

İlaç Kullanmamış İlk Psikotik Atak Hastaları ile Kronik Şizofreni Hastalarında Sağ Talamus ve Temporal Korteks Metabolit Seviyelerinin MRS ile Karşılaştırılması

Dr. Cengiz BAŞOĞLU¹, Dr. Mesut ÇETİN², Dr. Özgür ÖNER³, Dr. Servet EBRİNÇ¹,
Dr. Ümit Başar SEMİZ⁴, Dr. Hamdi KANDİLCİOĞLU⁵, Dr. Emir ŞİLİT⁶, Dr. Eşref KIZILKAYA⁷

ÖZET

Amaç: Kronik şizofrenisi olan bireylerle ilk atak, daha önceden ilaç kullanmamış psikotik bireylerin sağ temporal korteks ve talamus metabolit seviyelerinin Manyetik Rezonans Spektroskopi yöntemi ile karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmaya hepsi sağ elini kullanan erkeklerden oluşan üç grup alınmıştır. Gruplar ilk psikoz atağı nedeniyle hastanede yatan hastalar (s:13), akut alevlenme nedeniyle hastanede yatan en az iki yıldır şizofreni tanısı ile izlenen hastalar (s:15) ve sağlıklı gönüllülerden (s:10) oluşmuştur.

Bulgular: Sağ temporal NAA/Cre, NAA/Cho ve sağ talamus NAA/Cre oranları hem kronik hem de ilk atak olgularda normal kontrollere göre her iki hasta grubunda da nöral bütünlük bozulması olduğunu düşündürecek şekilde daha düşük olarak bulunmuştur ($p < .001$). Belirti şiddeti ile MRS değişkenleri arasında bir ilişki bulunmamıştır. İlk atak olgularda hastalığın süresi (gün olarak) ile sağ temporal NAA/Cre ve NAA/Cho değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p = .027$).

Tartışma: Bu sonuçlar ilk atak olgularda, kronik olgularda olduğu gibi, özellikle sağ temporal kortekste nöral bütünlük bozulması olduğunu göstermektedir. Bulgular ilk atağın akut döneminde, tedavisiz geçen günler ile nöral bütünlük bozulması arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, Manyetik Rezonans Spektroskopi, Temporal Lob, Talamus, İlk Atak

SUMMARY: Comparison of Right Thalamus and Temporal Cortex Metabolite Levels of Drug-Naive First-Episode Psychotic and Chronic Schizophrenia in Patients

Objective: The aim of this study was to use Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) to investigate whether patients with chronic schizophrenia have different brain metabolite levels in the temporal cortex and thalamus than drug-naive first-episode patients.

Method: We compared right-handed male first-episode patients ($n = 13$) and chronic schizophrenic cases ($n = 15$) with gender- and handedness-matched controls ($n = 10$). Right temporal and right thalamic N-Acetylaspartate (NAA)/Creatine (Cre), NAA/Choline (Cho), and Cho/Cre ratios were obtained with MRS.

Results: Right temporal NAA/Cre, NAA/Cho, and right thalamus NAA/Cre ratios were significantly lower both in the chronic and first-episode patient groups when compared to normal controls ($p < .001$), suggesting decreased neuronal integrity in both patient groups. There were no significant correlations between symptom severity and functional status with MRS variables ($p = .027$). These results suggested that both patient groups had neural integrity problems. Duration of illness (days) in the first-episode patients was significantly correlated with right temporal NAA/Cre and NAA/Cho.

Conclusions: These results suggested that first-episode and chronic patients had significantly impaired neural integrity, particularly in the temporal cortex. It seems that in the acute phase of the first-episode, neural integrity impairment increased along with days elapsed without treatment.

Key Words: Schizophrenia, Magnetic Resonance Spectroscopy, Temporal Lobe, Thalamus, First-Episode

GİRİŞ

Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS), psikiyatri araştırmalarında iyonizan radyasyon içermemesi ve bilinen bir yan etkisi olmaması (Guze 1991), in vivo niceliksel biyokimyasal veri sağlaması, yüksek uzamsal çözünürlüğü ve beyin metabolizması ile beyin yapısı arasında ilişki kurmaya olanak sağlaması nedeniyle (Vance ve ark. 2000) sıklıkla kullanılmaktadır. Hem ^{31}P hem de ^1H yöntemleri başta şizofreni, demans ve epilepsi konularında olmak üzere nöropsikiyatri araştırmalarında kullanılmaktadır.

