

Travma sonrası stres bozukluğunda hipokampüs ve anterior singulat girusun proton manyetik rezonans spektroskopisi ile değerlendirilmesi

Kamran Mahmutyazıcıoğlu, Numan Konuk, Hüseyin Özdemir, Nuray Atasoy, Levent Atik, Sadi Gündoğdu

AMAÇ

Travma sonrası stres bozukluğunun (TSSB) limbik sistem alanları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı TSSB'de hipokampüs ve anterior singulat girusta nöronal beyin hasarı olup olmadığını MR spektroskopisi yöntemiyle araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

On TSSB hastası ve 6 sağlıklı denekte her iki hipokampüs ve anterior singulat girusa (ASG) yönelik tek voksel 1H-MRS incelemesi yapıldı. MR spektra PRESS sekans kullanılarak elde edildi. Voksel boyutları 3.7 cm³ (hipokampüs) veya 6-7.2 cm³ (anterior singulat girusa) idi. NAA/Cr ve Cho/Cr oranları değerlendirilerek kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hastaların TSSB şiddeti, Klinisyen Tarafından Uygulanan Travma Sonrası Stres Bozukluğu Ölçeği ile değerlendirildi.

BULGULAR

Hasta grubunda NAA/Cr oranları her iki hipokampüste, kontrol grubuna oranla azalmışken ($p < 0.001$), Cho/Cr oranlarında artış saptandı ($p < 0.001$). Anterior singulat girusta, hasta grubunda kontrol grubuna oranla NAA/Cr oranlarında azalma ($p < 0.01$) olmasına karşın Cho/Cr oranları açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$).

SONUÇ

TSSB'de hipokampüs ve anterior singulat girusta MRS ile saptanan metabolit oranlarındaki değişiklikler bu yapıların nöronal bütünlüğünde bozulmaya işaret etmektedir. TSSB nörobiyolojisi ile anatomik beyin yapılarının ilişkisini ortaya koymak için daha geniş hasta serilerinde yapılacak MR spektroskopisi çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: • stres bozuklukları, travma sonrası • manyetik rezonans spektroskopisi • hipokampüs • girus singulat

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), savaş, cinsel istismar, afetler gibi travmatik olaylara maruz kalan insanlarda izlenen bir anksiyete bozukluğudur. TSSB hastaları yaşadıkları travmayı düşünce veya rüyalarında tekrar tekrar yaşıyor gibi olma, kaçınma ve küntleşme gibi psikiyatrik belirtilerle yıllarca yaşarlar (1, 2).

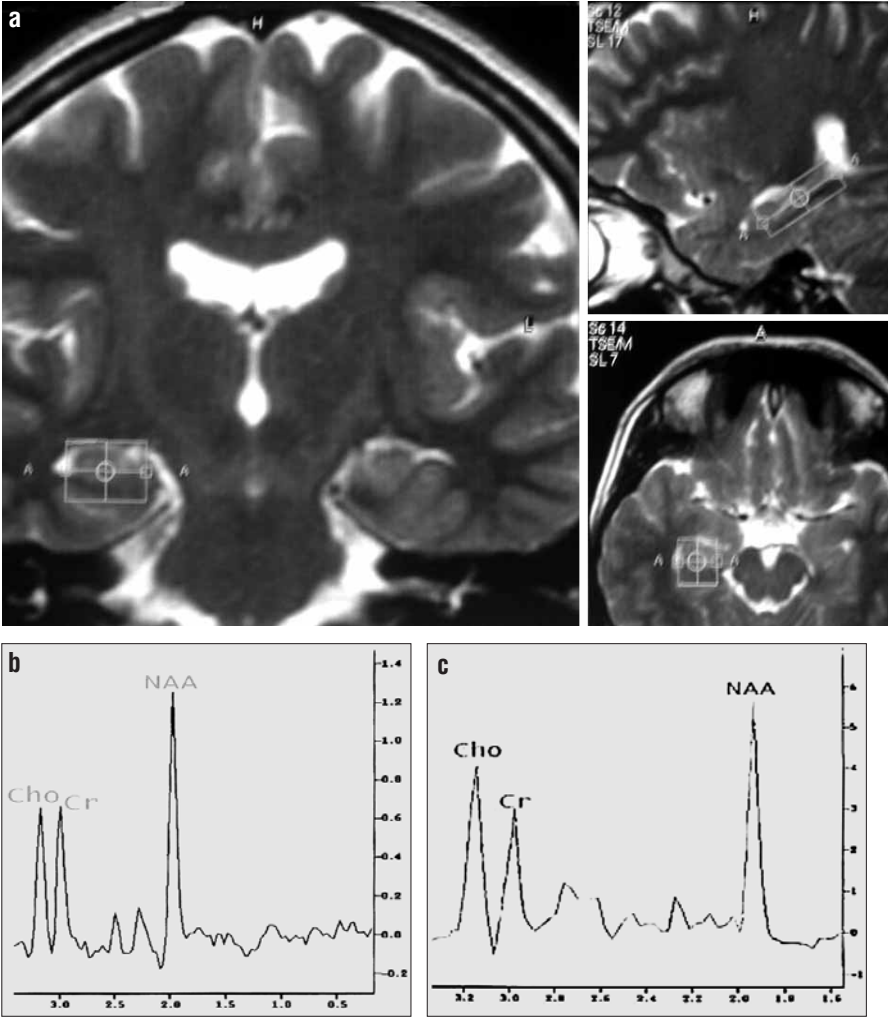
Proton manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) beyin metabolizmasındaki değişiklikleri in vivo ve noninvazif olarak ortaya koyan bir inceleme yöntemidir. MRS, serebral anatomik değişiklikler henüz ortada yok iken altta yatan nöronal süreçlerle ilgili biyokimyasal delilleri ortaya koyabilmektedir.

