

Varsanların Nörobiyolojisi

Dr. Aygün ERTUĞRUL¹, Dr. Murat REZAKİ²

ÖZET

Amaç: Varsanlar şizofreninin temel belirtilerinden birisi olmakla birlikte, ortaya çıkış mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu gözden geçirmede şizofrenide işitme varsanlarına ilişkin çalışmaların özetlenmesi ve nörobiyolojisine ilişkin öne sürülen görüşlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma geriye dönük olarak kaynak taraması şeklinde yapılmış, son 10 yıl içinde yayımlanmış araştırmalar gözden geçirilmiştir. Bu amaçla bu konuda yayımlanmış çalışmalar, 'varsani, şizofreni, nörobiyoloji' anahtar sözcükleri kullanılarak Pubmed arama motoru aracılığıyla taranmış, ulaşılabilen araştırmalar değerlendirme kapsamına alınmıştır.

Bulgular: Varsanlar beyinde ilgili duyunun normal algılanması sırasında görev alan özgül bölgelerde artmış etkinliğe yol açmaktadır. İşitme varsanlarının oluşumunda konuşmanın algılanması ile ilgili bir bozukluğun, merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. Anatomik açıdan işitme varsanlarının oluşumunda primer işitme ve asosiyasyon kortekslerinin, Broka ve Wernike alanlarının, subkortikal bölgelerin, paralimbik korteks, limbik yapılar, ventral striatum ve talamusun rol aldığı anlaşılmaktadır. Şizofrenide varsanların ortaya çıkışının, me-zotemporal yoldaki artmış dopaminerjik etkinlik nedeniyle ventral striatumdan talamusa ve kortekse olan bilgi akışının düzenlenmesinin (modülasyon) bozulmasıyla ilişkili olduğu iddia edilmektedir.

Sonuç: Şizofrenide varsanların nörobiyolojisini açıklamak için öne sürülen modellerin geçerliğinin yeni çalışmalarla test edilmesi gerekmektedir. Öznel zihinsel fenomenlerin değerlendirilmesi ve ölçümündeki güçlükler varsanlarla ilgili sinirsel süreçlerin çalışılması ve anlaşılmasını zorlaştıran önemli bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır. İşlevsel görünütleme, bilişsel ve moleküler seviyedeki çalışmalar bu hastalıkla ilgili bilgimizi artırmaya yardımcı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Varsanlar, şizofreni, nörobiyoloji, dopamin

SUMMARY: The Neurobiology of Hallucinations

Objective: Although hallucinations are among the cardinal features of schizophrenia, the mechanisms underlying these symptoms have not been fully understood yet. In this review our objective is to summarize the studies about the neurobiology of auditory hallucinations in schizophrenia and discuss their significance for understanding schizophrenia.

Method: This is a retrospective literature review and the relevant studies within the last 10 years are included. For this purpose Pubmed search engine and 'hallucination, schizophrenia, neurobiology' key words are used.

Results: Hallucinations cause sensory modality specific activation in cerebral areas involved in normal sensation. A disturbance in perception of speech seems to have a central role in occurrence of auditory hallucinations. Anatomically, auditory hallucinations appear to involve primary and association cortices, Broca's and Wernicke's areas, subcortical, paralimbic, limbic regions, ventral striatum and thalamus. Furthermore they are suggested to be associated with the dysmodulation of the information flow from ventral striatum to thalamus and cortex caused by increased dopaminergic activity in mesolimbic pathway.

Conclusion: The validity of the models which are proposed to explain neurobiology of hallucinations in schizophrenia should be tested by new studies. The difficulties regarding the assessment and measurement of subjective mental phenomena are important impacts in studying and understanding the neural correlates of hallucinations. Functional neuroimaging, cognitive and molecular biological studies will hopefully enhance our knowledge about this disease.

Key Words: Hallucinations, schizophrenia, neurobiology, dopamine

¹Yrd. Doç., ²Doç., Hacettepe Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., Ankara.

GİRİŞ

Varsanların beyinle ilişkisi, ilk defa 1838'de 'varsanlarının kaynağı duyu organları değil, merkezi sinir sistemindeki algı merkezleridir' diyen Esquirol tarafından kavramlaştırılmış ve varsanı, beyin işlevlerinde bozulmayla ortaya çıkan zihinsel bir belirti olarak tanımlanmıştır (Weiss ve Hekkers 1999). Bu görüşler varsanlara ilişkin modern bakış açısının temellerini oluşturmuştur. Varsanların beş duyu alanında da olabilmesi, basitten karmaşığa değişebilen heterojen ve öznel zihinsel fenomenler olmaları, hastalarda farklı düzeylerde içgörü ve duygusal cevap yaratmaları, farklı nöropsikiyatrik hastalıklarda görülebilmeleri sinirsel temellerinin tespit edilmesini güçleştiren etkenlerden bazılarıdır.