Şizofreni hastalarında gerçekleştirilen ^1H MRS çalışmaları kaudat çekirdek (Bustillo ve ark. 2002), frontal korteks (Hagino ve ark. 2002, Block ve ark. 2000), talamus (Ende ve ark. 2001, Auer ve ark. 2001, Omori ve ark. 2000), anterior singulat korteks (Theberge ve ark. 2003, Yamasue ve ark. 2002), medial temporal lob yapıları (Maier ve ark. 2000, Kegeles ve ark. 2000) ve serebellum (Deicken ve ark. 2001) gibi birçok beyin bölgesinde metabolik farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, şizofreni olgularında adı geçen bölgelerde N-Asetilaspartat (NAA) ve kolin düzeylerinin nöronal bütünlük ve lipid membran çeviriminde bozukluk olduğunu düşündürecek şekilde düşük olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ancak diğer bazı çalışmalarda şizofreni olguları ile kontroller arasında fark bulunmamıştır (Sigmundsson ve ark. 2003, Delamillieure ve ark. 2002, Wood ve ark. 2003). Bazı çalışmalarda ise beyin metabolit seviyeleri ile çalışma belleği (Bertolino ve ark. 2003), sözel bellek (Hagino ve ark. 2002) ve prosedürel öğrenme (Gimenez ve ark. 2003) gibi bilişsel işlevlerin ilişkisi araştırılmış, MRS değişikliklerinin bilişsel işlevsellikle ilişkili olduğunu düşündüren bazı sonuçlar elde edilmiştir.

MRS ile önceden ilaç kullanmamış (Bustillo ve ark. 2002, Gimenez ve ark. 2003), kronik (Theberge ve ark. 2003), çocukluk başlangıçlı (O'Neill ve ark. 2004) ve yüksek riskli gruplar (Wood ve ark. 2003) gibi farklı klinik gruplar incelenmiştir. Yaş ve bozukluk süresi ile NAA seviyesinin ilişkisini inceleyen çalışmalar artan yaşla ve hastalık süresiyle NAA seviyelerindeki düşüklüğün ilişkili olduğunu göstermiştir (Ende ve ark. 2000, Bustillo ve ark. 2002). Ancak, bir çalışmada bu değişkenler arasında herhangi bir ilişki bulunmamış (Delamillieure ve ark. 2002) ve bu konu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu, şizofreninin zamanla kötüleşen ve NAA seviyesinde azalma ile seyreden bir gidişinin olup olmadığına ilişkin bilgi vermesi açısından önem arz

etmektedir. Bu çalışmanın amacı kronik şizofrenisi (akut alevlenme gösteren) olan bireylerle, daha önceden ilaç kullanmamış ilk atak psikotik bireylerin sağ temporal korteks ve talamus metabolit seviyelerinin MRS yöntemi ile karşılaştırılmasıdır. Böyle bir çalışmada, kronik olguların stabil bir durumda olmasına karşın, akut olguların açık psikotik belirtiler göstermesi, elde edilen bulguların bozukluğun süresiyle değil, akut olgulardaki bu belirtilerin varlığına bağlı olması sonucuna yol açabilir. Bu nedenle, çalışma sırasında var olan açık psikotik belirtilerin kontrol edilebilmesi için ilk atak psikotik olgularla akut alevlenme ile başvuran kronik şizofreni olguları karşılaştırılmıştır.

YÖNTEM

Örneklem

Olgular 13 ilk atak psikotik birey (yaş ortalama $\pm$ standart sapma = 21.9 ± 2.5) ve 15 kronik şizofrenisi olan bireyden oluşmaktadır (yaş ortalama $\pm$ standart sapma = 40.1 ± 11.2). Tüm olgular sağ elini kullanan erkeklerdir. Tüm olgular psikiyatri servisinde akut alevlenme nedeniyle yatmakta olan, çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan hastalardan seçilmiştir. Tüm ilk atak psikoz hastaları ilk kez tanı almışlardır ve hiçbirisi önceden ilaç tedavisi almamıştır. İlk atak psikotik hastalar tanım gereği DSM-IV şizofreni tanısı almasalar da, bu olguların hiçbirinde duygudurum bozukluğu belirtileri bulunmayıp tanıları şizofreniform bozukluk ile uyumludur. Kontrol olguları sağ elini kullanan gönüllü erkeklerdir ($s=10$, yaş ortalama $\pm$ standart sapma = 30.9 ± 7.2). Üç grup arasında yaş anlamlı olarak farklı bulunmuştur; kronik şizofreni grubu diğer iki gruptan anlamlı olarak daha yaşlıdır ($F=17.4$; $df: 2,38$; $p<0.001$). Bu olguların hiçbirinin ailesinde psikotik bozukluk bulunmamaktadır.

Hastalar için çalışmaya alınma ölçütleri; 1- SCID-I ile DSM-IV ölçütlerine göre konan şizofreni ve ilk atak psikoz hastaları için şizofreniform bozukluk tanısı (First ve ark. 1997), 2- ilk atak psikoz olguları için önceden ilaç tedavisi almamış olmak, 3- kronik olgular için hastalık süresinin 2 yıldan uzun sürmesidir. Dışlama ölçütleri ise 1- SCID-I ile konulan diğer birinci eksen tanıları, 2- nörolojik bozukluk ya da bilinç kaybına yol açan kafa travması öyküsü, 3- madde kötüye kullanımı öyküsüdür (nikotin dışında). Kontroller için de temel olarak aynı dışlama ölçütleri kullanılmıştır.

