozukluğu belirtileriyle beyin perfüzyonu ilişkisini araştırmışlardır. Beden memnuniyetsizliği ve verimsizlik skorları ile prefrontal ve pariyetal korteks perfüzyonu arasında pozitif ilişki gözlenirken, diğer yeme bozukluğu belirtileri ve beyin perfüzyonu arasında ilişki gösterilememiştir (Goethals ve ark. 2006).

AN'li bir hayvan modelinde kronik besin kısıtlamasının etkilerini değerlendiren mikroPET çalışmasında besin kısıtlaması yapılan farelerde 2-deoksi-2 (18F) fluoro-D-glukoz (18FDG) tutulumunun

serebellumda artmış, hipokampus ve striatumda anlamlı olarak azalmış olduğu, talamusta ise azalma eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular serebral glukoz hipometabolizmasının bildirildiği klinik popülasyondaki önceki verilerle uyumludur (Barbarich-marsteller ve ark. 2005).

BN'de de benzer şekilde istirahat durumunda bölgesel glukoz metabolizması özellikle pariyetal kortekste belirgin olarak azalmıştır. Depresyonla yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada BN hastalarında sağ frontal aktivasyonda azalma bulunurken depresyonda ise bazal ganglion aktivitesinde azalma olması, BN ve depresyon için farklı patofizyolojiyi desteklemektedir. Hastalık sırasında gözlenen bölgesel glukoz metabolizması ve kan akımı değişiklikleri iyileşme ile gerilemektedir (Frank ve ark. 2004).

#### **PET, SPECT ve fMRI: Görevle etkinleştirme çalışmaları**

AN patofizyolojisi için özgül olabilecek beyin aktivasyon alanlarını araştırmak amacıyla işlevsel görüntüleme yöntemleri çeşitli görevlerle birlikte yürütülmüştür. PET ve SPECT ile yapılan birçok görevle etkinleştirme çalışmasında AN için farklı bulgular elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda, anoreksik hasta ve kontroller arasında işlevsel farklılıklar bulunmazken, diğerlerinde kortikal ve subkortikal değişiklikler saptanmıştır. Bölgesel özgüllük net olmasa da, anoreksik hastalarda yiyecek uyarını, beyin kan akımı artışının güçlü bir nedenidir (Ellison ve Foong 1998).

SPECT kullanarak yapılan bir çalışmada, kremalı kek yemekle AN'de frontal, oksipital, pariyetal ve temporal bölgelerde hiperperfüzyon gösterilmiştir (Nozoe ve ark. 1995). Yine benzer bir PET çalışmasında, yüksek kalorili yiyeceklerin AN'de anksiyeteyi provoke ettiği ve daha büyük temporo-okspital aktivasyona neden olduğu bulunmuştur (Frank ve ark. 2004).

fMRI kullanılarak yapılan bir çalışmada, görsel yüksek kalori sunumunun AN'de sol mesial temporal yanında sol insular ve bilateral anterior singulat korteks aktivitesiyle birlikte yüksek düzeyde anksiyete ortaya çıkardığı bulunmuştur. Bu sonuçlar, amigdala aktivasyonunun anksiyete provakasyonu ile ilişkili olduğunu ve deneyimlerin

emosyonel değerinin amigdalada saklandığını gösteren önceki çalışmalarla uyumludur (Frank ve ark. 2004).

Çeşitli çalışmalarda saptanan artmış ASK ve medial prefrontal korteks aktivitesi, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta ve iyileşmiş AN'li kişilere özgü bir belirleyici olabilir. Bunlar yönetici işlev, karar verme, hata denetimi ve ödül beklentisi ile ilgili alanlardır (Frank ve ark. 2004).

