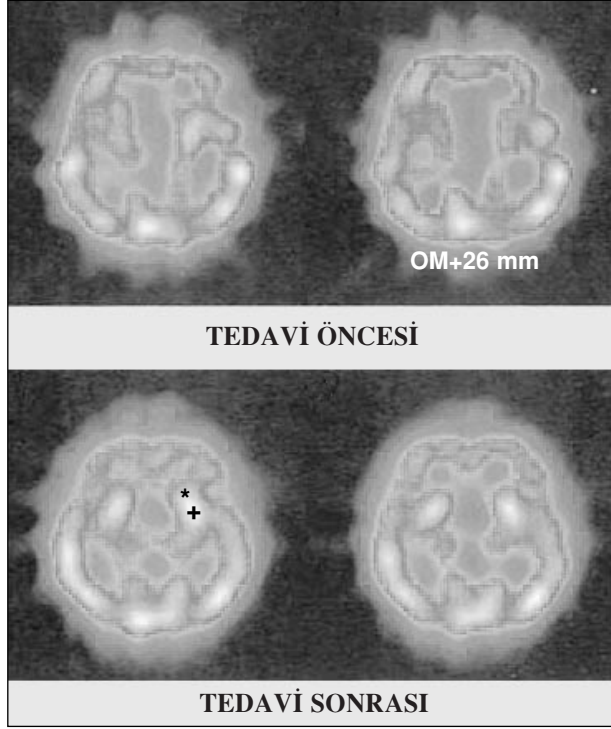
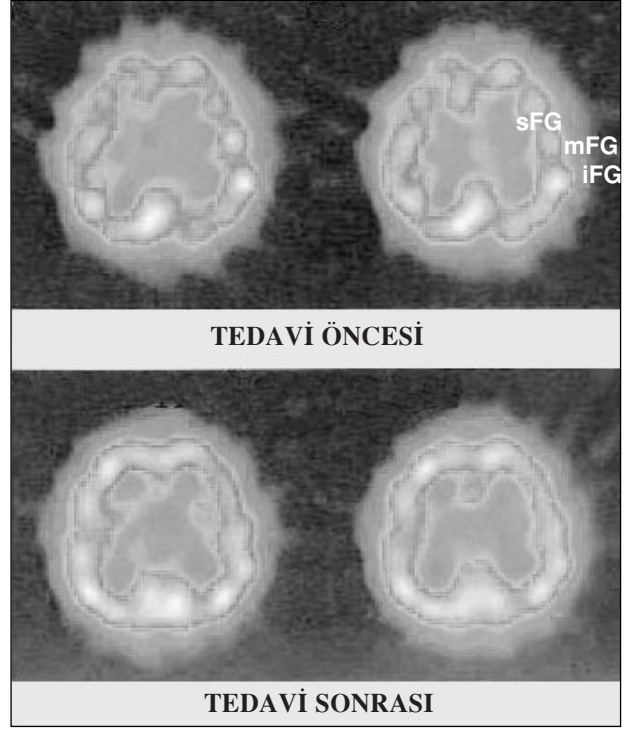


BAZAL GANGLİA VE ŞİZOFRENİ•

Dr. Ali Saffet GÖNÜL*



+: Lenfiform çekirdek
*: Kaudat çekirdek



sFG : Üst frontal girus
mFG : Orta frontal girus
iFG : Alt frontal girus

45 yaşında, erkek hasta

Yaklaşık 18 senedir şizofreni tanısı ile izlenen hasta yatışından önceki son bir sene düzenli bir antipsikotik kullanmamıştı. Hastanın işitsel hallüsinasyonları, perseküsyon ve referans hezeyanları mevcuttu. Anhedoni târif ediyordu ve duygulamını kısıtlıydı (BPRS18=45). Altı haftalık ketiapin (600 mg/gün) mono-tedavisi sonucunda pozitif belirtilerinde belirgin düzelme ve negatif belirtilerinde kısmî düzelme izlendi (BPRS18=28).

