

Defisit Şizofreni Olgularında Sol Frontal Lob N-Asetilaspartat Düzeyleri

Barbaros Özdemir¹, Özcan Uzun², AYTEKİN ÖZŞAHİN³, Salih Battal³

ÖZET:

Defisit şizofreni olgularında sol frontal lob N-asetilaspartat düzeyleri

Amaç: Bu çalışmada, defisit şizofreni olgularında sol frontal lob N-asetilaspartat (NAA) düzeylerinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Araştırmaya DSM-IV ölçütlerine göre şizofreni tanısını karşılayan 27 şizofreni (13 defisit, 14 defisit-olmayan) ve 10 sağlıklı kontrol olgusu alınmıştır. Defisit ve defisit-olmayan şizofreni ayırımı Defisit Sendromu Çizelgesine göre yapılmıştır. Şizofreninin belirtileri Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği, Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Proton magnetik rezonans spektroskopisi ile grupların N-asetilaspartat (NAA) ve diğer metabolit (kreatin, kolin, NAA/kreatin, NAA/kolin, kolin/kreatin) değerleri saptanmıştır.

Bulgular: Sol frontal lob NAA düzeyleri ile Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği puanları arasında negatif bir ilişki olduğu bulunmuştur. Defisit olguların defisit-olmayan ve kontrol grubuna göre daha düşük NAA düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, defisit grubun kolin değerlerinin kontrol grubundan düşük olduğu saptanmıştır.

Sonuç: NAA nöronal yoğunluğu yansıtıldığından, bu bulgular defisit şizofreni olgularının sol frontal loblarında nöron kaybı olduğunu (hipofrontalite varsayımı) desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: defisit şizofreni, sol frontal lob, N-asetilaspartat, proton magnetik rezonans spektroskopisi

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:112-118

ABSTRACT:

Left frontal lobe N-acetylaspartate levels in patients with deficit schizophrenia

Objective: This study aimed to detect the N-acetylaspartate levels of the left frontal lobe in patients with deficit schizophrenia.

Method: Schizophrenia was diagnosed using the DSM-IV criteria. Deficit syndrome was screened by means of the Schedule for the Deficit Syndrome. The subjects were 27 patients with schizophrenic categorized as deficit (N=13) or nondéficit (N=14) and 10 healthy subjects. Severity of illness was measured using the 18-item Brief Psychiatric Rating Scale. Levels of positive and negative symptoms were measured using the Scale for the Assessment of Positive Symptoms and the Scale for the Assessment of Negative Symptoms. Proton magnetic resonance spectroscopy was performed to measure the levels of metabolite (N-acetylaspartate, creatine, and choline) in left frontal lobe.

Results: Level of N-acetylaspartate (NAA) of patients with the deficit syndrome was negatively correlated to the Scale for the Assessment of Negative Symptoms total scores. The patients with the deficit syndrome had significantly lower level of NAA than did the healthy subjects or nondéficit patients. In addition, the patients with the deficit syndrome had significantly lower ratios of choline than did the healthy subjects.

Conclusion: As N-Acetylaspartate levels could reflect neuronal density, this finding suggests a neuronal loss in the left frontal lobe (hypofrontality hypothesis) of patients with deficit schizophrenia.

Key words: deficit schizophrenia, left frontal lobe, N-Acetylaspartate, proton magnetic resonance spectroscopy

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:112-118

GİRİŞ

Frontal lob lezyonlarında ortaya çıkan bazı bilişsel ve davranışsal belirtiler şizofreninin negatif belirtileriyle benzerlik göstermektedir. Bu bağlamda yapılan görüntüleme çalışmalarında şizofrenide frontal lob fonksiyon bozukluğuna işaret eden bulgular saptanmıştır (1,2). Yapısal magnetik rezonans incelemelerinde nöronal yoğunluğun azalmış olduğu (3), fonksiyonel görüntüleme incelemelerinde frontal lob aktivi-

tesinin değişmiş olduğu (4) ve pozitron emisyon tomografi ile frontal lob uyanmasına düşük yanıt olduğu bulunmuştur (5). Bunlara karşın, bazı çalışmalarda frontal bölge ile ilişkili hiçbir anormal görüntüleme bulgusu saptanmamıştır (6,7).

