



## LİTERATÜR

## LITERATURE

## ŞİZOFRENİDE NÖROPATOLOJİ VAR MI?\*

## -IS THERE A NEUROPATHOLOGY OF SCHIZOPHRENIA?\*

Doç. Dr. Ercan ABAY\*\*

## GİRİŞ

Uzun bir sessizlikten sonra, şizofreninin nöropatolojisine ilgi tekrar canlandı. 1952'den önce, bu konuda birbirini desteklemeyen bildiriler oldukça sıkı, ardından psikofarmakolojideki gelişmeler, şizofrenide biyokimyasal araştırmaları yoğunlaştırdı. Önceden bazı şizofrenlerin pnömensefalografisinde gösterilen ventriküler dilatasyon B.B.T.de de tekrarlanınca, morfolojik araştırmaları yeniden gündeme getirdi.

Şizofreni homojen bir hastalık antitesi olmayan ziyade bir sendromdur. Kuşkusuz, klinik son ortak yolu gösterecektir. O halde, teşhis edilen vakaların bazı ortak patolojik bulguları olacaktır. Son yayımlanan 90'dan fazla araştırmada, şizofrenlerin %20-50'sinde görülen ventriküler genişlemenin, şizofreninin patofizyolojisi ile ilgisinin olup olmadığı sorusu ortaya çıkmaktadır. Eğer sorunun cevabı evetse, bu nasıl olmaktadır? Bir çok araştırmacı, ventriküler dilatasyonun hastalık süresiyle ilgisiz ve diğer psikiyatrik hastalıklarda da eşit ya da daha sık olduğunu göstererek, bildirdikleri ventrikülomegalinin anlamlılığındaki tutarsızlığı derinleştirdiler. Ventrikülomegalinin şizofreni ile ilgisini bugün bile anlamak, bazı araştırmacıların şizofrenide ilerleyici yozlaşmanın belirli bir doğumsal beyin lezyonuna bağlı olabileceğini halâ tartışmaları sebebiyle oldukça zordur (Weinberger, 1987). Makroskopik ve mikroskopik morfolojik değişikliklerde ve doku yozlaşmasında odaklanan nöropatolojik araştırmalar, etiopatogeneze aşikar önemi olan bu sorulara ışık tutacaktır.

## NÖRONAL KAYIP, YOZLAŞMA VE ANORMAL MORFOLOJİ

Şizofrenide ilk nöropatolojik araştırmalar, sebral korteksde nöron kaybı bildirdiler. Sonraki araştırmalar, özellikle katatoniklerde, globus pallidus ve substantia innominata gibi subkortikal çekirdeklerde nöron kaybını gösterdiler (Vogt, 1952; Buttlar-Brentano, 1952). Stevens (1982),

pallidumdaki benzer bulguları 3 olguda bildirdi. Bogerts ve arkadaşları (1985), morfometrik araştırmalarla normallere göre şizofren beyinlerinde, internal pallidum, bazı limbik alanlar (amygdala, hippocampus ve parahippocampal gyrus) ve 3. ventrikülün periventriküler çekirdeklerinde belirgin derecede volüm azalması gösterdiler. Ancak diğer araştırmalarla bu bulgular desteklenememiştir. Magnetik Rezonans araştırmaları, aynı yaştaki normallerle karşılaştırılan şizofren beyinlerinin sadece medial temporal lob yapılarında volüm azalması göstermiştir (DeLisi, 1988, Suddath ve Casanova, 1988). McLardy (1974), 30 şizofrenik olgudan 12'sinin hipokampusundaki granüler hücrelerde kayıp ve yosunsu fibrillerdeki Zn elementinde azalma bildirmiştir. Falkai ve Bogerts (1986), şizofrenlerde hipokampusun CA3/CA4 zonlarında piramidal hücrelerin azaldığını bildirdiler. Dom ve DeSaedeleer (1981), kaudat, putamen ve N. akumbensdeki küçük nöronların hacminde ve posterior talamustaki küçük nöronların dansitesinde belirgin derecede azalma olduğunu bildirdiler. Benes (1986), şizofrenlerin anterior singülat girusunda, 2. sıra nöronların dağılımında değişiklikler belirledi. Bu sitometrik araştırmaların, cinsel farklılık dikkate alınarak ve kontrol grupları kullanarak tekrarlanması gerekir.

