

## ŞİZOFRENİDE BEYİN PATOLOJİSİ Brain pathology in schizophrenia

Aytül Şimşek<sup>1</sup>, Nesim Kuğu<sup>1</sup>

**Özet:** Şizofrenide yapısal beyin patolojisinin mevcut olduğu şeklindeki görüş yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu patolojinin tek başına gelişimsel bir anomaliye mi ya da progresif dejeneratif bir sürece mi bağlı olduğu veya bu iki nedensel faktörün birlikteliği sonucu mu olduğu şeklindeki sorulara kesin bir cevap vermek bugün için pek mümkün görünmemektedir. Yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile postmortem incelemelerden elde edilen sonuçlar tespit edilen değişikliklerin daha ziyade gelişimsel bir patolojiye bağlı olabileceği görüşünü destekler niteliktedir.

**Anahtar Kelimeler:** Beyin patolojisi, Şizofreni

**Summary:** The widely accepted view is that there is a structural cerebral pathology in schizophrenia. It now appears to be hardly possible to answer questions as to whether this pathology occurs owing to developmental anomaly or a progressive degenerative process or as a result of the association of these two causal factors. The results obtained from structural and functional imaging studies and postmortem studies seem to support the view that the changes detected are due to a developmental pathology rather than being degenerative.

**Key Words:** Brain pathology, Schizophrenia

### Şizofrenide beyin patolojisi

Şizofreni, genç yaşta başlayan, insanın kişilerarası ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaşarak, kendine özgü bir içe kapanım dünyasında yaşadığı; düşüncü, duyuş ve davranışlarda önemli bozuklukların görüldüğü bir psikozdur. Bu özellikleriyle dünyadaki en önemli halk sağlığı problemlerinden ve en trajik hastalıklardan biridir (1). Günümüzde mükemmel görüntüleme tekniklerine ve sayıları giderek artan daha iyi geliştirilmiş metodlara rağmen, şizofrenideki beyin patolojisinin fonksiyonel ve yapısal niteliği halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

Şizofrenide yapısal beyin patolojisinin mevcut olduğu şeklindeki görüş yaygın olarak kabul edilmektedir. Ancak bu patolojinin gelişimsel bir anomaliye veya progresif dejeneratif bir sürece bağlı olarak ya da bu iki nedensel faktörün birlikteliği sonucu oluşup oluşmadığı şeklindeki sorulara

cevap vermek bugün için mümkün görünmemektedir (2). Şizofrenideki beyin patolojisini ortaya koymak için yapılmış olan araştırmalar şu başlıklar altında gruplandırılabilir.

### I. Postmortem incelemeler

1a. Hipokampal bölgenin postmortem incelenmesi: Normal bir hafıza ve gerçeği değerlendirme yetisinden sorumlu beyin bölgeleri olan hipokampus ve entorinal korteks ile bunların arasındaki bağlantılar kompleks bir yapı oluştururlar. Bu kompleks içindeki fonksiyon bozukluğunun şizofreninin bazı karakteristik semptomlarından sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir. Şizofrenlerde yapılmış olan hücresel düzeydeki incelemeler entorinal korteksde gelişimsel bir patoloji olduğunu destekler gibi görünmektedir (3).

Önceden yapılmış olan çalışmalarla ortaya atılmış olan hipokampal bölgenin genişliğinin ve bu bölgedeki nöron sayısının şizofrenide azaldığı şeklindeki görüş son zamanlarda mükemmel teknikler kullanılarak yapılmış olan bir seri postmortem beyin çalışmalarıyla da desteklenen çok önemli bir bulgudur (3). Hipokampal bölge

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ  
Psikiyatri, Uzm.Dr.<sup>1</sup>.

Geliş tarihi: 4 Ekim 1996

hacmindeki azalmanın özellikle solda belirgin olduğu bildirilmektedir. Önceki bulgular hipokampusun anterior bölümünün etkilendiğini desteklemekle birlikte, daha sonraları yapılan çalışmalarda posterior hipokampusda da piramidal nöronal bölge hacminde azalma olduğu gösterilmiştir (4). Bu bulguların ışığında hipokampusun tümünde problemin mevcut olduğu şeklindeki bir yorum fazla hatalı olmayacaktır. Gelişimsel etyolojinin ağırlıkta olduğu gözönüne alındığında, nöronal bölge hacmindeki azalma şaşırtıcı gelebilirse de bu azalmanın korteks gelişim programındaki gizli bir sapmayı gösterebileceği düşünülmektedir.