TABLO 1. Sağ Temporal ve Talamik N-Asetilaspartat (NAA)/Kreatinin (Cre), NAA/Kolin (Cho), ve Cho/Ce Seviyeleriyle F ve p Değerleri, MANCOVA (Yaş Kovaryant Olarak Kullanılmıştır).

Metabolit	İlk Epizod (n=13)	Kronik (n=15)	Kontrol (n=10)	F
Sağ temporal				
NAA/Cre	1.32±.28	1.48±.27	2.13±.88	7.94 ^a
NAA/Cho	1.12±.19	1.46±.22	1.70±.38	10.91 ^a
Cho/Cer	.90±.11	.89±.19	.98±.26	.831
Sağ talamus				
NAA/Cre	1.69±.18	1.85±.24	1.93±.27	6.56 ^a
NAA/Cho	1.55±.29	1.65±.26	1.75±.23	1.52
Cho/Cer	1.12±.24	1.13±.20	1.1±.11	.613

^a p<.01

Ortalama bozukluk süresi (hastaneye yatıştan MRS işlemine kadar geçen süre) ilk atak olgular- da 15.7 gündür (10-25 gün, ss: 4.9 gün). Bozukluk süresi kronik olgularda ilk klinik tanıdan bu yana geçen süre (ay) olarak tanımlanmıştır ve ortalama 196.8 ay (36-362 ay, ss: 122.7 ay) olarak saptan- mıştır. Olguların tamamı askerlik görevleri sıra- sında hastalandıkları ve ilk belirtiler ortaya çık- tıktan sonra merkezimize en kısa sürede ve tıbbi değerlendirilmeleri ile birlikte gönderildikleri için ilk atak psikoz olgularının bozukluk süresi ile il- gili oldukça doğru bir değerlendirme yaptığımızı düşünüyoruz.

Klinik değerlendirme ölçekleri

Negatif ve pozitif belirtiler, Negatif Belirtiler- ri Değerlendirme Ölçeği (NBDÖ) ve Pozitif Be- lirtileri Değerlendirme Ölçeği (PBDÖ) ile, genel belirti şiddeti Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Öl- çeği (KPDÖ) ile değerlendirilmiştir. Klinik Global İzlenim (KGİ) ölçeği ile de hastalık şiddeti değer- lendirilmiştir.

(1) Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for Assessment of Negative Symptoms- SANS): Andreasen (1983) tarafından geliştirilmiş ve dilimize Erkoç ve arkadaşları (1991a) tarafın- dan çevrilerek geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Duygulanımda düzleşme, düşüncenin yoksullaşması, istemsizlik-apati, anhedoni-top- lumsal çekilme ve dikkat bozukluğu olmak üzere beş alt ölçekten oluşmaktadır.

(2) Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for Assessment of Positive Symptoms-

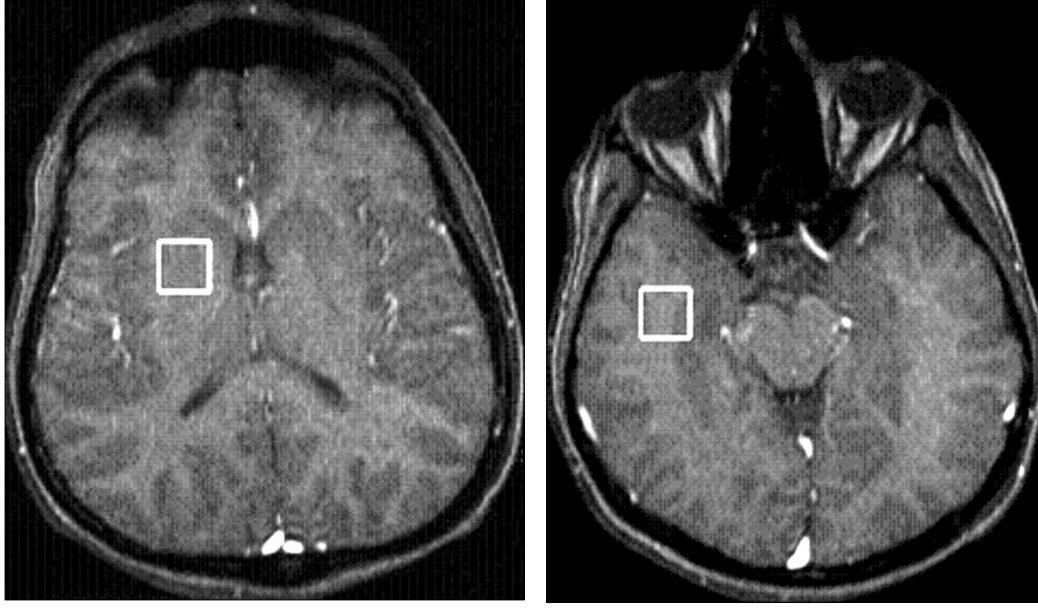
SAPS): Andreasen (1984) tarafından geliştirilmiş, dilimize Erkoç ve arkadaşları (1991b) tarafından çevrilerek geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Varsanılar, sanrılar, tuhaf davranış, pozitif yapısal düşünce bozukluğu ve uygunsuz duygula- nım olmak üzere beş alt ölçekten oluşmaktadır.