Beden algı bozukluğu AN'nın ayrılmaz bir parçasıdır. fMRI kullanılarak yapılan bir çalışmada, bilgisayarlı video tekniği kullanılarak çarpıtılmış kendi beden görüntüleri ile yüzleştirilen AN'li 3 hasta ile 3 kontrol grubu karşılaştırılmıştır. AN'li hastaların beyin sapı, sağ amigdala ve fusiform giruslarında aktivasyonun daha yüksek olduğu bulunmuştur ve bu bulgular vücut deneyimi ile bağlantılı anksiyetenin amigdala aktivitesiyle ilişkisini göstermektedir (Seeger ve ark. 2002). Yani bu ön çalışmaya göre, anoreksiya nervozada beden algısıyla ilişkili anksiyetenin amigdala aktivitesiyle bağlantısı olduğu halde, kontrol kadın grubuyla yapılan bir başka çalışmada, bedenle ilgili hoş olmayan kelimelerle bağlantılı olarak sol amigdala aktivasyonu yanında kontralateral parahipokampal aktivasyon bulunmuştur (Frank ve ark. 2004). Sonuç olarak bu bulgular anoreksiya nervozaya özgün görünmemektedir ve gerek kontrol gerekse AN'li genç kadınlarda beden algısının çarpıtılması benzer anksiyete reaksiyonlarına yol açıyor gibidir. Daha geniş ve daha homojen bir örnekleme ise Wagner ve ark., amigdalada aktivasyon olmadığını fakat frontal görsel sistem ve dikkat ağına ait beyin alanları [Brodmann alanı (BA) 9] yanında inferiyor pariyetal lobda aşırı yanıtılık durumunun olduğunu (BA 40) bulmuşlardır. Özellikle görsel uzamsal işlemlerle ilgili olan bu alanların aynı zamanda ihmal fenomeni patogenezinde de etkisi olduğu tartışılmaktadır. Bu nedenlerle anoreksiya nervozada elde edilen bu bulguların, beden görünümüyle ilgili görsel uzamsal işlemelemedeki bir bozukluğun biyolojik göstergesi olabileceği düşünülmektedir (Wagner ve ark. 2003).

Ferro ve ark., beyin perfüzyonu ve stroop interferans görevi (SIT) arasındaki ilişkiyi inceleyerek AN'li hastalarda yürütücü işlevlerin fizyolojik substratlarını araştırmak amacıyla hastalara SIT ve

SPECT uygulaması ve SIT değerleriyle her iki hemisferin süperior frontal girus aktiviteleri (her iki hemisferde BA 6 ve sağ hemisferde BA 8) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. SIT değeriyle ASK aktivitesi arasında ise ilişki bulunmamıştır. BA 6, BA 8 ve ASK'nın, Stroop testiyle ölçülen hata saptanması ve bu hatanın hemen düzeltilmesinde yer alan temel bölgeler olduğuna inanılmaktadır. AN'li hastalarda BA6 ve BA 8 aktivitesinin bu yürütücü görevi de yansıttığı, ancak ASK ile korelasyonun olmamasının, AN'li hastalarda bu bölgenin körelmiş aktivitesini gösteriyor olabileceği vurgulanmıştır. Nitekim aynı durum ayıklık dönemindeki madde kötüye kullanımı, şizofreni ve depresyon gibi bozulmuş yürütücü işlevlerle karakterize diğer durumlarda da gösterilmiştir (Ferro ve ark. 2005).

Çalışmalardan elde edilen farklı bulgulara rağmen AN'li hastalarda temporal ve singulat aktiviteler sıklıkla kontrollerden farklı olarak değerlendirilmektedir. Bu bölgeler, emosyon/anksiyete işleme ağının bir parçasıdır. Anksiyete AN'de hastalıktan önce varolan bir özelliktir ve bu alanlardaki bozukluk birbiriyle ilişkili olan biyolojik özellikleri yansıtır olabilir. Benzer şekilde pariyetal kortikal alanlar, AN'yi kontrollerden ayırt etmektedir. Farklı çalışmalarda obsesif kompulsif bozuklukta da ASK ve temporo-pariyetal aktivasyon gösterilmiş olup her iki hastalık için ortak bir nöronal ağ olup olmadığının araştırılmasına gereksinim vardır (Frank ve ark. 2004).

