

# Şizofreni Nörobiyolojisine Kısa Bir Bakış

Murat REZAKİ\*

## ÖZET

*Bu kısa gözden geçirmede belki de psikiyatri tarihinin en hızlı gelişen alanlarından biri olan şizofreni nörobiyolojisi hakkında bir izlenim sunulmaya çalışılmıştır. Şizofreni kliniğinin ortaya çıkışında rol alan temporal loblar ve prefrontal korteks ile ilgili anatomik bulgular kısaca özetlenmiş, ardından şizofrenide nörotransmitter sistemleri ile ilgili bulgulardan dopamin, serotonin ve glutamat üzerinde durularak söz edilmiştir. Bugün bildiklerimiz biraraya getirildiğinde şizofreni patofizyolojisinin anlaşılmasında uzun, ama umut verici bir yolun başında olduğumuz görülmektedir.*

**Anahtar Sözcükler:** Şizofreni, nöroanatomi, nörotransmitter sistemler, prefrontal korteks, temporal lob.

KLİNİK PSİKİYATRİ 1998;1:31-34

## SUMMARY

### Neurobiology of Schizophrenia: A Short Overview

*The aim of this short overview is to give a perspective on one of the fastest developing fields of psychiatric history, neurobiology of schizophrenia. A short summary of anatomical findings on prefrontal cortex and temporal lobes in schizophrenia is followed by the findings on neurotransmitter systems, dopamine, serotonin and glutamate in particular. When those findings are put together, it seems that we are at the beginning of a long but hopeful quest for understanding pathophysiology of schizophrenia.*

**Key Words:** Schizophrenia, neuroanatomy, neurotransmitter systems, prefrontal cortex, temporal lobe.

## GİRİŞ

Şizofreni birçok belirtinin biraraya gelmesiyle tanımlanan bir sendromdur. Bu sendromun bileşenleri hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterebilirler. Birbiri ile pek az ortak yanı bulunan iki klinik tablo şizofreni adını alabilir. Bunun yanında şizofreni prognozu da büyük ölçüde çeşitlilik gösterir. Bir hastanın ilk psikotik döneminden sonra nasıl bir seyir izleyeceğini kestirmek bugünkü bilgilerimizle olanaklı değildir. Hasta gitgide kötüleşebilir, tek bir psikotik dönem geçirip bütün yaşamını silik negatif belirtilerle geçirebilir ya da nöbetler halinde gelen psikotik dönemler geçirip arada göreceli olarak belirtisiz olabilir. Şizofreninin hem kliniği hem de seyri bu denli çeşitli olunca akla ilk gelen olasılık şizofreni kavramı içinde birden çok hastalığın biraraya gelmiş olduğudur. Bu durumda etiyolojik ve fizyopatolojik araştırmaların çıkmaza girmesi doğaldır. Öncelikle şizofreni kliniği ile ilgili verilerin iyi değerlendirilmesi, farklı sendromların birbirinden ayrılabilmesi gereklidir. Bir başka güçlük de pozitif psikotik belirtiler kümesinin şizofreni dışında da sık karşılaşılan belirtiler olmasıdır. Örneğin varsanı ve sanrılar, şizofreniden başka sanrısız bozukluk, mani, depresyon, deliryum ve demans tanısı almış hastalarda, ayrıca amfetamin, fensiklidin, LSD gibi psikomitik ilaçların kullanılmasıyla ortaya çıkabilir. Bu nedenle sanrı ve varsanılıların şizofreniye özgü belirtiler oldukları söylenemez. Bu noktada şizofreni ile epilepsinin benzerliği düşünülebilir. Tümör, travma, infeksiyon, metabolik sorunlar vb. gibi birçok etiyolojik ne-

\* Öğr. Gör. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

den, sonunda ortak bir mekanizma aracılığıyla epilepsi nöbetlerine yol açabilirler. Aynı şekilde beyindeki gelişimsel yapıyı ve bağlantıları bozan farklı etkenler klinikte şizofreni dediğimiz sendromu ortak bir yolla oluşturabilirler. Bu yazıda şizofreni patofizyolojisinden kastedilen bu ortak yoldur. Bu konuda elde edilmiş olan veriler işlevsel bir bakış açısıyla yorumlanmaya çalışılacaktır.

