

ŞİZOFRENİDE TEDAVİ YANITINA GÖRE AYIRT EDİCİ SUBKORTİKAL NÖROANATOMİK PROFİLLER: BİR YAPISAL MRG ÇALIŞMASI

Özge Bildircin, Simay Selek, İbrahim Sungur, Kaan Keskin, Yiğit Erdoğan, Ali Saffet Gönül

SoCAT Laboratuvarı, Ege Üniversitesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Giriş Ve Amaç: Şizofreni belirtileri, gidişatı ve tedaviye yanıt açısından belirgin farklılıklar gösteren bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık üçte biri, en az iki farklı antipsikotik ajanın yeterli doz ve sürede kullanımına rağmen semptomatik düzelme elde edemez ve bu grup tedavi dirençli şizofreni (TRS) olarak tanımlanır (Howes ve ark. 2017). TRS'nin alt kümesinde bulunan klozapine bile yanıt vermeyen ultra-tedavi-dirençli şizofreni hastaları ise bu grubun %40-60'ını oluşturmaktadır. Tedaviye direncin altında yatan nörobiyolojik mekanizmaların anlaşılması, erken ve hedefe yönelik müdahalelerin geliştirilmesi, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin oluşturulması ve beyin görüntüleme temelli araştırmalara yön verilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Subkortikal hacim değişimleri, nörogörüntüleme çalışmalarında şizofreninin temel özelliklerinden biri olarak tanımlanmıştır (Van Erp ve ark. 2016). Özellikle, yakın zamanda yapılan, ekibimizin de içinde yer aldığı psöдолongitudinal bir çalışmada, şizofreni hastalarında bir hipokampal atrofi alt tipi belirlenmiş ve bu alt tipin, başlangıçta hipokampusta ortaya çıkan ve ardından amigdala ile striatum gibi diğer limbik bölgelere yayılan, subkortikal ağırlıklı erken hacim kaybı ile karakterize olduğunu göstermiştir (Jiang ve ark. 2024). Ancak, literatürdeki bu bulgular örneklem özellikleri, hastalık süresi, tedavi geçmişi ve tedaviye direnç tanımlarındaki tutarsızlıklar gibi nedenlerle heterojenlik göstermektedir (Mouchlianitis ve ark. 2016). Son dönemdeki kanıtlar, TRS hastalarının, özellikle duygusal düzenleme ve bilişsel kontrolle ilişkili limbik ve subkortikal bölgelerde daha belirgin ve bölgesel yapısal anormallikler gösterdiğini ortaya koymaktadır (Howes ve ark. 2017, Mouchlianitis ve ark. 2016). Bununla birlikte, önceki çalışmaların çoğu tedaviye dirençli (TRS) ve dirençli olmayan (non-TRS) hastaları ikili sınıflandırmalarla ele almış, tedaviye yanıt veren ve dirençli alt tipler arasındaki anlamlı heterojenliği göz ardı etmiştir. Bu aşırı basitleştirme, birinci basamak antipsikotiklere yanıt verenler, klozapin yanıtlılar ve ileri düzey tedaviye dirençli hastalar gibi gruplar arasındaki nörobiyolojik farklılıkları anlama konusunda önemli sınırlılıklar doğurmaktadır. Daha ayrıntılı bir alt gruplama, şizofreninin altında yatan heterojenliğe daha derin bir bakış sunabilir ve bireyselleştirilmiş tedavi kararlarını destekleyecek biyobelirteçlerin tanımlanmasına katkı sağlayabilir. Bu çalışmanın amacı, farklı tedavi yanıt profillerine sahip şizofreni hastalarında subkortikal nöroanatomik yapılarını karşılaştırarak nörobiyolojik farklılıkları ortaya koymaktır. Bu amaçla, tedaviye dirençli hastalar (TRS: klozapine yanıtlı (CR) ve klozapine dirençli (UTR)), tedaviye dirençli olmayan hastalar (non-TRS: klozapin dışındaki antipsikotiklere yanıt veren (FLR)) ve sağlıklı

kontrol (HC) grubu karşılaştırılacaktır. Dirençli grubun CR ve UTR olarak ayrılmasının nedeni, literatürde CR grubunun diğer alt gruplardan farklı özellikler gösterdiğine ilişkin bulguların bulunmasıdır. TRS grubunda, HC grubuna kıyasla subkortikal hacimlerinde azalmaların daha belirgin olması beklenmektedir.