Tedavi sonrası bazal ganglia ve serebral kortekste bölgesel beyin kan akımında artış izlendi. (Teda-

vi öncesi SPECT çekimi 2 haftalık antipsikotik arındırma döneminden sonra, tedavi sonrası SPECT çekimi ise ketiapin aldıktan 4 saat sonra gerçekleştirildi).

Şizofreninin etiyopatogenezini aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmaların heyecan verici sonuçları hem şizofrenik hem de sağlıklı beynin çalışma süreçlerini anlamamız konusunda bize yardımcı olmaya

•Editörün Notu: Bilindiği gibi, merkezî sinir sisteminin [MSS] içerisindeki mikro-anatomik ve işlevsel beraberlik arz eden nöron toplulukları'na nukleus, MSS hâricindekilere gangliyon denir. Bazal gangliyonlar veya bazal ganglia terimi, bu anlamda, yanlıştır ama bir galat-ı meşhur olarak nöropsikiyatriye yerleşmiştir; tıpkı "vital amine"den türetilmiş vitamin teriminin amin yapısında olmayan ama benzer vasıflı moleküller için kullanıldığı gibi.

(*) Doktor, Erciyes üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

başladı. Frontal ve temporolimbik lob dışında beyin görüntüleme çalışmalarında izlenen talamus ve bazal ganglia anomalilerinin hastalığın beyin hem kortikal hem de subkortikal yapılarından kaynaklandığını göstermektedir (Buchsbaum ve ark. 1992, Hazlett ve ark. 1999).

Bazal ganglia (BG) motor hareketlerin koordinasyonu dışında dikkat ve faal bellek (working memory) işlevleri gibi yüksek bilişsel işlevlerde de görev almaktadır (Middleton ve Strick 2000). BG lezyonları olan hastaların bir kısmında şizofrenide izlenen davranış ve düşünce bozukluklarına rastlanmaktadır (Heckers 1997). Daha önce hiç ilaç kullanmamış şizofrenik hastaların bir kısmında da BG patolojilerinde izlenen istemsiz hareketler görülmektedir (Chatterjee ve ark. 1995).

Postmortem ve yapısal görüntüleme çalışmalarında, ilaç kullanmamış şizofrenik hastaların BG'yi oluşturan çekirdekleri normal kişilerinki ile karşılaştırıldığında hacimlerinde fark olmadığı veya daha küçük oldukları bildirilmiştir (Westmoreland Corson ve ark. 1999, Gur ve ark. 1998, Keshavan ve ark. 1998). Tipik antipsikotik kullanımı ile beraber en fazla globus pallidusta olmak üzere kaudat ve putemende de hacim artışı izlenmektedir (Lang ve ark. 2001). Bu değişiklik tedavinin erken dönemlerinde düşük doz tipik antipsikotiklerle dahi gözlenmektedir (Chakos 1994, Keshavan ve ark. 1994). Antipsikotiklerin etkilerini D2 reseptörlerini bloke ederek gösterdikleri ve beyinde en fazla D2 reseptörünün striatumda (kaudat ve putemen) olduğunu düşünülürse bu sonuç antipsikotiklerin striatal aktiviteyi hücre boyutunda arttırdığı lehine yorumlanabilir (Chakos ve ark. 1995). İşlevsel görüntüleme çalışmaları da bu hipotezi desteklemiştir. Şizofrenik hastaların BG çekirdeklerinde tedavi öncesi glukoz metabolizmasında azalma izlenirken (Siegel ve ark. 1993), bir D2 reseptör blokörü olan haloperidol ile tedavi sonucunda putemen, kaudat ve talamusta glukoz kullanımını artmıştır. Singulat girusta ve frontal korteksin orta ve alt bölümlerinde ise haloperidol ile beraber glukoz kullanımı azalmaktadır (Holcomb ve ark. 1996).