Günümüze kadar hipokampal bölgenin nörokimyasal fonksiyonlarının araştırıldığı iki çalışma yapılmıştır. Bunlardan Kerwin (5) tarafından yapılan ilk çalışmada otoradyografik teknikler kullanılarak beyindeki kolesistokinin (CCK) reseptörlerinin miktarı araştırılmıştır. Bu araştırmanın sonucunda hipokampusun bazı bölgelerinde reseptör miktarında azalma olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu CCK'in hipokampusun gelişiminde anahtar rol oynadığı gerçeği göz önüne alındığında önemli olabilir.

Diğer araştırma şizofrenide insitu hibridizasyon tekniğinin kullanıldığı ilk gen görüntüleme çalışması olması bakımından önemlidir. Bu çalışmanın sonucunda hipokampusun bazı bölgelerinde glutamat reseptörleri için spesifik haberci RNA miktarında azalma olduğu bildirilmiştir (6). Bu bulgu şizofrenide temporal lobda glutamaterjik anormalite olduğu görüşünü destekler niteliktedir. Bu konuda özellikle glutamat reseptörleri için spesifik farmasötik ajanlarla yapılacak çalışmaların önemi büyük olacaktır.

*Ib. Neokorteksin postmortem incelenmesi:* Bazı bölgelerinin, şizofreninin patofizyolojisinde rol oynadığı varsayılan mekanizmalarla doğrudan ilişkili olduğu düşünülen neokorteks, özellikle yakın zamanlarda yapılmış olan çalışmaların ilgi odağı olmuştur.

Benes ve ark. (7) özellikle prefrontal ve anterior singulat bölgeyi inceledikleri ilk çalışmalarında herbir kortikal tabakadan aldıkları doku örnekleri-

indeki nöron sayısını esas alarak nöronal dansiteyi hesaplamışlar ve iki bölgedeki glial hücre sayısında şizofrenlerle kontroller arasında bir farklılık bulamadıklarını bildirmişlerdir. Eğer dejeneratif süreç etyolojide suçlanacak olursa, glial hücre sayısında bu süreç ile uyumlu ve kaçınılmaz bir artışın tespit edilmesi beklenirdi. Bu çalışmanın sonucu korteksde anormal bir gelişimin etyolojide daha olası bir nedensel faktör olduğunu düşündürmektedir.

Aynı araştırmacılar tarafından yapılan bir diğer çalışmada anterior singulat korteksdeki GABA (Gama-Aminobutyric acid) reseptörleri bu reseptörler için spesifik bir ligand kullanılarak araştırılmış ve sonuç olarak GABA reseptörlerinde bir artış olduğu tespit edilmiştir (8). Bu artışın nöron kaybına sekonder olarak GABA-A reseptörlerindeki up-regulasyonu gösterdiği ileri sürülerek, korteksin yüzeyel seviyelerindeki inhibitör aktivitedeki bozukluğun, singulat korteksin defektif assosiyatif fonksiyonlarına katkıda bulunmasının direkt bir kanıtı olabileceği şeklinde yorum yapılmıştır. Ancak postmortem otoradyografik beyin çalışmalarında reseptör yoğunluklarında görülen değişikliklerin canlı organizmadaki değişiklikleri ne ölçüde yansıttığı tam olarak kestirilememektedir.

## II. Yapısal görüntüleme çalışmaları

### *Ia. CT (Computed tomography) çalışmaları*

Şizofrenide yapısal görüntüleme çalışmaları 1980 yılının başlarında CT çalışmalarıyla başlamıştır (2). Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

*Lateral ventrikül genişlemesi:* Lateral ventriküllerde bölgesel veya yaygın genişleme şizofrenide ilk olarak tespit edilen ve en fazla bildirilmiş olan CT bulgusudur. Lateral ventriküller talamus, hipotalamus, limbik sistem ve bazal ganglia gibi ön beyin yapılarının proksimal komşuluğunda yer alırlar. Gelişim anomalileri veya yakın beyin yapılarındaki atrofi lateral ventriküler genişlemeye yol açabilir (9). Lateral ventriküllerin ön boynuzundaki hacim artışının frontal lob disfonksiyonunun dolaylı kanıtı olduğu ileri sürülmüştür. Lateral ventrikül hacmindeki artışın gösterilemediği çalışmaların sayısı da küçümseneme-