Daha önce TSSB hastalarında yapılan MRS çalışmalarında medial temporal lobda ve hipokampüste NAA/Cr oranında veya hipokampal NAA konsantrasyonunda azalma bildirilmiştir (3-5). TSSB hastalarında yapılan PET çalışmalarında anterior singulat girus (ASG) disfonksiyonu bildirilmiştir. (6). Ancak erişkin yaş grubu TSSB hastalarında ASG'deki metabolik değişikliklerin çalışıldığı MRS çalışması yoktur.

Gereç ve yöntem

Uzman psikiyatrist tarafından değerlendirilen hastalardan, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Amerikan Psikiyatri Birliği, 4. Basım, DSM IV'e göre TSSB tanı kriterlerini karşılayan 10 hasta çalışmaya alınmıştır (7). Çalışmadan dışlama kriterleri olarak tespit edilen; son altı ayda alkol ya da madde kullanım bozukluğu varlığı olan, psikotrop ilaç etkisini dışlamak amacıyla son bir ay içinde ilaç tedavisi alan; MR çekimini engelleyecek derecede klostrofobisi olan; ve metal protez, implant vb. gibi MR çekimine kontrendikasyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca hastaların semptomatolojisi ve hastalık şiddeti, Klinisyen Tarafından Uygulanan Travma Sonrası Stres Bozukluğu Ölçeği (TSSB-Ö) ile değerlendirilmiştir (8).

TSSB-Ö; DSM ölçütlerine göre belirlenmiş TSSB'nin çekirdek belirtilerini kapsayan, görüşmecilerin değerlendirdiği 17 maddeden oluşur. Bu belirtiler; TSSB B ölçütüne karşılık gelen travmatik olayın yeniden yaşantılanması (rahatsız edici düşünceler, geri dönüşler, sıkıntı veren rüyalar), TSSB-C ölçütüne karşılık gelen travma ile ilgili düşünce ve durumlardan kaçınma çabaları ve kısıtlı duygulanım ve TSSB D ölçütüne karşılık gelen uyku sorunları, huzursuzluk, hipervijilans gibi artmış uyarılmışlık belirtileridir. Ayrıca ölçeğe "TSSB'ye eşlik eden



Şekil 1. a-c. Her üç düzlemde T2A serilerde (a), hipokampal vöksel lokalizasyonu görülüyor. Hipokampüsten elde edilen spektral örneklerde, travma sonrası stres bozukluğu olan hastada (b), sağlıklı kişi ile (c) kıyaslandığında, NAA/Cr oranında düşüş ve Cho/Cr oranında artış izlenmekte.