(3) Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale-BPRS): Şizof- reni ve diğer psikotik bozukluklarda psikotik tab- lonun şiddetini ve antipsikotik sağaltım sırasında ortaya çıkan değişikliği değerlendirmek amacıyla ilk kez Overall ve Gorham tarafından 1963 yılın- da geliştirilmiş bir ölçektir. Toplam skoru psikotik tablonun şiddeti hakkında bilgi verirken, düşünce bozukluğu, emosyonel çekilme, anksiyete-dep- resyon, saldırganlık ve ajitasyon olmak üzere beş özgün alt ölçeği de içerir. Ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Soykan 1989).

(4) Klinik Global İzlenim-Hastalığın Şiddeti Ölçeği (Clinical Global Impressions-CGI): KGİ herhangi bir hastalığın şiddetinin ya da hastalık belirtilerindeki düzelmenin genel olarak değerlendirildiği bir ölçektir. Klinisyen, sözkonu- su hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmenin derecesini 0 (hasta değil) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında derecelendirir. 1- normal, hasta değil, 2- sınırdaki hasta, 3- hafif derecede hasta, 4- orta derecede hasta, 5- belirgin derecede hasta, 6- ileri derecede hasta, 7- en ileri derecede hasta (Guy 1976).

İşlem

Haydarpaşa GATA Hastanesine başvuran ve



Resim 1. MRS işlemindeki talamik (üstte) ve temporal (altta) ilgi alanları.

çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan olguların her birine klinik değerlendirmeler yapılmıştır (HK, CB). DSM-IV tanıları dört klinisyenin uzlaşısı (MÇ, ÜBS, SE, ÖO) ile konulmuştur ve tüm tanımlar üzerinde tam bir uzlaşmaya varılmıştır. “Bilgilendirilmiş olur” formu hasta grubunda 1. derece yakınlarından ve gönüllülerin kendilerinden alınmıştır. Yarı yapılandırılmış görüşme formu ve ölçekler uygulandıktan sonra MRS değerlendirilmesi yapılmıştır.

Görüntü elde edilmesi

Tek hacimli proton MRS görüntüleri 1.5-T Magnetom VISION sistemi ile elde edilmiştir (Siemens, Erlangen, Germany). ¹H-MRS protokolü standart bir head-coil ile PRESS sekansı kullanmıştır (TR/TE=1600/135 ms, 256 acquisition). Su sinyalinin supresyonu tek hacimli proton MRS yazılımı ile otomatik olarak gerçekleştirilmiştir. 2x2x2 santimetrelilik bir vöksel sagittal, koronal ve transvers kesitlerden seçilmiştir. Vöksel ilgileri (voxel of interests, VOI) sağ talamus ve sağ temporal kortekse, yağ kontaminasyonunu en aza indirmek için kafatasından en az 15 mm uzağa yerleştirilmiştir. VOI temporal kortekste asendan ramus ve lateral sulkusun arasına ve talamusta merkeze yerleştirilmiştir. Baseline ve face düzeltmeleri ile Fourier transformasyonu prosedürleri manuel olarak gerçekleştirilmiştir ve elde edilen spektrumdan metabolit pikleri hesaplanmıştır. MRS değerlendirmesi olguların tanı grubuna göre değerlendiriciler tarafından gerçekleştirilmiştir.

Görüntüleme işlemi her bir denek için ortalama 120 dakika sürmüştür. İlk psikotik atak hasta grubundan yalnızca bir hasta görüntüleme işlemi sırasında uyum sağlayamadığı için çalışma dışı bırakılmıştır.

Veri analizi

Gruplar arasındaki NAA/Cr, NAA/Cho ve Cho/Cr farklılıklarının araştırılması için yaşın kovaryant olduğu çoklu kovaryans analizi (MANCOVA) kullanılmıştır. Anlamlı farklılıklar daha sonra üç grup arasında tek değişkenli varyant analizi (ANOVA) ve post-hoc Tukey HSD testi ile değerlendirilmiştir. Pearson korelasyon katsayısı ile beyin metabolit seviyeleri ile yaş, bozukluğun süresi ve klinik değişkenler arasındaki ilişki incelenmiştir. İki hasta grubunun NBDÖ, PBDÖ, KPDÖ ve KGİ izlenim puanları t testi ile karşılaştırılmıştır. İki uçlu p<.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Analiz için SPSS 10.0 istatistik programı (SPSS. Inc) kullanılmıştır.

