

Araştırma / Original article**İlk atak manide EEG anormalliği: Ardışık iyilik döneminde klinik özelliklerle ilişkisi****Sermin KESEBİR,¹ Sertaç GÜVEN,² Özgür TOPÇUOĞLU³****ÖZET**

Amaç: Bu çalışmanın amacı, ilk atak manide anormal EEG sıklığını araştırmak, ardışık iyilik döneminde EEG anormalliğinin düzelip düzelmediğini ortaya koymaktır. İkinci olarak, iyilik döneminde, EEG anormalliği süren ve silinen olguları, iki uçlu bozukluğun klinik özellikleri yönünden karşılaştırmaktır. **Yöntem:** Bu çalışmada, ayaktan tedavi merkezimize veya acil servisimize son bir yıl içerisinde başvuran, 18-65 yaşları arasında, bilgilendirilmiş onam formu birinci derece yakınları tarafından onaylanan, DSM-IV'e göre iki uçlu bozukluk-manik dönem olarak değerlendirilen, ilk atak 86 olgu ardışık olarak değerlendirilmiştir. Olgularda geçirilmiş depresif dönem olmaması, epilepsi başta olmak üzere herhangi bir nörolojik hastalığı, kafa travması ve/veya bilinç kaybı öyküsünün olmaması, EEG çekimi öncesi, elektroensefalografik aktiviteyi etkileyecek ilaç (antiepileptik, antianksiyete, antidepresan ve antipsikotik) almamış olma koşulları aranmıştır. Tanı görüşmeleri SCID-I (DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi) ile yapılmış, hastalıkla ilgili bilgiler SKIP-TURK (Duygudurum Bozuklukları Tanı ve İzleme Formu) ile kaydedilmiştir. EEG çekimi digital EEG aygıtı ile 16 kanal olarak yapılmıştır. **Bulgular:** EEG anormalliği mani döneminde, iyilik döneminde olduğundan daha siktir. İyilik döneminde anormal EEG bulguları süreklilik gösteren olguların tümü kadındır. EEG bozukluğu süren olgularda menarş yaşı daha küçük, aile öyküsü daha az sıklıktadır. Çocukluk çağı travması ve özkiyım girişimi öyküsü EEG bozukluğu süren olgularda daha siktir. İyilik döneminde anormal EEG bulguları silinen olguların %83.3'ü antiepileptikler ile tedavi edilmiştir. **Sonuç:** Bir kısım iki uçlu olguda anormal EEG, hastalığın başlangıcından itibaren vardır. Anormal EEG, iyilik dönemine geçen olguların yarısından çoğunda normale dönmektedir. (Anadolu Psikiyatri Derg 2014; 15:1-7)

Anahtar sözcükler: İlk atak, mani, iyilik, EEG

EEG abnormality in first episode mania: relation with clinical properties in subsequent remission period**ABSTRACT**

Objective: The aim of this study is to investigate the frequency of abnormal EEG findings in first attack mania and to determine whether EEG abnormality improves at the subsequent remission period. The secondary, to compare cases with or without abnormal EEG findings with regard to clinical characteristics of bipolar disorder in remission period. **Methods:** In the present study, 86 consecutive first episode mania cases between the ages of 18-65 diagnosed as bipolar disorder according to DSM-IV who referred to our outpatient clinic or emergency service whose informed consent form was signed by first degree relatives were evaluated. Inclusion criteria were not having previous depressive episode absence of any neurologic disorder, especially epilepsy, absence of history head trauma and/or loss of consciousness and not using any drugs which can influence electroencephalographic activity before EEG (antiepileptic, antianxiety, antidepressant, and antipsychotics) diagnostic interviews were

¹ Doç.Dr., ² Uzm.Dr., Psikiyatrist, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

³ Uzm.Dr., Nörolog, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Yazışma adresi / Address for correspondence:

Doç.Dr. Sermin KESEBİR, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erenköy/İstanbul

