

Dissosiyatif Bozuklukların Nörobiyolojisi ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Neurobiology and Brain Imaging Studies of Dissociative Disorders

Hesna GÜL,^a
Özgür ÖNER^b

^aÇocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

^bÇocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 31.05.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 03.10.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Özgür ÖNER
Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD,
İstanbul, TÜRKİYE
ozgur.oner@yahoo.com

ÖZET Dissosiasyon bilinç, algı, bellek, kimlik ve afekte bozulmaların eşlik ettiği heterojen karmaşık bir durumdur. Dissosiasyonun altında yatan nörobiyolojik temel henüz yeterince anlaşılammış olsa da eşlik ettiği hastalıklarla ilgili nörogörüntüleme çalışmaları (depersonalizasyon/derealizasyon bozukluğu, disosiyatif kimlik bozukluğu ve posttravmatik stres bozukluğu) beyindeki değişimlerle ilgili değerli bilgiler sunmaktadır. Bu derlemede belirtilen hastalıklarla ilgili çalışmalar ışığında dissosiasyonun nörobiyolojik modelleri ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Dissosiyatif bozukluklar; nörogörüntüleme; nörobiyoloji

ABSTRACT Dissociation is a complex heterogeneous phenomenon which involves disruptions of usually integrated functions of consciousness, perception, memory, identity, and affect. Neurobiological underpinnings of dissociation is still remain elusive but neuroimaging studies in disorders characterized by high dissociation (depersonalization/derealization disorder, dissociative identity disorder and posttraumatic stress disorder) provides valuable insight into brain alterations possibly underlying dissociation. In this review, we provide an overview of neurobiological models of dissociation, primarily based on research of disorders mentioned above.

Keywords: Dissociative disorders; neuroimaging; neurobiology

Tüm dünyada ilgi çeken, birçok kitaba ve filme konu olan dissosiasyon ve ilişkili hastalıklar maalesef etiyolojik nedenler ve nörobiyolojisi açısından halen gizemini korumaktadır. Az ve işlevselliği bozmaya-cak şekilde sağlıklı bireylerde de zaman zaman ortaya çıkabilen dissosiyatif belirtiler (depersonalizasyon, derealizasyon, hafıza sorunları ve duyarsızlaşma gibi), eğer sık ve kişinin yaşam kalitesini etkileyecek, işlevselliğini bozacak hale gelirse patolojik dissosiasyona dönüşmüş olur. Patolojik dissosiasyon, tanımlanmış birçok psikiyatrik hastalıkta temel veya eşlik eden belirtir olarak karşımıza çıkar. Bu hastalıkların başlıcaları ise depersonalizasyon/derealizasyon bozukluğu, disosiyatif kimlik bozukluğu, posttravmatik stres bozukluğunun disosiyatif alt tipi (DSM-5’de tanımlanmıştır) ve borderline kişilik bozukluğudur.^{1,2}

Patolojik dissosiasyonun altında yatan nöral mekanizmalar halen tam olarak anlaşılammıştır. Ancak dissosiasyonun sık görüldüğü klinik örneklemelerde yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, bu hastalarda görülen yapı-

sal ve işlevsel beyin değişiklikleri ile ilgili bilgiler vermekte ve gelecek çalışmalar için çıkış noktası oluşturmaktadır.

Bu yazıda dissosiasyon belirtileri olan bireylerle yapılmış nörogörüntüleme çalışmaları nörobiyolojik modeller ve hastalıklar ışığında ele alınacaktır.

ETİYOLOJİK MODELLER

TRAVMA VE DISSOSİASYON

Travmaya maruz kalmış bireylerde, travma özellikle erken dönemde başlamış ve uzun süre devam etmişse (çocukluk ihmal ve istismarı gibi) dissosiasyon belirtileri görülme ihtimali yüksektir.³ Travma ve dissosiasyon arasındaki bu güçlü ilişki travmanın genetik, nörobiyolojik ve bilişsel değişikliklerle dissosiasyona neden olduğu fikrini akla getirmektedir.⁴

Aslında travma esnasındaki dissosiasyon (peritravmatik dissosiasyon), kaçılması ve kaçınılması mümkün olmayan bir olay karşısında kişinin kendini korumak için kullandığı başatma mekanizmalarından biridir.³ Peritravmatik dissosiasyon sayesinde kişi olayın içinde olmadığını bir film sahnesini izler gibi dışarıdan izlediğini deneyimlemekte ve bu çoğu zaman somatoform belirtiler (örneğin analjezi) sayesinde fiziksel acının şiddetinde dahi azalma sağlanmaktadır.⁵ Konu dissosiasyon olduğunda, hayvan çalışmalarının verdiği bilgi kısıtlı kalsa da, bazı çalışmalar peritravmatik dissosiasyon tepkisinin hayvanlardaki donakalma cevabıyla benzer olduğunu ortaya koymaktadır.⁵ Tehlike anında canlı organizmanın verdiği ilk tepki aktif bir savunma mekanizması olan savaş veya kaç tepkisidir. Bu tepkiyi oluşturan temel mekanizma sempatik sinir sisteminin aktive olmasıdır. Bu aktivasyon sayesinde stres hormonlarında artış olmakta ve kalp hızı, kan basıncı artışı sağlanmaktadır. Ancak tehlike kaçınılamayacak kadar büyük veya kaçınılamayacak kadar yakında ise mekanizma daha pasif bir savunma tepkisi vermekte, bu sefer parasempatik sistem aktive olarak, duyuşal sistemlerden gelen girdiler adeta kapatılmakta ve hareketsiz kalma sağlanarak en azından farkedilme ihtimali azaltılmaktadır.⁶ Yukarıda da belirtildiği gibi hay-

van çalışmalarındaki sonuçların psikiyatrik durum ve hastalıkları açıklama gücü zayıf olsa da, parasempatik sistem aktivasyonunun peritravmatik dissosiasyon üzerinde etkili olabileceği fikri akılda tutulmalıdır.⁷