belirtiler” başlığı altında, yapılan veya yapılmayan davranışlardan duyulan suçluluk, hayatta kalmaktan duyulan suçluluk, depersonalizasyon, çevrenin farkında olma duygusunda azalma gibi belirtilerin sıklık ve şiddetini sorgulayan maddeler eklenmiştir. TSSB-Ö, ek olarak sosyal ve mesleki işlevsellik, genel şiddet, belirti şiddetindeki değişiklik ve hastanın bildiriminin geçerliliğinin değerlendirildiği beş genel değerlendirme ölçeği içerir. TSSB-Ö ile gerek son bir ay gerekse yaşam boyu için TSSB’yi değerlendirme imkanı vermektedir.

DSM IV’e göre TSSB olarak değerlendirilen 10 hastanın 7’si erkek 3’ü kadındır. Hastaların yaşları 21-52 yaşları arasında değişmektedir. Kontrol grubu 23-45 yaşları arasındaki 6 kişiden (3 erkek, 3 kadın) oluşmaktadır.

Hasta grubunun maruz kaldığı olaylar sırasıyla 6 hastada terörle mücadele kapsamında silahlı çatışmada bulunma, 1 hastada yangında arkadaşlarının ölümüne tanık olma, 1 hastada çocukluk çağında cinsel istismara maruz kalma, 1 hastada tecavüze uğrama, 1 hastada depremde göçük altında kalma idi. Ortalama hastalık süresi 3.5 yıl (1.5-15 yıl) olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan hastalardan alınan kişisel onay yanı sıra hastane etik kurulu tarafından çalışma onayı alınmıştır.

MRG inceleme, 1.5 T Philips ile gerçekleştirildi (Gyrosan Intera, Philips, Best, the Netherlands). Hem konvansiyonel MRG hem de MRS çekimlerinde standart kafa sargısı kullanıldı. Transvers planda T1A (560/15 msn) ve FLAIR (6000/100 msn) sekanslarda çekim yapıldı. Transvers, sagittal ve

koronal planda T2A (3000-3400/110 msn) görüntüler elde edildi.

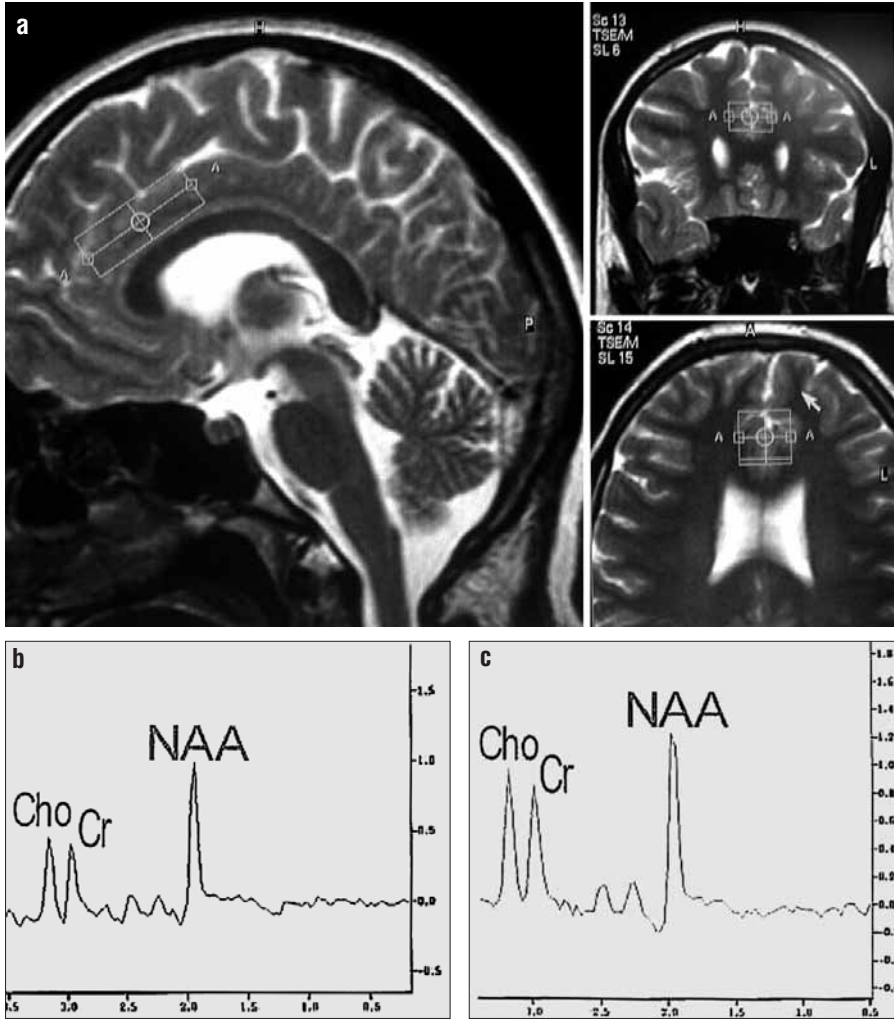
Koronal T2A serilerde hipokampal atrofi skorlaması yapıldı. Hipokampal skorlama için Scheltens ve arkadaşlarının 5 puanlık subjektif skorlama yöntemi (normal=0, atrofi=4) kullanıldı (9, 10). Bu yöntem yüksek gözlem içi ve gözlemciler arası güvenilirliğe sahip olan,