Varsanların kaynağı ile ilgili varsayımlardan biri, 'disinhibisyon modeli' veya 'algıların inhibisyonundan kurtulması' (perceptual release theory) olarak bilinen modeldir (Schultz ve Melzack 1991). Buna göre varsanı olarak yaşanan kortikal etkinlik duysal uyarılarda azalma olması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Duysal girdilerde azalma olması normal algılama sırasında etkin olan merkezi sinir sistemi yapılarının kendiliğinden faaliyet göstermeye başlamasına neden olabilir. Görme özürlü kişilerin % 10-30'unun görme varsanları olduğu bilinmektedir. Optik sinirde ve görme yollarında olan hasar varsanlara yol açabilmektedir (Lepore 1990). İşitme kaybı ile müzikal varsanlar arasında ilişki olduğu bilinmektedir (Berrios 1990).

Diğer bir model 'serebral iritasyon' modelidir. Bu model duysal bellek ile ilgili bölgelerde anormal kortikal uyarılabilirliği ifade etmektedir. Deneyssel temporal lob uyarımı ile ortaya çıkan veya temporal lob epilepsisinde, migrende görülen kompleks görme varsanları buna örnek gösterilebilir. Varsanı sırasında hem disinhibisyon hem de iritasyon süreçlerinin etkin olabileceği düşünülmektedir (David 1999).

Şizofrenide varsanlar

Sanrı ve varsanlardan oluşan psikotik belirtiler psikiyatrik belirti spektrumunun en ağır sayılabilecek kısmını oluşturmaktadır. Psikotik belirtiler duygulanım bozukluklarında, çeşitli nörolojik hastalıklarda da görülmekle birlikte en sık şizofrenide görülmekte ve hastalık sürecinde hastaların yakla-

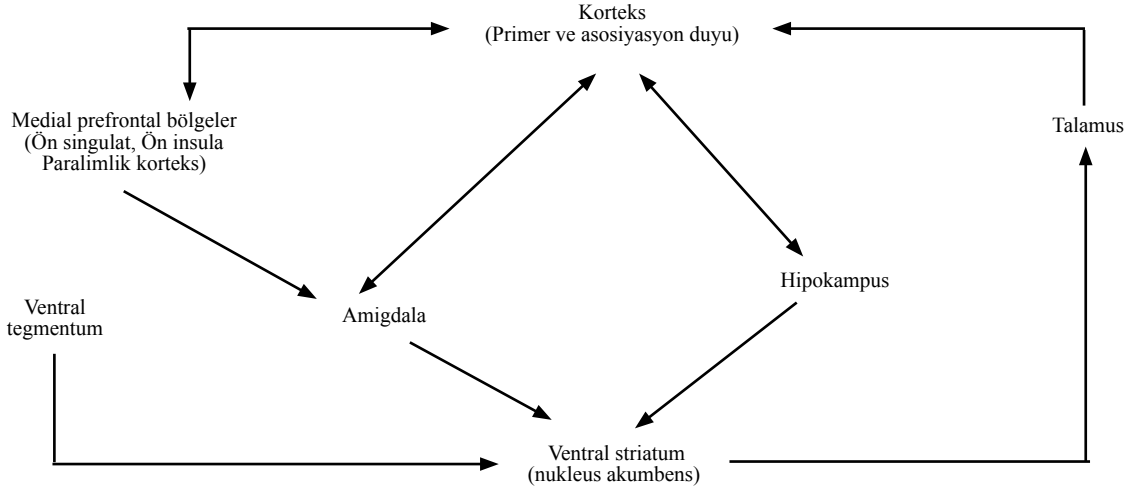
sık % 74'ünde bildirilmektedir (Kaplan ve Sadock 1995). Şizofrenide görülen ve sıklıkla işitsel ve görüsel olan varsanlar, nörolojik bozukluklarda görülen farklı olarak sıklıkla canlı, duygusal olarak uygun ve eşlik eden sanrılarla ilişkilidir (Epstein ve ark. 1999). Şizofrenik belirtilerin değerlendirildiği ölçeklerin faktör analizleri varsanların gerçeklikten sapma/psikoz faktöründe sanrılarla birlikte yer aldığını göstermektedir (Liddle ve ark. 1992). Şizofren hastalarda sanrı ve varsanların nöroleptik tedaviye benzer şekilde yanıt vermesi ve sanrıları olan hastaların içsel uyarıları dış bir kaynağa bağlamaya daha eğilimli olarak bulunması (Cahill ve ark. 1996), bu belirtilerin yakın ilişkisini desteklemektedir. İşitme varsanlarının oluşumunu anlamak şizofreninin patofizyolojisini aydınlatmak açısından önemli gözükmektedir.

Şizofrenide varsanların nörobiyolojisiyle ilgili çalışmalar

Şizofrenide en sık görülen işitme varsanlarının oluşumunda disinhibisyon modelinin geçerliliği tartışmalıdır. İşitme varsanısı olan şizofren hastalarda işitme kaybının hastalık için bir risk faktörü olduğuna dair kanıt yoktur. Kesitsel bazı çalışmalarda yaşlılarda sağırılık ile paranoya ve işitsel varsanlar arasında ilişki bildirilmiş, ancak bunun sıklıkla sağır kulakta olan tek taraflı varsanlar şeklinde olduğu belirtilmiştir (Almeida ve ark. 1993, Gordon 1995). İşitme varsanları için periferik bir kayıptan çok, merkezi algısal hassasiyette bir azalmadan belki söz edilebilir. Matthew ve arkadaşları (1993) şizofren hastalarda işitme eşiklerini değerlendirmiş ve sağ kulak üstünlüğünün kaybolduğunu yani sol temporal lobda bir işlev kaybı olduğunu göstermişlerdir. Dikotik dinleme testi ile yapılan çalışmalarda da varsanlı hastalarda sağ kulak/sol hemisfer avantajında azalma olduğu ve bunun, belirtilerin ağırlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Green ve ark. 1994).