yecek orandadır (10,11). Reveley (12) şizofreni için diskordans gösteren monozigot ikizlerde yaptığı çalışmada şizofrenik ikizlerin ventrikül büyüklüğünün şizofreni olmayanlara ve kontrollere göre anlamlı derecede artmış olduğunu göstermiştir. Weinberger'in (13) yaptığı bir başka aile araştırmasında şizofren hastalarla bunların kardeşlerindeki CT bulgularına bakılmış, şizofrenlerin kardeşlerine göre anlamlı derecede geniş ventriküllere sahip olduğu bulunmuş, bu nedenle şizofrenide ventrikül genişlemesiyle genetik yük bulunması arasında değil, genetik yük bulunmaması arasında pozitif korelasyon bulunduğu öne sürülmüştür. Bu yaklaşım ventriküler genişlemeye diğer bazı faktörlerin (örneğin doğum travması, viral enfeksiyonlar gibi) sebep olabileceğini ve bunun da şizofreniye yol açabileceğini düşündürür. Ancak bu konudaki bulgular çelişkilidir. Karşı görüşü savunanlar artmış ventrikül hacminin aile yüklülüğü bulunan şizofrenlerde görüldüğünü bildirmektedirler (14).

Yakın zamanlarda şizofrenide ventrikül hacmini ölçmek için yapılmış olan CT çalışmalarının retrospektif olarak değerlendirildiği iki büyük araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların ilkinde şizofreninin ventrikül hacmine göre iki gruba ayrılıp ayrılamayacağı araştırılmıştır. Böyle bir ayırım şizofreninin özellikle erkeklerde görülen, erken başlangıçlı ve belirgin prodromal dönemin gözlendiği ayrı bir nöro gelişimsel alt tipi olduğu şeklindeki görüşün güçlü bir kanıtı olacaktır. Bu araştırma başarılı olamamasına rağmen, literatürdeki 691 şizofrenik hastanın yeniden değerlendirilmesi halinde iki modelli bir yaklaşımın söz konusu olabileceğini düşündürmesi bakımından önemlidir (15). Diğer araştırma daha az kapsamlı olmasına rağmen yakın zamanlarda ve daha itinalı olarak yapılan CT çalışmalarının daha az derecede ventrikül genişliğini gösterdiğini vurgulamaları bakımından ilginçtir (16).

**Üçüncü Ventrikül Genişlemesi:** Üçüncü ventrikül serebrospinal sıvı sisteminin orta hat bileşenidir. Bu ventrikül boşluğunun etrafında talamus, hipotalamus ve fornix'e ait yapılar vardır. Bu yapıların tümünün şizofrenide patolojik olarak tutulduğu düşünülmektedir (17). Bu ventrikül genişliğini ölçmek için yapılmış bazı çalışmalarda şizofrenlerde kontrollere kıyasla bir genişleme olduğu gösterilmiştir (18,19).

**Sulkuslarda Yaygın Genişleme:** Serebrospinal sıvının yer değiştirmesi ve beyin dokusunun nisbi kaybının bir başka göstergesi genişlemiş kortikal sulkuslardır. Bu bulgu da ventrikül genişlemesi gibi sıklıkla demansla seyreden hastalıklarla birlikte görülmesine rağmen, bazen de şiddetli kognitif bozulmaya rağmen tespit edilemeyebilir (20). Kontrollere kıyaslandığında şizofrenlerde bu bulgunun anlamlı oranda fazla görüldüğü bildirilmektedir (21). Normal kontroller ile şizofreni dışındaki hastalar arasında kortikal atrofinin derecesi, yaş ve kognitif bozulmanın derecesiyle pozitif bir korelasyon göstermesine rağmen, şizofrenlerde kortikal atrofi ile yaş, hastalığın süresi, şiddeti, pozitif ve negatif semptomlar arasında bir korelasyon tespit edilememiştir. Bununla birlikte EKT ile tedavi edilen hastalarda daha fazla atrofik değişiklikler olduğu bildirilmektedir (22).

**Serebellar atrofi:** Bu durum serebellumun primer dejeneratif hastalıkları ile alkolizm ve kronik difenilhidantoin tedavisinin komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Rutin CT incelemeleri sırasında serebellumun lokalizasyonundan dolayı iyi görülmemesi nedeniyle, çok az tespit edilebilen bir bulgudur. Şizofrenide bu alanda yapılan az sayıdaki araştırmada serebellar atrofi oranının normal populasyondan daha yüksek olduğu tespit edilmiş ancak bu bulgunun gelişimsel patolojiye bağlı olmaktan ziyade sonuç olarak kabul edilmesi gerektiği; serebellumun kronik ilaç toksikasyonuna çok hassas olması nedeniyle kronik nöroleptik kullanımıyla izah edilebileceği belirtilmiştir (9).