Çalışmalar peritravmatik dissosiasyonun, geç dönemde PTSS gelişimi riskini arttırdığını ortaya koymaktadır.⁸⁻¹⁰ Bu ilişkide bilgi işleme sürecindeki bozulmalar ve hafıza sorunlarının etkili olduğu düşünülmektedir.^{11,12} Peritravmatik dissosiasyon esnasında olayın duyuşal, duyuşsal ve bilişsel bileşenlerinin parçalar halinde ve birbirinden kopuk şekilde hafızaya kaydedilmesi, ilerleyen süreçte intrusiv şekilde akla gelen, duyuşsal tepkilerin yoğun olduğu, şuan yaşanıyor hissine neden olan flaşbek hatırlara dönüşmekte ve PTSS belirtileri ortaya çıkmaktadır.¹³

Peritravmatik dissosiasyonla ilgili diğer önemli bir konu, bu dissosiasyon tipini yaşantılamış bireylerin zaman içerisinde minor stresörlerde bile bu cevabı vermeye başlaması yani dissosiasyona yatkın hale gelmiş olmalarıdır.¹⁴ Bu yatkınlık zaman içinde hafıza kayıt ve geri çağırma bozulmalar (ör. flaşbek hatıralar), düşüncedeki bozulmalar (ikinci kişinin sesini duyma gibi), bedensel duyuşlar (depersonalizasyon ve bedenin dışına çıkma hissi gibi) ve duyuşsal dalgalanmalara neden olmakta, zamanla dissosiasyon maladaptif bir forma bürünmektedir.^{14,15}

Travmanın dissosiatif bozukluklardaki önemi göz önüne alındığında, çocukluk travmalarının etkileri üzerine yapılan beyin görüntüleme çalışmalarına kısa da olsa değinilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Çocukluk travmalarının HPA aksı üzerine olan etkilerini travmanın şekli (cinsel istismar vs). psikososyal destek seviyesi, yetişkinlikte devam eden travmaların varlığı, ailede majör psikiyatrik hastalık öyküsü ve genetik faktörler etkilemektedir.¹⁶

Yapısal MRG çalışmalarında olumsuz yaşam olayları ile azalmış beyaz ve gri cevher prefrontal korteks (PFK) hacmi ve PFK, anterior singulat korteks (ASK) arasında azalmış yapısal bağlantı olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Frontal korteksin yanı sıra serebellum ve corpus callosumda da çocukluk travmaları

sonrası hacim değişiklikleri bildirilmiştir. Bir iMRG çalışmasında amigdala korkutucu uyaranlara yönelik tepkideki artışla çocuklukta istismar arasında çok kuvvetli bir ilişki saptanmıştır.¹⁸ PFK ve ASK'deki yapısal sorunlar ve amigdala aşırı aktivite dikkate alındığında, frontal korteksin amigdala üzerindeki kontrol edici etkisinin çocukluk travması ile azaldığı sonucuna varılabilir. Çocukluk travması sonucu default mode network aktivitesinin azalması olumsuz düşüncelerin ruminatif devamına, sosyal bilişsel sorunlara ve nöral entegrasyondaki azalma ile dissosiasyona; amigdala ve ödül yollarındaki değişiklikler anhedoni ve bozucu davranışlara; dorsal yürütücü kontrol sistemlerindeki değişiklikler bağlanma sorunlarına, karar verme sorunları ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.¹⁹

BEYİN BÖLGELERİ ARASINDAKİ FONKSİYONEL İLİŞKİLER VE DISSOSİASYON MODELİ

1. Kortiko-limbik Bağlantıların Kesilmesi Modeli

(Depersonalizasyon Belirtileri ile ilgili çalışmalar ışığında)

İlk olarak 1998 yılında Sierra ve Borris, depersonalizasyon belirtilerinin amigdala, ASK, ve PFK yapıları arasındaki iletişimin bozulmasına bağlı olduğu hipotezini ortaya atmıştır. Bu modelde depersonalizasyon, kendine yabancılaşma, düşüncelerin yokluğu, analjezi ve hipervijilans belirtilerini de kapsayacak şekilde geniş bir anlam ifade etmektedir.²⁰ Bu belirtilerin dikkat, bilişsel kontroller ve uyarı modülasyonunda görevli olan medial prefrontal korteks (mPFK), dorsolateral prefrontal korteks (dPFK) ve ASK'deki aktivite artışına bağlı olduğu belirtilmektedir.²¹ PFK aktivasyonu, amigdala aktivasyonda sönmeye, otomatik cevapların azalmasına, kısaca affektif sistemin 'kapatılmasına' neden olmaktadır.^{22,23} Duygu işleme, korku ve stres yanıtı oluşturmada görevli olan amigdala gereken aktivasyonun sağlanamaması ise depersonalizasyon belirtilerini ortaya çıkarmaktadır.^{21,24}