Elektrofizyolojik çalışmalarda ise şizofren hastaların % 40'ında EEG bozuklukları olduğu ancak bunların varsanlarla ilişkili olmadığı gösterilmiştir. İşitsel uyarılmış potansiyel çalışmalarında işitme varsanısı sırasında normal işitme sırasında olduğu gibi N100 latansı artmış olarak bulunmuştur. Varsanı sırasında solda p300 dalgaboyunda ve işitsel uyumsuzluk negativitesinde azalma gösterilmiş, bu da üst temporal girus patolojisi ile açıklanmıştır (David 1999).

ŞEKİL 1. Varsanılarının Patofizyolojisinde Rol Alan Beyin Yapıları.



Postmortem çalışmalar

Postmortem çalışmalarda işitme varsanılarının sık görüldüğü şizofren hastalarda prefrontal korteks, ön singulat girus, hipokampus ve üst temporal girusta hücre yapılanmasında anormallikler olduğu gösterilmiş (Heckers 1997), planum temporale (üst temporal girusun posterior bölgesi) ölçümlerinde sol-sağ asimetrisinde azalma bulunmuştur (normallerde sol sağdan daha geniştir) (Falkai ve ark. 1995).

Moleküler biyolojik değerlendirmelerde de sol üst temporal girusta G protein alttipi olan $Gq\alpha$ 'nın azaldığı bulunmuş, bu azalmanın bu proteinle ilişkili çalışan reseptörlerin sürekli uyarılması ile ortaya çıkmış olabileceği iddia edilmiştir (Yang ve ark. 1998).

Yapısal görüntüleme çalışmaları

Statik olan yapısal görüntüleme çalışmalarının dinamik süreçler olan varsanıları açıklaması pek mümkün olmamakla birlikte kalıcı olan (trait) değişkenleri tanımlamaya yardımcı olabilirler. Yapısal görüntüleme çalışmalarının bir kısmı işitme varsanıları ile serebral asimetri ilişkisini incelemiştir. Normal beyinde sol planum temporale (PT) bölgesi sağ tarafa göre daha büyük iken, şizofren hastalarda bu asimetrisinin olmadığı, bunun da sağ PT'de büyüme veya solda azalma ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir (Shapleske ve ark. 1999). Barta ve arkadaşları (1990) 15 şizofren hastayla yaptıkları çalışmada işitsel varsanıların şiddeti ile sol üst temporal girus hacmi arasında negatif ko-

relasyon olduğunu bildirmişlerdir. Flaum ve arkadaşları (1995) psikotik belirtilerin şiddetinin üst temporal girus hacmindeki azalmayı ve ventrikül hacmindeki artmayı yordayabildiğini, işitme varsanılarının şiddetinin ise tek başına sol üst temporal girus hacmini yordayabildiğini bulmuşlardır. Bu bulgular varsanıların şiddetinde artma ile sol ön üst temporal girus hacminde azalma olduğunu gösteren Levitan ve ark. (1999) tarafından da desteklenmiştir. Bu sonuçlar serebral asimetride olan azalmanın işitme varsanılarına yatkınlığı sağlayan kalıcı değişkenlerden birisi olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Öte yandan işitme varsanıları ile serebral asimetri arasında ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur (Shapleske ve ark. 2001, Rossell ve ark. 2001). Diğer bir grup araştırmacı ise sol ön hipokampus hacminin varsanılarının şiddeti ile ters korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (Rajarethinam ve ark. 2001).

İşlevsel görüntüleme çalışmaları

Varsanılar sırasında beyin etkinliğinde olan değişiklikleri anlayabilmek açısından işlevsel görüntüleme çalışmaları daha bilgi verici sayılabilir. Bu konuda yapılmış çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte sonuçlar arasında tutarsızlıklar olduğu dikkati çekmektedir. Farklı görüntüleme teknikleri ve analitik yöntemler kullanılmış, bunların bir kısmında tüm beyin değerlendirmeleri yapılmamıştır. Bu çalışmalar, dahil ettikleri deneklerin özellikleri bakımından da değişkenlik göstermektedir. Beyin bölgesel kanlanma ve metabolizma farklılıklarının

değerlendirildiği işlevsel görüntüleme çalışmalarının bir kısmında varsanı öyküsü olan ve olmayan hastalar ve sağlıklı kontroller, bir kısmında ise hastaların varsanlı ve varsansız dönemleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların çoğu işitme varsanılarına odaklanmıştır.

