

Eksiklik Sendromu Olan ve Olmayan Şizofreni Tanılı Hastalarda Bölgesel Beyin Kan Akımlarının Karşılaştırılması

Dr. Yakup YÜREKLİ¹, Dr. Zeynep BODUR², Dr. Leyla GÜLSEREN³, Dr. Levent METE⁴

ÖZET

Amaç: Beyin görüntüleme yöntemleri şizofreni tanılı hastaların beyinlerindeki yapısal ve işlevsel değişiklikleri tanımlamada giderek önem kazanmaktadır. Bu tekniklerle saptanan yapısal ve işlevsel değişikliklerin belirtilerle ve belirti kümeleriyle ilişkilendirilmesi şizofreninin heterojen yapısını aydınlatmada katkı sağlayacaktır. Bu çalışmanın amacı şizofreni tanılı, eksiklik (defisit) sendromu olan ve olmayan (nondefisit) hastaların bölgesel beyin kan akımlarını karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya 65 yaşın altında, fiziksel veya nörolojik hastalığı, madde kullanım öyküsü, zeka geriliği olmayan, son 6 ay içinde EKT uygulanmamış 40 hasta alındı. Hastalar, Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, UKU Yan Etki Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Eksiklik Sendromu İçin Tanı Ölçütleri kullanılarak değerlendirildi. Bölgesel beyin kan akımları, 15-20 mCi tc-99m HMPAO enjeksiyonundan 15 dakika sonra SPECT görüntüleme ile elde edilen görüntülerin semikantitatif değerlendirilmesiyle hesaplandı.

Bulgular: Eksiklik sendromu olan hastalar, olmayanlarla kıyaslandığında sol frontal korteks ($p=0.002$), sağ frontal korteks ($p=0.006$) ve sağ temporal korteks ($p=0.04$) kan akımlarında anlamlı azalma saptandı.

Sonuç: Şizofrenide beyin kan akımı dağılımı eksiklik sendromu ile ilişkilidir ve eksiklik sendromu kavramı altta yatan patofizyolojik sürecin anlaşılmasında önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: Eksiklik sendromu, bölgesel beyin kan akımı, şizofreni

SUMMARY: Comparison of Regional Cerebral Blood Flow in Deficit and Nondeficit Schizophrenic Patients

Objective: Brain imaging techniques are commonly used to define changes in the structure and functions of the brain in schizophrenic patients. The relationships between brain images and the cluster of symptoms provide us with more information about heterogeneous forms of schizophrenia. The aim of this study is to compare the regional blood flow of deficit and nondeficit syndrome schizophrenic patients.

Method: Forty schizophrenic patients under the age of 65, without physical or neurological illness, mental retardation, a history of substance abuse, or ECT over the previous six months were included in the study. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms, Scale for the Assessment of Negative Symptoms, UKU Side Effect Rating Scale, Hamilton Rating Scale for Depression and The Schedule for the Deficit Syndrome (SDS) were used to evaluate the patients. The regional cerebral blood flow was measured semiquantitatively by SPECT imaging using radiopharmaceutical Tc 99m-HMPAO.

Results: There was a significant reduction in the regional blood flow of deficit syndrome patients compared to nondeficit ones in the left frontal cortex ($p=0.002$), right frontal cortex ($p=0.006$) and right temporal cortex ($p=0.04$).

Conclusion: We suggest that dysfunctions in some neuroanatomic structures are related to deficit syndrome and the concept of deficit syndrome is important for understanding underlying pathophysiologic mechanisms.

Key Words: Deficit syndrome, regional cerebral blood flow, schizophrenia

¹Yrd. Doç., Adnan Menderes Ü Tıp Fak., Nükleer Tıp AD., Aydın. ²Uzm., Bornova Devlet Hastanesi, İzmir. ³Uzm., ⁴Doç., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kl., İzmir.

GİRİŞ

Şizofreni ile ilgili çalışmalarda santral sinir sistemi birçok yönden araştırılarak beyin yapısal, fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerinde önemli değişiklikler olduğu saptanmıştır. Buna karşın, şizofreni kendine özgü davranışsal belirtilerin ve yaşantıların gözlenmesi ile tanı konan bir hastalık olarak kalmaya devam etmektedir (Yüksel 1995). Bazı çalışmacılar şizofrenide gözlenen negatif ve pozitif belirtilerin hastalığın etiyojisi, fizyopatolojisi ve sağaltıma verdiği yanıt açısından ayrı hastalık süreçlerine işaret ettiğini öne sürmektedirler (Andreasen 1985, Carpenter ve ark. 1988).