### ŞİZOFRENİ NÖROANATOMİSİ

Yaklaşık 100 yıldır süren yoğun çalışmalara karşın, şizofreni için özgül yapısal ya da işlevsel bir anatomik bozukluk kesin olarak gösterilmiş değildir. Örneklem grubu 6 denekten fazla olan hiçbir araştırmada şizofreni hastalarının tümünde var olan bir bozukluk saptanmamıştır (Stevens 1997). Bununla beraber çalışmaların çoğunda gösterilen bazı bozukluklar ile şizofreninin ilişkisi genel olarak kabul edilir. Bu araştırmalarda da hasta bireyler ile kontrollere ait değerler her zaman iç içe geçmiştir (Örneğin şizofreni hastalarının lateral ventriküllerinin normalden büyük bulunduğu çalışmalarda, bazı şizofreni hastalarının lateral ventriküllerinin hacmi, bazı normal kontrollerden küçüktür). Bu durum inceleme konusu olan insan beyninin bireyden bireye büyük farklılıklar göstermesiyle açıklanabilir. Nitekim, bireysel değişkenliği en aza indirebilmek için tek yumurta ikizlerinde yapılan bir çalışmada şizofrenisi olan ikiz eşlerindeki anatomik bozukluklar çok daha belirgin olarak ortaya konabilmiştir (Suddath ve ark. 1990). Bu güçlüklere karşın şizofreni hastalarında giderek belirginleşen bir anatomik bozukluk örüntüsü dikkati çekmektedir. Bu anatomik bozukluk örüntüsünün içinde temporal loblar ve prefrontal korteks öne çıkmaktadır.

**Şizofreni ve temporal loblar:** Şizofrenide lateral ventriküllerin temporal boynuzlarının ve üçüncü ventrikülün genişlemiş olduğu bilgisayarlı tomografi ile hastaların yaklaşık %80'inde saptanan en yaygın bulgudur (Shelton ve Weinberger 1986). Bu genişlemeye yol açan neden henüz saptanmamıştır. Hipokampus ve parahipokampus gibi mediyal temporal yapılarda bu genişlemeye eşlik eden bir hacim küçülmesi her zaman saptanmamıştır. Yukarıda söz edilen biri şizofren olan ikizler üzerine yapılan çalışmada (Suddath ve ark. 1990) şizofrenlerde hipokampusta hacim azalmasının ventrikül genişlemesiyle birlikte gösterilmiş olması, diğer çalışmalarda bu farkın bireysel farklılıklar içinde kaybolduğunu düşündürmektedir. Bu bulgunun anlamı üzerinde biraz durmak gerekebilir. Bilindiği gibi, erişkin yaşamda epilepsi nedeniyle mediyal

temporal bölgeleri alınan hastalarda şizofreni belirtileri görülmemektedir. Bu nedenle bu bölgedeki bir patoloji ile şizofreni oluşumu arasında doğrudan bir ilişki kurmak güçtür. Büyük olasılıkla saptanan değişiklikler beyni yaygın olarak etkileyen bir etkenin bu bölgedeki etkisine bağlıdır. Mediyal temporal lob yapısının hacimlerindeki küçülmenin, pozitif ve negatif belirtileri şiddetleri ve prefrontal korteksin gerektiğinde etkinleşebilme yetisiyle ilişkili bulunduğu çalışmalar yayınlanmıştır (Arnold 1997). Şizofreni hastalarının bellek testlerindeki başarısızlıkları da mediyal temporal bölgelerindeki bir işlev bozukluğunun kanıtı olarak düşünülmüştür. Mediyal temporal bölgedeki hipokampus, parahipokampus gibi yapıların mikroskopik incelemeleri yöntem güçlükleri nedeniyle tutarlı sonuçlar vermemiştir. Hipokampus hacmi, buradaki nöronların yönelimleri, şekilleri ve büyüklüklerine ilişkin bozukluklar bildirilmişse de bu sonuçlar her zaman tekrarlanamamıştır (Dwork 1997). Mediyal temporal lob alanlarında saptanan küçülme ve diğer mikroskopik patolojilere belirgin gliozisin eşlik etmiyor olması patolojinin niteliği hakkında ipuçları vermektedir. Gliozis doğum sonrası beyne yönelik bütün travma ve enflamasyonlara yanıt olarak ortaya çıkacağına göre, beyni etkileyen patolojik sürecin ya doğumdan önceki (ilk dört ayda) çevresel etkenlerle başlatılması gerekir ya da apoptoz gibi enflamasyon olmaksızın nöron ölümüne yol açabilen bir mekanizmanın varlığı söz konusu olabilir. Birinci olasılık çevresel etmenlerle tetiği çekilen bir gelişimsel bozukluğa işaret etmektedir. Bu çevresel etmen her ne ise, tek yumurta ikizlerinden yalnız birini etkileyebilmekte ve erişkin çağda hastalanmasına yol açmaktadır.