Holcomb ve arkadaşları (1996) talamusun D2 reseptörlerinden fakir olmasından dolayı, striatal çekirdeklerden farklı olarak haloperidolün talamusu dolaylı yollardan etkilediğinin iddia etmişlerdir. Haloperidolün yol açtığı nöronal dezinhibisyonun sonucunda BG'de bulunan GABAerjik internöronların ve GABAerjik kolleterallerin aktivitesinde artma olduğu

düşünülmektedir (Osborne ve ark. 1994). Globus pallidus ve substansia nigra'dan talamusa gelen GABAerjik nöronların artmış sinaptik aktivitesi talamusta metabolizma artışına sebep olmaktadır (Osborne ve ark. 1994). Talamustaki GABAerjik stimülasyon sonucu, talamustan neokortekse uzanan glutamaterjik yolların aşırı inhibisyonu gerçekleşmektedir. Yetersiz glutamaterjik uyarı kortikal bölgelerdeki aktivasyonun azalmasına neden olmaktadır. Tipik antipsikotikler BG'nin normalden fazla çalışmasını sağlayarak talamus üzerinden bir kortikal inhibisyona yol açmaktadırlar. Tipik antipsikotiklerin, beyin işlevlerinin patolojik olarak artmış hâli ile karakterize pozitif belirtiler üzerinde etkili olması ama defisit ve bilişsel belirtiler üzerinde etkili olamaması, yaratılan inhibisyon ile ilişkili olabilir. Şizofrenik hastalarda talamus ile BG ilişkisi araştıran Menon ve arkadaşları (2001) fMRI ile yaptıkları çalışmalarında talamusta ortaya çıkan işlev bozukluğunun globus pallidus ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Şizofrenik hastalarda antipsikotik etki için D2 reseptörlerinin %50-75 oranında blokajı yeterli olmakta, daha yüksek blokaj durumunda ekstrapiramidal yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Atipik antipsikotikler ise daha az oranlara D2 blokajı yapmakta veya D2 reseptörlerinden daha hızlı çözölmektedirler (Kapur ve Seeman 2001). Hızlı çözölme özellikleri ile atipik antipsikotikler hem artmış dopamin iletimi engellemekte hem de normal fizyolojik dopamin iletimi koruyabilmektedirler (normal şartlar altında sağlıklı bir bireyde D2 reseptörlerinin sadece 25-40'ı dopamine bağlı durumdadır (Lauruelle ve ark. 1997).

SPECT çalışmalarımızda daha önce bildirilen sonuçlara paralel olarak atipik antipsikotiklerin, tipik antipsikotikler gibi BG'da bBKA'yı (beyin bölgesel kan akımı) arttırdığını izledik (Miller ve ark. 1997). Ancak, atipik antipsikotikler, tipik antipsikotiklerden farklı olarak, kortikal bölgelerde de bBKA'yı arttırmaktadırlar (Gönül ve ark. 1999, 2000). Kortikal bölgelerdeki bBKA artışı, atipik antipsikotiklerin BG'de dopamin iletimini dengeleyerek talamus üzerindeki inhibisyonun daha az olmasına dolayısıyla glutamaterjik uyarının dengeli olarak neokortekse ulaşmasına bağlı olabilir. Atipik antipsikotik kullanan hastalarda BG çekirdeklerinde hacim artışının olmamasına rağmen istenen klinik düzelmenin izlenmesi, istenmeyen aşırı aktivasyonun (ilişkili olarak talamik inhibisyonun) bu ilaçlar ile gelişmediğini göstermektedir (Lang ve ark. 2001).