Tek ve vöksel proton manyetik rezonans spektroskopik çekimlerde PRESS sekansı (2000/136 msn) kullanılarak. 512 data noktasından, 128 ölçümün ortalaması alındı. İki ayrı MRS çekimi yapıldı. Vökseller, her 3 düzlemdeki T2A seriler kullanılarak hipokampus (30x11x12 mm³) ve anterior singulat girusa (30x20x10mm³ veya 30x15x16 mm³) yerleştirildi (Şekil 1, 2). Su baskılanması CHESS (chemical shift selective saturation pulse) yöntemi ile yapıldı. Spektral bant genişliği 1000 Hz olarak kullanıldı. Lokal manyetik alan homojenitesi için otomatik “shim” seçeneği kullanıldı. Hipokampus için üretici firmanın sağladığı ve vöksel hacmi küçük yapılara uygun özel bir “shim” modu kullanıldı. Spektrumlar elde edildikten sonra ham bilgilerden manuel olarak referans hattı düzeltmesi (sıfıra yaklaştırma) (4k zero-filling, gaussian line broadening 3 Hz, Fourier transformasyon, faz ve referans hattı düzeltmesi) işlemleri yapıldıktan sonra metabolit pikleri saptandı. Üretici firmanın verdiği yazılım kullanılarak NAA (N-asetil aspartat) ve Cho (kolin) metabolit pik alanları ölçüldü. İstatistik hesaplamalarda NAA/Cr ve Cho/Cr oranları kullanıldı.

Gruplar arası metabolit oranlarının karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Konvansiyonel MRG ile hiçbir hastada hipokampal atrofi (atrofi skoru 7 hastada 0 iken 3 hastada 1 idi) ile uyumlu değişiklik saptanmadı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre NAA/Cr oranları her iki hipokampus ve ASG’de düşük bulundu (sırasıyla,



Şekil 2. a-c. Her üç düzlemde elde edilen T2A serilerde (a), anterior singulat girusta voksel lokalizasyonu görülüyor. Anterior singulat girustan elde edilen spektral örneklerde, travma sonrası stres bozukluğu hastasında (b), sağlıklı kişiyle (c) kıyaslandığında, NAA/Cr oranında düşüş izlenirken, Cho/Cr oranında belirgin fark olmadığı görülüyor.

$p < 0.001$, $p < 0.001$ ve $p < 0.01$) (Tablo 1) (Şekil 1, 2). Hasta grubunda Cho/Cr oranları kontrol grubuna göre her iki hipokampüste artmasına karşılık ($p < 0.01$), ASG'de iki grup arasında Cho/Cr oranları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

TSSB ölçeği ile puanlandırılan psikiyatrik bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir. TSSB-Ö ortalama puanı 64.4 (puan aralığı: 40-100) idi. TSSB-Ö alt ölçeklerinde yeniden yaşantılaşma belirtileri puanı ortalaması 22.2 (puan aralığı: 12-36) kaçınma ve küntleşme

belirtileri puanı ortalaması 21.5 (puan aralığı: 12-32), artmış uyarılmışlık belirtileri puanı ortalaması 20.7 (puan aralığı: 8-34) idi. Metabolit oranları ile TSSB-Ö puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