BN'de Nozoe, SPECT çalışmasında özellikle sol temporal ve sağ inferiyor frontal bölgelerde yemek öncesi kan akımının arttığı ve yemek sonrasında bilateral inferiyor frontal, sol temporal ve sağ pariyetal bölgelerde artışın gerilediğini bulmuştur. Bu çalışmada bulimik hastalarda temporal lob hipermetabolizması olabileceği ve aynı zamanda frontal alan değişikliklerinin beslenme kontrolünü etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Frontal hasarı olan kişilerde hiperfaji görülmesi bu bölgenin beslenmeyi baskılayan bir alan içerdiğini düşündürmektedir ve Nozoe, beslenme sonrası görülen aktivite azalmasının BN'de hiperfajiyile sonuçlanabileceğini ileri sürmüştür (Ellison ve Foong 1998).

BN'li kişiler kontrollerle karşılaştırıldığında tatlı uyarılardan daha fazla hoşlanırlar ve bu nedenle

lezzet uyarısının işlenmesinde farklılık gösteriyor olabilirler. Frank ve ark. (2004) glukoz yüklemesi ile yapılan fMRI çalışmasında, iyileşmiş BN hastalarında, kontrollerle karşılaştırıldığında, ASK aktivitesinde azalma bulmuşlardır. ASK ödül beklentisiyle ilgili olduğu için bu paradigma, BN grubuna göre, kontrol grubunda daha yüksek ödül beklentisi olabileceğini düşündürmektedir (Frank ve ark. 2004).

BED'da beyin aktivitesi hakkında çok az şey bilinir. Karhunen BED'da görsel besin sunumuna yanıt vermede sağ hemisferle karşılaştırıldığında, sol hemisferde daha yüksek aktiviteyle birlikte, kan akımında lateralizasyon olabileceğini ileri sürmüştür (Frank ve ark. 2004).

#### **Reseptör görüntüleme çalışmaları**

AN ve BN, beden algı bozukluğu, anksiyete, obsesyonlitate ve anormal yeme tutumu gibi ortak özellikleri paylaşırlar. Bu ortak belirtilerin, hastalıkların patofizyolojisine katkıda bulunan beyin işlevindeki bir bozukluğu yansıttığı düşünülmektedir. Beslenme, duygudurum ve dürtü kontrolünün düzenlenmesinde etkili olan 5-HT yolaklarındaki bir bozukluğun hastalık gelişiminde rol oynadığına ilişkin kanıtlar vardır ve 5-HT üzerinden etki eden tedaviler bu hastalarda etkilidir (Kaye ve ark. 2005). Bu konuda en fazla çalışılan reseptör, beslenme, duygudurum, anksiyete ve antidepresan etkiyle de ilişkili olan 5-HT<sub>2A</sub> reseptörüdür. Çeşitli çalışmalarda AN'li kadınlarda 5-HT<sub>2A</sub> reseptör bağlanması değerlendirilmiş ve sol frontal, bilateral pariyetal ve oksipital kortekste azalmış bağlanma gösterilmiştir. İyileşmiş kısıtlayıcı tip-AN'de mesial temporal ve pariyetal kortikal alanlar yanında anterior singulat kortekste azalmış 5-HT<sub>2A</sub> bağlanması gözlenmiştir (Frank ve ark. 2004).

İyileşmiş bulimik tip AN'li kişilerde 5-HT<sub>2A</sub> reseptörünü incelemek için özgül 5-HT<sub>2A</sub> antagonisti altanserin kullanılarak yapılan bir PET çalışmasında, iyileşmiş bulimik tip AN'de sol subgenuel singulat, sol pariyetal korteks ve sağ oksipital kortekste altanserin bağlanma potansiyelinin azalmış olduğu gözlenmiştir. İyileşmiş bulimik tip AN'de singulat ve temporal bölgelerde altanserin bağlanma potansiyeli zarardan kaçınma davranışıyla pozitif, yenilik

arama davranışıyla negatif ilişkilidir. Aynı zamanda birçok kortikal bölgede altanserin bağlanma potansiyeli ve zayıflık isteği arasında negatif ilişki saptanmıştır. Bu bulgular, özellikle subgenua singulat bölgelerdeki değişmiş 5-HT nöronal sistem aktivitesinin bulimik tip AN'nın iyileşmesi sonrasında kalıcı olduğunu ve yeme bozukluklarının patofizyolojisine katkıda bulunan yapısal bir özellik olabileceğini göstermektedir (Bailer ve ark. 2004).