Musalek ve arkadaşları (1988, 1989) varsanı öyküsü olan şizofren hastalarla sağlıklı kontrolleri 99m-Tc-HMPAO SPECT ile karşılaştırmışlar ve varsanlı hastalarda normallere göre bazal ganglionlar, hipokampus ve ön singulatta artmış, frontal lobda azalmış kanlanma olduğunu bulmuşlardır. Cleghorn ve arkadaşları (1992) ise varsanı öyküsü olan ve olmayan şizofren hastaları karşılaştırmışlar, bazı olgu sunumlarının (Matsuda ve ark. 1988, Notardonato ve ark. 1989) aksine varsanlı hastalarda her iki arka üst temporal loblarda metabolizma azalması olduğunu, varsanılarının şiddeti ile ise ön singulat girus ve iki taraflı striatal etkinlik artışı arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalar varsanı öyküsü olan hastalardaki kanlanma değişiklikleri hakkında bilgi veren, kalıcı değişkenlerin işlevsel özelliklerini araştıran çalışmalardır.

Varsanı sırasında beyinde olan kanlanma değişikliklerini belirlemeyi hedefleyen ilk çalışmalardan birisi ise; McGuire ve arkadaşları (1993) tarafından yapılmış olup, 12 şizofren hasta varsanı sırasında ve sonrasında 99m-Tc-HMPAO SPECT ile değerlendirilmiştir. Hastalar görüntüleme sırasında varsanılarının başladığını parmaklarını kaldırarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada sol temporal lobda, sol ön singulat girusta ve Broka alanında kanlanma artışı olduğu gösterilmiştir. Benzer sonuçlar varsanılar sırasında sol üst temporal girus ve ön singulat girusta kanlanma artışı olduğunu bulan Suzuki ve arkadaşları (1993) tarafından bildirilmiştir. Bu konuda yapılan önemli çalışmalardan birisi de Silbersweig ve arkadaşlarının (1995) yaptıkları PET çalışmasıdır. Bu çalışmada hastalar varsanılarının varlığını düğmeye basarak bildirmişler, varsanı sırasında ve sonrasında değerlendirilmişlerdir. Varsanılarının hipokampus, parahipokampus, talamus, ventral striatum ve ön singulatta etkinlik artışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

İşitme varsanısı sırasında işitme yollarında anormal etkinlik olduğu, varsanı sırasında üst ve orta temporal giruslarda artmış etkinlik tespit edi-

len fMRI çalışmalarında da gösterilmiştir (Dierks ve ark. 1999, Lennox ve ark. 2000). Shergill ve arkadaşları (2000) fMRI çalışmasında işitme varsanısı sırasında alt frontal/insular bölgede, ön singulatta, her iki temporal kortekste, sağ talamus, sol hipokampus ve parahipokampusta etkinlik olduğunu bildirmişler ve işitme varsanılarının ortaya çıkışının kortikal ve subkortikal bölgeler arasında yaygın bir ağın işleyişinde bozuklukla ilişkili olduğunu, önceki çalışmaların da bu ağın farklı bileşenlerini göstermiş olabileceğini iddia etmişlerdir.

İşitme varsanısı olan hastalarla yapılan fMRI çalışmaları primer ve sekonder işitme korteksinde artmış etkinliğe işaret ederken, görme varsanısı olan hastalarla yapılan fMRI çalışmaları görme korteksinde etkinlik artışı olduğunu (Howard ve ark. 1995, Ffytche ve ark. 1998), bedensel varsanılar sırasında ise primer somatosensory ve arka paryetal bölgelerin etkinleştiğini (Shergill ve ark. 2001) göstermiştir. Farklı duyu sistemlerini ilgilendiren varsanılarının oluşmasında rol alan sinirsel yapıların, o duyu alanını ilgilendiren ve normal algılama sırasında aktive olan yapılarla aynı olduğu anlaşılmaktadır.

Belli bir uyaran veya görev sırasında varsanlı ve varsansız hastaların beyinlerindeki etkinlik değişikliklerini karşılaştıran çalışmalarda ise; varsanı sırasında dışarıdan veya içeriden bir duyu uyaranının beyin etkinliği üzerine olan etkisi araştırılmıştır. İşitme varsanısı olan hastalara dışarıdan işitsel bir uyaran verildiğinde veya kendilerinin sessizce içlerinden konuşmaları istendiğinde varsanısı olmayanlara göre sol üst temporal girusta, sol veya sağ orta temporal girusta etkinlik azalması olduğu görülmüştür (David ve ark. 1996, Woodruff ve ark. 1997). Görme varsanısı olan hastalarda görsel bir uyaran verildiğinde ise varsanısı olmayanlara göre görme korteksinde azalmış etkinlik olduğu bulunmuştur (Ffytche ve ark. 1998). Bu çalışmaların sonuçları, varsanılarının beyindeki ilgili duyu bölgelerinde artmış etkinliğe yol açtıklarını ve o duyuyla ilgili dışarıdan bir uyaran verildiğinde o duyu sistemini ilgilendiren korteks bölgesinde beklenenden az etkinlik olduğunu göstermektedir. Bu veriler varsanı ve uyaran arasında bir yarışma ortaya çıktığı ve bu yarışın kendisini dış ve iç uyaran karşısında normalden az kortikal cevap olarak gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır.