**IIb. MRI (Magnetic resonance imaging) çalışmaları:** Bu teknik özellikle postmortem çalışmalarda değişikliklerin gösterildiği medial temporal lobdaki beyin bölgelerinin daha iyi incelenmesinde olanak vermektedir. Günümüze kadar şizofrenlerde yapılan MRI çalışmalarının büyük bir çoğunluğu kontrollerle kıyaslandığında şizofrenide hipokampus, amigdal veya parahipokampal bölgenin hacmindeki azalmaya işaret etmektedir. Az sayıda araştırmada ise bu farklılık gösterilememiştir. CT çalışmalarında olduğu gibi MRI çalışmalarında da ulaşılan bu çelişkili sonuçlar göz önüne

alındığında şizofrenide belirgin beyin değişikliklerinin olmadığı bir alt grubun bulunabileceği veya küçük hacimli örneklerde istatistikî hata oranının yüksek olacağı ya da görüntüleme ve ölçüm tekniklerinin güvenilir olmadığı şeklinde yorumlar getirilebilir (2).

Yapısal görüntüleme çalışmaları, gözlenen değişikliklerin progresif veya nonprogresif bir süreç için hem direkt hem de indirekt kanıtlarını ortaya koymaktadır. CT çalışmalarında ventrikül genişlemesi gösteren hastalarda birkaç yıllık bir aradan sonra yapılan kontrol araştırmalarında bu bulgunun progresyon göstermediği bulunmuştur. Aynı araştırmacılar tarafından daha sonra MRI tekniğiyle yapılan iki yıllık takip çalışmasında temporal lob hacmiyle lateral ventrikül hacminde herhangi bir progresif değişiklik olmadığı bildirilmiştir (23,24).

Şizofrenik hastalarda yapılan MRI çalışmalarında klinik olarak dikkati çekmeyen gelişimsel serebral anomaliler lokalize edilmiştir. Bu bulgudan olan parsiyel korpus kallozum agenizi, orta hat septum pellucidum anomalileri şizofrenideki nörogelişimsel patoloji için oldukça kuvvetli bir kanıt oluşturmaktadır (2). Daha az emin olunabilen bir diğer MRI bulgusu ise fokal beyaz cevher lezyonlarıdır. Önceki MRI çalışmaları medial temporal lob üzerinde yoğunlaşmasına rağmen, Zippursky ve ark. (25) bu bölgedeki değişikliklerin yaygın kortikal değişiklikleri yansıttığı hipotezini test etmek amacıyla yaptıkları çalışmada geliştirilmiş yöntemlerle volumetrik analizler yapmak suretiyle temporal lobla sınırlı kalmayan korteks gri cevher volümünde azalma olduğunu, fakat beyaz cevher volümünde bir farklılık bulamadıklarını bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar tarafından bildirilen gri maddedeki volüm azalması, PET (Positron emission tomography) ve SPECT (Single photon emission computerized tomography) çalışmalarıyla da bildirilen özellikle frontal bölgedeki bölgesel beyin kan akımı değişikliklerini açıklayabilir.

### III. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları

Ruhsal hastalıklarda beyinde çok defa belirgin yapısal değişikliklerinin görülememesi araştırmacıları

bu hastalıklardaki işlevsel değişikliklerinin incelenmesine yöneltmiştir. İlk kez 1948'de şizofrenlerde a.carotis içine azot oksit vererek daha sonra v.jugularisten alınan kan örneğinde bu maddenin konsantrasyonunu ölçmek suretiyle beyin kan akımı ölçülmeye çalışılmıştır. Bu yöntem beynin total metabolizması hakkında fikir vermekte idi. Araştırmacılar tüm beyin kan akımının şizofrenlerde sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında farklılık göstermediğini fakat uygun tekniklerin geliştirilmesi ve daha iyi ölçümlerin yapılması halinde şizofrenlerde beyin kan akımında bölgesel değişikliklerin gösterilebileceğini ileri sürmüşlerdir (26)