KAYNAKLAR

- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9:357-81.
- Buchsbaum MS, Potkin SG, Siegel BV Jr, Lohr J, Katz M, Gottschalk LA, Gulasekaram B, Marshall JF, Lottenberg S, Teng CY. Striatal metabolic rate and clinical response to neuroleptics in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:966-974.
- Chakos MH, Lieberman JA, Alvir J, Bilder R, Ashtari M. Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine. *Lancet* 1995 Feb 18; 345(8947):456-7.
- Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM, Borenstein M, Lerner G, Bogerts B, Wu H, Kinon B, Ashtari M. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1430-1436.
- Chatterjee A, Chakos M, Koreen A, Geisler S, Sheitman B, Woerner M, Kane JM, Alvir J, Lieberman JA. Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1724-1729.
- Corson PW, Nopoulos P, Andreasen NC, Heckel D, Arndt S. Caudate size in first-episode neuroleptic-naïve schizophrenic patients measured using an artificial neural network. *Biol Psychiatry* 1999; 46:712-720.
- Gönül AS, Kula M, Oğuz A, Tutuş A, Sofuoğlu S, Yabanoğlu İ. A 99mTc-HMPAO SPECT study of regional cerebral blood-flow in drug-free and risperidone treated schizophrenic patients with deficit syndrome. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry Regional Meeting, İstanbul* 2000, 3-5 July.
- Gönül AS, Sofuoğlu S, Tutuş A, Kula M, Baştürk M. Tc-99 HMPAO SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free and olanzapine-treated schizophrenic patients. *12th ECNP Congress, London, September, 21-25, 1999.*
- Gur RE, Maany V, Mozley PD, Swanson C, Bilker W, Gur RC. Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naïve and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1711-1717.
- Hazlett EA, Buchsbaum MS, Byne W, Wei TC, Spiegel-Cohen J, Geneve C, Kinderlehrer R, Haznedar MM, Shihabuddin L, Siever LJ. Three-dimensional analysis with MRI and PET of the size, shape, and function of the thalamus in the schizophrenia spectrum. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1190-1199.
- Heckers S. Neuropathology of schizophrenia: cortex, thalamus, basal ganglia, and neurotransmitter-specific projection systems. *Schizophr Bull* 1997; 23:403-421.
- Holcomb HH, Cascella NG, Thaker GK, Medoff DR, Dannals RF, Tamminga CA. Functional sites of neuroleptic drug action in the human brain: PET/FDG studies with and without haloperidol. *Am J Psychiatry* 1996; 153:41-49.
- Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: a new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158:360-369.
- Keshavan MS, Bagwell WW, Haas GL, Sweeney JA, Scholler NR, Pettegrew JW. Changes in caudate volume with neuroleptic treatment. *Lancet* 1994; 344:1434.
- Keshavan MS, Rosenberg D, Sweeney JA, Pettegrew JW. Decreased caudate volume in neuroleptic-naïve psychotic patients. *Am J Psychiatry* 1998; 155:774-778.
- Lang DJ, Kopala LC, Vondra RA, Rui Q, Smith GN, Goghari VM, Honer WG. An MRI study of basal ganglia volumes in first-episode schizophrenia patients treated with risperidone. *Am J Psychiatry* 2001; 158:625-631.
- Laruelle M, D'Souza CD, Baldwin RM, Abi-Dargham A, Kanes SJ, Fingado CL, Seibyl JP, Zoghbi SS, Bowers MB, Jatlow P, Charney DS, Innis RB. Imaging D2 receptor occupancy by endogenous dopamine in humans. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17:162-174.
- Menon V, Anagnoson RT, Glover GH, Pfefferbaum A. Functional magnetic resonance imaging evidence for disrupted basal ganglia function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158:646-649.
- Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn* 2000; 42:183-200.
- Miller DD, Andreasen NC, O'Leary DS, Rezaei K, Watkins GL, Ponto LL, Hichwa RD. Effect of antipsychotics on regional cerebral blood flow measured with positron emission tomography. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17:230-40.
- Siegel BV Jr, Buchsbaum MS, Bunney WE Jr, Gottschalk LA, Haier RJ, Lohr JB, Lottenberg S, Najafi A, Nuechterlein KH, Potkin SG. Cortical-striatal-thalamic circuits and brain glucose metabolic activity in 70 unmedicated male schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1325-1336.