Tartışma

TSSB, popüler adıyla Vietnam sendromu bir anksiyete bozukluğu olup şiddetli duygusal veya fiziksel travmatik olaylara maruz kalan insanlarda izlenen özgün bir grup psikiyatrik semptomu içeren hastalıktır. En sık nedenleri savaş deneyimi, çocukluk dönemi cinsel istismarı, doğal veya insan kaynaklı afetler gibi karşılaşıldığında her insanda, korku ve dehşet duygusu yanında çaresizlik hissettiren olaylardır. Bu tip travmatik olaylara maruz kalan bazı kişiler yaşadıkları travmayı düşünce veya rüyalarında tekrar tekrar yaşıyor gibi olurlar. Bu yeniden yaşama belirtilerine ek olarak travmatik olayı anımsatan her şeyden kaçınma, küntleşme ve olay sanki her an tekrarlayacakmış hissiyle irkilme ve tetikte olma gibi pek çok emosyonel, bilişsel ve davranışsal psikiyatrik belirtileri sergilerler (1, 2).

Hayvan modelleri de dahil olmak üzere yapılan elektrofizyolojik ve nörokimyasal çalışmalar TSSB'nin nörobiyolojik doğasına ait bulgular ortaya koymuştur. Benzer şekilde beyin görüntüleme çalışmaları ile limbik sistem yapılarının TSSB ile ilgisi sıklıkla araştırma konusu olmuştur (11). Limbik sistemin en önemli yapısı olan hipokampüsün üç önemli işlevi vardır. Bunlardan bellek ile ilgili olanları iyi bilinmektedir. Normal diurnal ritmi sürdürmek ve strese hipotalamo-pitüiter-adrenal eksen aracılığıyla cevapta rol oynamak diğer bir işlevidir. Ayrıca hipokampüs emosyonel enformasyonun işlenmesini de sağlayan yapıdır. Travmatik anıların kodlanması ve tekrar hatırlanmasında en aktif rol alan yapı hipokampüstür. Anterior singulat girus şartlanmış korku yanıtlarının modülasyonunda rol almaktadır (12, 13).

PET ve MRG gibi hızlı gelişen beyin görüntüleme teknikleri sayesinde TSSB patogenezi ve patofizyolojisini

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarında her iki hipokampüs ve anterior singulat girusta tek voksel MRS yöntemi ile ölçülen metabolit oranları

	Hasta	Kontrol	p değeri
Sağ HP NAA/Cr	1.22	1.45	< 0.001
Sağ HP Cho/Cr	1.20	1.05	< 0.01
Sol HP NAA/Cr	1.20	1.41	< 0.001
Sol HP Cho/Cr	1.17	1.01	< 0.01
ASG NAA/Cr	1.32	1.50	< 0.01
ASG Cho/Cr	1.08	0.99	> 0.05

HP: hipokampüs, ASG: anterior singulat girus
NAA: N-asetil aspartat, Cho: kolin, Cr: kreatin

Tablo 2. TSSB-Ö ile değerlendirilen hasta grubunun alt ölçek puanları ve metabolit oranları (her iki hipokampus verilerinin ortalamaları kullanılmıştır)

Hasta	Yeniden yaşantılaşma	Kaçınma-küntleşme	Artmış uyarılmışlık	Toplam	HP NAA/Cr	HP Cho/Cr	ASG NAA/Cr	ASG Cho/Cr
1	17	12	12	41	1.16	1.24	1.33	1.04
2	13	16	16	45	1.08	1.32	1.18	1.13
3	12	14	14	40	1.06	1.18	1.16	1.24
4	16	16	8	40	1.11	1.30	1.28	1.12
5	23	24	23	70	1.14	1.20	1.19	1.13
6	36	30	34	100	1.34	1.12	1.42	1.02
7	29	33	30	92	1.29	1.08	1.36	1.00
8	28	26	26	80	1.30	1.09	1.48	0.99
9	21	19	20	60	1.25	1.12	1.34	1.10
10	27	25	24	76	1.24	1.25	1.42	1.04
Ortalama	22.20	21.50	20.70	64.40	1.21	1.19	1.32	1.08

HP: Hipokampus

ASG: Anterior singulat girus

TSSB-Ö: Travma sonrası stres bozukluğu ölçeği

daha iyi araştırma imkanı doğmuştur. Daha önceki çalışmalarda MRG ile hipokampal hacim farklılıkları ve PET ile limbik yapılarda artmış kan akımı gösterilmiştir (14-16).