İşitme varsanılarının oluşumuna ilişkin görüşler

Tüm bu çalışmaların sonuçları bazı yazarlarca işitme varsanılarının hastanın kendi iç konuşmalarını izlemekte güçlük çekmesinden ve kendine ait olarak değil de dışarıdan geliyor gibi algılamasından kaynaklandığı şeklinde yorumlanmıştır (Stephane ve ark. 2001). İç konuşma sırasında da yüksek sesle konuşmada olduğu gibi algısal ve motor bileşenlerin olduğu, kullanılan sinir yollarının benzer olduğu bildirilmiştir. Buna göre iç konuşmalar da dışardan gelen konuşmalar gibi işitme korteksini etkinleştirmekte ancak kortikal ve subkortikal yapıları ilgilendiren bir işlevsel bozukluk nedeniyle kişinin kendini izleyebilme (self-monitorization) yetisinde bir azalma ortaya çıkmakta ve 'varsanı'ya neden olmaktadır. Bir grup çalışmada varsanlı ve varsansız hastalara sözel bellek testleri, Wiskonsin Kart Eşleme testi gibi bilişsel testler uygulanmış ve beyin kanlanma farklılıklarına bakılmıştır. Bu testlerin özelliği uygun tepkilerin seçilip, uygunsuz olanların önlenmesini gerektirmesidir. Bu çalışmaların sonucunda test sırasında varsanlı hastalarda sol bazal ganglionlarda artmış kanlanma olduğu görülmüştür (Rubin ve ark. 1994). Bu sonuçlar, artmış bazal ganglion etkinliğinin izleme (monitorizasyon) bozukluğuyla ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Diğer bir görüşe göre varsanılar aslında aralıklı olarak geri çağrılan, yanlış yorumlanan sözel bellek parçalarıdır (episodic memory retrieval). Bir çalışmada işitme varsanıları sırasında prefrontal, limbik ve temporal bölgelerde kanlanma artışı olurken, konuşmanın üretildiği bölgelerde kanlanma artışı olmadığı bulunmuş, bu sonuç iç konuşmayla ilgili bir süreçten çok bellek kaçaklarının varsanıları açıklayabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Copolov ve ark. 2003).

Çalışmalar, anatomik açıdan işitme varsanılarının oluşumunda primer işitme ve asosiyasyon kortekslerinin, Broka ve Wernike alanlarının, subkortikal bölgelerin, paralimbik korteks (singulat ve parahipokampal bölgeler), limbik yapılar, ventral striatum ve talamik bölgelerin rol aldığını göstermektedir. İşitme varsanılarının patofizyolojisi ile ilgili en çok kabul gören görüş konuşmanın üretilmesi, algılanması ve izlenmesini kapsayan merkezi bir bozukluğun işitme varsanılarının oluşmasında rol aldığı şeklindedir.

Bu verilere dayanarak tedaviye dirençli işitme varsanılarının tedavisinde transkraniyel manyetik uyarım uygulamasının etkinliği çalışılmıştır. Hoffman ve arkadaşları (2000) sol temporoparietal bölgeye düşük frekanslı (1 Hz), uzun süreli (15-30 dakika) tekrarlayan transkraniyel manyetik uyarım uygulanmasının o bölgenin ve o bölgeyle ilişkili diğer beyin bölgelerinin etkinliğini azaltacağını ve bu şekilde işitme varsanılarının azaltacağını varsayarak vaka serilerinde olumlu sonuçlar bildirmişlerdir. Bu sonuçların, varsanıların oluşumunda konuşmanın algılanmasıyla ilgili sinir yollarının rol aldığını desteklediği şeklinde yorumlanmışlardır.

Bu yapıları kapsayan nasıl bir işlevsel bozukluk varsanı ile sonuçlanmaktadır? Belirtilerin oluşumunda birincil etiyolojik faktör olarak bir yapı veya sistemin işlev bozukluğundan bahsetmek zor olmakla birlikte, psikoza açıklayan en kabul gören model, varsanıların ve sanrıların ortaya çıkışının artmış mezotemporal ve ventral striatal etkinlik ve azalmış prefrontal etkinlik ile ilişkili olduğudur.

Normal işleyen beyinde, iç ve dış uyaranlar çeşitli beyin bölgelerinde değerlendirilir ve bu değerlendirmeler ventral striatuma ulaşır. Belli bir davranışın seçilmesi; planlanması, başlatılması veya önlenmesinde ve hedefe yönelik etkinlik için uyumlu bir işleyişi sağlar. Bu dengenin bozulması hem girdilerin anormal görüntülerinin ortaya çıkmasına neden olabilir hem de davranışın düzeninin, ahenginin bozulmasına yol açar.

Uyaranların farkına varmamızı sağlayan primer duyu korteksleri ve asosiyasyon korteksleri; amigdala, hipokampus gibi limbik bölgeler ve ön insula, ön singulat, mediyal prefrontal gibi paralimbik bölgelerle ilişki içerisinde. Bu yapıların hepsinin gelen uyaranların değerlendirmesinde çeşitli düzeylerde görevleri vardır (Şekil 1).