Kovelman ve Schiebel'in (1984) bildirdikleri, şizofrenlerdeki hipokampal piramidal hücrelerdeki düzensizlik, zamanımıza yakın araştırmalarla gösterilememiştir. Bazı şizofrenlerde, Jacob ve Beckmann'in (1986) ileri sürdüğü, entorhinal korteksle aberran anatomik ilişkilerin, kontrol grupları ile karşılaştırılarak doğrulanması gerekmektedir. Bu araştırmalardaki patolojik bulguların, araştırmacılarca konjenital veya perinatal orijinli oldukları düşünülmektedir.

## GLİOZİS

Şizofrenide gliosis kuşkusu, günümüzde büyük önem taşımaktadır. Çünkü glial yapıların akti-

\* Stevens R.J., Casanova F.M.: Is There a Neuropathology of Schizophrenia? Biol Psychiat 24 (2) : 123-128, June 1988'den özet çeviri

\*\* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 1. Psikiyatri Birimi Şef Muavini

proliferasyonu büyük bir olasılıkla gelişmekte olan bir ilerleyici patolojik süreci göstermektedir. Atrofi, nöron kaybı ve yozlaşmanın varlığında, gliozis görülmese de aktif bir süreç dışlanamaz ya da eski, durağan (yani inaktif) bir patolojiyi düşündürebilir. 20. yy.m başında ilk kez, Alzheimer dementia praecox'lu hastaların korteksinde gliozisi bildirmiştir. Sonradan günümüze kadar, pek çok araştırmacı, şizofren beyinlerinde hem kortikal hem de subkortikal alanlarda gliozis olduğunu bildirmişlerdir. Buna rağmen, son araştırmalarda, Stevens (1985) ve Roberts (1987), Glial Fibriler Asid Protein (GFAP) immünope-roksidaz tekniğini kullanarak şizofren beyinlerinde gliozis artışı gösteremediler. Oldukça özgül GFAP tekniğinin şizofrenideki gliozisi göstermedeki başarısızlığı, kısaca şu faktörlerle açıklanabilmektedir.

1- Dağınık Bilgiler: Araştırmaların hiçbirisi, şizofrenideki gliozisin tüm şizofrenlerde olabileceğini iddia edememişler ve çeşitli bildirilerde beynin değişik alanlarında gliozis gösterilmiştir. Şizofrenide belli alanlardaki astrositler sayılarak, ortalama glial indeksin hesaplanması, gliozis iddiasını ortadan kaldırmış ya da negatif olgular yanında çok az pozitif olgular yakalanmıştır. Bunların istatistiksel anlamlılığı da zayıftır. Genellikle yaşlanmayla periventriküler ve subpial bölgelerdeki gliozis arttığından dolayı, araştırmalarda genç hastalar ve aynı yaşta kontrol grupları kullanılmalıdır.

2- Boyama teknikleri de önemlidir. Nieto ve Escobar (1972), Stevens (1982) ve Bruton (1988), özel boyama teknikleri kullanılmadan, şizofrenide fibriler gliozis artışı gösterilemeyeceğini bildirdiler. GFAP immünope-roksidaz tekniği; GFAP dansitesi ile boyanmanın yoğunluğu arasındaki relatif linearityi hesaplayıp, antikör, dilüsyon, enkübasyon zamanı ve substrat konsantrasyonunu dikkatle standardize ettikten sonra, bilgisayar değerlendirilmesiyle Optik Dansitometriyi (OD) tayin etmektedir. Robert (1987), şizofrenide post mortem OD araştırmaları bu şartları sağlayamadığından, kendi OD teknikleriyle "şizofrenide gliozis var mı?" sorusuna negatif olgularıyla cevap veremedi. Glial boyamada klasik nöropatolojik yöntemler; (Hortega gü-müşü, lityum karbonat ve Holzer'in fosfomolibdik asid - kristal viyole yöntemi) gliozis yoğunluğu derecesinde, daha belirgin boyanan alanları gösterir ve bu görsel scanning'e dayalı teknikler için daha uygundur. Bu nedenle, patolojik gliozisi tayinde klinik nöropatologlar bu klasik boyama yöntemlerini tercih ederler.