Ingvar ve Franzen'in (27) 1974 yılında Xenon 133 inhalasyon yöntemiyle şizofrenik hastalarda frontal lob kan akımında azalma olduğunu gösterdikleri çalışma psikiyatride fonksiyonel görüntüleme çalışmalarının öncüsü olmuştur. Bu ilk raporu takiben şizofrenlerdeki bölgesel beyin fonksiyonlarını ölçmeye yönelik çalışmalara olan ilgi artmıştır. Ingvar (27) bu perfüzyon anomalisinin bazı subkortikal/kortikal projeksiyon sistemlerindeki bir veya birkaç bozukluğa sekonder olduğu hipotezini ileri sürmüştür. Daha sonra benzer şekilde Buchsbaum ve ark. (28) şizofrenik hastalarda frontal bölgede azalmış glukoz metabolizmasını rapor ederken bu defektin subkortikal/kortikal dopaminerjik disfonksiyonu yansıtabileceği yorumunu yapmışlardır. Hipofrontalitenin hene kadar şizofreniye özgü olmasa da hastalığın erken dönemlerinde bile mevcut olduğu ve mental kayıp ile giden patofizyolojik süreç içinde oluştuğu savunulmuştur (29).

Yaygın ve bölgesel beyin kan akımı değişiklikleri şizofrenide bir çok kez bildirilmiştir. Sonuçlar çok açık olmamakla birlikte bulgular frontal, temporal ve diğer bazı beyin bölgelerinde yoğunlaşmıştır (29). Şizofrenide tespit edilen hipokampal/temporal bölge ve prefrontal korteks gibi spesifik beyin bölgelerindeki fonksiyon bozukluğu, görece sağlam kalan isimlendirme, kavrama, tekrarlama gibi fonksiyonlara karşın nöropsikolojik araştırmalarda tespit edilen öğrenme ve yönetsel fonksiyonlardaki bozulmayla uyum göstermektedir (30).

Normal bireylerde prefrontal bölge performansında artma gerektiren Wisconsin Kart Ayırma Testi (WCS) gibi soyut düşünme, akıl yürütme, sorun çözme esasına dayanan ödevler vererek oluşturulan beyin aktivasyonu sırasında özgül olarak prefrontal bölge kan akımının arttığı gösterilmiştir. Şizofrenlerde ise WCS ile prefrontal bölge kan akımında artma olmamaktadır. (31-34). Şizofrenide beyne kan gidişinde azalma olduğuna ilişkin herhangi bir kanıt yoktur. Bulunan hipoperfüzyon alanları büyük damarların dağılımına uymamaktadır. Kan akımındaki azalma bu bölgelerin yapısına iştirak eden nöral ağların işlevlerindeki azalmayla açıklanabilir.

İlk kez Weinberger ve ark. (31) tarafından ortaya atılan sol dorsolateralprefrontal korteks işlev bozukluğu daha sonra yapılan birçok araştırma ile doğrulanmış bir bulgudur ve halihazırda şizofrenik bozuklukların anatomi ve fizyolojisine ilişkin yön verici kuramı oluşturmaktadır.

Berman ve ark. (33) 30 şizofrenik hastada WCST sırasındaki sağlıklı kontrollere göre azalmış kan akımıyla ventrikül boyutlarının ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulguya dayanarak prefrontal fonksiyonel aktivitede artışın olmamasını periventriküler dopaminerjik yolun hasarıyla açıklamışlar ve bu hasarın lateral ventrikül genişlemesine sebep olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Gene aynı araştırmacılar tarafından şizofreni için diskordans gösteren 12 çift monozigot ikiz ile yapılan çalışma sonucunda ikizlerden şizofren olanlarda sağlıklı olanlara kıyasla prefrontal korteksde düşük beyin kan akımı olduğu bildirilmiştir(35).

Frontal bölge kan akımındaki azalmanın şizofreninin negatif semptomlarıyla korelasyon gösterdiği, psikozun akut fazındaki üretken şizofrenlerde ise daha yüksek beyin kan akımı değerleri bulunduğu ve pozitif semptomların aşırı dopaminerjik aktiviteye bağlı olduğu bildirilmektedir (26). PET çalışmalarında pozitif belirtilerin subkortikal bölgelerdeki artmış D2 reseptör sayısı ile birlikte olduğu gösterilmiştir (36). Şizofrenide negatif semptomlar, artmış ventrikül büyüklüğü ve azalmış sol frontal bölge kan akımı birbiriyle ilişkili olabilir (37).

Liddle ve ark.(38) tarafından 30 kronik şizofren hastada yapılan PET çalışması günümüze kadar yapılmış olan en etkileyici fonksiyonel görüntüleme çalışmasıdır. Liddle'ın üç sendromu olarak bilinen ve beyin kan akımındaki bölgesel değişikliklere karşılık gelen sendromlar bu çalışma sonucunda ortaya atılmıştır.