E-mail: serminkesebir@hotmail.com

Geliş tarihi: 28.02.2013, Kabul tarihi: 16.05.2013 doi: 10.5455/apd.40635

2 İlk atak manide EEG anormalliği: Ardışık iyilik döneminde klinik özelliklerle ilişkisi

made with SCID-I (DSM-IV Structured Clinical Interview) and information on disease was recorded with SKIP-TURK (Mood Disorder Diagnosis and Follow up Form). EEG recordings were made with digital EEG device in 16 channels. **Results:** EEG abnormality is more frequent in mania than remission period. All cases with continuing abnormal EEG findings in remission period are women. In cases with continuing EEG abnormality, the age of menarche is smaller but family history is less frequent. Childhood trauma and history of suicide attempt is more frequent in cases with persistent EEG abnormality in remission period as well. Of the cases whose abnormal EEG findings improved in remission period, 83.3% were treated with anticonvulsants. **Conclusion:** In some bipolar cases, abnormal EEG is present from the onset of disease and is associated with clinical characteristics. Abnormal EEG returns to normal in half of the cases in remission period. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 15:1-7)

Key words: first episode, mania, remission, EEG

GİRİŞ

Duygudurum bozukluğunun, epilepside yaşam kalitesini ve gidişini en sık etkileyen psikiyatrik eş tanı olduğu bilinmektedir.¹ Epilepside iki uçlu bozukluk (İUB) ile ilgili veriler depresyona göre daha sınırlıdır. Oysa epilepside duygudurum düzensizliği, iritabilite ile belirli karma dönemler ve mani sanıldığından daha sıktır. Nitekim epilepsi ve İUB bazı ortak özellikleri paylaşmaktadır. İkisi de ataklarla gider ve süregenleşebilir. Ateşleme fenomeni, nörotransmitter düzensizlikleri, voltaj kapılı iyon kanallarında düzensizlik ve ikincil mesajcı sistemlerdeki düzensizlikler iki bozukluğun etiyolojisinde de öne sürülen benzer değişikliklerdir. İki bozuklukta da G proteinleri, fosfatidilinozitol, proteinkinaz C, alaninden zengin C kinaz substratları ve kalsiyum aktivitesinde değişiklikler tanımlanmıştır. İyon kanallarındaki ortak düzenek ise, antiepileptiklerin potasyum çıkışı düzenleyici ve kalsiyuma antagonistik antikingling etkileridir.²

İki uçlu olgularda epileptik fenomenleri araştıran bir çalışmada bir kısım hızlı döngülü ve aile öyküsü pozitif olguda bitemporal diken dalgalarla karakterli epileptiform aktivite gösterilmiştir.³ Negatif aile öyküsü ile anormal EEG arasındaki ilişkiye dikkat çeken bir başka çalışmada, bu olguların yaklaşık yarısında küçük keskin dikenler gösterilmiştir.⁴ Bazı çalışmalarda ise, manik hastalarda uyanıklık EEG'sinde saptanan uyku içcikleri şeklinde bazı bozukluklarla tedavi direnci arasında ilişki kurulmuştur.⁵ Bir diğer çalışma ise İUB'ta epizodik psikiyatrik belirtiler ile korele temporal epileptik boşalmalar ve absans nöbetleri ortaya koymuştur.⁶ Bütün bu bulgularla birlikte, İUB veya mani için kaba bir görsel analiz ile ortaya çıkarılabilen özgül ve doğrulanmış bir EEG bulgusu yoktur. Literatürde bildirilen EEG anormalliklerinin çeşitli olması ve bildirilen farklı EEG anormalliği oranları yöntem farklılıklarına bağlı olabilir. Mani için, kalitatif EEG çalışmalarının ortak sonucu dominant hemisfer işlev bozukluğudur.⁷

Bu çalışmanın amacı, ilk atak manide anormal *Anatolian Journal of Psychiatry* 15:1-7

EEG sıklığını araştırmak, ardışık iyilik döneminde EEG anormalliğinin düzeliş düzelmediğini ortaya koymaktır. İkinci olarak, iyilik döneminde EEG anormalliği süren ve silinen olguları, iki uçlu bozukluğun klinik özellikleri yönünden karşılaştırmaktır.

