
Şizofreni Nöropatolojisi

Doç. Dr. Figen SÖYLEMEZOĞLU*

Yüzyılın ilk yarısında, aynı zamanda nöropatolog olan Kraepelin, Alzheimer, Nissl ve Vogt gibi modern psikiyatrinin kurucularının çalışmalarıyla şizofreni, nöropatologların ilgisini çekmeye başlamış, ancak araştırma sonuçlarının başarısızlığı uzun bir duraklama dönemine girilmesine neden olmuştur. Psikiyatrik hastalıklarda olası morfolojik değişiklikler, geleneksel nöropatolojik inceleme yöntemleri ile saptanamayacak nitelikte olabileceği gibi, bugüne dek uygun beyin bölgelerinin incelemeye alınmamış olması olasılığının da söz konusu başarısızlıkta rol oynayabileceği düşünülmektedir. Son yirmi yıldır, postmortem analitik çalışmalar yanısıra sofistike fonksiyonel ve yapısal görüntüleme yöntemlerinin kullanılmaya başlanması, bu konuya olan ilgiyi tekrar canlandırmış ve çalışmalarda belirgin bir artış gözlenmeye başlanmıştır.

Nöropatolojide morfometri, görüntü analizi, immünohistokimya, in situ hibridizasyon gibi yöntemlerin kullanımı, hastalığın fizyopatolojik mekanizmalarına dair ip uçları vermeye başlamıştır. Beynin fonksiyonel anatomisi hakkında bilgilerimizin artması ve uygun beyin bölgelerinin incelemeye alınması sonucunda prefrontal ve subkortikal yapılara ek olarak limbik yapıların şizofreni fizyopatolojisinde rol oynaya-

bileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, bildirilen patolojik bulgular, şizofreni için patognomonik olmadığı gibi, şizofreni tanısı için spesifik ve sensitif olmaktan çok uzaktır.

Morfolojik Değişiklikler

Serebral ventriküllerde genişleme: Yapılan postmortem ve görüntüleme çalışmalarında kontroller ile karşılaştırıldığında %15 ile %30 oranında saptanan, lateral ventrikül genişliği özellikle temporal boynuzda ve solda daha belirgin olarak bildirilmektedir (Southard 1914, 1915, Jacobi 1927, Huber 1957, Haug 1962, Johnstone 1976). Ventriküler genişleme ile kortikal veya medial temporal atrofi arasında ilişki saptanamamıştır (Daniel 1991, De Lisi 1995). Bazı çalışmalarda aksi bildirilmekle birlikte, olguların büyük bir kısmında progresif bir ventriküler genişlemenin gösterilememesi, gelişimsel teorinin tekrar önem kazanmasına neden olmuştur (Murray 1987, Weinberger 1987).

Kortikal değişiklikler: Postmortem ve görüntüleme çalışmalarının bir kısmında şizofreni olgularının %5 ile %15'inde, bazen yaygın olabilen, genellikle frontal ve temporal lobları ilgilendiren kortikal atrofi bildirilmektedir (Stevens 1997). 29 Şizofreni olgusu üzerinde yapılan bir incelemede total kortikal hacmin %12 oranında azaldığı saptanmıştır (Pakkenberg 1987), gene aynı araştırmacı sekiz şizofreni beyninde total nöron

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

sayısının değişmediğini ve hücre yoğunluğunun arttığını bildirmektedir (Pakkenberg 1993). Nöron kaybı, gliosis veya sitoarkitektürel değişiklikler eğer belirgin ise tanınması kolay iken, müphem değişikliklerin deneyimli nöropatologlar arasında bile anlaşmazlıklara neden olması kaçınılmazdır. Bu nedenle niceliksel ölçümlerin yapılması çalışmaların objektivitesi açısından gereklidir. Bu amaçla, volüm ve hücre yoğunluğu yanısıra total hücre sayısı gibi ölçümler de kullanılmaktadır. Kortikal volüm azalması veya artmış hücre yoğunluğu tek başına total hücre sayısı hakkında fikir vermekten uzaktır.