İşitme korteksinin temporal loblarda yerleşmiş olması, şizofreni kliniği içinde yer alan işitme varsanıları ile bu bölge arasında bir ilişkinin varlığını akla getirir. İşitme korteksine ait yapısal bir bozukluk güvenilir şekilde gösterilmemiş olmakla beraber, işitme varsanıları olan hastalarda işitme korteksinin dışarıdan gelen uyarılarla etkinleşmesinin azaldığına ilişkin bir çalışma vardır (Woodruff ve ark. 1997). Buna göre iç kaynaklı işitsel uyarılar ile dış kaynaklı uyarılar aynı anatomik yapıları kullanıyor olmalıdırlar.

**Prefrontal Korteks ve Şizofreni:** Şizofreni hastalarında ortaya çıkarılan bir başka patolojik bulgu prefrontal korteks işleviyle ilgilidir. Genel olarak, şizofrenili hastaların gerektiğinde, prefrontal kortekste bazı alanları etkinleştiremedikleri kabul edilir (Weinberger ve ark. 1994). PET ve işlevsel MRI ile bazı hastalarda

bu durum gösterilmiştir. Şizofrenide görülen negatif belirtilerin dorsolateral prefrontal korteks lezyonlarında görülen klinik tabloya benzemesi, bu bölge işlevi olarak görülen çalışma belleğine ilişkin testlerin şizofreni hastalarında bozuk bulunması da yukarıdaki kabulü destekleyen kanıtlardır. Bazı şizofreni hastalarının prefrontal loblarında yapılan mikroskopik incelemelerde nöron yerleşimlerine ve yoğunluklarına ilişkin bozukluklar bulunmuşsa da tutarlı sonuçlar elde edilememiştir. Frontal loblarda glutamat, serotonin, dopamin, GABA gibi nörotransmitterlerin reseptörleri ya da bunları içeren akson uçlarına ait bozukluklar bildiren çalışmalar vardır (Goldman-Rakic ve Selemon 1997). Bir hayvan modelinde, temporal-frontal nöron devrelerinin beyin gelişiminin erken dönemlerinde zedelenmesinin, ergenlik döneminde dopamine aşırı duyarlılığa, strese dayanıksızlığa ve prefrontal işlev kaybına benzer bir tabloya yol açtığı gösterilmiştir (Weinberger 1995). Bu şizofreninin doyurucu bir hayvan modeli oluşturulması için önemli bir adım sayılmaktadır.

Prefrontal kortekse komşu olan ve limbik sistemin bir parçası sayılan singulat korteksin ön bölgesi de şizofrenide işlevi bozulan ve özellikle motivasyonla ilgili negatif belirtilerin ortaya çıkmasına katkısı olan alanlardan biri olabilir. Prefrontal korteksin yanı sıra singulat korteksin ön bölümünün de şizofrenide işlev bozukluğu gösterdiğine ilişkin yayınlar vardır (Haznedar ve ark. 1997).

### ŞİZOFRENİ VE NÖROTRANSMİTER SİSTEMLERİ

Beyinde nörotransmitter sistemlerinin işlevlerini iki ana başlık altında inceleyebiliriz. Bunlardan birincisi nöronlar arasında elektriksel bilgi iletimini sinaps aralığından aşırıdır. Akson ucuna gelen aksiyon potansiyeli bazı nörotransmitterlerin salverilmesini ve sinaps sonrası nöronun uyanılarak elektrik akımının orada devam etmesini sağlar. Böylece beynin değişik bölgeleri arasında bilgi alışverişi, duyulardan gelen bilgilerin kortekse ulaşması ve davranışlarımızı ortaya çıkaran motor komutların beyin dışına ulaştırılması gerçekleşir. Bu rolü üstlenen nörotransmitter reseptörleri iyon kanalı içeren reseptörlerdir. Uyarıldıklarında içlerindeki kanal açılarak bir milisaniyeden kısa sürede iyon akışına izin verir. Beyinde bu amaçla kullanılan nörotransmitterlerin en önemli iki tanesi glutamat ve GABA'dır. Bilindiği gibi amino asit yapısında olan bu moleküllerden glutamat beyindeki uyarıcı sinapsların %90 kadarında bulunur, GABA ise inhibitör sinapsların büyük bölümünde kullanılır. Beyni bir bil-