YÖNTEM

Örneklem

Bu çalışmada, son bir yılda ayaktan tedavi merkezimize veya acil servisimize başvuran, 18-65 yaşları arasında, bilgilendirilmiş onam formu birinci derece yakınları tarafından onaylanan, DSM-IV'e göre İUB, manik dönem olarak değerlendirilen ilk atak 86 olgu ardışık olarak değerlendirilmiştir. Olgularda geçirilmiş depresif dönem olmaması, epilepsi başta olmak üzere herhangi bir nörolojik hastalığı, kafa travması ve/veya bilinç kaybı öyküsünün olmaması, EEG çekimi öncesinde elektroensefalografik aktiviteyi etkileyecek ilaç (antiepileptik, antianksiyete, antidepresan ve antipsikotik) almamış olma koşulları aranmıştır. Sekiz olgu geçirilmiş depresif dönemlerinin saptanması üzerine çalışmadan dışlanmıştır. Olguların altısına EEG çekimi öncesi EEG'yi etkileyebilecek bir farmakolojik ajan uygulanmak durumunda kaldığı için, üçünün tanısı şizofrenik bozukluk veya psikotik bozukluk olarak değiştiği için ve yedisi iyilik döneminde kontrol EEG çekimine gelmediği için çalışma dışı kabul edilerek, toplam 62 hastanın verileri değerlendirmeye alınmıştır.

Araçlar

DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (SCID-I): Olgularda birinci eksen psikiyatrik bozuklukları DSM-IV'e göre araştırmak üzere First ve arkadaşları⁸ tarafından hazırlanan formun, Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.⁹

Duygudurum Bozuklukları Tanı ve İzleme Formu (SKIP-TURK): Olgularda sosyodemografik, öyküsel ve klinik özelliklerinin araştırılması

için kullanılmıştır.¹⁰

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ): Olgularda tedavi öncesi manik belirtilerin şiddetinin ve iyilik döneminde iyilik durumunun onaylanması için kullanılmıştır. Görüşmeci tarafından doldurulan ölçek Young ve arkadaşları¹¹ tarafından geliştirilmiş, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları¹² tarafından yapılmıştır.

Uygulama

Bu çalışmanın yapılabilmesi için Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu'ndan izin alınmıştır. YMDÖ ilk değerlendirme sırasında ve iyilik döneminde, SCID-I ve SKIP-TURK iyilik döneminde uygulanmıştır.

Olguların manik dönem EEG'leri antimanik tedavi başlanmadan önce çekilmiştir. Mani şiddetine göre, EEG çekimi öncesi sedasyon gereken durumlarda haloperidol ve ketiypin yeğlenmiştir. Bunun nedeni, Centorrino ve arkadaşlarının¹³ 2.812 olgu ile yaptıkları çalışmada EEG aktivitesini en az etkileyen antipsikotikler olarak haloperidol ve ketiypini saptamış olmalarıdır. Manik dönem EEG'si çekildikten sonra, her olguya kendi doktorları tarafından uygun bulunan farmakolojik tedaviler başlanmıştır. Bu çalışmada mani tedavisine herhangi bir girişimde bulunulmamış, çalışmacılar mani tedavisine kör kalmışlardır. İyilik dönemi YMDÖ ile onandıktan sonra (YMDÖ<5) iyilik dönemi EEG'si çekilmiştir.

Tüm EEG çekimleri Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi EEG Laboratuvarı'nda, 33 kanallı ESAOTE, Mizar, 2004/Italy barkodlu digital EEG cihazı ile 16 kanal olarak, aynı EEG teknisyeni tarafından yapılmış, 23 adet yüzey elektrodu uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilmiştir. Kullandığımız standart elektrod seti 22 kayıt elektrodundan ve 1 toprak elektrodundan oluşmaktadır. Kayıt elektrodları bir harf ve bir satıraltı harfi ya da bir rakam ile gösterilir. Harf elektrodun altındaki bölgenin kısaltmasıdır. Prefrontal (FP), frontal (F), santral (C), parietal (P), oksipital (O) ve aurikular (A). Kayıt elektrodundaki rakamlardan tek sayılar sol, çift sayılar sağ tarafı işaret eder. Rakamlar başın anterior posterior orta hattından uzaklaştıkça yükselir.¹⁴ EEG çekimleri 70 Hz'de, 20 dakika boyunca gözü kapalı olarak yapılmıştır. Beşinci dakikada beş dakikalık hiperventilasyon yaptırılmış ve 15. dakikada üç dakikalık fotik uyarım uygulanmıştır.

EEG'nin epileptik olup olmadığı, epileptik değil-

se, diğer anormal paternleri (disritmi, yavaş dalga, amplitüd anormallikleri, asimetri) içerip içermediği belirlenmiştir.