Frontal bölge patolojisini yansıtan klinik belirtilere karşın, bazı olgularda görüntüleme bulgularının saptanması nörokimyasal çalışmaları gündeme getirmiştir. Magnetik rezonans spektroskopisi beynin nörokimyasal yapısı hakkında bilgiler sağlanmaktadır (8). Proton magnetik rezonans spektros-

¹Uzm. Dr., Asker Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Erzincan-Türkiye
²Doç. Dr., ³Prof. Dr.,GATA Psikiyatri AD, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Doç. Dr. Özcan Uzun, GATA Psikiyatri AD,
06018 Etilik Ankara-Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-304-4501
Faks / Fax: +90-312-304-4507

Elektronik posta adresi / E-mail address:
ouzun@gata.edu.tr

Kabul Tarihi / Date of acceptance:
10 Ağustos 2005 / August 10, 2005

kopisi (1H-MRS) ile beyindeki N-asetilaspartat (NAA), kolin ve kreatin düzeyleri saptanabilmektedir. NAA, santral sinir sistemi dışında bulunmaz ve nöronal belirteç olarak beyindeki nöron miktarı ve bütünlüğü hakkında bilgi verir. Kreatin, beyin enerji metabolizmasının oldukça güvenilir göstergesidir. Kolin, hücre zarındaki fosfolipit metabolizmasının bir parçasıdır. Kolin zar dönüşümünü yansıttığı gibi asetilkolinin de ön maddesidir. Asetilkolin, bellek, kavrama ve duygu ile ilgili önemli bir nörotransmitterdir.

Öte yandan, şizofreni olguları ile kontrol gruplarının karşılaştırıldığı frontal bölge 1H-MRS çalışmalarında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Sanches ve ark. 1991-2004 yılları arasında yayınlanmış frontal lob 1H-MRS çalışmalarını gözden geçirmiştir (9). Şizofreni olgularında sağ ve sol frontal lobların incelendiği 16 çalışmanın 10'unda her iki yanda, ikisinde sadece solda NAA anormalliğinin olduğunu ve dördünde ise NAA düzeylerinin normal bulunduğunu bildirmiştir. Bu çelişkilerin ötesinde, frontal lob patolojileri negatif belirtilerle ilişkili olmasına karşın, sadece 2 çalışmada birincil süregen negatif belirtilerle (defisit belirtiler) 1H-MRS bulguları arasındaki ilişkiye bakılmıştır (10,11). Delamillieure ve arkadaşları defisit şizofrenide NAA düzeylerinin defisit olmayan olgulardan ve sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olduğunu bulmuştur (10). Ancak, sadece defisit şizofreni ve sağlıklı kontrol grubundan oluşan Sigmundsson ve arkadaşlarının çalışmasında gruplar arasında metabolit (NAA, kreatin ve kolin) düzeyleri yönünden fark olmadığı görülmüştür (11). Defisit ve defisit olmayan şizofreni ayırımının yapılmadığı bir çalışmada ise şizofreni olgularının frontal lob NAA düzeylerinin düşük olduğu ve bunun sol lob için anlamlı derecede belirgin bulunduğu saptanmıştır (12).

Yukarıdaki araştırma sonuçları göz önüne alındığında, sol frontal lob (SFL) NAA düzeyleri ile defisit şizofreni arasında bir ilişki olduğu varsayılabilir. Ancak, bu alanda sınırlı sayıda araştırma yapılmıştır ve sonuçları da uyumlu değildir. Bu çalışmada, defisit şizofreni olgularında sol frontal korteks NAA düzeylerinin saptanması ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Olgular:

Çalışma, GATA Psikiyatri AD Psikotik Bozukluklar

Ayaktan İzleme Ünitesi ve Radyoloji AD Başkanlığınca gerçekleştirilmiştir. Araştırma protokolu anlatılarak hasta ve/veya yakınlarının yazılı onayları alınmıştır. Şizofreni dışında özgül bir psikiyatrik bozukluğu olan, kafa travması öyküsü, organik hastalığı, organik ruhsal bozukluğu, alkol veya madde kötüye kullanımı/bağımlılığı bulunan olgular çalışmadan dışlanmıştır. Araştırmaya DSM-IV ölçütlerine göre şizofreni tanısını karşılayan 32 hasta ve kontrol grubu olarak 13 sağlıklı olgu alınmıştır (13). Şizofreni grubundan 5 ve kontrol grubundan 3 olgu görüntüleme tekniğine uyum sağlayamamış, sonuçta çalışma 27 şizofreni ve 10 sağlıklı kontrol olgusu ile tamamlanmıştır. Şizofreni grubunun tamamı antipsikotik (17 olgu risperidon, 10 olgu olanzapin) olan olgulardan oluşmuştur.

Ölçekler:

Hastalar, Defisit Sendromu Çizelgesi'ne göre defisit ve defisit-olmayan şekilde iki alt gruba ayrılmıştır (13 defisit, 14 defisit-olmayan). Bu ölçek Kirkpatrick ve arkadaşları tarafından şizofreni hastalarında defisit sendromunu saptamak üzere yapılandırılmıştır (14). Türkçe'ye çevirimi ve geçerlik, güvenilirlik çalışması Çıtak tarafından yapılmıştır (15). Bu çizelge ile ilgili bilgiler hastayla ya da gerektiğinde klinisyenler ve aile bireyleri gibi diğer bilgi kaynaklarıyla yapılan görüşmelerden elde edilir. Üç ana başlık (Negatif belirtiler, Defisit sendromu ölçütleri ve Değerlendirme) içermektedir. Çizelgeye göre defisit sendromu tanısının konabilmesi için aşağıdaki 4 ölçütün herbiri karşılanmış olmalıdır.

Birinci ölçüt: Negatif belirtilerle ilgilidir. Negatif belirtilerin her biri için 0'dan 4'e kadar değişen puanlar verilir. Defisit sendromu ölçütlerini karşılamak için, bir hasta 6 negatif belirtinin en az ikisinden 2 veya üzerinde puan almalıdır.

İkinci Ölçüt: Sıralanan negatif belirtilerden iki veya daha fazlasının bazı bileşimleri son 12 ay içinde mevcuttur ve klinik istikrar dönemlerinde her zaman var olmuştur.

Üçüncü ölçüt: Negatif belirtiler birincildir; anksiyete, ilaç etkisi, psikotik belirtiler ve depresyon gibi hastalık süreci dışındaki etkenlere bağlı (ikincil) değildir.

Dördüncü ölçüt: Hasta DSM-IV şizofreni tanı ölçütlerini karşılamaktadır.

Şizofreni belirtileri Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği (KPDÖ) (16,17), Pozitif Belirtileri Değerlendirme

Ölçeği (PBDÖ) (18,19) ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (NBDÖ) (20,21) ile değerlendirilmiştir.

1H-MRS incelemeleri:

Tek voksel proton spektrumlarının hepsi aynı görüntüleme sistemi (GATA Radyoloji AD.'nda Siemens 1.5-Tesla Magnetom VISION MRG/MRS cihazı) ile elde edilmiştir. Proton spektrumları standart GE "head coil" ile alınmıştır. Seçilecek bölgeyi belirlemek için çoğunlukla FSE (fast spin-echo) T2A görüntüleri kullanılmıştır. Uygun sol frontal bölge kesitlerinden ortalama 2x2x2 cm³ voksel boyutu seçilmiştir. Yağ kontaminasyonunu engellemek için voksel kafatasından en az 15 mm uzağa yerleştirilmiştir. Spektrumların alınmasında yüksek sinyal/gürültü oranına (SNR) sahip PRESS sekansı kullanılmıştır (TR/TE= 1500/135 ms, 256 acquisition). "Gradient shimming", su sinyalinin baskılanması ve veri işlemleri özel olarak geliştirilmiş olan tek voksel proton MRS paket programı ile otomatik olarak yapılmıştır. Böylece kullanıcıdan kaynaklanabilecek ve hastadan hastaya değişebilecek değerlerin sabit kalması sağlanmıştır. Spektruma ait verilerin taban çizgi düzeltilmesi, çizgi genişletilmesi, Fourier dönüşümü işlemi, birinci ve ikinci derecede faz düzeltme işlemleri manuel olarak yapılmıştır. Bu işlemler sonrası 2 ppm'deki pik n-asetil aspartat, 3 ppm'deki pik kreatin, ve 3.2 ppm'deki pik kolin piki olarak tanımlanmıştır. Bu pik değerlerin altındaki alanlar kullanılarak sistemin kendi iş istasyonunda metabolit değerleri elde edilmiştir.