Non-TRS gruptaki katılımcıların ise, TRS ve HC grupları arasında bir geçiş profili sergileyeceği öngörülmektedir.

Yöntem: Bu çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında izlenmekte olan 79 şizofreni hastası ve 30 sağlıklı kontrol alındı. Hastalar ve yakınlarına çalışmanın amacı anlatıldıktan sonra bilgilendirilmiş onamları alındı. İki grup yaş, cinsiyet ve eğitim açısından yakınsandı. Çalışma, Ege Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası 24- 3T/89, onay tarihi 13 Mart 2024) ve Helsinki Deklarasyonu hükümlerine uygun olarak yürütülmüştür. Hastaların tanıları SCID ile doğrulandıktan sonra belirtilerinin şiddetlerinin değerlendirilmesi için Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PANSS) uygulandı. Aynı hafta için 1 mm³ izotropik çözünürlükte T1-ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) verileri, bir Siemens Magnetom Verio Numaris/4 Syngo MR B17 ve 3T MR tarayıcı kullanılarak toplandı.

Hastalar, Treatment Response and Resistance in Psychosis çalışma grubunun 2017'de önerdiği tedavi yanıtı kriterlerine kullanılarak üç gruba ayrılmıştır (1). UTR grubu; en az iki klozapin olmayan antipsikotik ajana (günlük en az 400 mg klorpromazin eşdeğeri, en az altı hafta) yetersiz yanıt veren ve ardından klozapine (günlük en az 300 mg, en az altı hafta) başladıktan sonra da CGI-S ≥ 4 ile PANSS'ın en az iki maddesinde ≥ 4 veya bir maddede ≥ 6 puan düzeyinde kalıcı semptom gösteren hastalardan oluşur. CR grubu; iki adet klozapin olmayan antipsikotik tedaviden (aynı doz ve süre kriterleri) sonra yanıt alınamayan, ancak klozapin tedavisiyle en az altı hafta süreyle CGI-S ≤ 3 ve tüm PANSS maddelerinde ≤ 3 puanla klinik düzelme elde eden hastalardan oluşturulmuştur. Son olarak, ilk basamak yanıtı (FLR) grup, klozapin dışındaki birinci basamak antipsikotiklerle en az altı haftalık tedavi sonunda CGI-S ≤ 3 ve tüm PANSS maddelerinde ≤ 3 puanla başarılı yanıt veren hastaları kapsamaktadır.

Nörogörüntüleme verilerin ön işlenmesi ve VBM analizi için MATLAB'te çalışan SPM/CAT12 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat12/>) aracı kullanılmıştır. Subkortikal yapı hacimleri için CAT12 araç seti içinde bulunan Neuromorphometrics atlası (<http://www.neuromorphometrics.com/>) kullanılarak

23 subkortikal gri madde ve ventriküler ilgili bölge (ROI) kullanılmıştır. Hipokampus alt bölgelerinin hacimleri, CAT12 araç seti içinde bulunan CoBra Hippocampus atlası temel alınarak tanımlanmış olup bilateral 10 gri madde ROI alınmıştır. Grupların ROI'lerinin karşılaştırılması yaş, cinsiyet ve toplam kafa içi hacim (TIV) kovaryant alınarak MANCOVA ile değerlendirilmiştir, çoklu karşılaştırmalar için Benjamini– Hochberg yöntemiyle yanlış keşif oranı (FDR) ile düzeltildikten sonra anlamlı bölgeler için post-hoc Tukey testi kullanılmıştır.