Birbiriyle ilişkili bu ağ içerisinde amigdala içerden ve dışardan gelen uyaranların duygusal ve motivasyonel yükünü belirlemekte ve değerlendirmektedir. Hipokampus ise; bu değerlendirme sürecinde daha çok bağlamdan (context) sorumludur. Bu değerlendirme hiyerarşisinde daha üst seviyede mediyal ve orbital prefrontal bölgeleri, ön singulatı içeren paralimbik korteks yer alır. Bu bölgeler duygusal tepki verebilme becerisini düzenlemektedirler. Tüm bu değerlendirme bölgelerinden gelen bilgi ventral striatuma bir araya gelmekte

ve buradan talamus aracılığı ile tekrar kortekse, ilgili asosiyasyon bölgelerine gönderilmekte, ayrıca dorsal bazal ganglionlar da bu süreci kontrol ederek talamus aracılığıyla davranışı etkilemektedir (Rolls 1994). Ventral striatumun etkinliği ventral tegmentumdan gelen dopamin ile düzenlenmektedir. Dopaminerjik uyarılar ventral striatumdaki nöronların diğer girdilere cevap verebilme yetisini düzenlerler. Yani tüm bu ağın işleyişinde itici güç dopaminden kaynaklanmaktadır.

Varsanılar ortaya çıkışının, yani bir uyarının 'varsanı' olarak algılanmasının bu ilişkiler ağının düzenlenmesinde (modülasyon) bozulmayla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Mezotemporal yoldaki bu hiperdopaminerjik durum ventral striatumdan talamusa ve kortekse giden yolların modülasyonunu etkilemektedir. Duyu asosiyasyon kortekslerinin de dahil olduğu çeşitli kortikal bölgelerin, limbik ve paralimbik yapıların, striatumun, ventral tegmental bölgenin oluşturduğu bu denge bozulduğu zaman, duysal girdilerin ve uyarıların anormal, sapkın görünüşleri ortaya çıkmaktadır. Amigdalada, hipokampusta, parahipokampusta artmış etkinlik, ventral tegmentumdan gelen artmış dopaminerjik uyarılar, mediyal prefrontal bölgelerde azalmış etkinlik bu denge bozukluğuna sebep oluyordur.

Bu modele göre varsanılar, limbik değerlendirme bölgelerinden ventral striatuma gelen girdilerin düzenlenmesinde bozulma olmasıyla ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak şizofrenideki varsanılar, iki taraflı olarak unimodal, heteromodal asosiyasyon kortekslerinin, singulat ve parahipokampal bölgeler gibi paralimbik yapıların, hipokampus ve amigdala gibi limbik yapıların, ventral striatumun, talamik bölgelerin kendiliğinden etkinleşmesi ile ilişkili gözükmektedir. Buna göre duysal, motivasyonel yük taşıyan bu uyarılar, yanlış değerlendirilmekte ve 'varsanı' olarak algılanmaktadır (Epstein ve ark. 1999).

Uykuda, rüya sırasında da psikotik belirtilere benzer yaşantılar olmaktadır. REM sırasında amigdala, paralimbik bölgeler, çok modlu asosiyasyon bölgeleri, bazal ganglionlarda etkinlik artışı, dorsolateral prefrontal bölgede ise etkinlik azalması olduğu gösterilmiş ve bunun görsel halusinozis, kendi farkındalığının sanrısar bir şekilde kaybolması, acayiplik, duysallık, hareketi istemli kontrol edememe, yönelim kaybı gibi belirtilerin orta-

ya çıkmasına yol açıyor olabileceği bildirilmiştir. REM uykusu sırasında asetilkolin etkinliğinde artma olurken, noradrenalin, serotonin ve histamin nöronlarının etkinliğinde azalma olduğu ancak dopaminerjik etkinlikte azalma olmadığı iddia edilmektedir. Bunun sonucu olarak bir disinhibisyon ortaya çıkmakta ve nukleus akumbenste artmış dopaminerjik etkinlik gözlenmektedir. Bu da rüya sırasındaki psikoz benzeri belirtileri açıklayabilir şeklinde yorumlanmaktadır. REM rüyası ve şizofreni arasındaki bu benzerlikler nukleus akumbenste dopaminerjik etkide artış olmasıyla açıklanmıştır (Gottesmann 2002).

SONUÇ

Varsanılar beyinde ilgili duyu bölgelerinde artmış etkinlikle birlikte olmaktadır. İşitme varsanılarının oluşumunda konuşmanın algılanması ile ilgili bir bozukluğun merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. Anatomik açıdan işitme varsanılarının oluşumunda primer işitme ve asosiyasyon kortekslerinin, Broka ve Wernike alanlarının, subkortikal bölgelerin, paralimbik korteks (singulat ve parahipokampal bölgeler), limbik yapılar, ventral striatum ve talamik bölgelerin rol aldığı anlaşılmaktadır. İşitsel varsanılar şizofreni dışında demans, deliryum, depresyon, mani, madde kullanımı vb. başka hastalıklarda da görülebilmektedir. Bu nedenle burada tartıştığımız mekanizmaların şizofreniye özgül olmayabileceğini de akıldar tutmak gerekmektedir.