Prefrontal korteks: Dorsolateral prefrontal korteks pek çok araştırmacı tarafından çalışılmış ve nöron yoğunluğunun normal (Dunlop 1924, Ferrero 1947, Akbarian 1995), artmış (Benes 1991a, Selemon 1995) veya azalmış (Winkelman 1949, Colon 1972, Benes 1986, 1991) olduğuna dair sonuçlar yayınlanmıştır. Doku tesbit teknikleri, boyama metodları ve sayım algoritma farklılıkları nedeniyle bu çalışmaların karşılaştırılması sağlıklı olmamaktadır. Ancak bütün bu çalışmaların ortak bulgusu prefrontal kortekste gliozisin yokluğudur. Kortikal nöron kaybı söz konusuysa, bu kayıp muhtemel bir grup kortikal nöron için mi geçerlidir sorusu, halen yanıt bekleyen sorulardandır. Müphem nöron kaybına karşın gliosis yokluğu, edinselden ziyade, gelişimsel bir anomaliyi düşündürmektedir.

Akbarian ve arkadaşları (1993), 5 kronik şizofreni olgusuna ait beyinler üzerinde yaptıkları bir histokimyasal çalışmada kortikal gelişim sürecinde meydana gelen bir anomaliye dikkat çekmektedirler. Normal erişkin beyinde bazı gri ve beyaz madde nöronları nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-diaforaz (NADPH-d) eksprese ederler. Bu çalışmada şizofrenik hastalara ait beyinlerde dorsolateral prefrontal kortekste gri ve yüzeyel beyaz maddede NADPH-d eksprese eden nöron dansitesinde azalmaya karşın, derin beyaz maddede belirgin bir artış bildirilmektedir. Söz konusu bimodal patern değişikliğinin, gebeliğin ikinci üç aylık döneminde, periventriküler plak-korteks arasında gerçekleşen nöron göçündeki duraksamaya ikincil gelişebileceği öne sürülmüştür. Mekanizma her ne olursa olsun, normal kortikal nöron bağlantılarının sağlanamaması frontal lob fonksiyonlarında bozulma ile sonuçlanmaktadır.

Bir başka çalışmada (Akbarian, 1995), 10 kronik şizofreni olgusuna ait beyinlerde, belirgin nöron kaybı olmayan prefrontal kortekste glutamik asit dekarboksilaz (GAD) gen ekspresyonunda azalma bildirilmiştir. GAD67 mRNA ekspresyonunda izlenen azalma %37'lik bir oranla ikinci kortikal tabakada en yüksektir. Oysa kalsiyum-kalmodulin-bağımlı protein kinaz (CamKII) mRNA eksprese eden nöron dansitesinde bir fark saptanmamıştır. Bu bulgular normal olarak gelişmiş ve yaşam süresince belirgin bir dejenerasyona uğramamış kortekste GABA'erjik inhibitör internöron fonksiyonunun down-regüle edildiğini düşündürmektedir.

Gene şizofren beyinlerinde prefrontal kortekste, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör altünitelerinin gen ekspresyonunda da bazı değişiklikler bildirilmiştir (Akbarian 1996). NMDA reseptör kanal blokörlerinin normal bireylerde psikoz meydana getirmesinden yola çıkılarak, NMDA-reseptörü aracılığıyla gerçekleşen nörotransmisyonun bozulmasının şizofreni fizyopatolojisindeki rolünü irdeleyen çalışmada, NR1, NR2A-D gibi beş NMDA reseptörü altünitesi mRNA ekspresyonu in situ hibridizasyon tekniği ile prefrontal, paryeto-temporal ve serebellar kortekste incelenmiştir. Şizofrenler ve kontrollerde genel NMDA mRNA düzeyleri değişiklik göstermezken, NR2 altünitesinin dağılımında bir değişiklik dikkat çekmiştir. NR2D altünitesinin gen ekspresyonunda %53'lük rölatif bir artış saptanmıştır. Sonuç olarak hipereksitabl tip NMDA reseptörünün şizofreniklerin prefrontal korteksinde artmış oranda bulunması, prefrontal hipoaktiviteyi kompanse etmeye yönelik bir yanıt olarak yorumlanmaktadır. Şizofrenlerdeki prefrontal disfonksiyonun nedeni henüz aydınlanmamış olmakla birlikte, GABA'erjik (Benes 1992, Akbarian 1995), serotoninerjik (Arora 1991, Laruelle 1993) ve glutamaterjik (Deakin 1989) nörotransmitter sistemlerinin rolü gündeme gelmektedir.