*Dezorganize sendrom:* Özellikle anterior singulat bölge kan akışında artma

*Psikomotor retardasyon sendromu:* Sol dorsolateralprefrontal korteks kan akımında azalma

*Gerçeği değerlendirmede bozulma sendromu:* Sol parahipokampal girus kan akımında azalma

Buchsbaum ve ark. (39) 1984 yılında yaptıkları bir PET çalışmasında şizofreni, bipolar ve unipolar depresyonu olan hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlar ve her üç grupta da glukoz kullanımının önden arkaya doğru azaldığını ancak şizofreni ve duygulanım bozukluğu olan hastalarda ön-arka kanlanma farklılığının (antero-posterior gradiyent) daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Yazarlarca azalmış antero-posterior gradiyentin her iki hasta grubunda da tespit edilmiş olmasının ilk kez Freedman tarafından ortaya atılmış olan ve geleneksel tanısal yaklaşımları ortadan kaldıran genel bir psikoz biyolojisi olup olmadığı sorusunu yeniden gündeme getirebileceği belirtilmiştir. Bu perfüzyon anomalilerinin ve özellikle hipofrontalitenin hastalığın seyri boyunca nasıl bir değişiklik geçirdiği ve nöroleptik tedaviyle ilişkisi konusundaki bilgilerimiz fazla değildir.

Dupont (40) tarafından 1994 yılında yapılan bir araştırmada yaşlı şizofrenlerle sağlıklı kontroller arasındaki global ve bölgesel beyin kan akımı değerleri karşılaştırılmış ve sonuçta daha önceki bulgularla uyumlu olarak şizofrenlerde total kortikal kan akımında, sol frontal ve bilateral inferior temporal bölgelerde kanlanma azlığı olduğu, ayrıca kan akımındaki bu azalmanın hastalığın başlangıç yaşı, süresi, günlük nöroleptik dozu ve psikopatolojinin şiddetiyle korelasyon göstermediği bildirilmiştir.

Şizofrenide yapılmış olan uzun süreli takip çalışmaları hastaların çoğunluğunun 5-10 yıl içerisinde stabil duruma girdiklerini, az sayıdaki hastanın ise ilerleyen bir klinik kötüleşme gösterdiklerini ortaya koymuştur. Hastalığın seyrindeki bu değişkenlik, şizofreninin yavaş seyreden progresif bir hastalık olduğu şeklindeki görüşle bağdaşmamaktadır. Gene şizofrenlerde yapılan 18 yıl süreli bir takip çalışmasında bu süre içindeki kronik nöroleptik tedavinin beyin fonksiyonlarında progresif bir değişikliğe yol açmadığı ve bölgesel beyin kan akımı değerlerinin bu süre içinde değişmediği bildirilmiştir (32).

SPECT ve PET teknikleriyle uygun radyofarmasötik maddelerin kullanılması halinde subkortikal beyin yapılarının incelenmesi mümkün olmaktadır. Bu konuda yakın zamanda yapılmış olan çalışmalar bazal ganglia ve onun frontal korteks ile olan ilişkileri üzerinde yoğunlaşmıştır.

Rubin ve ark (34) tarafından yapılan çalışmada sağlıklı kontrollerde prefrontal inferior korteks ve striatal bölge arasındaki bölgesel beyin kan akımı değerlerinde istirahat ve aktivasyon esnasında anlamlı bir negatif korelasyonun olduğu, hasta grubunda ise istirahatte böyle bir korelasyonun olmadığı; aktivasyon sırasında ise prefrontal korteks kan akımındaki azalmanın belirginleştiği, buna karşın striatal bölge kan akımının arttığı tespit edilmiştir. Sağlıklı kişilerde prefrontal bölge ile striatum kanlanması arasındaki negatif korelasyon sağlam feed-back mekanizmasıyla izah edilebilir, yani prefrontal bölge kan akımı arttıkça subkortikal bölge kan akımı azalmaktadır. Şizofrenik hastalarda bu korelasyonun tespit edilememiş olması Weinberger'in (41) hipotezi ile uyum göstermektedir. Weinberger'in hipotezine göre şizofrenideki prefrontal disfonksiyon, prefrontal bölge ile subkortikal bölgeler arasındaki feed-back mekanizmasında bir defekte yol açmaktadır. Feed back mekanizmasındaki bu defekt sonucunda da subkortikal (dopaminerjik) hiperaktivite oluşur.