İstatistiksel analiz

Sayısal verilerin karşılaştırılması t testi, normal dağılım sağlanmıyorsa Mann Witney-U testi ile, sınıfsal verilerin karşılaştırılması ki-kare ve Fisher's Exact test ile yapılmıştır. Tüm testler iki uçlu olup p<0.05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Örneklemin tanıtımı

İlk atak manik dönem iki uçlu olguların %45.2'si kadın (s=28), %54.8'i erkek (s=34) olup yaş ortalaması 25.6±3.1 yıl, eğitim yılı ortalaması 11.3±2.7 olarak hesaplanmıştır.

Mani ve iyilik döneminde epileptik ve epileptik olmayan anormal EEG sıklığı

İlk atak manik dönem iki uçlu olgular arasında epileptik EEG iki olguda (%3.2), epileptik olmayan anormal EEG 20 olguda (%32.3) saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Epileptik ve epileptik olmayan anormal EEG sıklığı

	Mani (s=62)	İyilik (s=62)	χ^2	p
Normal EEG	40	53	11.33	0.022
Epileptik EEG	2	1		
Epileptik olmayan anormal EEG	20	8		

Epileptik EEG bulgularına sahip iki olgudan birinin EEG bulguları iyilik döneminde normale dönmüş, diğeri epileptik olarak sürmüştür. Manik dönemde epileptik olmayan anormal EEG bulgularına sahip 20 olgunun 12'sinde (%60), iyilik döneminde EEG normale dönerken, sekiz olguda (%40) epileptik olmayan anormal EEG süreklilik göstermiştir. EEG anormalliği, mani döneminde iyilik döneminde olduğundan sıklığı ($\chi^2=11.33$, p=0.022). Manik dönemde epileptik olmayan anormal EEG bulguları olan ve olmayan olgular arasında YMDÖ puanları (27.4±4.1 ve 28.5±4.9) benzerdir (t=1.80, p=0.389).

İyilik döneminde epileptik olmayan anormal EEG bulguları süren ve silinen olguların karşılaştırılması

4 İlk atak manide EEG anormaliği: Ardışık iyilik döneminde klinik özelliklerle ilişkisi

İyilik döneminde anormal EEG bulguları sürekli-lik gösteren olguların tümü kadındır (8/0 ve 2/10), (Tablo 2). Yaş (30.8 ± 14.1 ve 28.3 ± 11.5) ve eğitim yılı (7.2 ± 3.2 ve 9.5 ± 2.9) anormal EEG bulguları süren ve silinen iki uçlu olgularda benzerdir.

Anormal EEG bulguları süren olguların menarş yaşı (13.1 ± 0.8 ve 14.8 ± 0.9) dışında ($t=4.10$, $p=0.032$), doğum şekli, doğum komplikasyonu ve febril konvülsiyon öyküsü ve fiziksel hastalık eş tanısı iki grup arasında benzerdir (Tablo 2). İyilik döneminde anormal EEG bulguları silinen iki uçlu olgularda aile öyküsü anormal EEG bulguları süren olgulardakinden sık bulunmuştur (1/7 ve 8/4), ($\chi^2=6.73$, $p=0.008$). Anormal EEG bulguları süren olguların tümünde çocukluk çağı travması olup (8/0 ve 2/10), anormal EEG bulguları silinen olgulardakinden siktir ($\chi^2=14.82$, $p=0.001$). Çocuklukta psikiyatrik bozukluk öyküsü yönünden anormal EEG bulguları süren ve silinen olgular arasında fark

bulunmamıştır. Manik dönemde psikotik bulgu sıklığı, iyilik döneminde anormal EEG bulguları süren ve silinen olgular arasında farklı bulunmazken, özkıyım girişimi öyküsü anormal EEG bulguları süren olgularda daha siktir (4/4 ve 3/9), ($\chi^2=1.27$, $p=0.005$) (Tablo 2).

İyilik döneminde anormal EEG bulguları süren ve silinen olgularda antimanik tedavi

Bu çalışmada ilk atak mani olgularının antimanik tedavileri kontrol edilmemiştir. Çalışmacıların kör olduğu bu verilerin, geriye dönük değerlendirilerek sunulması uygun görülmüştür: İyilik döneminde anormal EEG bulguları silinen olguların 10'u (%83.3) sodyum valproat kullanmıştır. Diğer iki olgunun ve iyilik döneminde EEG bozukluğu süren olguların tedavisi Tablo 3'te gösterilmiştir. İyilik döneminde anormal EEG bulguları silinen olgular arasında antiepileptik kullanımı daha siktir ($\chi^2=13.46$, $p=0.005$).