Proton MRS nöropsikiyatrik hastalıklarda gittikçe daha fazla kullanılan bir radyolojik inceleme yöntemidir. Bu çalışmada TSSB hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hipokampus NAA/Cr oranında azalma saptanmıştır (Şekil 1b, c). Bu bulgu daha önce yapılan MRS çalışmaları ile uyumludur (3). Hipokampüste mutlak NAA konsantrasyonu ölçen benzer MRS çalışmalarında da NAA konsantrasyonunda azalma saptanmıştır (4, 14, 16). NAA'nın işlevi tam olarak bilinmemekle birlikte nöronal dokuda bol miktarda bulunduğu, nöronal mitokondride sentezlendiği ve sitozole taşındığı bilinmektedir. Literatürde karşılaştırmalı grup çalışmalarında Cr ile oranı (NAA/Cr) sunulmakta olup NAA/Cr oranındaki azalma nöronal doku hasarının bir göstergesi olarak yorumlanmaktadır (3).

Bazı çalışmalarda TSSB'de hipokampal hacim kaybı olup, çalışmamızda ve diğer benzer çalışmalarda hacim kaybı olmaması glial dokudaki proliferasyonunun nöronal hacim kaybını kompanse etmesi ile açıklanabilir (4). Ayrıca daha önceki çalışmalarda alkol kullanan ve/veya depresyonu olan hastalarda bulunduğundan bu iki

durum hipokampal atrofiden kısmen sorumlu tutulabilir (14).

TSSB'de NAA/Cr oranındaki azalma ile sonuçlanan NAA kaybı, primer olarak nöronal işleyişteki bir bozukluk sonucu da olabilir. Nitekim, amiyotrofik lateral skleroz (17), epilepsi cerrahisi sonrası (18), multipl skleroz (19) ve antipsikotik tedavi sonrası şizofren hastalar (20) gibi bazı durumlarda da geçici NAA kaybı olduğu bildirilmiştir. Bu değişiklikler NAA üretiminin de bağımlı olduğu oksidatif metabolizmadaki geçici bozulmalara bağlanmıştır (4). Bundan dolayı TSSB'de hipokampal NAA azalması nöron kaybı ve gliozisi yansıtabileceği gibi nöronal metabolik hasarı da gösterebilir.

Hipokampal Cho/Cr oranındaki artış literatür ışığında Cr düzeyinde azalma ile açıklanabilir (4). Çünkü kronik süreçteki bir TSSB hastalığında Cho düzeyini artıracak aktif gliotik reaksiyon beklenmemektedir. Ayrıca konsantrasyon ölçümü yapılan bir çalışmada Cho düzeyinde değişiklik bulunmamışken NAA ve Cr düzeylerinde azalma saptanmıştır (4). Multipl skleroz ve tümör hücrelerinde Cho düzeyinde artış olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni artmış membran yıkımı ve glial proliferasyondur. TSSB gibi kronik hastalıklarda, nöronal hasar sonrası yeterli ve devam edegelen bir gliotik süreç olmadıkça Cho düzeyin-

de artış beklenmemektedir (4). Ancak çalışmamızda konsantrasyon ölçümü yapılmadığından Cho düzeyindeki artış olasılığı ekarte edilemez.

Bilgilerimize göre literatürde erişkin popülasyon TSSB hastalarında ASG'de MRS çalışması bulunmamaktadır. Çocuk ve ergen TSSB hastalarının tedavi ilişkisinin incelendiği bir MRS çalışmasında, ASG'de NAA konsantrasyonunun azaldığı bulunmuştur (21). Olgularımızda saptanan ASG'de NAA/Cr oranındaki azalmanın hipokampüse benzer şekilde nöronal doku kaybı ile uyumlu olduğunu düşünmekteyiz (Şekil 2b, c).