Patolojik sürecin yapısını tayinde gliozis önemli olmasına rağmen, astrositlerin her zaman beyin zedelenmesini belirleyici hücreler olmadıklarına dikkat edilmelidir; beyin zedelenmesinin yapısına bağlı olarak, astrositler haftalarca, aylarca veya yıllarca değişmeden kalabilir veya regrese olabilir (Lindenberg ve Haymaker, 1982; Duchon, 1984; Mathewson ve Berry, 1985).

## YAŞLANMA

Bugünkü nöropatolojik araştırmalarda, artmakta olan boyama ve tesbit yöntemlerinin önemli teknik sorunlarına ek olarak, yaşa bağlı değişikliklerin yarattığı sorunlar da vardır. Gliozis ve ventriküler genişleme 50-55 yaşından sonra önemli derecede artar. Jellinger (1985), 100 psikiyatrik hastanın beynini mikroskopik ve makroskopik olarak incelemiş ve hasta ve kontrol gruplarının yaklaşık yarısında yaşa bağlı veya diğer organik değişiklikler gördüğünü belirtmiştir.

## ŞİZOFRENİNİN NÖROKİMYASI

Bugüne kadar, şizofrenide biyokimyasal anomalilikleri inceleyen araştırmacıların tekrar tekrar kaydettikleri tek bulgu, kaudat, putamen ve n. akumbensdeki D2 sınıfı (adenil siklaza bağlı olmayan) DA reseptörlerine yüksek affinite gösteren ligandların bağlanmasıdır. Bütün post mortem araştırmalarda, bu bulguyu nöroleptik etkisinden ayırd etmek zordur. Önceden tedavi görmemiş hastalarda, işaretlenmiş D2'ye özgül ligandlarla yapılan sonuçlarda birlik sağlanamamıştır (Wong, 1986; Farde, 1987). Reynolds (1985), şizofrenlerin sol amygdalasında DA ve HVA düzeylerinde artış tesbit etti. Deakin (1988), şizofrenide temporal polus ve orbital korteksde presinaptik glutamat uptake yerlerinin arttığını bildirdi. Bu bulgular, yenileriyle desteklenir ve nöroleptiklerin kullanılmasıyla ilgisiz ise, limbik forebrain'in bu alanlarında farklı bir "ileti yolları şeması" ve genetik veya gelişimsel bir anomaliyi veya morfometrik araştırmalarda kaydedilen hücre kaybına ve nükleer atrofiye cevap olarak reinnervasyonu gösterecektir. Ligand otadyografisini ve transmitter immünositokimyasını kullanarak yapılacak gelecek araştırmalar, herhangi bir hastalığın henüz bilinmeyen ilgili patoloji tipini, yani önceden zedelenmiş bölgelerdeki nörotransmitterlerin özel aberran invazyon veya reinnervasyon yollarını gösterebilir.

\*\*\*

Yeryüzündeki nöropatologlarca, nisbeten genç ilaçsız şizofrenlerin beyinlerinde, binlercesinde değilse de, yüzlercesi üzerindeki daha eski nöropatolojik araştırmaların ekserisi, nöronların ve sinir liflerinin incelenmesinde geleneksel tekniklerin kullanıldığı dönemin teknolojisıyla genellikle kısıtlanmıştır. Yakın zamanlarda, nörotransmitterlerin özgül yollarının ve bağlanma yerlerinin belirlenmesini sağlayan yeni yöntemlerin patlamasına rağmen, -örneğin; klinik öyküleri iyice belirlenen ilaçsız genç hastalardan- uygun patolojik materyalin alınması oldukça güçtür. NIMH nöropatolojik materyalin birikiminin gelişmesini teşvik etmek ve akıl hastalığının araştırılmasında nöropatologları desteklemek için yeni bir sermaye programını başlattılar. Gözü korkusuz nöropatologlara Fred Plum'un (1972) uyarısı; "Şizofreni, nöropatologların içinden çıkamadıkları bir sahadır", lütfen dikkatli olunuz!