Tablo 2. İyilik döneminde epileptik olmayan anormal EEG bulguları süren ve silinen olguların karşılaştırılması

	İyilik döneminde anormal EEG bulguları süren olgular (s=8)	İyilik döneminde anormal EEG bulguları silinen olgular (s=12)	χ^2	p
Cinsiyet (K/E)	8/0	2/10	11.24	0.001
Yaş (Ort±SS)	30.8 ± 14.1	28.3 ± 11.5	0.50	0.590
Menarş yaşı (Ort±SS)	13.1 ± 0.8	14.8 ± 0.9	0.30	0.032
Çocukluk çağı travması (%)	100.0	16.6	14.82	0.001
Öyküde psikiyatrik tanı (%)	75.0	83.3	1.10	0.232
Aile öyküsü (%)	12.5	66.6	6.73	0.008
Psikotik bulgu (%)	50.0	66.6	1.45	0.748
Özkıyım girişimi öyküsü (%)	50.0	25.0	1.27	0.050

Tablo 3. İyilik döneminde epileptik olmayan anormal EEG bulguları süren ve silinen olgularda antimanik tedavi

İyilik döneminde anormal EEG bulguları süren olgular (s=8)	İyilik döneminde anormal EEG bulguları silinen olgular (s=12)
5 no.lu olgu	Li+Olz+VPA
7 no.lu olgu	VPA
25 no.lu olgu	Li+Olz+VPA
31 no.lu olgu	Li+Hal+Ket
32 no.lu olgu	VPA
37 no.lu olgu	VPA
39 no.lu olgu	Li+VPA
43 no.lu olgu	Li+VPA+Ket
46 no.lu olgu	VPA+Olz
47 no.lu olgu	VPA+Ket
52 no.lu olgu	VPA+Ris
58 no.lu olgu	Ris+Olz
15 no.lu olgu	Ket
26 no.lu olgu	Li+Ket
30 no.lu olgu	Li+Hal
33 no.lu olgu	Li+Amis
38 no.lu olgu	Olz+Ris
45 no.lu olgu	Li+Olz
50 no.lu olgu	Olz+Amis
54 no.lu olgu	Ris+Ket

Li: Lityum, Olz: Olanzapin, VPA: Valproat, Hal: Haloperidol, Ket: Ketiyapin, Ris: Risperidon, Amis: Amisülpirid

TARTIŞMA

Çalışmamızda, ilk atak manik dönem iki uçlu olgular arasında epileptik EEG iki olguda (%3.2), epileptik olmayan anormal EEG 20 olguda (%32.3) saptanmıştır, bu oranlar dizinde bildirilen oranlarla benzerdir.^{7,15} Bizim olgularımızın ilk atak olgular oluşu, iki uçlu bozuklukta EEG anormalliğinin bir kısım olguda hastalığın başından itibaren var olduğunu ortaya koymaktadır. Epileptik EEG'lerden biri, anormal EEG'lerden 12'si (%60) iyilik döneminde normale dönmüş, bir olguda epileptik, sekiz olguda da (%40) anormal EEG süreklilik göstermiştir. Manide saptanan EEG anormalliğinin bazı olgularda iyilik döneminde silinip, bazılarında sürmesinin anlamı şöyle açıklanabilir: Bir kısım iki uçlu olguda EEG anormalliği mani sırasında ortaya çıkmaktadır. İyilik döneminde EEG anormalliği süren olgularda, bu durumun maniden bağımsız bir görüngü (trait) olduğu düşünülürse, EEG anormalliği silinen olgularda bu durum, maniye özgü (state) gibi değerlendirilebilir. EEG bozukluğu süren olgularda, maniden bağımsız bu görüngünün bir yatkınlık belirleyici (endofenotip) olup olmadığı, sağlıklı kontroller ve bu iki uçlu olguların sağlıklı birinci derece yakınları ile karşılaştırmayı gerektirmektedir ki, bundan sonraki çalışmaların konusu olmalıdır.