Hipokampus ve ASG'deki metabolik değişiklikler TSSB'nin kronik doğasından köken alan hücresel hasara bağlı olabilir. Akut stres, monoaminergic nörotransmitterlerin aracılık ettiği hipotalamopituitar adrenal eksenin fizyolojik bir cevabıdır (22). Kronik dönemde ise bu durum beyin ve plazmada glukokortikoid hormon düzeylerinin artması ile sonuçlanır. Sürekli yüksek seyreden glukokortikoidlerin özellikle hipokampüste nöronal hasara yol açtığı saptanmıştır (23, 24).

Çalışmamızın en önemli limitasyonu hasta sayısının azlığıdır. Ancak hasta grubunda hem hipokampus hem de ASG'de istatistiksel olarak anlamlı farklı metabolit oranları saptanmıştır. Diğer bir limitasyonu mutlak metabolit konsantrasyonunun ölçülememesi-

dir. Bununla beraber literatürdeki çalışmaların çoğunda metabolit oranı ölçüm yöntemi kullanılmıştır. Hem hipokampus hem ASG'de metabolit oranlarının hasta grubunda kontrol grubuna oranla anormal çıkması nöronal bütünlüğün bozulduğuna işaret etmektedir. Fakat hangi metabolitin bu anormallikle ne derece ilişkili bulunduğunu tespit etmek güç gözükmektedir. Ayrıca saptanan anormalliklerin TSSB ile nedensel ilişkisi açık değildir. Hastalık sürecinin mi bu değişimleri çıkardığı yoksa varolan intranöronal değişimlerin mi hastalığa predispozisyon oluşturduğu konusu tartışmaya açıktır.

Sonuç olarak, TSSB'de sadece hipokampus değil limbik sistemin diğer bir kısmı olan ASG de etkilenmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre TSSB'de patofizyolojiyi izah etmek için MRS ile saptanabilen metabolitlerin volüm kaybından daha iyi bir gösterge olduğu, henüz yapısal değişim oluşmadan metabolit oranlarında anlamlı değişimlerin izlenebildiği söylenebilir. Her iki yapıda morfolojik değişiklikler olmaksızın izlenen patofizyolojik değişiklikler, TSSB'nin

klinik tablosundan sorumlu tutulabilir. Daha geniş ve homojen hasta serilerinde benzer çalışmaların tekrarı ve

hastalığın semptomatolojisi ile ilişkisinin araştırılması gerekmektedir.

EVALUATION OF THE HIPPOCAMPUS AND THE ANTERIOR CINGULATE GYRUS BY PROTON MR SPECTROSCOPY IN PATIENTS WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

PURPOSE: Previous studies have shown that post-traumatic stress disorder (PTSD) is associated with limbic system dysfunction. The purpose of this study is to evaluate whether or not the neuronal integrity in hippocampus and anterior cingulate gyrus is affected in PTSD as assessed by proton magnetic resonance spectroscopy.

MATERIALS AND METHODS: Single voxel MRS was performed in 10 PTSD patients and 6 healthy subjects in two cerebral areas highly involved in the pathophysiology of PTSD (the hippocampus and the anterior cingulate gyrus). Spectra were obtained using PRESS sequence. Voxel sizes were 3.7 cm³ (hippocampus) and 6-7.2 cm³ (anterior cingulate gyrus). Metabolite ratios of NAA/Cr and Cho/Cr were calculated and compared to the control subjects. The severity of PTSD in the patient group was evaluated by Clinician-Administered PTSD Scale.

RESULTS: Analysis of the proton MR spectra showed reductions in NAA/Cr ratio in bilateral hippocampus of PTSD subjects as compared to normal controls ($p < 0.001$), whereas Cho/Cr ratios were increased ($p < 0.001$). Reductions in NAA/Cr ratio were found in the anterior cingulate gyrus of PTSD subjects as compared to normal controls ($p < 0.01$), whereas Cho/Cr ratios did not differ significantly ($p > 0.05$).

CONCLUSION: Changes in the metabolite ratios provide support for either neuronal dysfunction or neuronal loss both in the hippocampus and the anterior cingulate gyrus and may be associated with reduced neuronal integrity. Further studies with MRS in larger patient populations are needed to clarify the relationship between brain structures and neurobiology of PTSD.