Katılımcıların sosyo-demografik ve klinik verilerinde Shapiro-Wilk testi Normal dağılımı değerlendirmek için uygulanmıştır. Hastalar ve kontrollerin demografik ve klinik verilerini karşılaştırmak için bağımsız örneklem t-test, tek yönlü ANOVA/Kruskal–Wallis ve ki-kare testi kullanılmıştır, anlamlı sonuçlarda gruplar arasında farkları incelemek için post-hoc Tukey testi kullanılmıştır. Klinik özellikler ve ROI ilişkisi için spearman korelasyonu yapılmış olup, çoklu karşılaştırmalar FDR ile düzeltilmiştir.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet ve eğitim açısından demografik farklılıklar bulunmamıştır. Tedavi yanıtına göre gruplar kıyaslandığında, yaş, cinsiyet, eğitim süresi, hastalık süresi ve hastalığın başlangıç yaşı açısından farklılık göstermemiştir. UTR grubu CR ve FLR grubuna göre antipsikotik dozu ve hastalık şiddetini gösteren ölçeklerde daha yüksek puan almıştır. Katılımcıların klinik özelliklerinin ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması tablo 1'de sunulmuştur. Nöroanatomik karşılaştırma sonuçlarında hipokampus, amigdala, accumbens ve pallidum hacimlerinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar mevcuttur (Tablo 2). Post-hoc ikili karşılaştırmalar, TRS hastalarının accumbens hacimlerinin HC'ye göre küçük olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, tüm hasta gruplarında, sağlıklı kontrollere kıyasla amigdala ve hipokampus hacimlerinin daha küçük olduğu saptanmıştır. UTR grubunda lateral ventrikül hacimleri HC'ye kıyasla daha büyüktür. Bununla birlikte, pallidum hacmi FLR hastalarında HC'ye göre daha büyük bulunmuştur. Hipokampusun alt bölge hacimleri karşılaştırıldığında, TRS hastaları bilateral Cornu Ammonis (CA) 4/Dentat Girus (DG), Stratum ve Subikulum alt bölgelerinde kontrol grubuna kıyasla

küçük hacimler sergilemiş; ek olarak yalnızca UTR hastalarında sol CA 1 ile bilateral CA 2/3 alt bölgelerinde HC'ye kıyasla daha küçük hacim tespit edilmiştir. Buna karşılık, FLR hastalarında ise yalnızca bilateral CA 4/DG bölgesinde kontrol grubuna göre küçük hacim saptanmıştır (Tablo 2).

Subkortikal ve hipokampal alt bölge ROI ve klinik özellikler arasında yapılan korelasyon analizlerinde tüm tedavi profilleri için FDR sonrası anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Tartışma ve Sonuç: Bu çalışmada, şizofrenide farklı tedavi yanıt düzeyleri ile ilişkili farklı subkortikal nöroanatomik profiller tanımlanmıştır. Hipokampus ve amigdala hacimlerindeki azalmaların, farklı tedavi yanıt profilleri arasında ortak bir özellik olduğu görülmektedir. Buna karşılık, bazal gangliyon yapılarındaki (nucleus accumbens ve pallidum gibi) ve hipokampal alt bölgelerdeki hacimsel değişiklikler, tedaviye dirençli ve tedaviye yanıt veren hastaları birbirinden ayırt edebilir. Ancak, bu değişikliklerin esas olarak hastalığa bağlı patolojiyi mi, antipsikotik ilaçların etkilerini mi yoksa her ikisinin bir kombinasyonunu mu yansıttığı halen belirsizdir. Bulgularımız, antipsikotik yanıtındaki değişkenliğin altında yatan sinirsel alt yapının anlaşılmasına yönelik sınıflandırmaya ve hastalığın heterojen yapısını aydınlatmaya katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Hipokampus, klozapin, nörogörüntüleme, subkortikal, şizofreni

Kaynaklar

- Howes OD, McCutcheon R, Agid O ve ark (2017) Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *American Journal of Psychiatry*, 174(3).
- Jiang Y, Luo C, Wang J ve ark (2024) Neurostructural subgroup in 4291 individuals with schizophrenia identified using the subtype and stage inference algorithm. *Nature Communications*, 15(1), 5996.
- Mouchlianitis E, McCutcheon R, Howes, OD (2016) Brain-imaging studies of treatment-resistant schizophrenia: A systematic review. In *The Lancet Psychiatry* (Vol. 3, Issue 5).
- Van Erp TGM, Hibar DP, Rasmussen JM ve ark (2016). Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Molecular Psychiatry*, 21(4).