Bu bulgular, AN'da ASK ve mesial temporal kortekte bozukluk olasılığına ışık tutmaktadır. Bu bozuklukların iyileştikten sonra da kalıcı olmaları nedeniyle, kişisel özelliklere bağlı oldukları düşünülebilir. ASK, afferentlerini amigdaladan alır ve premotor frontal korteks ve diğer limbik bölgelere doğrudan projeksiyonlar gönderir ve girişkenlik, motivasyon ve hedefe yönelik davranışlar yanında ödüllendirmede de kritik bir role sahiptir. Amigdala, korkunun yorumlanmasına ve emosyonel uyarıların önemini temsil edilmesine aracılık eder. AN hastalarında emosyonel uyarıların değerini işlemede bozulma olduğu ve bunun da, bu uyarıların tehlikesini değerlendirme esnekliğinde ve yeni uyarılara adaptasyonda azalma ile sonuçlandığı ileri sürülmüştür (Frank ve ark. 2004).

Son zamanlarda, dopamin (DA) metaboliti homovanilik asidin (HVA) beyin omirilik sıvısında düşük düzeylerde olduğunun gösterilmesinin ardından, DA'nın AN'nin patofizyolojisiyle ilişkisine olan ilgi giderek artmıştır. Frank ve ark. iyileşme döneminde hem

kısıtlayıcı hem de bulimik tip AN'de, ödüllendirme ve öğrenmeyi kapsayan bölge olan nükleus akkumbensisi içeren anteroventral striatumda DA D2/D3 reseptör bağlanmasında artış olduğunu bulmuşlardır. 5-HT ve DA nörotransmisyon sistemi birbirleriyle ilişkilidir. Ayrıca 5-HT ve DA reseptör aktivasyonu NMDA reseptörü aracılığıyla glutamaterjik nörotransmisyon gibi diğer santral nörotransmitter sistemleri üzerinde rol oynayabilir. Böylece 5-HT ve DA reseptör değişikliklerinden farklı olası anlamlar çıkarılabilir (Frank ve Kays 2005).

BN'li kişilerde 5-HT reseptör değişiklikleri davranış üzerinde özgül etkiye sahip olabilir. Kaye ve ark., iyileşmiş BN'li kişilerde orbitofrontal 5-HT<sub>2A</sub> reseptör bağlanmasında azalma bul-

muşlardır. Orbitofrontal değişiklikler BN'de dürtüsellikle ilişkili davranışsal bozuklukları yansıtabilir. Borderline kişilik bozukluklarında olduğu gibi değişmiş orbitofrontal aktivite dürtü kontrol bozukluğu için genel bir alanı işaret edebilir (Frank ve ark. 2004). Ek olarak sağlıklı kadınlarda yaş ve 5-HT<sub>2A</sub> bağlanması arasında görülen yaygın korelasyonun BN'li kadınlarda gözlenmemesi, bu hastaların 5-HT sisteminin gelişimsel düzeneklerinde değişiklik olma olasılığını artırmaktadır. Bu hastalarda iyileşme sonrasında da devam eden azalmış 5-HT<sub>2A</sub> reseptör aktivitesi, duygudurum, anksiyete ve dürtü kontrolündeki değişimi de yansıtan kişisel bir özellik olabileceğini gösterir (Frank ve Kaye 2005).

Son zamanlarda, Tiihonen, BN'de PET kullanarak baskın olarak prefrontal, singulat ve parietal korteks alanlarında olmak üzere çalışılan tüm beyin bölgelerinde 5-HT<sub>1A</sub> reseptör bağlanmasının artmış olduğunu bulmuşlardır. BN'da santral 5-HT işlevi azalmıştır ve artmış 5-HT<sub>1</sub> reseptör bağlanması negatif geribildirim upregülasyonu yansıtabilir. Yüksek 5-HT<sub>1A</sub> bağlanmasının aynı zamanda, depresyon nedeniyle tedavi edilen hastalara oranla, BN'li hastalarda daha yüksek SSRI dozları gerektiği şeklinde iyi bilinen bir fenomenle bağlantılı olabileceği ileri sürülmektedir (Frank ve ark. 2004).