Key words: . stress disorders, post-traumatic . magnetic resonance spectroscopy . hippocampus . gyrus cinguli

Diagn Interv Radiol 2005; 11:125-129

Kaynaklar

1. Pine DS. Anxiety disorders: clinical features. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000; 1476-1490.
2. Shalev AY Posttraumatic stress disorder: diagnosis, history and life course. In: Nutt D, Davidson JRT, Zohar J, eds. Post-traumatic Stress Disorder: Diagnosis Management and Treatment. London: Martin Dunitz Ltd, 2000; 1-12.
3. Freeman TW, Cardwell D, Karson CN, Komoroski RA. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of the medial temporal lobes of subjects with combat-related posttraumatic stress disorder. Magn Reson Med 1998; 40:66-71.
4. Schuff N, Neylan TC, Lenoci MA, et al. Decreased hippocampal N-acetyl aspartate in the absence of atrophy in posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 2001; 50:952-959.
5. Schuff N, Marmar CR, Weiss DS, et al. Reduced hippocampal volume and N-acetyl aspartate in posttraumatic stress disorder. Ann N Y Acad Sci 1997; 821:516-520.
6. Pissioti A, Frans O, Fernandez M, von Knorring L, Fischer H, Fredrikson M. Neurofunctional correlates of posttraumatic stress disorder: a PET symptom provocation study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2002; 252:68-75.
7. Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, 4. baskı (DSM IV), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994. Köroğlu E. Çeviri ed: Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1994; 179-194.
8. Aker AT, Özeren M, Başoğlu M, Kaptanoğlu C, Erol A, Buran B. Klinisyen Tarafından Uygulanan Travma Sonrası Stres Bozukluğu Ölçeği (TSSB-Ö) geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 1999; 10:286-293.
9. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal aging: diagnostic value and neuropsychological correlates. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55:967-972.
10. CJ Galton, B Gomez-Anson, N Antoun, et al. Temporal lobe rating scale: application to Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70:165-173.
11. Hull AM. Neuroimaging findings in posttraumatic stress disorder. Systematic review. Br J Psychiatry 2002; 181:102-110.
12. Vermetten E, Bremner JD. Circuits and systems in stress. I. Preclinical studies. Depress Anxiety 2002; 15:126-147.
13. Hamner MB, Lorberbaum JP, George MS. Potential role of the anterior cingulate cortex in PTSD: review and hypothesis. Depress Anxiety 1999; 9:1-14.
14. Villarreal G, Hamilton DA, Petropoulos H, et al. Reduced hippocampal volume and total white matter volume in posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 2002; 52:119-125.
15. Bremner JD, Randall P, Scott TM, et al. MRI based measurement of hippocampal volume in patients with combat related posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 1995; 152:973-981.
16. Villarreal G, H Petropoulos, DA Hamilton et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the hippocampus and occipital white matter in PTSD: preliminary results. Can J Psychiatry 2002; 47:666-670.
17. Kalra S, Cashman NR, Genge A, Arnold DL. Recovery of N-acetylaspartate in corticostriatal neurons of patients with ALS after riluzole therapy. Neuroreport 1998; 9:1757-1761.
18. Hugg JW, Kuzniecky RI, Gilliam FG, Morawetz RB. Normalization of contralateral metabolic function following temporal lobectomy demonstrated by ¹H magnetic resonance spectroscopic imaging. Ann Neurol 1996; 40:236-239.
19. De Stefano N, Matthews PM, Arnold DL. Reversible decreases in N-acetylaspartate

- after acute brain injury. *Magn Reson Med* 1995; 34:721-727.
20. Heimberg C, Komoroski RA, Lawson WB, Cardwell D, Karson CN. Regional proton magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia and exploration of drug effect. *Psychiatry Res* 1998; 83:105-115.
 21. De Bellis MD, Keshavan MS, Spencer S, Hall J. N-Acetylaspartate concentration in the anterior cingulate of maltreated children and adolescents with PTSD. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1175-1177.
 22. Herman JP, Cullinan WE. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 1997; 20:78-84.
 23. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:925-935.
 24. Vermetten E, Bremner JD. Circuits and systems in stress. II. Applications to neurobiology and treatment in posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2002; 16:14-38.