gisayar modelinde olduğu gibi düşünürsek aslında bu iki nörotransmitterin beyin işlevi için yeterli olması gerekirdi. Ama beyinde bunlar dışında belki yüze yakın başka nörotransmitter de iş görmektedir. Çok büyük bir grubu oluşturan bu nörotransmitter grubunun işlevi beyindeki bilgi akışını düzenlemek, ayarlamaktır (modülasyon). Dopamin, serotonin, asetilkolin, noradrenalin gibi monoamin nörotransmitterler ve nöropeptitler bu ikinci başlık altında sayılabilirler. Bu nörotransmitterlerin etkileri milisaniyelerden çok daha uzun sürelidir, bazen dakikalarca hatta saatlerce sürebilirler. Özellikle monoamin nörotransmitterler beyin ve beyin sapındaki belirli çekirdek gruplarından bütün kortekse, talamus, bazal gangliyonlar ve hipotalamusa aksonlar göndererek bu bölgelerin elektriksel etkinliklerini düzenleyebilirler. Bu sistemlerin şizofreni patofizyolojisi ile ilişkisi uzun yıllardır araştırma konusu olmuştur.

**Amino asit nörotransmitterler:** Yukarıda da değinildiği gibi beyindeki uyarıcı (eksitator) sinapsların büyük bölümünde glutamat kullanılır. Glutamatın kation ve AMPA reseptörleri sodyum kanalı içerirler, NMDA reseptörleri ise sodyum ve kalsiyuma geçirgen iyon kanalı içerirler. Glutamatın bir de modülatör işlev gören metabotropik reseptörleri vardır. Glutamat ve reseptörleri kaçınılmaz olarak her türlü beyin işlevinin içinde yer alırlar. Fizyolojik ve patolojik süreçlerin glutamat işe karışmadan gerçekleşmesi olanaklı değildir. Bu nedenle şizofreni patofizyolojisi araştırıldığında glutamat ile ilgili değişiklikler de karşımıza çıkacaktır. Özellikle glutamatın NMDA reseptörlerinin antagonisti olan fensiklidinin şizofreniye çok benzeyen bir psikotik tabloya yol açabilmesi dikkati glutamat reseptörlerine çekmiştir. Bu bulgu şizofreni patofizyolojisinin oluşumunda glutamatın birincil rolü olduğunu göstermez ama glutamatın da müdahale edilebilecek hedef sistemlerden biri olabileceğini gösterir. GABA da glutamat gibi şizofrenide araştırılmış ve suçlanmış bir nörotransmitterdir. Ancak bugüne dek GABA'nın şizofrenideki rolüne ilişkin ikna edici bir kanıt bulunmamıştır (Weinberger 1997).

**Dopamin:** Dopamin şizofrenide en çok suçlanmış nörotransmitterdir. Bunda nöroleptiklerin tedavi etkilerinin dopamin D2 reseptörlerini bloke edebilmeleriyle orantılı oluşunun rolü büyüktür. Dopamin sistemi substansiya nigradan sitriyatuma ve ventral tegmental alandaki dopaminerjik çekirdeklerden limbik bölgelere ve kortekse uzanan yaygın projeksiyonlardan ve hipotalamustan hipofize uzanan liflerden oluşur.

Dopaminin bugüne dek saptanmış olan 5 reseptörü vardır. Bunlardan D1 tipi reseptörler adenilat siklazı uyararak siklik AMP düzeyini arttırırken, D2 tipi reseptörler adenilat siklazı inhibe ederek siklik AMP düzeyini azaltırlar. Bunlar sinaps öncesi ve sinaps sonrası yerleşim gösterirler. Dopamin sistemi ile şizofreni ilişkisi konusunda elimizdeki verileri şöyle özetleyebiliriz: 1) Antipsikotik etkinin dopamin reseptör blokajı ile ilişkisi vardır, 2) Dopaminerjik bir madde olan amfetamin paranoid özellikleri ön planda olan bir psikotik tabloya yol açabilir, 3) Yapılan araştırmalar biraraya getirildiğinde antipsikotik almamış şizofrenlerde dopamin sistemine ait bir bozukluk kanıtlanmamıştır (Reynolds 1995).