Tıkınrcasına yeme bozukluğunda (BED) beyin aktivitesi hakkında bulgular oldukça azdır. Karhunen ve ark., görsel besin sunumuna yanıtta sağ ile karşılaştırıldığında sol hemisferde yüksek aktiviteyle birlikte kan akımında lateralizasyon olabileceğini bildirmişlerdir (Frank ve ark. 2004). Aynı grup araştırmacı SPECT ile obez tıkınrcasına yeme bozukluklu hastalarla bozukluğa sahip olmayan obez kontrol hastalarını karşılaştırdıkları çalışmada BED'da orta beyinde 5-HT taşıyıcısı bağlanmasında azalma olduğunu bildirmişlerdir (Kuikka ve ark. 2001). Fluoksetin ve grup psikoterapilerinin ardından bu bulguların düzeldiği gözlenmiştir (Tammela ve ark. 2003).

## SONUÇ

Beyin görüntüleme çalışmaları, yeme bozukluklarının nörobiyolojisini anlama çabalarımızda önemli bir yer tutmaktadır. İşlevsel beyin görüntüleme tekniklerindeki ilerleme ile beyin işlevlerini ve bunun davranışlarla bağlantısını değerlendirme

olasılığı artmıştır. Bu çalışmalarda genel olarak AN'de, iyileşme sonrasında da kısmen kalıcı olan singulat, frontal, temporal ve pariyetal korteks değişiklikleri gösterilmiştir. Ayrıca ASK alanındaki bozukluğun AN'li hastalarda anormal yeme davranışının ortaya çıkması ve sürdürülmesiyle ilişkili olduğunu düşündüren bulgular vardır. Görevle etkinleştirme çalışmalarında ise yiyecek uyarınının, bu hastalarda beyin kan akımı artışının güçlü bir nedeni olduğu gösterilmiştir. Ancak, yeme bozukluklarının yaygınlığının düşük olması ve hastalıkla ilişkili hormonal değişiklikler gibi ek faktörlerin bulunması çalışma sayısını kısıtlamakta ve sonuçların yorumunu güçleştirmektedir. Ayrıca beyindeki nörotransmitter sistemlerinin karşılıklı

karmaşık etkileşiminin olması da, reseptör görüntüleme çalışmalarından elde edilen sonuçları tartışmalı kılmaktadır. Elde edilen verilerin hastalıktan önce bulunan hastalıkla ilişkili kişisel özelliklere mi bağlı olduğu yoksa hastalık sonrasında mı geliştiğini değerlendirmek ve morbidite oranlarını azaltacak daha etkili tedavi yöntemlerini geliştirebilmek için bu alanda yapılacak yeni çalışmalara gerek vardır.

Yazışma adresi: Dr. Esra Güney, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Ankara, dresraozcan@yahoo.com