BULGULAR

Klinik değerlendirme ölçeklerinin karşılaştırılması

KPDÖ (27.5±7.2; 27.7±4.7), NBDÖ (27.8±21.3; 29.5±17.5), PBDÖ (47.2±23.9; 49.8±27.5) ve KGİ (4.6±1.88; 4.8±1.54) puanları sırasıyla kronik ve ilk atak hasta grupları arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (t=0.1-1.1; p>.05).

MRS değişkenlerinin karşılaştırılması

Tablo 1’de sağ temporal ve sağ talamik metabolit oranları (NAA/Cre NAA/Cho, Cho/Cre) özetlenmiştir. Sağ temporal NAA/Cre ve NAA/Cho ile sağ talamus NAA/Cre oranları, gruplar arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir ($F=7.95$; $df=2,38$; $p=.001$; $F=10.91$; $df=2,38$; $p<.001$; ve $F=6.57$; $df=2,38$; $p=.004$). Post hoc karşılaştırmalar hem kronik ($p=.003$) hem de ilk atak ($p=.001$) olguların NAA/Cre ve NAA/Cho (her iki olgu grubunda da $p<.001$) değerlerinin kontrollere göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Post hoc analizler ilk atak olgularının talamus NAA/Cre düzeylerinin kontrollerden anlamlı olarak düşük olduğunu ($p=.01$), ancak kronik olgularla kontroller arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur. Kronik olgularla ilk atak olgular arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Belirti şiddeti ve işlevsel durum ile ilişkisi

Temporal ve talamik metabolit oranları ile KPDÖ, NBDÖ, PBDÖ ve KGİ puanları arasında ilişki bulunmamıştır ($p>.05$).

Yaş ve bozukluğun süresi ile metabolit düzeyleri arasındaki ilişki

Ayrı ayrı hesaplandığında, ilk atak olgularda bozukluğun süresi (gün olarak) ile sağ temporal NAA/Cre ve NAA/Cho oranları arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (sırasıyla $r=-.71$; $p=.006$ ve $r=-.64$; $p=.020$). Kronik hastalarda, bozukluğun süresi ile (aylar) sağ talamik NAA/Cre değeri arasında negatif korelasyon bulunmuştur ($r=-.57$; $p=.027$). Yaş ve MRS değişkenleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>.44$).

TARTIŞMA

İlk atak önceden hiç ilaç kullanmamış psikotik hastalarla, akut alevlenme gösteren kronik şizofreni olguları ve normal kontrollerin sağ temporal ve talamik metabolit seviyelerinin karşılaştırıldığı bu çalışmanın esas bulguları, hem ilk atak hem de kronik olgularda sağ temporal NAA/Cre ve NAA/Cho düzeylerinin ve ilk atak olgularda sağ talamik NAA/Cre düzeyinin kontrollere göre daha düşük olmasıdır. Temporal NAA/Cre ve NAA/Cho düzeyleri ilk atak olgularının tedavisiz geçirdikleri hastalık süresi (gün olarak) ile negatif bir korelasyon göstermektedir. Kronik olgularla akut olgular arasında MRS değişkenleri açısından fark bulunmamıştır.

NAA, glutaminerjik N-Metil-D-Aspartik Asit (NMDA) reseptörü üzerinden etki eden bir aminoasittir (Moffett ve Namboodiri 1995, Rubin ve ark. 1995). Azalmış NAA düzeyinin nöronal bütünlük azalması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Maier ve ark. 1995, Yurgelun-Todd ve ark. 1996, Bertolino ve ark. 1996, Bertolino ve ark. 1998, Deicken ve ark. 1998, Bustillo ve ark. 2002, Nasrallah ve ark. 1994). Biz hem ilk atak hem de kronik psikoz olgularında temporal NAA/Cre oranlarını anlamlı olarak daha düşük bulduk. Bu sonuçlar, ilk atak olgularda NAA düzeylerinin değişmediğini bildiren önceki çalışmaların bazıları ile uyumlu değildir (Bartha ve ark. 1999, Bustillo ve ark. 2002, Wood ve ark. 2003). Öte yandan ilk atak olguların kontrollere, hatta kronik olgulara göre daha düşük NAA/Cre değerleri olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Fannon ve arkadaşlarının 2003, Cecil ve ark. 1999). Bu sonuncu çalışmalar, özellikle de Fannon ve ark. (2003) çalışması antipsikotik tedavinin kronik olgularda nöronal bütünlük üzerine koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim sonuçlarımız, ilk ataktan sonra nöronal bütünlüğün daha fazla bozulmadığını düşündürmektedir. Bu bulgu, kronik olgular da akut alevlenme ile başvurmuş olduğundan akut psikotik belirtilerin varlığına bağlı değildir. Bizim kronik ve ilk atak hastalarımızın pozitif, negatif ve genel belirti şiddetleri arasında bir fark yoktu. Bu durum, akut psikotik belirtilerin etkisini kontrol etmemize yardımcı olmuştur.