**Serotonin:** Serotonin sistemi de beyindeki yaygın projeksiyon sistemlerinden biridir. Rafe çekirdeklerindeki nöron gövdelerinden çıkan aksonlar bütün kortekse ve birçok subkortikal yapıya ulaşırlar. Serotonin reseptörlerinin çokluğu, serotoninin işlevlerinin anlaşılmasını güçleştirmektedir. Bugüne dek değişik ve bazen birbirine zıt etkileri olan 15'e yakın serotonin reseptörü bulunmuştur. Klozapin ve yeni atipik antipsikotiklerin serotonin reseptörlerine olan ilgisi ve halüsinojen bir madde olan LSD'nin serotonin ile benzerliği bu nörotransmiteri de şizofreni patofizyolojisinin sanıkları arasına sokmuştur. Ne var ki LSD ile oluşan halüsinasyonlar görseldir ve şizofreninin diğer belirtileri tabloya eşlik etmez. Serotoninin şizofreni ve tedavisindeki rolü belki de dopamin sisteminin etkinliğini

düzenlemesi ile ilişkili olabilir (Abi Dargham ve ark. 1997).

Eldeki bilgiler dopamin ve serotoninin şizofreniyi ortaya çıkaran patolojiyi barındırdığına dair bir kanıt sunmamıştır. Beyin işlevini düzenleyen dopamin ve serotoninin, şizofreniyi ortaya çıkaran birincil patolojiyi gidermeye yönelik değişikliklere uğramış olması daha büyük olasılıktır.

Asetilkolin ve noradrenalin de şizofrenide araştırılmış ama suçlu oldukları gösterilmemiş sistemlerdir. Bir dönem nöropeptitlerin birbiri ardına keşfedilmesiyle şizofrenideki rolleri de araştırılmıştır. Şizofreni hastalarında özellikle nörotensin, kolesistokinin, somatostatatin ve endojen opioid peptitlerle ilgili bazı değişiklikler bulunmuşsa da (özellikle antipsikotik kullanımına bağlı) bunların şizofreni oluşumu ile ilişkisi kurulamamıştır (Reynolds 1995).

## SONUÇ

Nörotransmitter sistemleri ve anatomi ile ilgili bütün verileri bir araya getirirsek henüz şizofreniyi açıklayabilecek özgül bir patofizyolojik bulguya ulaşamadığı görülmektedir. Son yıllarda gelişen moleküler biyoloji teknikleri ile ve heterojen bir sendrom yerine daha özgül belirti kümelerine sahip hastaların incelenmesiyle yakın gelecekte daha olumlu sonuçlar elde edilmesi beklenmelidir. Böylece hastalığın önüne geçmek olanaklı olmasa bile, belirtilere daha doğrudan etkili olabilecek ve yan etkisi daha az tedaviler geliştirilebilecektir.

## KAYNAKLAR

- Abi-Dargham A, Laruelle M, Aghajanian HK ve ark. (1997) The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J Neuropsych Clin Neurosci*, 9:1-7.
- Arnold S (1997) The medial temporal lobe in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 9:460-470.
- Dwork AJ (1997) Postmortem studies of the hippocampal formation in schizophrenia. *Schiz Bull*, 23:385-402.
- Godman-Rakic PS, Selemon LD (1997) Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophrenia Bull*, 23: 437-458.
- Haznedar MM, Buchsbaum MS, Luu C ve ark. (1997) Decreased anterior cingulate gyrus metabolic rate in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154: 682-684.
- Reynolds GP (1995) Neurotransmitter systems in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol*, 38: 305-339.
- Shelton RC ve Weinberger DR (1986) X-ray computerized tomography studies in schizophrenia: a review and synthesis. *Handbook of Schizophrenia*, Cilt 1, HA Nasrallah, DR Weinberger (Ed), Amsterdam, Elsevier, s:207-250.
- Stevens J. (1997) Anatomy of schizophrenia revisited, *Schizophr Bull*, 23:373-383.
- Suddath RL, Christison GW, Torrey F ve ark. (1990) Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med*, 322: 789-794.
- Weinberger DR, Aloia MS, Goldberg TE ve ark. (1994) The frontal lobes and schizophrenia. *J Neuropsych Clin Neurosci*, 6:419-427.
- Weinberger DR (1995) Neurodevelopmental perspectives in schizophrenia. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, FE Bloom, DJ Kupfer (Ed), New York, Raven Press, s.1171-1183.
- Weinberger DR (1997) The biological basis of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 58(suppl 10) 22-27.
- Woodruff PWR, Wright IC, Bullmore ET ve ark. (1997) Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154:1676-1682.