#### KAYNAKLAR

- Bailer UF, Price JC, Meltzer GC ve ark. (2004) Altered 5-HT(2A) receptor binding after recovery from bulimia - type anorexia nervosa: relationships to harm avoidance and drive for thinness. *Neuropsychopharmacology*, 29(6):1143-55
- Barbarich-Marsteller NC, Marsteller DA, Alexoff ve ark. (2005) MicroPET imaging in an animal model of anorexia nervosa. *Synapse*, 57:85-90
- Bartenstein P, Asenbaum S, Catafau A ve ark. (2002) European association of nuclear medicine procedure guidelines for brain imaging using [(18)F]FDG. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29 (10): BP43-8
- Cankat S (1997) Anoreksiya nervosa etyopatogenezi. *Ergenlik Döneminde Beslenme ve Yeme Bozuklukları*, F Çuhadaroğlu (Ed), Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği Yayınları:1, Ankara, s.39-41
- Castro-Fornieles J, Bargallo N, Lazaro L ve ark. (2006) Adolescent anorexia nervosa: cross sectional and follow up frontal gray matter disturbances detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *J Psychiatr Res*, (basımda)
- Connan F, Murphy F, Connor SE ve ark. (2006) Hippocampal volume and cognitive function in anorexia nervosa. *Psychiatry Res*, 146 (2):117-125.
- Ellison ZR, Foong J (1998) Neuroimaging in eating disorders. *Neurobiology in the Treatment of Eating Disorders*. WH Hoek, JL Treasure, MA Katman (Eds), England, John Wiley & Sons Ltd, s.255-270
- Ferro AM, Brugnolo A, De Leo C ve ark.(2005) Stroop interference task and single photon emission tomography in anorexia nervosa: a preliminary report. *Int J Eat Disord*, 38:323-329
- Frank GK, Bailer UF, Henry S ve ark. (2004) Neuroimaging studies in eating disorders. *CNS Spectrum*, 9(7):539-548
- Frank GK, Kaye WH. (2005) Positron emission tomography studies in eating disorders: multireceptor brain imaging, correlates with behavior and implications for pharmacotherapy. *Nuc Med Biol*, 32(7):755-761
- Goethals I, Vervaeke M, Audenaert K ve ark. (2006) Does regional brain perfusion correlate with eating disorder symptoms in anorexia and bulimia nervosa patients? *Journal of psychiatric research*, (basımda)
- Kaye EH, Bailer UF, Frank GK ve ark. (2005) Brain imaging of serotonin after recovery from anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Physiol Behav*, 86(1-2):15-17
- Kingston K, Szmukler G, Andrewes D ve ark. (1996) Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding. *Psychol Med*, 26(1):15-18
- Kojima S, Nagai N, Nakabeppu Y ve ark. (2005) Comparison of regional cerebral blood flow in patients with anorexia nervosa before and after weight gain. *Psychiatry Res*, 140(3):251-258
- Kuikka JT, Tammela L, Karhunen L ve ark. (2001) Reduced serotonin transporter binding in binge eating women. *Psychopharmacology (Berl)*, 155(3):310-314
- Kuruoğlu AÇ (2005) Alkol bağımlılığında beyin görüntüleme yöntemleri. *DahiliTıp Bilimleri Psikiyatrisi*, 1(47):28-34
- Kuruoğlu AÇ, Kapucu, Atasöver T ve ark. (1998) Technetium-99m - HMPAO brain SPECT in anorexia nervosa. *J Nucl Med*, 39:304-306
- Lask B, Gordon I, Christie D ve ark. (2005) Functional neuroimaging in early onset anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*, 37 (Suppl):49-51;discussion 87-90
- Nozoe S, Naruo T, Yonekura R ve ark. (1995) Comparison of regional cerebral blood flow in patients with eating disorders. *Brain Res Bull*, 36(3):251-255
- Ohrmann P, Kersting A, Suslow T ve ark. (2004) Proton magnetic resonance spectroscopy in anorexia nervosa: correlations with cognition. *Neuroreport*, 15(3):549-553
- Rastam M, Bjure J, Vestergren E. (2001) Regional cerebral blood flow in weight-restored anorexia nervosa: a preliminary study. *Dev Med Child Neurol*, 43:239-242
- Rzanny R, Freesmeyer D, Reichenbach JR ve ark. (2003) 31P-



MR Spectroscopy of the brain in patient with anorexia nervosa: characteristic differences in the spectra between patient and healthy control subjects. *Rofo*, 175(1):75-82

Seeger G, Braus DF, Ruf M ve ark. (2002) Body image distortion reveals amygdala activation in patients with anorexia nervosa - a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*, 326(1):25-28

Tammela L, Rissanen A, Kuikka JT ve ark. (2003) Treatment improves serotonin transporter binding and reduces binge eating. *Psychopharmacology*, 170: 89-93

Wagner A, Greer P, Bailer UF ve ark. (2006) Normal brain tissue volumes after long-term recovery in anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry*, 59(3):291-293

Wagner A, Ruf M, Braus DF ve ark. (2003) Neuronal activity changes and body image distortion in anorexia nervosa. *Neuroreport*, 14(17):2193-2197

Yüksel N (2006) *Ruhsal Hastalıklar*. 3.baskı. Ankara, MN medikal&Nobel Ltd., S325-337