2001 yılında yapılan bir fMRI çalışmasında, korkutucu ve nötral uyaranlara verilen yanıt depersonalizasyon bozukluğu (DPD) olan bireyler, OKB tanısı konmuş bireyler ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılmış; korkutucu ifadeler karşısında depersonalizasyon belirtileri olan bireylerin

daha az duygu ifadesinde buldukları ve fMRI'da diğer gruplarda bariz aktivasyon görülen oksipitotemporal korteks ve insuladaki aktivasyonun gözlenmediği saptanmıştır. Bunun yerine DPD hastalarının sağ ventral prefrontal korteks aktivasyonlarında artış olduğu ayrıca OKB ve sağlıklı kontrol grubundan farklı olarak insula aktivasyonunun nötral uyaranlarda artış gösterdiği de saptanmıştır.²² Bilindiği gibi insula, duyguların yaşanmasında, dikkatin düzenlenmesi, negatif duyguların kodlanması, içsel uyaranlara karşı farkındalığın sağlanması ve ağrının algılanmasında etkili bölgedir.²⁵ Bu çalışmanın sonuçları, DPD hastalarında duyguların hissedilmesini sağlayan bölgelerde gereken aktivasyonun sağlanmadığı, duyguların düzenlenmesi ile ilgili bölgelerin ise aşırı aktive olduğu yani bu bireylerin 'hissetmeden düşünen' kişilere dönüştüğü şeklinde yorumlanmıştır. İnsula bölgesindeki deaktivasyonun depersonalizasyon belirtileri ile ilgili olabileceği hipotezi 2013 yılında yapılan bir başka çalışmayla da desteklenmiştir.²⁶ Lemche ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada, depersonalizasyon belirtileri olan bireylerdeki anterior insula ve dorsal ASK'deki değişen aktivite düzeyleri, üzgün ifadelerle karşı verilen aleksitimik yanıt ve duyguların ifadesindeki zorlukla ilişkili bulunmuştur.

DPD'de önemli olduğu düşünülen diğer beyin bölgeleri dorsomedial PFK ve posterior singulat korteksdür. Lemche ve ark.'nın 2016'da yaptıkları çalışmada depersonalizasyon bozukluğu olan hastalar ve sağlıklı kontroller arasındaki temel farkın dorsomedial PFK (özellikle 9. Brodmann alanı) ve posterior singulat korteks (31. Brodmann alanı) bölgeleri olduğu ve bu bölgelerdeki aktivasyon değişikliklerinin depersonalizasyon belirtileri sıklığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.²⁷ Bilindiği gibi posterior singulat korteks default mode network (DMN) olarak adlandırılan, epizodik hafıza kodlama ve geri çağırma, gündüz düşleri, plan yapma, ruminasyonlar gibi içsel uyaranların yorumlandığı ve düzenlendiği, dışsal uyaranların olmadığı beyin aktivasyon modunda etkili bölgedir ve bu bölgenin depersonalizasyon bozukluğu hastalarındaki farklılığı nörobiyolojik değişiklikler açısından oldukça anlamlı görünmektedir.²⁸

DPD hastalarındaki çekirdek belirtilerden biri olan kendine yabancılaşma hissi çalışmalarda daha az ele alınmıştır. Yakın dönem bir fMRI çalışmasında 9 DPD hastası 10 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmış, her iki gruba da hem kendi yüzleri hem yabancı yüzler gösterilerek ölçüm yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda DPD hastalarının kendi fotoğraflarına bakmaları esnasında bilateral medial PFK aktivasyonunun sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu, ve medial PFK aktivasyonu ile depersonalizasyon ve kendine yabancılaşma hissi şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır.²⁹

Diğer yandan bazı çalışmalar depersonalizasyon belirtilerinin bazı beyin bölgelerindeki uyarılma farklılıkları ile ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Simeon ve ark. yaptıkları PET çalışmasında DPD hastalarının sağ orta/üst temporal girus (BA21/22) bölgesinde düşük, bazı parietal ve oksipital bölgelerde (BA7, 39, 19) ise yüksek metabolik aktiviteye sahip olduğunu, 7. BA daki yüksek metabolik aktivitenin depersonalizasyon belirtileri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.³⁰ Bu çalışma değişmiş temporoparietal bölge glukoz metabolizmasının gerçeklik hissinde bozulmaya neden olabileceğini ortaya koymaktadır. Temporal lob epilepsilerinde görülen değişmiş biliş, duyuşsal integrasyon, vücut imajı, ve hafıza belirtileri bu görüşü destekler niteliktedir.

Özet olarak farklı beyin bölgelerinde gözlemlenen sağlıklı kontrollere göre farklı aktivasyon düzeyleri depersonalizasyon/derealizasyon bozukluğunda görülen dissosiyatif belirtilerle ilişkili bulunmuştur.