Bazı şizofren beyinlerinde saptanan, sinaptik bir protein olan sinaptofizinin immünhistokimyasal ekspresyonunda azalma (Glantz 1993) ve nöropil kaybı (Selemon 1993) şizofrenide, kortkste dendritik ve aksonal uzantıların azaldığını düşündürmektedir. Prefrontal kortekste söz konusu bağlantı paternlerindeki değişikliklerin bazı şizofrenlerde kortikokortikal ve kortikotalamik bağlan-

tların gelişimindeki bir defekt sonucu gerçekleşebileceği öne sürülmektedir (Akbarian 1996).

Limbik sistem: Şizofrenlerde medial temporal lobda, özellikle sol hippokampal formasyon ve parahippokampal girusdaki küçük yapısal ve fonksiyonel bozuklukların pozitif semptomlar olarak bilinen paranoid düşünceler, düşüncede bozukluk ve sanrı fizyopatolojisinde kilit rol oynadığı düşünülmektedir (Bogerts 1997). Entelektüel ve algı bozuklukları, otizm, anhedoni ve duygusal sığılaşma gibi negatif semptomların ise, amigdala, frontal, temporal ve paryetal kortikal asosiasyon alanları veya talamus gibi daha yaygın ve bilateral beyin patolojisi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Katatoninin ise bazal ganglia patolojisi ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Bogerts 1997).

Hippokampus, parahippokampal girus ve amigdala gibi temporolimbik yapılar yanısıra pallidumun şizofrenlerde hacim olarak küçük olduğu saptanmıştır (Bogerts 1984). Katatonik hastalarda hippokampus ve pallidum hacmi ve hücre sayısı azalmış olarak saptanırken, paranoidlerde hippokampal nöron sayısında azalma dikkati çekmiştir (Bogerts 1997, Stevens 1986). Bu ilk raporları takiben hippokampal formasyon, parahippokampal ve singulat girus, entorinal korteks, amigdala ve septum gibi limbik sistem elemanları üzerinde yoğunlaşmış çok sayıda postmortem anatomik ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmaları yayınlanmıştır (Bogerts 1997).

Şizofren beyinleri üzerinde yapılan postmortem çalışmalarda, entorinal kortekste pre-a nöronlarının pre-b tabakasında yer alması, pre-a nöronlarının kümeden ziyade bant şeklinde düzenlenmesi gibi organizasyon bozukluğu bildirilmektedir (Jakob 1986, 1989 ve Arnold 1991a). Ancak söz

konusu sitoarkitektürel değişikliklerin saptanmadığı çalışmalar da mevcuttur (Bruton 1990). Benzer nöron dezorganizasyonu hippokampal ve parahippokampal bölgede de bildirilmektedir (Kovelman 1984, Conrad 1991, Benes 1991b, Arnold 1995). Bildirilen sitoarkitektürel değişikliklerin normal varyasyonlar olması olasılığı da bazı yazarlarca vurgulanmaktadır (Dwork 1997). Ancak subikuler nöronlarda mikrotübül-asosiyasyon protein 2 (MAP2) immünreaksiyon kaybı gibi bulguların saptanması, nöronal polarite veya dendritik morfolojiyi etkileyerek hippokampus serebral korteks iletilişiminde değişikliklere neden olabileceği düşüncesini doğurmaktadır (Arnold 1991b, Rosoklija 1996).