*Silik nörolojik bulgular:* Şizofrenide kontrollerle

kıyaslandığında daha yüksek oranda koreiform hareketler, azalmış sağlamlık, disdiadokinezi gibi silik nörolojik bulguların tespit edildiği bildirilmektedir (42). Bu bulguların hiçbiri santral sinir sistemi lezyonunu açıkça lokalize edemez. Bu silik nörolojik bulguların gelişimsel bir kusura bağlı olarak ortaya çıktığı ve şizofreni için biyolojik bir belirleyici olduğu ileri sürülmektedir.

*Sonuç:* Şizofrenlerdeki beyin patolojisini ortaya koymak amacıyla yapılan son çalışmalar hipokampal formasyon, temporal ve frontal neokortikal bölgelerle ilgilidir. Yakın zamanlarda yapılmış olan çalışmalar bu bölgelerde tespit edilen değişikliklerin dejeneratif olmaktan ziyade gelişimsel bir sürece bağlı olduğu görüşünü desteklemektedir. Bu bağlamda iki teori ileri sürülmüştür. Bu teorilerden ilki üçüncü trimesterde genetik olarak belirlenmiş bir gelişimsel duraklama sonucu anomalilerin olduğu şeklindedir. Bu hipotezi savunanlar sol temporal bölgenin sağa göre daha geç geliştiğini, bu duraklama dönemi süresince beynin sol tarafının sağa göre daha fazla etkilendiğini ve bu nedenle şizofrenide daha çok beynin sol tarafında patoloji ortaya çıktığı yorumunu getirmektedirler (43). Diğer teori herhangi bir nedenden kaynaklanan beyin hasarına bağlı olarak ortaya çıkan aksonal tomurcuklanma, sinaptik proliferasyon ve reorganizasyon şeklindeki standart bir nöropatolojik cevap olduğu şeklindeki gözlemlerden temel almaktadır (44). Bu sürecin fonksiyonel sonuçları bilinmemekle birlikte şizofrenide önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmektedir.

Gerek yapısal ve fonksiyonel görüntüleme teknikleriyle gerekse postmortem çalışmalarla gösterilmiş olan değişikliklerin şizofrenideki heterojeniteyi açıklayamaması cevap bekleyen soruların başında gelmektedir. Beyin yapılarıyla ilgili gelecekteki çalışmaların fenomenolojik ve nörofizyolojik olarak dikkatli bir şekilde gruplandırılmış hastalarla yapılması şizofrenideki klinik heterojenitenin farklı beyin patolojilerini göstermeyeceği sorularına açıklık getirebilir.

## KAYNAKLAR

1. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1994, ss 175.
2. Royston MC, Lewis SW. Brain pathology in schizophrenia: developmental or degenerative? *Current Opinion in Psychiatry* 1993; 6:70-73.
3. Heckers S, Heinsen H, Geiger B, Beckman H. Hippocampal neuron number in schizophrenia. A stereological study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:1002-1008.
4. Benes FM, Sorensen I, Bird ED. Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1991;17:597-608.
5. Kerwin R, Robinson P, Stephenson J. Distribution of CCK binding sites in the human hippocampal formation and their alteration in schizophrenia. A post mortem autoradiographic study. *Psychol Med* 1992; 22:37-43.
6. Harrison PJ, McLaughlin D, Kerwin RW. Decreased hippocampal expression of a glutamate receptor gene in schizophrenia. *Lancet* 1991; 337:450-452.
7. Benes FM, Mcsparren J, Bird ED, et al. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:996-1001.
8. Benes FM, Vincent SL, Altsterberg G, et al. Increased GABA-A receptor binding in superficial layers of cingulate cortex in schizophrenia. *J Neurosci* 1992;12:924-929.
9. Coffman JA. Computed tomography in psychiatry. N Andreasen (ed) *Brain Imaging: Applications in Psychiatry*. American Psychiatric Press, Washington DC 1989, pp1-65.
10. Largent JW, Smith RC, Calderon M, et al. Abnormalities of brain structure and density in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1984;19:991-1013.
11. Benes FM, Sunderland P, Jones BD, et al. Normal ventricles in young schizophrenics. *Br J psychiatry* 1982; 141:90-93.
12. Reveley AM, Reveley MA, Clifford CA, et al. Cerebral ventricular size in twins discordant for schizophrenic and normal twins. *Br J Psychiatry* 1983;142:560-565.
13. Weinberger DR, DeLisi LE, Neopties AN, et al. Familial aspects of CT abnormalities in the cerebral cortex of the chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1981; 4:65-71.
14. Nasrallah HA, Kuperman S, Hamra BJ et al. Clinical differences between schizophrenic patients with and without large cerebral ventricles. *J Clin Psychiatry* 1983; 44:407-409.
15. Daniel DG, Goldberg TE, Gibbons RD, Weinberger DR. Lack of a bimodal distribution of ventricular size in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1992; 30:887-903.
16. Van Horn JD, McManus IC. Ventricular enlargement in schizophrenia. A meta-analysis of studies of ventricle-brain ratio (VBR). *Br J psychiatry* 1992; 160:687-697.
17. Stevens JR. Neuropathology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:1121.
18. Nasrallah HA, Jacoby CG, Chapman S, et al. Third ventricular enlargement on CT scans in schizophrenia: an association with cerebellar atrophy. *Biol Psychiatry* 20:443-450, 1985
19. Boronow J, Pickar D, Ninan RP, et al. Atrophy limited to third ventricle only in chronic schizophrenic patients: reports of a controlled series. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 42:266-271.
20. Jacoby RJ, Levy R. Computerized tomography in the elderly, II: senile dementia, diagnosis and functional impairment. *Br J Psychiatry* 1980; 136:256-269.
21. Nasrallah HA, McCalley-Whitters M, Jacoby CG. Cortical atrophy in schizophrenia and mania: a comparative study. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:439-441.
22. Nasrallah HA, Kuperman S, Jacoby CG, et al. Clinical correlates of sulcal widening in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1983;19:237-242.
23. DeLisi LE, Strizke P, Riordan H, et al. The timing of brain morphological changes in schizophrenia and their relationship to