Şizofrenide varsanıların ortaya çıkışının, mezotemporal yoldaki hiperdopaminerjik durumun, ventral striatumdan talamusa ve kortekse giden yolların modülasyonunu etkilemesiyle ilişkili olduğu iddia edilmektedir (Epstein ve ark. 1999). Şizofreni nörobiyolojisini anlamaya yönelik hayvan çalışmaları da frontal, temporal ve subkortikal dopaminerjik yapılar arasındaki etkileşimin patofizyolojideki rolüne dikkati çekmektedir (Weinberger ve Lipska 1995). Şizofrenideki psikotik belirtileri açıklamaya çalışan bu modellerin geçerliliğinin yeni çalışmalarla test edilmesi gerekmektedir. Yeni sonuçlar ve bilgiler mutlaka yeni teorilerin öne sürülmesine yol açacaktır. Öznel zihinsel fenomenlerin değerlendirilmesi ve ölçümündeki güçlükler varsanılarla ilgili sinirsel süreçlerin çalışılmasını ve anlaşılmasını zorlaştıran önemli bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır. İşlevsel görüntüleme, bilişsel ve moleküler seviyedeki çalışmaların sonuçlarının bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirilmesi bu hastalıkla ilgili bilgimizi artırmaya yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

- Almeida O, Forstl H, Howard R ve ark. (1993) Unilateral auditory hallucinations. *Br J Psychiatry*, 162:262-264.
- Barta PE, Pearlson GD, Powers RE ve ark. (1990) Auditory hallucinations and smaller temporal gyrus volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 147: 1457-1462.
- Berrios G (1990) Musical hallucinations: a historical and clinical study. *Br J Psychiatry*, 156:188-194.
- Cahill C, Silbersweig D, Frith C (1996) Psychotic experiences induced in deluded patients using auditory feedback. *Cog Neuropsychiatry*, 1:201-211.
- Cleghorn JM, Franco S, Szetchman B ve ark. (1992) Toward a brain map of auditory hallucinations. *Am J Psychiatry*, 149: 1062-1069.
- Copolov DL, Seal ML, Ulusoy R ve ark. (2003) Cortical activation associated with the experience of auditory hallucinations and perception of human speech in schizophrenia: a PET correlation study. *Psychiatry Research:Neuroimaging*, 122: 139-152.
- David AS, Woodruff PWR, Howard R ve ark. (1996) Auditory hallucinations inhibit exogenous activation of auditory association cortex. *Neuroreport*, 7: 932-936.
- David AS (1999) Auditory hallucinations: phenomenology, neuropsychology and neuroimaging update. *Acta Psychiatr Scand*, 99 (suppl 395): 95-104.
- Dierks T, Linden DEJ, Jandl M ve ark. (1999) Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron*, 22: 615-621.
- Epstein J, Stern E, Silbersweig D (1999). Mesolimbic activity associated with psychosis in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci*, 877: 562-574.
- Falkai P, Bogerts B, Schneider T ve ark. (1995) Disturbed PT asymmetry in schizophrenia: a quantitative post-mortem study. *Schizophr Res*, 14: 161-176.
- Flytche DH, Howard RJ, Brammer MJ ve ark. (1998) The anatomy of conscious vision: an fMRI study of visual hallucinations. *Nature Neuroscience*, 1: 738-742.
- Flaum M, O'Leary DS, Swayze VW II ve ark. (1995) Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiat Res*, 29, 261-276.
- Gordon AG (1995) Schizophrenia and the ear. *Schizophr Res*, 17: 289-290.
- Gottesmann C (2002) The neurochemistry of waking and sleeping mental activity: The disinhibition-dopamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci*, 56: 345-354.
- Green MF, Hugdahl K, Mitchell S (1994) Dichotic listening during auditory hallucinations in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 151: 357-362.
- Heckers S (1997) Neuropathology of schizophrenia: cortex, thalamus, basal ganglia, and the neurotransmitter-specific projection systems. *Schizophr Bull*, 23: 403-421.
- Hoffman RE, Boutros NN, Hu S ve ark. (2000) Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*, 355:1073-1075.
- Howard RJ, Williams SCR, Bullmore E ve ark. (1995) Cortical response to exogenous visual stimulation during visual hallucinations. *Lancet*, 345: 70.
- Kaplan HI, Sadock BJ (1995) Comprehensive Textbook of Psychiatry. Williams and Wilkins. Baltimore, MD.
- Lennox BR, Park SBG, Medley I ve ark. (2000) The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 100: 13-20.
- Lepore FE (1990) Spontaneous visual phenomena with visual loss:104 patients with lesions of retinal and neural afferent pathways. *Neurology*, 40:444-447.
- Leviton C, Ward PB, Catts SV (1999) Superior temporal gyrus volumes and laterality correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 46: 955-962.
- Liddle PF, Friston KJ, Frith CD ve ark. (1992) Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 160: 179-186.
- Matthew VM, Gruzeliier JH, Liddle PF (1993) Lateral asymmetries in auditory acuity distinguish hallucinating from nonhallucinating schizophrenic patients. *Psychiatric Res*, 46:127-138.
- Matsuda H, Gyobu T, Li M ve ark. (1988) Iodine-123 iodoamphetamine brain scan in a patient with auditory hallucination. *J Nucl Med*, 29:558-560.
- McGuire PK, Shah GMS, Murray RM (1993) Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*, 342:703-706.
- Musalek M, Podreka I, Suess E ve ark. (1988) Neurophysiological aspects of auditory hallucinations. *Psychopathology*, 21: 275-280.
- 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.
- Notardonato H, Gonzalez-Aviles A, Van Heertum RL ve ark. (1989) The potential value of serial cerebral SPECT scanning in the evaluation of psychiatric illness. *Clin Nucl Med*, 14: 319-322.
- Rajarethinam R, De Quardo JR, Miedler J ve ark. (2001) Hippocampus and amygdala in schizophrenia: assessment of the relationship of neuroanatomy to psychopathology. *Psychiatry Res*, 108: 79-87.
- Rolls ET (1994) Neurophysiology and cognitive function of the striatum. *Rev Neurology*, 150: 648-660.
- Rossell SL, Shapleske J, Fukuda R ve ark. (2001) Corpus collosum area and functioning in schizophrenic patients with auditory- verbal hallucinations. *Schizophr Res*, 50: 9-17.
- Rubin P, Holm S, Madsen PL ve ark (1994) Regional cerebral blood flow distribution in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. *Psychiatry Res*, 53:57-75.
- Schultz G, Melzack R (1991) The Charles Bonnet syndrome: 'phantom visual images'. *Perception*, 20 :809-825.
- Shapleske J, Rossell SL, Woodruff PWR ve ark. (1999) The planum temporale: A systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Res Rev*, 29: 26-49.
- Shapleske J, Rossell SL, Simmons A ve ark. (2001) Are auditory hallucinations the consequence of abnormal cerebral lateralization? A morphometric MRI study of the sylvian fissure and planum temporale. *Biol Psychiatry*, 49: 685-693.
- Shergill SS, Brammer MJ, Williams SCR ve ark. (2000) Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*, 57: 1033-1038.
- Shergill SS, Cameron LA, Brammer MJ ve ark. (2001) Modality specific neural correlates of auditory and somatic hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71: 688-690.
- Silbersweig DA, Stern E, Frith C ve ark. (1995) A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*, 378: 176-179.
- Stephane M, Barton S, Boutros NN (2001) Auditory verbal hallucinations and dysfunction of the neural substrates of speech. *Schizophr Res*, 50: 61-78.
- Suzuki M, Yuasa S, Minabe Y ve ark. (1993) Left superior temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients with auditory hallucination: a longitudinal case study using 123-I-IMP SPECT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 242: 257-261.