İlk olarak Jackson tarafından öne sürülen nörogelişimsel modele göre, beyin evrimi filogenetik olarak daha genç ve daha karmaşık olan frontal korteks gibi bölgeleri işlevsel bozukluklara daha yatkın kılar (aktarılan kaynak, Heinz ve ark. 2003). Bu daha karmaşık beyin bölgelerindeki işlev kaybı şizofreninin negatif belirtilerine yol açmasının yanı sıra daha basit beyin bölgelerinde de disinhibisyona neden olarak pozitif belirtilere de neden olur. Şu anda nörogelişimsel hipotez şizofreninin temporolimbik-frontal ağıın erken yaşamda ortaya çıkan işlev bozukluğunun negatif belirtilere ve bununla ilişkili olarak subkortikal ağlarda ortaya çıkan disinhibisyonun striatumdan dopamine salınımına neden olarak pozitif belirtilere neden olduğunu ileri sürmektedir (Heinz ve ark. 2003). Bizim bulgularımız da bu hipotezin öngörülleri ile uyumlu olarak, ilk atak ve kronik hastalarda nöronal integrite farkı olmadığını göstermiştir.

Bu, şizofreninin dejeneratif ve ilerleyici bir süreç olduğu görüşüne ters düşmektedir.

İlk atak olgularda kontrollere göre talamik NAA/Cre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu konuda önceki çalışmaların sonuçları tutarlı değildir; bazı çalışmalar talamusta düşük NAA ya da NAA/Cre bildirirken (Ende ve ark. 2001, Auer ve ark. 2001, Omori ve ark. 2000), diğerleri bildirmemiştir (Bertolino ve ark. 1996, 1998). Farklı yöntemler kullanan birçok çalışma talamusun şizofreni patofizyolojisinde anahtar bir rolü olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmalar arasındaki farklılıklar örneklem özelliklerine ve kullanılan görüntüleme yöntemlerine bağlı olabilir.

Temporal ve talamik MRS değişkenleri ile belirti ve hastalık şiddeti arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu bulgu önceki çalışmalardan bazıları ile uyumludur (Fukuzako ve ark. 1999a, Fukuzako ve ark. 1999b, Bartha ve ark. 1999, Fukuzako ve ark. 1995). Öte yandan, diğer çalışmalar fosfodiester seviyeleri ile KPDÖ pozitif belirti şiddeti arasında pozitif bir korelasyon bildirmişlerdir (Fukuzako ve ark. 1996). Bu nedenle, NAA, Cho ve Cre düzeyleri ile belirti şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Bu çalışmada, önceki birçok çalışmada olduğu gibi mutlak NAA, Cre ve Choline değerleri değil, oranlar kullanılmıştır. Bu durum metabolit seviyeleri ile direkt bir analizi imkansız kılmıştır. Ancak,

gruplar arasında NAA/Cre ve NAA/Cho oranları anlamlı olarak farklıyken Cho/Cre oranının farklı olmaması, bildirilen değişikliklerin NAA seviyesindeki değişikliklere bağlı olduğunu düşündürmüştür.

Özetle, bu çalışmanın önemli bulguları, hem ilk atak hem de kronik psikoz olgularında kontrollere göre temporal NAA oranlarının bozukluğun erken döneminde nöronal bütünlük bozukluğu olduğunu ve bunun hastalığın kronikleştiği dönemde ilerlemediğini düşündürecek şekilde düşük olmasıdır. Diğer önemli bulgu ise ilk atak olgularda tedavisiz geçen sürenin NAA düzeyinin düşmesi ile ilişkili olmasıdır. Çalışmanın temel kısıtlılığı hacimsel ölçümlerin ve segmentasyon yöntemlerinin kullanılmamasıdır. Bu ölçümler NAA, kolin ve kreatin seviyelerinin değişmesine yol açabilmektedir (Vance ve ark. 2000). Ayrıca temporal korteks ile ilgili tanımlanan alanın bu denli geniş olması çalışma açısından ciddi bir kısıtlılıktır. Diğer kısıtlılık ise çalışmanın örneklem sayısıdır. Yapılan karşılaştırmalar göz önüne alındığında hem tip 1 hem de tip 2 hata olasılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Önemli olabilecek diğer bir nokta, ilk atak olgularının tanısıyla ilişkilidir. Kronik olguların tanısı şizofreni olarak konmuştur; her ne kadar ilk atak olgularda duygudurum bozukluğu belirtileri olmasa da, bu hastaların tanısı DSM-IV tanı ölçütlerindeki zaman sınırlaması nedeniyle kesin şizofrenidir denemez. Bu durum, karşılaştırmaların güvenilirliğini etkilemiş olabilir.