Şizofreninin kavramsal ve tanısal ölçütleri, heterojenliğinin azaltılması ve daha homojen alt tiplere ayrılması ile ilgili konular uzun süredir araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Klinik belirtiler, hastalığın seyri ve sağaltıma yanıtı açısından homojen bir süreç olarak tanımlanamayan şizofreni ile ilgili değişik alt tip tanımlamaları ve etiyojik model arayışları söz konusudur (Kringlen 1994). Bu modellerden birisi şizofreninin pozitif ve negatif olarak ayrılmasıdır. Pozitif ve negatif belirtilerin etkileşimi ve bunlarla birlikte gözlenen diğer önemli fenomenler için geliştirilmiş ilk ayrıntılı kuram Crow'a aittir. Crow, şizofreniyi pozitif ya da negatif belirtilerin ön planda olmasına göre tip I ve tip II olmak üzere ikiye ayırmıştır (Crow 1985). Negatif belirtiler ya bir eksiklik (defisit) durumu ya da bir psikososyal sonuç olarak kavramsallaştırılabilir. Çevrenin yoksullaşması, düzenli uyaranların kaybı, ödüllendirme ve sonuçların belirsizliği ile çevreye uyumsuzluk negatif belirtileri üretir. Negatif belirtiler kurumsallaşmayla ilişkili olabilir, kronik olarak hastanede yatan hasta grubunda ayakta izlenenlere oranla negatif belirti düzeyi artabilir (Andreasen ve ark. 1990). Negatif belirtilerin farklı yöntemlerle değerlendirilmesi, birincil ya da dirençli negatif belirtilerle ikincil ya da geçici negatif belirtilerin ayrımındaki sorunlar, yapılan çalışmalarda birbirini tutmayan sonuçlar elde edilmesinin ve özgül işlevsel görüntüleme bulgularına ulaşamamasının başlıca nedenleridir. Eksiklik sendromu olan (defisit) ve eksiklik sendromu olmayan (nondefisit) şizofreni ayrımı görece yeni bir gruplandırmadır. Hastaların eksiklik sendromunun varlığı ya da yokluğuna göre gruplara ayrılabilmesi, etiyojisi ve fizyopatoloji çalışmalarında bu yaklaşımdan yararlanılması

gerektiği bildirilmiştir (Carpenter ve ark. 1988, Kirkpatrick ve ark. 1989). Carpenter ve arkadaşları, birincil negatif belirtileri hastalığa özgü, hastalığın seyrindeki iniş-çıkışlara karşın uzun süredir, sıklıkla da başlangıçtan beri varolan belirtiler olarak tanımlamışlardır. Birincil negatif belirtileri içeren eksiklik sendromu terimi, hastada baştan beri varolan ve kalıcı olarak değerlendirilen, depresyon, ilaç yan etkileri gibi başka bir duruma ikincil olmayan belirtileri tanımlar. Eksiklik sendromunun şizofreni dışında şizotipal kişilik bozukluğu ya da kronik duygudurum bozukluğu gibi değişik tanı gruplarında görülebileceği, hatta gelecekte psikoz teriminin kavramsallaştırılmasında temel oluşturabileceği öne sürülmüştür (Carpenter ve ark. 1988). Fenton ve McGlashan (1994), eksiklik sendromu olan ve eksiklik sendromu olmayan hastaları hastalığın başlangıcı, seyri ve sonucu yönünden karşılaştırmışlardır. Eksiklik sendromu olan hastaların evli olma oranlarının daha düşük olduğunu, belirtilerin daha sinsi başladığını ve hemen hiç remisyon olmaksızın süregeldiğini, negatif belirtilerin hastalığın başlangıcından beri var olduğunu ve izlem süresi boyunca şiddetinin arttığını, gidişin kötü olduğunu ve yetiyitimine yol açtığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmacılar, eksiklik sendromunu değerlendirmede kullanılan yöntemleri karşılaştırdıkları bir çalışmada, Carpenter ve arkadaşlarının tanımladığı ve Eksiklik Sendromu İçin Tanı Ölçütleri (ESTÖ) kullanılarak yapılan değerlendirmenin en güvenilir klinik tanımlama olduğuna dikkat çekmişlerdir (Fenton ve McGlashan 1992). Buradan yola çıkarak, ESTÖ kullanılarak yapılan gruplamanın söz konusu belirsizliği azaltıp, beyin kan akımlarıyla şizofreni alt grupları arasındaki ilişkinin anlaşılmasına katkıda bulunacağı düşünülebilir.