Çalışmamızda, bir kısım iki uçlu olguda EEG anormalliğinin mani sırasında ortaya çıkıp maninin bitişi ile ortadan kalkması, daha önceki yıllarda EEG'nin birincil ve ikincil duygudurum bozukluklarını ayırt edebileceği savını⁷ geçersiz kılmaktadır. Bunun aksine EEG anormalliğinin birçok değişkenle olan ilişkisi, maniye ikincil olup olmadığının ayırımının yapılmasını gerektirmektedir. Nitekim çalışmamızda, cinsiyet ve menarş yaşı, aile öyküsü, çocukluk çağı travması ve özkıyım girişimi öyküsü gibi birçok klinik değişkenin EEG üzerine etkisi gösterilmiştir. Bunlara ek olarak, birçok fiziksel hastalık eş tanısı EEG bozukluğuna neden olabilmektedir.¹⁶ Mevcut bilgiler ve bulgularımız, elektrofizyolojik çalışmaların bulgularının çok dikkatli yorumlanması gerektiğinin altını çizmektedir.

İlk atak mani sırasında saptanan EEG anormalliğinin maninin şiddeti ile bir ilişkisi yok gibi durmaktadır. Çünkü manide EEG bozukluğu olan ve olmayan olgular arasında, YMDÖ puanları yönünden fark gözlenmemiştir. Buna paralel olarak iyilik döneminde EEG anormalliği süren ve silinen olgular arasında, manik dönemdeki psikotik bulgu yönünden fark bulunmamıştır.

İki uçlu bozuklukta anormal EEG bulgularının

ilişkilendirildiği değişkenlerden biri aile öyküsüdür. Small ve arkadaşlarının görece geniş örneklemli çalışmalarında, orta ve şiddetli EEG anormalliği ile negatif aile öyküsü arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.¹⁵ Benzer bir bulgu, daha önce Cook ve arkadaşları tarafından 46 olguluk bir örneklemde gösterilmiştir.⁷ Vaaler ve arkadaşlarının çalışmasında ise epileptiform aktivite, aile öyküsü olan grupta daha sık bulunmuştur.¹⁷ Çalışmamızda aile öyküsü, iyilik döneminde anormal EEG bulguları silinen olgularda, süren olgulardakinden sık bulunmuştur. Başka bir deyişle, EEG anormalliğinin maniye ikincil olduğu olgularda aile öyküsü, EEG anormalliğinin trait olduğu olgulardakinden sık bulunmuştur ve temel alınması gereken bulgu budur. Bizim bulgularımız trait EEG anormalliği ile negatif aile öyküsü ilişkisini destekler niteliktedir ve Cook ve Small'un bulgularıyla uyumludur.^{7,15}

İki uçlu bozuklukta çocukluk çağı travmalarının yaygınlığı yüksek orandadır ve fiziksel kötüye kullanım ile mani arasında güçlü bir ilişki vardır.¹⁸ Çalışmamızda, çocukluk çağı travması iyilik döneminde EEG anormalliği süren olgularda daha sık saptanmıştır. Bu beklenmeyen bir sonuç değildir. Çünkü çocukluk çağı travmaları beyin nörobiyolojik gelişimini BDNF düzeylerini ve stres yanıtlarını değiştirmek yoluyla etkilemektedir.¹⁹ Cook ve arkadaşları çocukluk çağı travması olan, travma sonrası stres bozukluğu olan ve olmayan üç grubu karşılaştırmışlar; çocukluk çağı travması olan grubun santral, frontal, temporal ve parietal tüm alanlarda yüksek EEG koheransı ile ayrıştığını göstermişlerdir. Bu durum, çocukluk çağı travmalarının nöronal konnektivite üzerine uzun süreli etkisinin bir kanıtı olarak görülmektedir.²⁰

Özkıyım girişimi, mani ve epilepsi arasındaki ortak görüngü dürtüsellik olup, dürtüsellüğün EEG üzerindeki bulgularının, sağlıklı bireylerdekinden farklılaştığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.²¹ Bu çalışmada, özkıyım girişimi öyküsü iyilik döneminde EEG anormalliği süren iki uçlu olgularda daha sık bulunmuştur. Dolayısıyla özkıyım girişimi ve EEG anormalliğinin, duygudurum atağının varlığından bağımsız olarak bir arada olduğu düşünülebilir. Özkıyım girişimi, iki uçlu bozukluk ve anormal EEG bulguları arasında, bir diğer ilişki çocukluk çağı travmaları üzerinden kurulabilir. Birçok çalışmada çocukluk çağı travması olan iki uçlu olgularda özkıyım girişimi daha yüksek oranlardadır.^{22,23} Bu bulgulardan yola çıkarak, iki uçlu bozukluk özelinde ve psikiyatrik bozukluklar

genelinde özkıyım ve epilepsi ilişkisindeki aracının çocukluk çağı travmaları olduğu ileri sürülebilir.