Gliozis: Santral sinir sisteminde zedelenmeyi takiben, astrositler doku kaybını çoğalarak doldurmaya çalışırlar. Ortaya çıkan glial skar dokusu fibriler gliozis olarak isimlendirilir. Bu süreçte astrositik yapısal bir protein olan glial fibriler asidik protein (GFAP) sentezi zedelenmeye ikincil olarak artmaktadır. Nöron kaybı ile karakterize pekçok nörodejeneratif hastalıkta GFAP sentezi artmış olarak saptanmıştır.

Şizofren beyinlerinin %70'inde özellikle periventriküler, periakvaduktal bölge ve bazal önbeyinde artmış fibriler gliozis rapor edilmiştir (Stevens 1982). Bir başka çalışmada saptanan gliozisin fokal patolojiye ikincil olduğu, bu olgular hariç tutulduğunda kontroller ile şizofrenikler arasında fark saptanmadığı bildirilmektedir (Bruton 1990). Şizofrenik ve Huntington'lu hasta beyinlerinde gerçekleştirilen immünohistokimyasal bir başka çalışmada ise, 20 beyin bölgesinde komputereze dansitometri ile kantite edilen GFAP immünreaktivitesinin şizofrenlerde kontroller ile karşılaştırıldığında artmadığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

Akbarian S, Bunney WE, Potkin SG ve ark. (1993) Altered distribution of nicotinamide-adenine-dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry*, 50:169-177.

Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG ve ark. (1995) Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 52:258-266.

Akbarian S, Sucher NJ, Bradley D ve ark. (1996) Selective alterations in gene expression for NMDA receptor subunits in prefrontal cortex of schizophrenics. *J Neurosci*, 16:19-30.

Arnold SE, Hyman BT, Van Hoesen GW ve ark. (1991a) Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 48:625-632.

Arnold SE, Lee VM, Gur RE ve ark. (1991b) Abnormal expression of two microtubule-associated proteins (MAP2