Şizofreni tanılı hastalarda güdülenme güçlüğü, problem çözme, plan yapma ve sosyal işlevsellik alanlarındaki başarısızlıklar frontal lob ve bazal ganglionlarla bağlantılarda bir bozukluk olabileceğine dikkati çekmiştir. Şizofreninin nörobiyolojisini araştırmaya yönelik çalışmalar PET ve SPECT gibi işlevsel görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesi ile ivme kazanmıştır. İlki ile en sık olarak beyin glukoz metabolizması, ikincisi ile bölgesel beyin kan akımı değerlendirilmektedir. Bu tekniklerle yapılan çalışmalarda en sık bildirilen bulgu prefrontal kortekste glukoz kullanımında ya da serebral kan akımında azal-

TABLO 1. Eksiklik Sendromu Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri.

	Eksiklik sendromu olan (n=18)	Eksiklik sendromu olmayan (n= 22)	z	p
İlaç dozu*	375 ± 183	325 ± 276	0.73	0.48
Psikolojik yan etki	1.55 ± 1.72	3.45 ± 3.44	1.84	0.06
Nörolojik yan etki	0.94 ± 1.30	1.13 ± 1.72	0.24	0.80
Otonomik yan etki	3.00 ± 2.63	3.45 ± 2.15	0.65	0.51
Diğer yan etkiler	2.05 ± 2.66	3.22 ± 4.03	0.78	0.43
Hamilton depresyon puanı	14.27 ± 6.72	12.63 ± 8.01	0.54	0.58
Pozitif belirti puanı	5.61 ± 3.64	6.63 ± 4.11	0.60	0.54
Negatif belirti puanı**	8.61 ± 4.08	5.50 ± 3.98	2.50	0.01

*Klorpromazin eşdeğer dozu, mg **p< 0.05

madır. SPECT ile yapılan çalışmalarda frontal bölge kan akımındaki azalma “hipofrontalite” olarak adlandırılmıştır. Hipofrontalite ve negatif belirtiler arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmaların (Sabri ve ark. 1997, Erkwow ve ark. 1999) yanı sıra bu değişikliğin gözlenmediği ya da farklı bölgesel kan akımı değişikliklerinin olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (Camargo 2001). Kim ve arkadaşları (2000), kronik şizofreni tanılı 30 hasta ve 30 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda PET ile bölgesel beyin kan akımını değerlendirdikleri çalışmada, hasta grubunda kontrol grubuna oranla prefrontal bölge kan akımında azalma, talamik ve serebellar bölge kan akımlarında ise artma olduğunu saptamışlardır. Dousse ve arkadaşları (1988), şizofreni tanılı hastalarda tüm beyin kan akımında azalma olduğunu, bölgesel farklılık gözlenmediğini bildirmişlerdir. Yapılan bazı çalışmalarda da temporal lob kan akımında azalma olduğu gösterilmiştir (Ebmeir ve ark. 1993, Aksaray 1994, Russel ve ark. 1997).

Bu çalışmanın hipotezi, eksiklik sendromu olan ve olmayan grupların bölgesel beyin kan akımları yönünden farklılık gösterdikleridir.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Örneklem grubu

Çalışmaya, iki psikiyatri uzmanı tarafından eş zamanlı olarak yapılan değerlendirmede, DSM-IV (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994) ölçütlerine göre şizofreni tanısı konan 40 hasta alınmıştır. Herhangi bir nörolojik ya da majör sistem hastalığı, madde kullanım öyküsü, son altı ay içinde EKT yapılmış olması, zeka geriliği ve yaşı 65 üzerinde olması çalışma dışı bırakma ölçütleri olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul

eden hasta ve yakınlarından bilgilendirilmiş olur alınmıştır.

Çalışmaya alınan 40 hastanın 28’i erkek, 12’si kadındır. Eksiklik Sendromu Tanı Ölçütleri (ESTÖ) kullanılarak yapılan değerlendirme sonuçlarına göre hastaların 18’i eksiklik sendromu olan ve 22’si eksiklik sendromu olmayan şizofreni grubuna alınmıştır. Eksiklik sendromu olan hastaların 13’ü erkek, 5’i kadındır. Eksiklik sendromu olmayan grupta 15 erkek ve 7 kadın hasta bulunmaktadır. İki grup arasında cinsiyet dağılımı yönünden anlamlı farklılık yoktur (Fisher’in ki-kare testi = 0.08, df=1, p=0.53). Yaş ortalaması her iki grupta 33±9, eksiklik sendromu olan grupta 34±9, eksiklik sendromu olmayan grupta 33±8’dir. İki grup arasında yaş ortalaması yönünden anlamlı farklılık yoktur (z=0.16, p=0.87). Ortalama eğitim yılı eksiklik sendromu olan grupta 8±3, eksiklik sendromu olmayan grupta 7±3’dür. İki grup arasında ortalama eğitim yılları yönünden anlamlı farklılık yoktur (z=0.34, p=0.73). Kullanılan antipsikotiklerin klorpromazinle eşdeğer dozları hesaplanmıştır (Yüksel 1998). Eksiklik sendromu olan grupta klorpromazin eşdeğeri olarak ortalama antipsikotik dozu 375 ±183 mg, eksiklik sendromu olmayan grupta 325±276 mg. dir. Eksiklik sendromu olan ve olmayan grup arasında kullandıkları ilaç dozları yönünden anlamlı farklılık yoktur (z=1.32, p=0.18).