2. Duygu Düzenleme Modeli

(PTSB-Dissosiyatif Alt Tip Çalışmaları Işığında)

Talamus, subkortikal, limbik ve frontal alanlardan gelen direkt ve indirekt çevresel uyaranların alınarak işlendiği bir kapı ve filtreleme alanı olarak görev yapmaktadır. PTSD ile ilgili ilk çalışmalardan biri talamusun, travma mağduru hastalarda oluşan dissosiyatif özellikli bilişsel durumla ilişkili olduğunu öne sürmüştür.³¹ Talamusa ek olarak hipokampus ve parahipokampal bölgelerdeki değişikliklerin dissosiyatif süreçlerde gözlenen hafıza prob-

lemleri ile ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur.^{11,12}

2002 yılında yapılan bir çalışmada PTSD hastaları, travma mağduru PTSD olmayan grupla karşılaştırılmış, ve her iki gruba da yaşadıkları travma ile ilgili hikayenin anlatılması sırasında fMRI uygulanmıştır. PTSD grubunun yaklaşık %70 inde hikayelerin anlatımı sırasında yeniden yaşantılama semptomları ve artmış kalp hızı düzeyi gözlenmiştir. %30'luk diğer grupta ise hem kalp hızında artış olmadığı, hemde diğer PTSD hastalarındakinden farklı olarak medial frontal girus, anterior ve medial singulat korteks, orta temporal girus (BA38), oksipital bölgeler, ve inferior frontal girusda artmış aktivite gözlenmiştir.³²

2005 yılında Lanius ve ark. tarafından yapılan başka bir fMRI çalışmasında PTSD hastalarının verdiği dissosiyatif yanıtların hangi beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel bağlantılarla ilgili olduğu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak araştırılmıştır. Bu çalışmada PTSD hastaları iki gruba ayrılmıştır. Dissosiyatif belirtileri olan PTSD hastaları (D-PTSD) ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında, ventrolateral talamus (VLT) ve diğer beyin bölgeleri arasındaki bağlantıların birbirinden oldukça farklı olduğu saptanmıştır. Dissosiyatif belirtiler sergileyen PTSD hastalarında VLT ile sağ insula (13 ve 34. BA), sol parietal lob (7. BA), sağ orta frontal girus (8. BA), üst temporal girus (38 ve 39. BA), ve sağ cuneus (19. BA) arasında yoğun fonksiyonel bağlantı saptanırken, kontrol grubunda VLT ile sol üst frontal girus (10. BA), parahipokampal girus (30. BA), ve sağ üst oksipital bölge (19. ve 39. BA) arasındaki bağlantıların daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmanın ortaya koyduğu diğer bir önemli sonuç dissosiyatif belirtiler sergileyen PTSD hastaları ile flaşbek cevabı olan PTSD hastaları arasındaki farktır. D-PTSD grubunda sağ singulat girus ve sol alt frontal girus arasında diğer gruptan daha fazla fonksiyonel bağlantı olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları D-PTSD grubundaki artmış aktivasyonun daha çok bedensel duyumları temsil eden beyin bölgelerinde olduğunu ortaya koymuş ve dissoisyon esnasında ortaya çıkan depersonalizasyon belirtileri ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.³³

2010 yılında Lanius ve ark. tarafından PTSD hastaları üzerinde yapılan bir nörogörüntüleme çalışmasının sonuçları ise hem diğer çalışmanın sonuçlarını desteklemiş hemde bu hastalığa farklı bir bakış açısı getirmiştir. Lanius ve ark., travmaya verilen iki farklı yanıtı birbirinden ayıran önemli bir nörobiyolojik yolak tanımlamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre dissosiatif cevap yanıtı veren PTSD hastaları duyguları üzerinde 'over modülasyon' yapmakta, frontal bölgeler (özellikle dorsal ve rostral ASK ve mPFC) aşırı aktive olarak amigdala ve insula aktivasyonunu azaltmakta ve sonuçta emosyonel downregülasyon ortaya çıkmaktadır. Diğer grup PTSD hastalarındaki durum ise tam tersidir. Bu grupta frontal bölgelerin aktivasyonunda azalma, amigdala ve insula da hiperaktivasyon olmakta ve travmaya verilen yanıt yeniden yaşantı-lama, yoğun suçluluk ve utanma hisleri ve duygusal aşırı uyarılma şeklinde ortaya çıkmaktadır.³⁴ Nitekim bu çalışmaların sonuçları ve klinik kanıtlar sonucunda 2013 yılında yayınlanan DSM-5 de PTSD-Dissosiatif alt tip tanımlanmıştır.

PTSD'nin dissosiatif alt tipinde yapılan 2015 yılı çalışmaları beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel bağlantıları daha ayrıntılı olarak ortaya koymaktadır. Tursich ve ark.nın yaptığı çalışmada, PTSD hastalarının dinlenme modu, default network modu (DMN) ve santral yürütücü işlevler modunda iken beyin bölgeleri arasındaki bağlantılar ve bu bağlantılarla PTSD belirti şiddeti arasındaki ilişki resting- state fMRI (RS-fMRI) ile incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre depersonalizasyon ve derealizasyon belirti şiddeti arttıkça, DMN modunda ASK- VMPFC bağlantısının azaldığı saptanmıştır. Nicholson ve ark.nın çalışmasında ise PTSD hastalarında daha spesifik bir bölge olan amigdalanın basolateral (BLA) ve sentromedial bölgeleri (SMA) ile diğer beyin bölgeleri arasındaki ilişki incelenmiş, PTSD- dissosiatif tipte amigdala-PFC arasındaki bağlantıların daha fazla olduğu, ayrıca amigdala ve bilinç-farkındalık-dokunma duyusu ile ilgili beyin bölgeleri arasındaki bağlantılarında artmış olduğu saptanmıştır.(sol BLA-üst parietal lob ve serebellum ile, sol SMA ise dorsal posterior singulat ve precuneus ile ilişkili bulunmuştur).³⁵ Bu çalışmanın sonuçları ileride ta-

nımlanacak farklı bir PTSD-Dissosiatif tip nörobiyolojik modelini akla getirmektedir.⁷