Bulgularımıza göre, iyilik dönemindeki anormal EEG bulguları kadın cinsiyet lehinedir; duygudurum bozukluğunun EEG üzerine izdüşümü, kadınlarda daha çok karşılık buluyor gibi durmaktadır. Bu durum, kadın cinsiyet ve çocukluk çağı travmaları arasındaki ilişki ile yorumlanmaya açıktır. Kötüye kullanım kadın cinsiyette daha sıktır¹⁸ ve çocukluk çağı travmalarının HPA eksenini üzerine etkisi kadınlarda daha belirgindir.²⁴

Perimenarş, 2003 yılında Klein tarafından, epilepsinin ortaya çıkması ya da kötüleşmesi için risk etkeni olarak bildirilmiştir.²⁵ İzleyen çalışma bunu doğrulamamış, epilepsinin ortaya çıkma riskinin 10-18 yaş aralığında, 0-9 yaş aralığında olduğundan daha yüksek olduğu, ancak, bu durumun menarş ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir.²⁶ Çalışmamızda iyilik döneminde EEG anormalliği süren olgularda menarş yaşı daha küçük bulunmuştur. Yeni bir çalışmada erken ergenlikte, EEG aktivitesinin genliğinin gelişimsel olarak değiştiği ve maturasyonun iki cinsiyette farklı oranlarda gerçekleştiği bildirilmiştir.²⁷ Uzunlamasına izlemeyi içeren bu çalışmanın sonuçlarına göre, EEG bazında karşılaştırıldığında kadın cinsiyet gelişimsel bir gecikme aralığına sahiptir. Ergenlik döneminde, artan gonadal hormon düzeylerine, görece erken yaşta, maturasyon süreci tamamlanmadan önce maruz kalan beyinde bazı izler kalıyor olabilir.

Çalışmamızda ilk atak mani olgularının antimanik tedavileri kontrol edilmemiştir. Çalışmacı-

ların kör olduğu bu verilerin, geriye dönük değerlendirildiğinde, iyilik döneminde anormal EEG bulguları silinen olgular arasında antiepileptik kullanımının %83.3 oranında olduğu, anormal EEG bulguları süren olgular arasında ise antiepileptik kullanımının olmadığı görülmüştür. Buradan yola çıkarak, EEG anormalliği olan iki uçlu olgularda antiepileptik kullanımının birinci sırada önerilmesinin uygun olacağı düşünülmüştür. Reeves ve arkadaşları, ilaç başlanmadan çekilen EEG'nin manik hastalarda antipsikotik ile tedavi yanıtını öngörüp öngörmeyeceğini araştırmışlar ve böyle bir öngörü elde edememişlerdir.²⁸

Çalışmamız, birçok iki uçlu olguda sıklıkla ayırıcı tanı amacıyla başvurduğumuz bir inceleme yönteminin hangi sıklıkta normalden sapmalar göstereceğine, iyilik döneminde bu anormalliklerin düzelip düzelmeyeceğine ilişkin bulgular sunmaktadır. Buna ek olarak, sözkonusu inceleme yönteminin klinik anlamlılığını, birliktelik gösterdiği diğer klinik değişkenlerle açıklamaya çalışmaktadır. Sonuç olarak, bir kısım iki uçlu olguda anormal EEG, bozukluğun başlangıcından itibaren vardır. Anormal EEG, iyilik dönemine geçen olguların yarısından çoğunda normale dönmektedir ki, bu olguların büyük bir kısmı antiepileptik bir ajan olan sodyum valproatla tedavi edilmiştir. Epileptik olmayan anormal EEG bulguları, iyilik döneminde süren iki uçlu olgularda, kadın cinsiyet, negatif aile öyküsü, çocukluk çağı travması ve özkıyım girişi ile birliktelik göstermiştir. Bu bulguların doğrulanabilirliği ve doğru yorumlanabilirliği için, örneklem sayısının daha yüksek olduğu, EEG anormalliğinin ayrıntılandırıldığı ileri çalışmalar gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Mula M, Marotta AE, Monaco F. Epilepsy and bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 2010; 10:13-23.
2. Grunze HC. Anticonvulsants in bipolar disorder. *J Ment Health* 2010; 19:127-141.
3. Small JG, Milstein V, Mallory FW, Medlock CE, Klapper MH. Clinical and quantitative EEG studies of mania. *J Affect Disord* 1999; 53:217-224.
4. Kano K, Nakamura M, Matsuoka T, Iida H, Nakajima T. The topographical features of EEGs in patients with affective disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 83:124-129.
5. Hudson JI, Lipinski JR, Frankenburg FR. Electroencephalography in mania. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:267-273.
6. Small JG, Milstein V, Mallory FW, Klapper MH, Golay SJ, Medlock CE. Topographic EEG studies of mania. *Clin Electroencephalogr* 1998; 29:59-66.
7. Cook BL, Shukla S, Hoff AL. EEG abnormalities in bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 1986; 11:147-149.
8. First MB, Spitzer RL, Gibbon M. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV)*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1997.
9. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12:233-236.