Araçlar

Hastalar, Eksiklik Sendromu İçin Tanı Ölçütleri (ESTÖ), Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PBDÖ), Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (NBDÖ), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) ve UKU Yan Etki Ölçeği (UKU) kullanılarak değerlendirilmiştir.

TABLO 2. Eksiklik Sendromu Olan ve Olmayan Hasta Gruplarında Bölgesel Beyin Kan Akımları.

	Eksiklik sendromu olan (n=18)	Eksiklik sendromu olmayan (n= 22)	z	p
Sağ frontal*	0.81 ± 0.04	0.85 ± 0.04	2.73	0.006
Sol frontal*	0.80 ± 0.03	0.85 ± 0.04	3.04	0.002
Sağ temporal*	0.83 ± 0.05	0.86 ± 0.04	1.98	0.04
Sol temporal	0.86 ± 0.05	0.88 ± 0.05	1.41	0.15
Sağ bazal ganglion	0.76 ± 0.04	0.77 ± 0.05	0.43	0.66
Sol bazal ganglion	0.75 ± 0.04	0.76 ± 0.05	0.48	0.62

*p< 0.05

1. Eksiklik Sendromu İçin Tanı Ölçütleri (ES-TÖ, The Schedule for the Deficit Syndrome): Carpenter ve arkadaşları (1988), şizofreniyi diğer psikiyatrik sendromlardan daha kolay ayırt edebilmeyi sağlayacağı düşüncesiyle şizofrenideki negatif belirtilerin birincil ve ikincil, geçici ve kalıcı şeklinde ayrılmasını önermişlerdir. Araştırmacılar bu hastaların eksiklik belirtilerinin varlığı ya da yokluğuna göre gruplandırılabilceğini bildirerek, eksiklik sendromu tanı ölçütlerini tanımlamışlardır: a. “kısıtlı duygulanım, duygusal alanın daralması, konuşma yoksulluğu, ilgi alanlarının azalması, amaçların azalması, sosyal güdünün azalması” belirtilerinden en az ikisi bulunmalıdır; b. Bu belirtilerden ikisi ya da daha fazlası son 12 ay süresince varolmalıdır ve klinik durumun stabil olduğu dönemler sırasında (kronik psikotik durumlar da dahil olmak üzere) devam etmelidir. Bu belirtiler, geçici “akut psikotik dezorganizasyon ve dekompanzasyon” atakları sırasında saptanabilir ya da saptanmayabilir; c. Söz konusu negatif belirtiler birincildir; anksiyete, depresyon, ilaç etkisi ve mental retardasyon gibi hastalık süreci dışındaki etkenlere ikincil değildir; d. Hasta DSM III-R şizofreni ölçütlerini karşılamalıdır. Çalışmaya alınan hastalar bu ölçütlere göre değerlendirildikten sonra eksiklik sendromu olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldılar.

2. Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PBDÖ, Scale for Assessment of Positive Symptoms-SAPS): Andreasen (1984) tarafından geliştirilmiş, dilimize Erkoç ve arkadaşları (1991b) tarafından çevrilerek geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Varsanılar, sanrılar, tuhaf davranış, pozitif yapısal düşünce bozukluğu ve uygunsuz duygulanım olmak üzere beş alt ölçekten oluşmaktadır. Her maddenin puanlaması 0-5 arasında değişmektedir.

Alt ölçek maddelerinin toplanması ile alt ölçek toplam puanları, alt ölçek toplam puanlarının toplanması ile ölçek toplam puanı elde edilir. Her hasta için ölçek toplam puanı ayrı ayrı hesaplandıktan sonra eksiklik sendromu olan ve olmayan grupların ortalamaları hesaplanmıştır.

3. Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (NBDÖ, Scale for Assessment of Negative Symptoms-SANS): Andreasen (1983) tarafından geliştirilmiş ve dilimize Erkoç ve arkadaşları (1991a) tarafından çevrilerek geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Duygulanımda düzleşme, düşüncenin yoksullaşması, istemsizlik-apati, anhedoni-toplumsal çekilme ve dikkat bozukluğu olmak üzere beş alt ölçekten oluşmaktadır. Alt ölçek maddelerinin toplanması ile alt ölçek toplam puanları ve alt ölçek toplam puanlarının toplanması ile ölçek toplam puanı elde edilir. Her hasta için ölçek toplam puanı ayrı ayrı hesaplandıktan sonra eksiklik sendromu olan ve olmayan grupların ortalamaları hesaplanmıştır.