3. Dissosiatif Kimlik Bozukluğu (DKB) Alanındaki Çalışmalar

Yukarıda bahsedilen nörobiyolojik modellerin hastalıklara spesifik olmadığı ve tüm dissosiasyon tipleri için ortak olduğu görüşü son zamanlarda daha çok kabul görmeye başlanmıştır.⁷ Bu görüşü destekler şekilde, DKB hastalarında yapılan çalışmalar, travma karşısında 'aşırı uyarılmış' kimlik durumunda iken kardiovasküler cevapların (kalp hızı ve kan basıncı) ve amigdala-insula aktivitesinin arttığını; singulat korteks, parietal korteks ve parahipokampüsteki aktivitenin ise azaldığını ortaya koymaktadır (DPB ve D-PTSD bulgularına benzer şekilde).^{36,37} Başka bir çalışmada ise DKB hastalarının normal kimlik durumunda olduğu dönemlerdeki bilateral talamus kanlanmasının duygusal kimlik dönemindekinden daha fazla olduğu saptanmıştır.³⁸

Dissosiasyonun görüldüğü hastalıklar içerisinde özel olarak DKB ele alındığında, çalışmaların bunların dışında üç bölgeyi daha işaret etmektedir. Bu bölgeler amigdala, hipokampus ve orbitofrontal kortektir (OFK). Amigdala ve hipokampusteki temel değişiklik hacimsel azalmadır (bu alandaki çalışmalar yapısal beyin değişiklikleri kısmında daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır). OFK-DKB ilişkisindeki en ilgi çeken sonuçlardan biri Şar ve ark.nın 2007 yılında ortaya koydukları bilateral OFK kanlanmasındaki azalma ve orta-üst frontal bölgeler ile oksipital bölgelerdeki kanlanmada artıştır.Farkedildiği gibi bu durum Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğundaki benzer görünmektedir. Şar ve ark. da bu benzerliği, karar vermede görevli olan OFK işlevinin bozulmasının dürtüsellik ile sonuçlandığı ve dürtüsellikteki artışın alter kişilikteki bilişsel ve duygusal değişimin temel nedeni olabileceği şeklinde yorumlamıştır.³⁹ Bu alandaki diğer önemli çalışma ise Reinders ve ark.nın 2003 yılında yaptıkları çalışmadır. DKB olan hastaların nötral kimlik durumu (NKD) ve travmatik kimlik durumu (TKD) esnasındaki beyin kan akımları kaydedilerek yapılan bu çalışmada hastalara biri nötral diğeri travmatik iki otobiyografik hatıra dinletilmiş, nötral olayı dinlerken NKD-TKD ara-

sında bir farklılık saptanmazken, travmatik olayın dinlenmesi esnasında NKD'de medial mPFKde deaktivasyon olduğu (sağlıklı kontrollerde otobiyoğrafik olmayan travmatik olayları dinlerken ortaya çıkan duruma benzer şekilde) gözlenmiştir. Bu deaktivasyon TKDde gözlenmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları alter kişiliklerin farklı otobiyoğrafik hafızaları olduğunu ortaya koymakta ve DKB patafizyolojisinde OFK deaktivasyonu bulgularını desteklemektedir.⁴⁰

4. Yapısal Beyin Değişiklikleri ile İlgili Çalışmalar

Beyin bölgelerinin aktivasyonu ve birbiriyle bağlantılarını ortaya koyan çalışmaların yanı sıra dissosiasyon belirtileri olan bireylerdeki yapısal beyin değişikliklerini saptamış çalışmalar da bulunmaktadır. 2015 yılında yapılan bir çalışma depersonalizasyon bozukluğu olan hastaların sağ talamus, kaudat ve cuneus bölgelerinde gri madde hacminin (GMH) azaldığını, ve sol dorsomedial PFK ve sağ somatosensorial bölgelerdeki gri madde hacminin ise arttığını ortaya koymuştur.⁴¹ Bu yapısal değişiklik aktivasyonel değişikliklerle benzerlik göstermektedir.