10. Özerdem A, Yazıcı O, Tunca Z, Mood Disorders Study Group, Psychiatric Association of Turkey, Tırpan K. Establishment of Computerized Registry Program for Bipolar Illness in Turkey: SKIP-TURK. *J Affect Disord* 2004; 84:82-86.
11. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A Rating Scale for Mania: Reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133:429-435.
12. Karadağ F, Oral ET, Yalçın F. Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nin Türkiye'de geçerlik ve güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 13:107-114.
13. Centorrino F, Price B, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Albert MJ, Baldessarini RJ. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002; 159:109-115.
14. Fisch BJ. Fisch ve Spehlmann'dan EEG'ye Giriş: Dijital ve Analog EEG'nin Temel İlkeleri. T Şahiner (Çev. Ed.), üçüncü baskı, İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2008.
15. Small JG, Milstein V, Medlock CE. Clinical EEG findings in mania. *Clin Electroencephalogr* 1997; 28:229-235.
16. Brismar T. EEG physiological and clinical studies. *Physiol Behav* 2007; 92:141-147.
17. Vaaler AE, Morken G, Iversen VC, Kondziella D, Linaker OM. Acute Unstable Depressive Syndrome (AUDS) is associated more frequently with epilepsy than major depression. *BMC Neurol* 2010; 10:67.
18. Levitan RD, Parikh SV, Lesage AD, Hegadoren KM, Adams M, Kennedy SH, Goering PN. MD in individuals with history of childhood abuse: relationship to mania and gender. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1746-1752.
19. Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10:867-876.
20. Cook F, Giorciari J, Varker T, Devilly GJ. Changes in long term neural connectivity following psychological trauma. *Clin Neurophysiol* 2009; 120:309-314.
21. Logemann HN, Lansbergen MM, Van Os TW, Böcker KB, Kenemans JL. The effectiveness of EEG-feedback on attention, impulsivity and EEG: a sham feedback controlled study. *Neurosci Lett* 2010; 479:49-53.
22. Garo JL, Gunawardane N, Goldberg JF. Predictors of trait aggression in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008;10:285-292.
23. Lim HW, Song HS, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Park SP, Kwon SH. Predictors of suicidal ideation in people with epilepsy living in Korea. *J Clin Neurol* 2010; 6:81-88.
24. DeSantis H, Beker NL, Back SE, Spratt E, Ciolino JD, Moran M, Diparkar B, Brady KT. Gender difference in the effect of early trauma on HPA functioning. *Depress Anxiety* 2011; 28:383-392.
25. Klein P, Van Passel Clark LM, Pezzullo Jc. Onset of epilepsy at the time of menarche. *Neurol* 2003; 60:495-497.
26. Dworetzky BA, Townsend MK, Pennell PB, Kanq JH. Female reproductive factors and risk of seizure or epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53:1-4.
27. Cragg L, Kovacevic N, McIntosh AR, Poulsen C, Martinu K, Leonard G, et al. Maturation of EEG power spectra in early adolescence: a longitudinal study. *Dev Sci* 2011; 14:935-943.
28. Reeves RR, Burke RS, Struve FA. EEG does not predict response of manic patients to atypical antipsychotics. *Clin EEG Neurosci* 2011; 42:7.