Weinberger DR, Lipska BK (1995) Cortical maldevelopment, antipsychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. Schizophr Res, 16:87-110.

Weiss AP, Heckers S (1999) Neuroimaging of hallucinations: a review of the literature. Psychiatry Res, 92: 61-74.

Woodruff PWR, Wright IC, Bullmore ET ve ark. (1997) Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech

in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. Am J Psychiatry, 154: 1676-1682.

Yang CQ, Kitamura N, Nishino N ve ark (1998) Isotype-specific G protein abnormalities in the left superior temporal cortex and limbic structures of patients with chronic schizophrenia. Biol Psychiatry, 43:12-19.

Şizofreni Dernekleri ruh hekimlerinin ilgi ve desteğini bekliyor

Şizofreni Gönüllüleri ve Dayanışma Derneği

Ethemefendi Cad. Fırın Sok., Can Apt. No: 5/5, Erenköy, İSTANBUL

Tel. 0216 363 77 26 • Faks. 0216 302 19 94

www.sizofrenigonulluleri.org

e-mail: bilgi@sizofrenigonulluleri.org

Şizofreni Dostları Derneği

Lamartin Cad., 23/4, Talimhane, Taksim, İSTANBUL

Tel. 0212 256 36 61 • Faks. 0212 256 53 91

Şizofreni Hastaları ve Yakınları Dayanışma Derneği

Kuveyt Cad. (Güven Sokak) 7/18, Aşağıayracı, ANKARA • Tel. 0312 466 54 66

İzmit Bizimbahçe Şizofreni Yakınları Dayanışma Derneği

Yenimahalle, KOCAELİ • Tel. 0262 226 69 54

Şizofreni Dayanışma Derneği

1469 Sok. Alsancak, Konak, İZMİR • Tel. 0232 465 05 15

Şizofreni Gönüllüleri Derneği

Ferhuniye Cad., No:1, KONYA • Tel. 0332 350 89 00

Şizofreni ile Yaşam Derneği

Tunca Mah. İzmir Cad. No: 172/2, Karaköy, Manisa • Tel: 0 236 239 64 71