Yapısal beyin çalışmalarının odaklandığı diğer önemli bölgelerden biri hipokampustur.⁴² Fazla sayıda glukokortikoid reseptörü içeren ve bu nedenle stres hormonlarına oldukça duyarlı olan hipokampuste, özellikle erken dönemde başlayan travmaların etkisiyle hacim azalması olduğu uzun zamandır bilinmektedir.¹¹ DKB olan bireylerde yapılan çalışmaların bir kısmında amigdala, hipokampus ve parahipokampus hacminde azalma gözlenmişken, diğer bir kısmında ise normal amigdala ve hipokampal hacim saptanmıştır.^{43,44} Benzer şekilde PTSD tanısı konan hastalar ve tanı konmayan sağlıklı travma mağdurları arasında yapılan başka bir çalışmada, travma mağduru her iki grubunda hipokampal hacminin azaldığı belirlenmiştir. Bu durum hipokampal hacimdeki azalmanın travmanın bir sonucu olduğunu ve tanıdan, belirtilerden bağımsız olduğu fikrini akla getirmektedir.⁴⁵

2013 yılında Nardo ve ark. tarafından PTSD tanısı konan ve konmayan 32 travma mağdurunda yapılan bir MRI çalışmasında sürekli dissosiasyon (trait dissociation) ve beyindeki yapısal değişiklik-

ler arasındaki ilişki araştırılmış, PTSD hastalarının GMHnin PFK, hipokampus ve lingual girus civarında azaldığı, paralimbik ve paryetal bölgelerdeki GMHnin arttığı ve bu artışın dissosiasyon belirtileri ile pozitif korele olduğu saptanmıştır.⁴⁶ Bu ters ilişkiyi ele alırken, hasta sayısının azlığı ve PTSD hastalarının alt tiplere ayrılmadan analiz edilmiş olmasını akılda tutmak gerekmektedir.

2015 yılında Daniels ve ark. tarafından yapılan bir MR çalışması, PTSD dissosiatif tip ve diğer tip arasındaki yapısal beyin değişikliklerini araştırmış, amigdala, hipokampus ve parahipokampus hacimleri açısından gruplar arasında fark saptanmazken, D-PTSD grubunda sağ presantral ve fusiform girusdaki GMH de artma ve sağ alt temporal girusdaki GMH ise azalma saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmanın sonuçları sağ frontal girusdaki GMH artışı ile depersonalizasyon / derealizasyon belirtisi şiddetinin pozitif korelasyon gösterdiğini de ortaya koymaktadır.⁴⁷

Beyaz cevher ile ilgili çalışma sayısı ise oldukça kısıtlıdır. 2015 yılında Kandemir ve ark. tarafından 15 dissosiatif bozukluk 15 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı çalışmada, Dissosiatif bozukluk hastalarının sağ anterior korona radiata (AKR) bölgesindeki fraksiyonel anizotropide anlamlı bir azalma saptanmıştır. Ayrıca kadın dissosiatif bozukluk hastalarında, kötü ebeveyn ilişkisi ile korpus kallosumdaki azalmış fraksiyonel anizotropi ilişkili bulunmuştur.⁴⁸

Yapısal beyin görüntüleme çalışmalarındaki en önemli zorluklardan biri eşlik eden komorbid durumlardır. Örneğin PTSD ve dissosiatif kimlik bozukluğunun komorbid olduğu gruba, yalnızca PTSD olan grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada, PTSD+DKB grubunda putamen ve pallidum hacminin anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir.⁴⁹ Motor kontrolde etkili olan bu bölgelerdeki hacim artışının ise derealizasyon/depersonalizasyon şiddeti ile ters ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmanın diğer önemli sonucu ise PTSD+DKB olan vakaların hipokampal hacimlerinde hem sadece PTSD hem de sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir azalma saptanmış olmasıdır.⁴⁹

Bu çalışmalarla ilgili diğer bir kısıtlılık ise yapısal değişikliklerin her zaman işlevle ilgili değişik-

liklere neden olmayışıdır, örneğin bir beyin bölge-
sindeki hacmin artmış olması o bölgenin daha fazla
çalıştığı anlamına gelmemektedir. Bu nedenlerle
yapısal ve fonksiyonel değişimleri aynı anda ele
alan, daha büyük örneklemelerde ve mutlaka sağ-
lıklı kontrollerle karşılaştırılmış çalışmaların ge-
rekliliği açıktır.

SONUÇ

Özetle, teorik varsayımlar, Depersonalizasyon/de-
realizasyon bozukluğu, DKB ve D-PTSB hastaları
üzerinde yapılan çalışmaların ortak sonucu disso-

siatif belirtiler ve belli beyin bölgelerindeki deęi-
min ilişkili olduğudur. Bu ilişkinin en net olduğu
alanlar: duyu işleme ve hafızadan sorumlu bölge-
ler (amigdala, hipokampus, parahipokampal girus,
orta/üst temporal girus); dikkat ve içsel uyarıların
farkındalığından sorumlu bölge (insula), çevre-
sel uyarıların filtrelendiği bölge (thalamus), self-
referansların işlemlendiği bölgeler (precuneus ve
mPFC) ve bilişsel kontrol-uyarı modülasyonunda
görevli bölgeler (alt frontal girus, ASK, lateral pref-
rontal bölgeler) ve karar verme ile ilgili bölgedir
(orbitofrontal korteks).⁷