- clinical outcome. *Biol Psychiatry* 1992;31:241-254.
24. Illowsky BP, Juliana DM, Bigelow LB, et al. Stability of CT scan findings of on 8 year follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:209-214.
  25. Zippursky RB, Lim KO, Sullivan EV, et al. Widespread cerebral grey matter volume deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:195-205.
  26. Devous MD. Imaging brain function by single photon emission computed tomography. In N Andreasen (ed) *Brain Imaging: Applications in Psychiatry*. American Psychiatric Press, Washington DC 1989, pp 147-234.
  27. Ingvar DH, Franzen G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974; 50:452-462.
  28. Buchsbaum MS, De Lisi LE, Halcomb HH, et al. Anteroposterior gradients in cerebral glucose use in schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 40:1159-1166.
  29. Rubin P, Holm S, Madsen PL, et al. Regional cerebral blood flow distribution in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. *Psychiatry Res* 1994;53: 57-75.
  30. Heaten R, Paulsen JS, McAdams LA, et al. Neuropsychological deficits in schizophrenics: Relationship to age chronicity and dementia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 469-476.
  31. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:114-124.
  32. Cantor E, Warkentin S, Franzen G, Risberg J, Ingvar DH. Aspects of stability of regional cerebral blood flow in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res:Neuroimaging* 1991;40: 253-266.
  33. Berman KF, Shelton RC, Zec RF. Relationship between anatomical and psychological brain pathology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1277-1282.
  34. Rubin P, Holm S, Friberg L, et al. Altered modulation of prefrontal and subcortical brain activity in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:987-995.
  35. Berman KF, Torrey EF, Daniel DG, Weinberger DR. Regional cerebral blood flow in monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:927-934.
  36. Wyatt RJ, Kirch DG, Egan MF. Schizophrenia: Neurochemical, viral, and immunological studies. In: Kaplan HI and Sadock BJ (eds), *Comprehensive textbook of Psychiatry*. Williams and Wilkins, Baltimore 1994, pp 928.
  37. Ford RA, Lewis GM, Shon W, et al. Ventricular size and cerebral blood flow in schizophrenia. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 1992; 45:209-213.
  38. Liddle PF, Friston KJ, Frith JD, et al. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992; 160:179-186.
  39. Buchsbaum MS, De Lisi LE, Halcomb HH, et al. Anteroposterior gradients in cerebral glucose use in schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 40:1159-1166.
  40. Dupont RM, Lehr PP, Lamoureaux G et al. Preliminary Report: Cerebral blood flow abnormalities in older schizophrenic patients. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 1994; 55:121-130.
  41. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:660-669.
  42. Heinrichs DW, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 11-18.
  43. Roberts GW. Schizophrenia: A neuropathological perspective. *Br J Psychiatry* 1991; 158:8-17.
  44. Steven JR. Abnormal reinnervation as a basis for schizophrenia: A hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:238-243.