4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale): Depresif belirtilerin klinik değerlendirmeye eksiklik sendromu gibi yansıma olasılığını ortadan kaldırmak amacıyla HAM-D kullanılmıştır. HAM-D, Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiş ve daha sonra yapılandırılmış hale dönüştürülmüştür. Depresyon düzeyini ve şiddet değişimini ölçmede yaygın olarak kullanılan bir ölçektir (Williams 1978). Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Akdemir ve ark. 1996).

5. UKU Yan Etki Ölçeği (UKU, Udvalg for Kliniske Undersegelser): Gruplar arasında ilaçların yan etkilerinden kaynaklanabilecek olası beyin kan akımı farklılıklarını gözlemek ve ilaç yan etkilerinin klinik değerlendirmeye negatif bir belirti gibi yansıma olasılığını ortadan kaldırmak

amacıyla UKU kullanılmıştır. Bu ölçek, terapötik dozlarda kullanılan psikotrop ilaçlara bağlı ortaya çıkan klinik yan etkilerin değerlendirilmesi amacıyla Lingjaerde ve arkadaşları (1987) tarafından geliştirilmiştir. Psikolojik, nörolojik, otonomik ve diğer yan etkiler olmak üzere dört alt ölçekten oluşmaktadır.

Bölgesel beyin kan akımlarının (bBKA) saptanması

Bölgesel beyin kan akımlarının (bBKA) belirlenmesi, hastanın klinik durumu hakkında bilgisi olmayan bir hekim tarafından, SPECT (tek foton yayılımı bilgisayarlı tomografisi) tekniği uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Hastaların periferik bir venine branül yerleştirilip damar yolları açılarak 10 dakika dinlendirdikten sonra yatar pozisyonunda, gözler kapalıyken hafif gürültü zemininde 555-740 MBq (15-20 mCi) Tc-99m HMPAO (D,L-heksametil-propilen amin oksim) enjekte edilmiştir. Radyofarmasötüğün kalite kontrolü ITLC tekniğiyle yapılmış ve %90 üzerinde bağlanma yeterli kabul edilmiştir. Görüntüleme enjeksiyondan 20-30 dakika sonra tek detektörlü, 360 derece rotasyon yapan yüksek çözünürlüklü kollimatör takılmış bir gama kamera (Sopha Medical, Fransa) ile 64x64 matriks ve 35 saniye süreli 64 frame kaydedilerek yapılmıştır. Bu görüntüler bilgisayar yardımıyla işlemlenerek orbitomeatal hatta paralel iki piksellik transaksial kesitler elde edilmiştir. [Uzaysal çözünürlük 15 mm (FWHM)]. Rekonstrüksiyon, Butterworth filtresi (cutoff frequency: 0.5) ve Chang atenüasyon düzeltilmesi kullanılarak yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda genel eğilime paralel şekilde frontal, temporal, bazal ganglion bölgeleri dikkate alınarak, her iki hemisferde simetrik şekilde sağ ve sol frontal bölgeler, sağ ve sol temporal bölgeler, sağ ve sol kaudat çekirdeklerden oluşan 6 bölgede beyin kan akımları semikantitatif olarak hesaplanmıştır. En iyi görülebildikleri kesitlerde bu bölgelere elle çizilen ayrı ilgi alanlarından (Region of Interest-ROI) aktivite sayımları yapılmıştır. Elde edilen ortalama sayımlar (mean counts per pixel) aynı yöntemle elde edilen serebellum aktivitesine bölünerek her bir alan için göreceli aktivite değerleri elde edilmiştir.

Verilerin analizi

Elde edilen veriler SPSS paket programı kullanılarak çözümlendi. İki grubun cinsiyet dağılımı yönünden karşılaştırılmasında Fisher'in ki-ka-

re testi, gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, pozitif ve negatif belirti puanlarının bBKA verileriyle ilişkisini araştırmak için Pearson korelasyon analizi uygulandı.

BULGULAR

Eksiklik sendromu olan ve olmayan hasta gruplarının klinik özellikleri

Eksiklik sendromu olan grupta eksiklik sendromu olmayan gruba göre ortalama negatif belirti puanının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Eksiklik sendromu olan grupla olmayan grup arasında ortalama pozitif belirti puanı, Hamilton Depresyon Ölçeği, UKU Yan Etki Ölçeği'nin psikolojik, otonomik, nörolojik ve diğer yan etki skorları yönünden anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 1).

Beyin bölgesel kan akımı semikantitatif değerlendirme sonuçları: Eksiklik sendromu olan ve olmayan hastalar bölgesel beyin kan akımları yönünden karşılaştırıldığında sol ve sağ frontal korteksler ve sağ temporal korteks perfüzyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 2).