KAYNAKLAR

1. Spiegel D, Loewenstein RJ, Lewis-Fernandez R, Sar V, Simeon D, Vermetten E, et al. Dissociative disorders in DSM-5. *Depress Anxiety* 2011;28(12):17-45.
2. Diagnostic Statistical Manual of Mental Health Disorders: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
3. Vermetten E, Spiegel D. Trauma and Dissociation: Implications for Borderline Personality Disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2014;16(2):434.
4. Wolf EJ, Rasmusson AM, Mitchell KS, Logue MW, Baldwin CT, Miller MW. A Genome-Wide Association Study of Clinical Symptoms of Dissociation in a Trauma-exposed Sample. *Depress Anxiety* 2014;31(4):352-60.
5. Schauer M, Elbert T. Dissociation Following Traumatic Stress. *Zeitschrift für Psychologie/ J Psychol* 2015; 218(2):109-27.
6. Hagens MA, Oitzl M, Roelofs K. Updating Freeze: Aligning Animal And Human Research. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;47:165-76.
7. Krause-Utz A, Frost R, Winter D, Elzinga BM. Dissociation and Alterations in Brain Function and Structure: Implications for Borderline Personality Disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19(1):6.
8. Lensvelt-Mulders G, van Der Hart O, van Ochten JM, van Son MJ, Steele K, Breeman L. Relations Among Peritraumatic Dissociation And Posttraumatic Stress: A Meta-Analysis. *Clin Psychol Rev* 2008;28(7):1138-51.
9. Van der Hart O, Van Ochten JM, Van Son MJ, Steele K, Lensvelt-Mulders G. Relations Among Peritraumatic Dissociation And Posttraumatic Stress: A Critical Review. *J Trauma Dissociation* 2008;9(4):481-505.
10. Van der Velden PG, Wittmann L. The Independent Predictive Value Of Peritraumatic Dissociation For PTSD Symptomatology After Type I Trauma: A Systematic Review Of Prospective Studies. *Clin Psychol Rev* 2008; 28(6):1009-20.
11. Bremner JD. Traumatic Stress: Effects On The Brain. *Dialogues Clin Neurosci* 2006;8(4):445.
12. Elzinga BM, Bremner JD. Are The Neural Substrates Of Memory The Final Common Pathway In Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)? *J Affect Disord* 2002;70(1):1-17.
13. Brewin CR. A Cognitive Neuroscience Account Of Posttraumatic Stress Disorder And Its Treatment. *Behav Res Ther* 2001;39(4):373-93.
14. Frewen PA, Lanius RA. Neurobiology Of Dissociation: Unity And Disunity In Mind-Body-Brain. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29(1):113-28.
15. Frewen PA, Lanius RA. Trauma-related altered states of consciousness: Exploring the 4-D model. *J Trauma Dissociation* 2014;15(4):436-56.
16. Nemeroff CB. Paradise Lost: The Neurobiological And Clinical Consequences Of Child Abuse And Neglect. *Neuron* 2016;89(5):892-909.
17. Hanson JL, Chung MK, Avants BB, Rudolph KD, Shirtcliff EA, Gee JC, et al. Structural Variations In Prefrontal Cortex Mediate The Relationship Between Early Childhood Stress And Spatial Working Memory. *J Neurosci* 2012; 32(23):7917-25.
18. Dannlowski U, Stuhrmann A, Beutelmann V, Zwanzger P, Lenzen T, Grotegerd D, et al. Limbic Scars: Long-Term Consequences Of Childhood Maltreatment Revealed By Functional And Structural Magnetic Resonance Imaging. *Biol Psychiatry* 2012;71(4):286-93.
19. De Bellis MD, Zisk A. The Biological Effects Of Childhood Trauma. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2014;23(2):185-222.
20. Sierra M, Berrios GE. Depersonalization: Neurobiological Perspectives. *Biol Psychiatry* 1998;44(9):898-908.
21. Ochsner KN, Gross JJ. The Neural Architecture Of Emotion Regulation. *Handbook of emotion regulation*. 1st ed. Guilford Press; 2007. p.87-109.
22. Phillips ML, Medford N, Senior C, Bullmore ET, Suckling J, Brammer MJ, et al. Depersonalization Disorder: Thinking Without Feeling. *Psychiatry Res* 2001;108(3):145-60.
23. Sierra M, Senior C, Phillips ML, David AS. Autonomic Response In The Perception Of Disgust And Happiness In Depersonalization Disorder. *Psychiatry Res* 2006;145(2):225-31.
24. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology Of Emotion Perception I: The Neural Basis Of Normal Emotion Perception. *Biol Psychiatry* 2003;54(5):504-14.
25. Menon V, Uddin LQ. Saliency, Switching, Attention And Control: A Network Model Of Insula Function. *Brain Struct Funct* 2010;214 (5-6):655-67.
26. Lemche E, Brammer MJ, David AS, Surguladze SA, Phillips ML, Sierra M, et al. Interoceptive-Reflective Regions Differentiate Alexithymia Traits In Depersonalization Disorder. *Psychiatry Res* 2013;214(1):66-72.
27. Lemche E, Sierra-Siegert M, David AS, Phillips ML, Gasston D, Williams SC, et al. Cognitive Load And Autonomic Response Patterns Under Negative Priming Demand In Depersonalization-Derealization Disorder. *Eur J Neurosci* 2016;43(7):971-8.