KAYNAKLAR

Andreasen NC (1983) Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) Iowa City, University of Iowa.

Andreasen NC (1984) Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) Iowa City, University of Iowa.

Auer DP, Wilke M, Grabner A ve ark. (2001) Reduced NAA in the thalamus and altered membrane and glial metabolism in schizophrenic patients detected by 1H-MRS and tissue segmentation. *Schizophr Res*, 52:87-99.

Bartha R, al-Semaan YM, Williamson PC ve ark. (1999) A short echo proton magnetic resonance spectroscopy study of the left mesial-temporal lobe in first-onset schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 45:1403-11.

Bertolino A, Sciota D, Brudaglio F ve ark. (2003) Working memory deficits and levels of N-acetylaspartate in patients with schizophreniform disorder. *Am J Psychiatry*, 160:483-9.

Bertolino A, Weinberger DR (1999) Proton magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia. *Eur J Radiol*, 30:132-41.

Bertolino A, Callicott JH, Elman I ve ark. (1998) Regionally specific neuronal pathology in untreated patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol Psychiatry*, 43:641-8.

Bertolino A, Nawroz S, Mattay VS ve ark. (1996) Regionally specific pattern of neurochemical pathology in schizophrenia as assessed by multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Am J Psychiatry*, 153:1554-63.

Block W, Baye TA, Tepest R ve ark. (2000) Decreased frontal lobe ratio of N-acetyl aspartate to choline in familial schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett*, 289:147-51.

Bustillo JR, Lauriello J, Rowland LM ve ark. (2002) Longitudinal follow-up of neurochemical changes during the first year of antipsychotic treatment in schizophrenia patients with minimal previous medication exposure. *Schizophr Res*, 58:313-21.

Bustillo JR, Rowland LM, Lauriello J ve ark. (2002) High choline concentrations in the caudate nucleus in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159:130-3.

Deicken RF, Feiwell R, Schuff N ve ark. (2001) Evidence for altered cerebellar vermis neuronal integrity in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 107:125-34.

Deicken RF, Zhou L, Schuff N ve ark. (1998) Hippocampal neuronal dysfunction in schizophrenia as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry*, 43:483-8.

Delamillieure P, Constans JM, Fernandez J ve ark. (2002) Proton

magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) in schizophrenia: investigation of the right and left hippocampus, thalamus, and prefrontal cortex. *Schizophr Bull*, 28:329-39.

DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM ve ark. (2004) Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res*, 130:57-70.

Ende G, Braus DF, Walter S, Henn FA (2001) Lower concentration of thalamic n-acetylaspartate in patients with schizophrenia: a replication study. *Am J Psychiatry*, 158:1314-6.

Ende G, Braus DF, Walter S ve ark. (2000) Effects of age, medication, and illness duration on the N-acetyl aspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia. *Schizophr Res*, 41:389-95.

Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C ve ark. (1991a) Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği'nin (SANS) geçerlilik ve güvenilirliği. *Düşünen Adam*, 4:14-19.

Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C (1991b) Pozitif Semptomları değerlendirme Ölçeği'nin (SAPS) geçerlilik ve güvenilirliği. *Düşünen Adam*, 4:20-24.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. (1997) Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV). Washington, D.C. American Psychiatric Press.

Fukuzako H, Fukuzako T, Hashiguchi T ve ark. (1999b) Changes in levels of phosphorus metabolites in temporal lobes of drug-naive schizophrenic patients *Am J Psychiatry*, 156:1205-8.

Fukuzako H, Fukuzako T, Takeuchi K ve ark. (1996) Phosphorus magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: correlation between membrane phospholipid metabolism in the temporal lobe and positive symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 20:629-40.

Fukuzako H, Kodama S, Fukuzako T ve ark. (1999a) Subtype-associated metabolite differences in the temporal lobe in schizophrenia detected by proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res*, 92:45-56.

Fukuzako H, Takeuchi K, Hokazono Y ve ark. (1995) Proton magnetic resonance spectroscopy of the left medial temporal and frontal lobes in chronic schizophrenia: preliminary report. *Psychiatry Res*, 61:193-200.

Gimenez M, Junque C, Perez M ve ark. (2003) Basal ganglia N-acetylaspartate correlates with the performance in the procedural task 'Tower of Hanoi' of neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Neurosci Lett*, 347:97-100.

Guy W (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services Publication (ADM), s.218-22.