Eksiklik sendromu olan grupta ortalama sol frontal korteks, sağ frontal korteks ve sağ temporal korteks bBKA'ı eksiklik sendromu olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Diğer beyin bölgelerinde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Pozitif ve negatif belirti puanlarının bBKA verileriyle ilişkisini araştırmak için yapılan Pearson korelasyon analizinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

TARTIŞMA

“Hipofrontalite”, şizofreniye özgü olabileceği düşüncesinden yola çıkılarak, konuyla ilgili çalışmalarda incelenen başlıca bulgulardan birisi olmuştur. Şizofreninin negatif belirtileri ile frontal lob lezyonu arasındaki ilişkinin fark edilmesi hipofrontalite ile negatif belirtiler arasındaki bağın üzerinde durulmasına neden olmuştur (Berman ve ark. 1995). Ayrıca, klinik uygulamada negatif belirtilerin giderek önem kazanması ve negatif ya da eksiklik sendromu belirtileri bulunan hastalarda yitirilen işlevlerin bir çoğunun prefrontal korteks tarafından yönlendirildiğinin anlaşılması bu

konudaki çalışmalara olan ilgiyi artırmıştır.

Şizofrenide bölgesel beyin kan akımı ve metabolik değişiklikleri araştıran çalışmaların sonuçları önemli farklılıklar göstermektedir (Buchsbaum ve Hazlett 1998). Bazı çalışmalarda sağlıklı kontrol grubuna göre tüm beyin kan akımında azalma tanımlayanlar olmuştur (Mathew ve ark. 1982). SPECT tekniği kullanarak hipofrontalite saptanan birçok çalışma yayınlandığı gibi (Ariel ve ark. 1983, Kurachi ve ark. 1985, Musalek ve ark. 1989, Sagawa ve ark. 1990, Vita ve ark. 1995), aynı bulguları destekleyen PET çalışmaları da yayınlanmıştır (Buchsbaum ve ark. 1984, DeLisi ve ark. 1985, Volkow ve ark. 1987, Wolkin ve ark. 1992). Tüm beyin kan akımında azalmaya frontal bölge kan akımında azalmanın eşlik ettiğini destekleyen çalışmaların yanında (Wolkin ve ark. 1988), tüm beyin kanlanmasında ve frontal bölge kan akımında değişikliğin saptanmadığı çalışmalar da vardır (Wiesel ve ark. 1987, Gur ve ark. 1985). Bir çalışmada, tüm beyin kan akımında artış olduğu saptanmıştır (Paulman ve ark. 1990). İşlevsel görüntüleme çalışmalarının çelişkili bulguları olasılıkla şizofreninin tek bir hastalık değil bir “bozukluklar kümesi” olmasına, hastalığın klinik tablo, gidiş ve sonlanış açısından son derece değişken olmasına bağlıdır.

Carpenter tarafından tanımlanan eksiklik sendromu olan hastalarla yapılan çalışmalardan birinde çalışmacılar (Molina ve ark. 1997) solda daha belirgin olmak üzere bilateral hipofrontalite ve hipotemporalite saptamışlardır. Bu çalışmada negatif belirti skorları prefrontal hipoperfüzyonla negatif korelasyon göstermiştir. ESTÖ’yü kullanarak eksiklik sendromu hastalarını belirleyen yeni bir çalışmada hipofrontalitenin eksiklik sendromu olan grupta daha özgül bir bulgu olduğu bildirilmektedir (Vaiva ve ark. 2002). Eksiklik sendromu olan hastaların daha homojen bir alt grup oluşturduğu öngörüsüyle yaptığımız bu çalışmada da, eksiklik sendromu olan grupta olmayan gruba göre bilateral frontal bölge kan akımlarında anlamlı derecede azalma saptanmıştır.

Temporal lob işlevlerindeki bozukluk şizofreni tanılı hastalarda sıklıkla gözlenen bellek, konuşma, duygulanım ve dürtü kontrol bozukluğu ile ilişkili olabilir. Bu düşünceden yola çıkılarak SPECT ve PET tekniği kullanılarak yapılan iki