28. Greicius M. Resting-State Functional Connectivity In Neuropsychiatric Disorders. *Curr Opin Neurol* 2008;21(4):424-30.
29. Ketay S, Hamilton HK, Haas BW, Simeon D. Face Processing In Depersonalization: An Fmri Study Of The Unfamiliar Self. *Psychiatry Res* 2014;222(1-2):107-10.
30. Simeon D, Guralnik O, Hazlett EA, Spiegel-Cohen J, Hollander E, Buchsbaum MS. Feeling Unreal: A PET Study Of Depersonalization Disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157(11):1782-8.
31. Krystal JH, Bennett AL, Bremner JD, Southwick SM, Charney DS. Toward A Cognitive Neuroscience Of Dissociation And Altered Memory Functions In Post-Traumatic Stress Disorder. In: Friedman MJ, Charney DS, eds. *Philephia*, 1995. p.269-93.
32. Lanius RA, Williamson PC, Boksman K, Densmore M, Gupta M, Neufeld RW, et al. Brain Activation During Script-Driven Imagery Induced Dissociative Responses In PTSD: A Functional Magnetic Resonance Imaging Investigation. *Biol Psychiatry* 2002;52(4):305-11.
33. Lanius RA, Williamson PC, Bluhm RL, Densmore M, Boksman K, Neufeld RW, et al. Functional Connectivity Of Dissociative Responses In Posttraumatic Stress Disorder: A Functional Magnetic Resonance Imaging Investigation. *Biol Psychiatry* 2005;57(8):873-84.
34. Lanius RA, Vermetten E, Loewenstein RJ, Brand B, Schmahl C, Bremner JD, et al. Emotion Modulation In PTSD: Clinical And Neurobiological Evidence For A Dissociative Subtype. *Am J Psychiatry* 2010;167(6):640-7.
35. Nicholson AA, Densmore M, Frewen PA, Theberge J, Neufeld RW, McKinnon MC, et al. The dissociative subtype of posttraumatic stress disorder: unique resting-state functional connectivity of basolateral and centromedial amygdala complexes. *Neuropsychopharmacology* 2015;40(10):2317-26.
36. Reinders AS, Nijenhuis ER, Quak J, Korf J, Haaksma J, Paans AM, et al. Psychobiological Characteristics Of Dissociative Identity Disorder: A Symptom Provocation Study. *Biol Psychiatry* 2006;60(7):730-40.
37. Reinders AA, Willemsen AT, den Boer JA, Vos HP, Veltman DJ, Loewenstein RJ. Opposite Brain Emotion-Regulation Patterns In Identity States Of Dissociative Identity Disorder: A PET Study And Neurobiological Model. *Psychiatry Res* 2014;223(3):236-43.
38. Schlumpf YR, Reinders AA, Nijenhuis ER, Luechinger R, van Osch MJ, Jäncke L. Dissociative Part-Dependent Resting-State Activity In Dissociative Identity Disorder: A Controlled fMRI Perfusion Study. *PLoSone* 2014;9(6):e98795.
39. Sar V, Unal SN, Ozturk E. Frontal And Occipital Perfusion Changes In Dissociative Identity Disorder. *Psychiatry Res* 2007;156(3):217-23.
40. Reinders A, Nijenhuis ER, Paans AM, Korf J, Willemsen A, Den Boer J. One Brain, Two Selves. *Neuroimage* 2003;20(4):2119-25.
41. Daniels JK, Gaebler M, Lamke J-P, Walter H. Grey Matter Alterations In Patients With Depersonalization Disorder: A Voxel-Based Morphometry Study. *J Psychiatry Neurosci* 2015;40(1):19.
42. Weniger G, Lange C, Sachsse U, Irlé E. Amygdala And Hippocampal Volumes And Cognition In Adult Survivors Of Childhood Abuse With Dissociative Disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118(4):281-90.
43. Vermetten E, Schmahl C, Lindner S, Loewenstein RJ, Bremner JD. Hippocampal And Amygdalar Volumes In Dissociative Identity Disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163(4):630-6.
44. Ehling T, Nijenhuis E, Krikke A. Volume Of Discrete Brain Structures In Complex Dissociative Disorders: Preliminary Findings. *Prog Brain Res* 2007;167:307-10.
45. Karl A, Schaefer M, Malta LS, Dörfel D, Rohleder N, Werner A. A Meta-Analysis Of Structural Brain Abnormalities In PTSD. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30(7):1004-31.
46. Nardo D, Högberg G, Lanius R, Jacobsson H, Jonsson C, Hällström T, et al. Gray Matter Volume Alterations Related To Trait Dissociation In PTSD And Traumatized Controls. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128(3):222-33.
47. Daniels JK, Frewen P, Theberge J, Lanius RA. Structural Brain Aberrations Associated With The Dissociative Subtype Of Post-Traumatic Stress Disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133(3):232-40.
48. Basmaci Kandemir S, Bayazit H, Selek S, Kılıcaslan N, Kandemir H, Karababa IF, et al. Tracking Down The Footprints Of Bad Paternal Relationships In Dissociative Disorders: A Diffusion Tensor Imaging Study. *J Trauma Dissociation* 2016;17(3):371-81.
49. Chalavi S, Vissia EM, Giesen ME, Nijenhuis ER, Draijer N, Barker GJ, et al. Similar Cortical But Not Subcortical Gray Matter Abnormalities In Women With Posttraumatic Stress Disorder With Versus Without Dissociative Identity Disorder. *Psychiatry Res* 2015;231(3):308-19.