Guze BH (1991) Magnetic resonance spectroscopy. A technique for functional brain imaging. *Arch Gen Psychiatry*, 48:572-4.

Hagino H, Suzuki M, Mori K ve ark. (2002) Proton magnetic resonance spectroscopy of the inferior frontal gyrus and thalamus and its relationship to verbal learning task performance in patients with schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry Clin Neurosci*, 56:499-507.

Heinz A, Romero B, Gallinat J ve ark. (2003) Molecular brain imaging and the neurobiology and genetics of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, 36:152-157.

Jensen JE, Miller J, Williamson PC ve ark. (2004) Focal changes in brain energy and phospholipid metabolism in first-episode schizophrenia: (31) P-MRS chemical shift imaging study at 4 Tesla. *Br J Psychiatry*, 184:409-415.

Kegeles LS, Shungu DC, Anjilvel S ve ark. (2000) Hippocampal pathology in schizophrenia: magnetic resonance imaging and spectroscopy studies. *Psychiatry Res*, 98:163-75.

Lieberman JA (1999) Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? Evidence from clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry*, 46:729-39.

Maier M, Mellers J, Toone B ve ark. (2000) Schizophrenia, temporal lobe epilepsy and psychosis: an in vivo magnetic resonance spectroscopy and imaging study of the hippocampus/amygdala complex. *Psychol Med*, 30:571-81.

Maier M, Ron MA, Barker GJ ve ark. (1995) Proton magnetic resonance spectroscopy: an in vivo method of estimating hippocampal neuronal depletion in schizophrenia. *Psychol Med*, 25:1201-9.

Moffett JR, Namboodiri MA (1995) Differential distribution of N-acetylaspartylglutamate and N-acetylaspartate immunoreactivities in rat forebrain. *J Neurocytol*, 24:409-33.

Nasrallah HA, Skinner TE, Schmalbrock P ve ark. (1994) Proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) of the hippocampal formation in schizophrenia: a pilot study. *Br J Psychiatry*, 165:481-5.

Omori M, Murata T, Kimura H ve ark. (2000) Thalamic abnormalities in patients with schizophrenia revealed by proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res*, 98:155-62.

O'Neill J, Levitt J, Caplan R ve ark. (2004) 1H MRSI evidence of metabolic abnormalities in childhood-onset schizophrenia. *Neuroimage*, 21:1781-9.

Overall JE, Gorham DR (1962) The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*, 10:799-812.

Rubin Y, LaPlaca MC, Smith DH ve ark. (1995) The effect of N-acetylaspartate on the intracellular free calcium concentration in N-Tera2-neurons. *Neurosci Lett*, 198:209-12.

Sigmundsson T, Maier M, Toone BK ve ark. (2003) Frontal lobe N-acetylaspartate correlates with psychopathology in schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res*, 64:63-71.

Soykan C (1989) Institutional differences and case typicality as related to diagnosis system severity, prognosis and treatment. Master tezi, Ortadoğu Teknik Üniversitesi, Ankara.

Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ ve ark. (1996) An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study of schizophrenia patients. *Schizophr Bull*, 22:597-609.

Theberge J, Al-Semaan Y, Williamson PC ve ark. (2003) Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T proton MRS. *Am J Psychiatry*, 160:2231-3.

Vance AL, Velakoulis D, Maruff P ve ark. (2000) Magnetic resonance spectroscopy and schizophrenia: what have we learnt? *Aust NZ J Psychiatry*, 34:14-25.

Wood SJ, Berger G, Velakoulis D ve ark. (2003) Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high-risk individuals. *Schizophr Bull*, 29:831-43.

Yamasue H, Fukui T, Fukuda R ve ark. (2002) 1H-MR spectroscopy and gray matter volume of the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Neuroreport*, 13:2133-7.

Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF, Gruber SA ve ark. (1996) Proton magnetic resonance spectroscopy of the temporal lobes in schizophrenics and normal controls. *Schizophr Res*, 19:55-9.

Türk Psikiyatri Dergisi Araştırma Ödülü 2006

Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, her yıl Türk Psikiyatri Dergisi'nde yayımlanan yazılar arasından seçilen bir klinik psikiyatri araştırmasına ödül vermektedir. 2006 yılı ödülü, Dergi'nin Güz 2005 - Yaz 2006 dönemi arasındaki sayılarında yayımlanan yazılar arasından seçilecektir.

2006 Yılı için ödül miktarı 4.000 YTL'dir.

Ödül 42. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde verilecektir.

SEÇİCİ KURUL

Prof. Dr. Kemal AYDINALP

Prof. Dr. Orhan ÖZTÜRK

Prof. Dr. Soli SORİAS

Doç. Dr. Ceylan DAŞ

Prof. Dr. Zeliha TUNCA

Prof. Dr. Aylin ULUŞAHİN