ayrı çalışmada, negatif belirtilerle temporal bölge kan akımının azalması arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır (sırasıyla, Bajc ve ark. 1989, Wiesel ve ark. 1987). Çalışmamızda eksiklik sendromu olan grupta sağ temporal lob kan akımının, eksiklik sendromu olmayanlara göre anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür. Ebmeier ve arkadaşları (1993), SPECT kullanarak yaptıkları çalışmada, negatif belirtileri ön planda olan hastalarda prefrontal, pozitif belirtileri ön planda olan hastalarda ise sol temporal bBKA’da azalma saptamışlardır. Bir başka çalışmada da, hastaların ilaç kullanıp kullanmamalarından bağımsız olarak sol temporal bölgede kan akımının azaldığı gösterilmiştir (Russel ve ark. 1997). Ülkemizde yapılan bir çalışmada (Aksaray 1994), hem sağ hem de sol temporal bölgelerin kan akımında azalma olduğu bildirilmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda negatif belirtileri olan hastalarda bazal ganglion kan akımında azalma saptanmış olmakla birlikte (Bajc ve ark. 1989) bizim çalışmamızda eksiklik sendromu olan ve olmayan gruplar arasında bazal ganglionların kan akımları yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak, bulgularımız eksiklik sendromu olan grupta özellikle frontal bölgede ve yanı sıra temporal bölgede de beyin kan akımlarında, eksiklik sendromu olmayan gruba göre anlamlı derecede azalma olduğu görüşünü doğrular niteliktedir. Bu durum, söz konusu gruplamanın, pozitif ve negatif belirtiler temelinde yapılan diğer gruplamalara göre, daha homojen bir alt grubu tanımladığı yönündeki varsayımı da (Carpenter ve ark. 1988) desteklemektedir.

Bölgesel beyin kan akımıyla klinik belirtiler arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaların çoğunun ilaç kullanmakta olan hastalarla gerçekleştirildiği görülmektedir. Bunun nedeni, ilaç kullanmayan hasta bulmanın güçlüğü ve hastanede geçirilen ilaçsız dönemin hasta ve sağaltım ekibi açısından sorun yaratabilmesidir. Çalışmamızda, eksiklik sendromu olan ve olmayan gruplar arasında, kullanılan antipsikotiklerin ortalama klorpromazin eşdeğer dozu açısından fark yoktur. Ancak farklı antipsikotiklerin beyin kan akımı üzerindeki etkilerinin farklı olabilmesinden dolayı, hastaların almakta oldukları ilaçların tipik ve atipik antipsikotikler diye ayrılması bu çalışmanın bir kısıtlılığıdır. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı

ğı ise beyin kan akımı ölçümlerini çözünürlüğü daha düşük olan ve ayrıntılı ölçümlere olanak vermeyen tek kameralı bir aletle yapılmış olmasındır. Daha ileri teknoloji kullanımıyla yapılacak

KAYNAKLAR

Akdemir A, Örkel S, İ Dağ ve ark. (1996) Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi*, 4:251-259.

Aksaray G (1994) Şizofreni hastalarında bölgesel beyin kan akımının semptomlarla ilişkisi. Uzmanlık Tezi, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Eskişehir.

Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, 4. Baskı (DSM IV) (Çev. Ed.: Köroğlu E.) Ankara, HYB, 1995.

Andreasen NC (1983) The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) Iowa City, University of Iowa.

Andreasen NC (1984) The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) Iowa City, University of Iowa.

Andreasen NC (1985) Positive vs. negative schizophrenia: a critical evaluation. *Schizophr Bull*, 11:380-389.

Andreasen NC, Flaum M, Swayze VW ve ark. (1990) Positive and negative symptoms in schizophrenia. A critical reappraisal. *Arch Gen Psychiatry*, 47: 615-621.

Ariel RN, Golden CJ, Berg RA ve ark. (1983) Regional cerebral blood flow in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 40: 258-263.

Bajc M, Medved V, Basic M ve ark. (1989) Cerebral perfusion inhomogeneities in schizophrenia demonstrated with single photon emission computed tomography and Tc99m-hexamethylpropyleneamineoxim. *Acta Psychiatr Scand*, 80: 427-433.

Berman KF, Ganiel DG, Weinberger DR (1995) Schizophrenia: Brain Structure and Function. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry-IV*, Baltimore. Wilkins and Williams, s. 910-926.

Buchsbaum MS, DeLisi LE, Holcomb HH ve ark. (1984) Anteroposterior gradients in cerebral glucose use in schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 41: 1159-1166.

Buchsbaum MS, Hazlett EA (1998) Positron emission tomography studies of abnormal glucose metabolism in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 24: 343-364.

Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM (1988) Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry*, 145: 578-583.

Camargo EE (2001) Brain SPECT in neurology and psychiatry. *J Nucl Med*, 42: 611-623.

Crow TJ (1985) The two-syndrome concept: origins, and current status. *Schizophr Bull*, 11: 471-486.

DeLisi LE, Holcomb HH, Cohen RM ve ark. (1985) Positron emission tomography in schizophrenic patients with and without neuroleptic medication. *J Cereb Blood Flow Metab*, 5: 201-216.

Dousse M, Mamo H, Ponsin JS ve ark. (1988) Cerebral blood flow in schizophrenia. *Exp Neurol*, 100: 98-111.