- and MAP5) in specific subfields of the hippocampal formation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci*, 88:10850-10854.
- Arnold SE, Franz BR, Gur RC ve ark. (1995) Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *Am J Psychiatry*, 152:738-748.
- Arora RC, Meltzer HY (1991) Serotonin 2 (5-HT₂) receptor binding in the frontal cortex of schizophrenic patients. *J Neural Transm*, 85:19-29.
- Benes FM, Davidson J, Bird ED (1986) Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 43:31-35.
- Benes FM, McSparren J, SanGiovanni JP ve ark. (1991a) Deficits in small interneurons in cingulate cortex of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry*, 48:996-1001.
- Benes FM, Sorensen I, Bird ED (1991b) Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. *Schizophr Bull*, 17:597-608.
- Benes FM, Vincent SL, Alsterberg G ve ark. (1992) Increased GABAA receptor binding in superficial layers of cingulate cortex in schizophrenics. *J Neurosci*, 12:924-929.
- Bogerts B (1984) Zur neuropathologie der schizophrenien. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 52:428-437.
- Bogerts B (1997) The temporolimbic system theory of positive schizophrenic symptoms. *Schizophr Bull*, 23:423-435.
- Bruton CJ, Crow TJ, Frith CD ve ark. (1990) Schizophrenia and the brain: A prospective clinico-neuropathological study. *Psychol Med*, 20:285-304.
- Colon EJ (1972) Quantitative cytoarchitectonics of the human cerebral cortex in schizophrenic dementia. *Acta Neuropathol*, 20:1-10.
- Conrad AJ, Abebe T, Austin R (1991) Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Arch Gen Psychiatry*, 48:413-417.
- Daniel DG, Goldberg TE, Gibbons RD ve ark. (1991) Lack of bimodal distribution of ventricular size in schizophrenia: A Gaussian mixture analysis of 1056 cases and controls. *Biol Psychiatry*, 30:887-903.
- DeLisi LE, Tew W, Xie S ve ark. (1995) A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: Preliminary findings. *Biol Psychiatry*, 38:349-360.
- Deakin JFW, Simpson MDC, Gilchrist AC ve ark. (1989) Frontal cortical and left temporal glutamatergic dysfunction in schizophrenia. *J Neurochem*, 52:1781-1786.
- Dunlap CB (1924) Dementia praecox. Some preliminary observations on brains from carefully selected cases, and a consideration of certain sources of error. *Am J Psychiatry*, 3:403-421.
- Dwork AJ (1997) Postmortem studies of the hippocampal formation in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 23:385-402.
- Ferrero C (1947) Le champ frontal granulaire magno-cellulaire de l'écorce cérébrale. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 59:41-70.
- Glantz LA, Lewis DA (1993) Decreased synaptophysin immunoreactivity in prefrontal cortex of schizophrenics. *Biol Psychiatry*, 35:717.
- Haug O (1962) Pneumoencephalographic studies of brain atrophy in mental disease. *Acta Psychiatr Scand*, 38(Suppl 165):57-107.
- Huber G, Gross G, Shüttler R ve ark. (1957) Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr Bull*, 6:592-605.
- Jacobi W, Winkler H (1927) Encephalographische Studien an chronisch Schizophrenen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 81:299-332.
- Jakob H, Beckmann H (1986) Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm*, 65:303-326.
- Jakob H, Beckmann H (1989) Gross and histological criteria for developmental disorders in brains of schizophrenics. *J R Soc Med*, 82:466-469.
- Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD ve ark. (1976) Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, II:924-926.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, Casanova MF ve ark. (1993) Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 50:810-818.
- Kovelman JA, Scheibel AB (1984) A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 19:1601-1621.
- Murray RM, Lewis SW (1987) Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder. *Br Med J*, 295:681-682.
- Pakkenberg B (1987) Post-mortem study of chronic schizophrenic brains. *Br J Psychiatry*, 151:744-752.
- Pakkenberg B (1993) Total nerve cell number in neocortex in chronic schizophrenics and controls estimated using optical disectors. *Biol Psychiatry*, 34:768-772.
- Roberts GW, Colter N, Lofthouse R ve ark. (1986) Gliosis in schizophrenia: A survey. *Biol Psychiatry*, 21:1043-1050.
- Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS (1993) Cytologic abnormalities in area 9 of the schizophrenic cortex. *Soc Neurosci Abstr*, 19:200.
- Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS (1995) Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry*, 52:805-818.
- Southard EE (1914) On the topographical distribution of cortex lesions and anomalies in dementia praecox, with some account of their functional significance. *Am J Insanity*, 71:383-403.
- Southard EE (1915) On the topographical distribution of cortex lesions and anomalies in dementia praecox, with some account of their functional significance. *Am J Insanity*, 71:603-671.

Stevens JR (1982) Neuropathology of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 39:1131-1139.

Stevens JR (1986) Clinicopathological correlations in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 43:715-716.

Stevens JR (1997) Anatomy of schizophrenia revisited. Schizophr Bull, 23:373-384.

Weinberger DR (1987) Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 44:660-669.

Winkelman NW, Book NH (1949) Observations on the histopathology of schizophrenia. Am J Psychiatry, 105:889-896.

36. ULUSAL PS K YATR KONGRES

03-07 Ekim 2000

Adora Golf Resort Hotel, Belek - ANTALYA

Genel Sekreter:

Do . Dr. O uz BERKSUN

Bilimsel Sekreterlik:

Do . Dr. Cem ATBA O—LU

Uz. Dr. Bedriye NC

T rkiyede Psikiyatri E itimi

'al ma Grubu Sekreterli i:

Do . Dr. Atilla SOYKAN

Uz. Dr. Halise DEVR MC ZG VEN

ANKARA N VERS TES TIP FA K LTES PS K YATR ANAB L M DALI,
T RK YE PS K YATR DERNE— , T RK YE SOSYAL PS K YATR DERNE—