Ebmeir KP, Blackwood DHR, Murray C ve ark. (1993) Single-photon emission computed tomography with 99m-Tc-HMPAO in unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 33: 487-495.

Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C ve ark. (1991a) Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği'nin (SANS) güvenilirliği ve

çalışmalar, şizofrenideki homojen alt grupların aranmasına yönelik bu araştırma alanında daha güvenilir ve anlamlı sonuçlar elde edilmesine katkıda bulunacaktır.

geçerliliği. *Düşünen Adam*, 4: 14-19.

Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C ve ark. (1991a) Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği'nin (SANS) güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*, 4: 20-24.

Erkwoh R, Sabri O, Willmes J ve ark. (1999) Active and remitted schizophrenia: psychopathological and regional cerebral blood flow findings. *Psychiatry Res*, 90: 17-30.

Fenton WS, Mc Glashan TH (1992) Testing systems for assessment of negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 179-184.

Fenton WS, McGlashan TH (1994) Antecedents, symptom progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 151: 351-356.

Gur RE, Gur RC, Skolnick BE ve ark. (1985) Brain function in psychiatric disorders. III. Regional cerebral blood flow in unmedicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 42: 329-334.

Kim JJ, Mohamed S, Andreasen NC ve ark. (2000) Regional neural dysfunctions in chronic schizophrenia studied with positron emission tomography. *Am J Psychiatry*, 157: 542-548.

Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD ve ark. (1989) The Schedule for the Deficit Syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 30: 119-123.

Kringlen E (1994) Is the concept of schizophrenia useful from an etiological point of view? A selective review of findings and paradoxes. *Acta Psychiatr Scand* 90 (suppl. 384): 17-25.

Kurachi M, Kobayashi K, Matsubara R ve ark. (1985) Regional cerebral blood flow in schizophrenic disorders. *Eur Neurol*, 24: 176-181.

Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P ve ark. (1987) The UKU Side Effect Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand*, 76 (suppl 334): 1-96.

Mathew RJ, Duncan GC, Weinman ML ve ark. (1982) Regional cerebral blood flow in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 39: 119-123.

Molina Rodriguez V, Montz Andree R, Perez Castejon MJ ve ark. (1997) Cerebral perfusion correlates of negative symptomatology and parkinsonism in a sample of treatment-refractory schizophrenics: an exploratory 99mTc-HMPAO SPECT study. *Schizophr Res*, 25: 11-20.

Musalek M, Podreka I, Walter H ve ark. (1989) Regional brain function in hallucinations: a study of regional cerebral blood flow with 99m-Tc-HMPAO-SPECT in patients with auditory hallucinations, tactile hallucinations, and normal controls. *Compr Psychiatry*, 30: 99-108.

Paulman RG, Devous MD Sr, Gregory RR ve ark. (1990) Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: dynamic single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain function. *Biol Psychiatry*, 27: 377-399.

Russel JM, Early TS, Patterson JC (1997) Temporal lobe perfusion asymmetries in schizophrenia. *J Nucl Med*, 38: 607-612.

Sabri O, Erkwoh R, Schreckenberger M ve ark. (1997) Regional cerebral blood flow and negative/positive symptoms in 24 drug-naive schizophrenics. *J Nucl Med*, 38: 181-188.

Sagawa K, Kawakatsu S, Shibuya I ve ark. (1990) Correlation of regional cerebral blood flow with performance on neuropsychological tests in schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 3: 241-346.

Vaiva G, Cottencin O, Llorca PM ve ark. (2002) Regional cerebral blood flow in deficit/nondeficit types of schizophrenia according to SDS criteria. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26: 481-485.

Vita A, Bressi S, Perani D ve ark. (1995) High-resolution SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free and drug-naive schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 152: 876-882.

Volkow ND, Wolf AP, Gelder P ve ark. (1987) Phenomenological correlates of metabolic activity in 18 patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 144: 151-158.

Wiesel FA, Wilk G, Sjogren I ve ark. (1987) Regional brain glucose metabolism in drug free schizophrenic patients and clinical correlates. *Acta Psychiatr Scand*, 76: 628-641.

Williams BJ (1978) A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*, 45: 742-747.

Wolkin A, Angrist B, Wolf A ve ark. (1988) Low frontal glucose utilization in chronic schizophrenia: a replication study. *Am J Psychiatry*, 145: 251-253.

Wolkin A, Sanfilipo M, Wolf AP ve ark. (1992) Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia, *Arch Gen Psychiatry*, 49: 959-965.

Yüksel N (1995) Şizofrenik Bozukluklar. *Ruhsal Hastalıklar*, Ankara, Hatiboğlu Yayınları, s. 209-248.

Yüksel N (1998) Psikofarmakoloji. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, s. 58-121.