test (Bonferroni test) uygulanmıştır. Ayrıca, anlamlı değerlerin ilişkili olabileceği değişkenlerin saptanması için regresyon analizi yapılmıştır. Klinik özellikler ve klinik ölçek puanları ile metabolit düzeyleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon testiyle değerlendirilmiştir. Değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Sosyodemografik özellikler:

Grupların tamamı sağ el dominansı olan olgulardan oluşmuştur. Defisit grubunda olguların %69.2 (n=9)'si erkek, %30.6 (n=4)'sü kadın, defisit-olmayan grubun %64.3 (n=9)'ü erkek, %35.7 (n=5)'si kadın ve kontrol grubun %70 (n=7)'i erkek, %30 (n=3)'ü kadındır ($\chi^2=0.112$, $p=0.760$). Yaş ortalamaları defisit grup için 30.6±4.8, defisit-olmayan grup için 29.1±5.1 ve kontrol grubu için 28.9±5.3 yıldır (F=0.433, $p=0.652$).

Klinik özellikler:

Tablo 1'de gösterildiği gibi, hasta grubunun ortalama hastalık süreleri defisit grupta 5.9±4.3, defisit-olmayan grupta 4.6±3.6 yıl olarak saptanmıştır (F=0.840, $p=0.413$). Toplam KPDÖ puan ortalaması defisit grupta 11.5±4.1, defisit-olmayan grupta 20.2±8.3 (F=45.606, $p<0.001$), PBDÖ puan ortalaması defisit grupta 11.2±1.9, defisit-olmayan grupta 29.7±14.9 (F=47.034, $p<0.001$), NBDÖ puan ortalaması defisit grupta 62.4±9.4, defisit-olmayan grupta 31.7±10.6 (F=62.906, $p<0.001$) olarak bulunmuştur.

Tablo 1: Hasta grubunun klinik özellikleri

| Klinik Özellikler | Olgular | | P* |
|-------------------------|------------------------------------|---|-------|
| | Defisit Grup (n= 13) ort.+ s.s. | Defisit-olmayan Grup (n= 14) ort.+s.s. | |
| Hastalığın başlama yaşı | 24.96 ± 4.57 | 24,50 ± 4,88 | 0.864 |
| Hastalık süresi (yıl) | 5.85 ± 4.34 | 4,57 ± 3,61 | 0.413 |
| KPDÖ toplam puanı | 11.46 ± 4.12 | 20,21 ± 8,27 | 0.001 |
| PBDÖ toplam puanı | 1.15 ± 1.91 | 29,71 ± 14,88 | 0.001 |
| NBDÖ toplam puanı | 62.38 ± 9.36 | 31,71 ± 10,63 | 0.001 |

ort.+ s.s.: ortalama+standart sapma , * ANOVA testi

İstatistiksel değerlendirme:

Yüzde değerler arasındaki fark Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar (defisit, defisit-olmayan, kontrol) arasındaki metabolit (NAA, kreatin, kolin, NAA/kreatin, NAA/kolin, kolin/kreatin) değerlerindeki farklar ANOVA testi ile analiz edilmiştir. Anlamlı F değerlerinin hangi gruba farklılığından kaynaklandığını ölçmek için post hoc

MRS bulguları:

Gruplar arasında ortalama NAA (F=7.092, $p=0.003$) ve kolin (F=5.229, $p=0.010$) değerleri farkının anlamlı olduğu saptanmıştır (Tablo 2). Post hoc analizlerde defisit olguların defisit-olmayan ($p=0.048$) ve kontrol grubuna ($p=0.003$) göre daha düşük NAA değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, defisit grubun kolin değer-

leri kontrol grubundan daha düşük iken ($p=0.012$), defisit-olmayan grup ile benzer ($p=1$) bulunmuştur. ANOVA analizlerine göre, grupların kreatin değerleri ortalamalarının farkı ise istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($F=2.400$, $p=0.106$). Öte yandan, gruplar arasında NAA/kreatin ($F=0.789$, $p=0.463$), NAA/kolin ($F=0.775$, $p=0.469$) ve kolin/kreatin ($F=1.390$, $p=0.263$) oranları yönünden de anlamlı fark saptanmamıştır. Regresyon analizlerinde NAA ve kolin değerlerindeki anlamlı düşüklüğün diğer değişkenlerden [yaş ($x^2=3.260$, $p=0.238$), hastalık süresi ($x^2=3.027$, $p=0.234$), KPDÖ ($x^2=0.116$, $p=0.336$), PBDÖ ($x^2=0.057$, $p=0.647$), kreatin düzeyleri ($x^2=0.410$, $p=0.159$), NAA/kreatin ($x^2=0.239$, $p=0.338$), NAA/kolin ($x^2=0.059$, $p=0.709$), kolin/kreatin ($x^2=0.617$, $p=0.078$)] bağımsız olduğu görülmüştür.

Klinik özellikler (yaş, hastalığın başlama yaşı, hastalığın süresi) ve klinik ölçek (KPDÖ, SAPS, SANS) puanları ile metabolit (NAA, kolin, kreatin, NAA/kreatin, NAA/kolin, kolin/kreatin) düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, KPDÖ puanları ile NAA/kreatin değerleri arasında pozitif bir korelasyon ($r=0.393$, $N=27$, $p=0.043$), NPBDÖ puanları ile NAA ($r=-0.473$, $N=27$, $p=0.013$) ve kreatin ($r=-0.436$, $N=27$, $p=0.023$) değerleri arasında ise negatif bir korelasyon olduğu bulunmuştur.

pofrontaliteye yol açan ve düşük NAA düzeyi ile gösterilen nöron kaybının anormal sinaptik budanmanın bir sonucu olarak geliştiğini, bunun da şizofreninin nörogelişimsel bir bozukluk olduğu varsayımını desteklediğini bildirmiştir (24). Ayrıca, çalışmamızda NAA düzeyleri ile hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur. Bu bulgu da nöron kaybının devam eden bir sürecin sonucu olmadığını göstermekte ve nörogelişimsel modele destek oluşturmaktadır. Saptanan NAA düşüklüğü, ayrıca Delamillieure ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (10). Yazarlar, defisit şizofreni olgularının frontal loblarında NAA düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğunu bildirmiştir. Ancak, çalışmalarında sağ ve sol frontal lob NAA değerleri arasında bir fark bulunmadığı saptanmıştır. Öte yandan, Sigmundsson ve arkadaşları defisit şizofrenide NAA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığını bulmuştur (11).

Ayrıca, olguların sol frontal lob NAA değerleri ile negatif belirti (NBDÖ) puanları arasında negatif bir ilişki saptadık. NAA düzeyleri ile KPDÖ ve PBDÖ puanları arasında ise ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç negatif belirtilerin şiddeti ile sol frontal lobdaki bozuk nöronal yapı arasında bir ilişkili olduğunu göstermektedir (25). Bu

Tablo 2: Olguların sol frontal lob NAA, kreatin, kolin değerleri ve NAA/Kreatin, NAA/kolin, kolin/kreatin oranları

| Değişkenler | Olgular | | | P* |
|---------------|---------------------------------|---|---------------------------------|-------|
| | Defisit (n=13) ort.± s.s. | Defisit-olmayan (n=14) ort.± s.s. | Kontrol (n=10) ort.± s.s. | |
| NAA | 25.68 ± 7.57 | 33.09 ± 7.84 | 37.34 ± 7.22 | 0.003 |
| Kreatin | 16.1 ± 4.94 | 20.99 ± 8.72 | 21.67 ± 6.09 | 0.106 |
| Kolin | 16.87 ± 7.44 | 18.44 ± 5.95 | 25.27 ± 5.74 | 0.010 |
| NAA/Kreatin | 1.58 ± 0.54 | 1.96 ± 1.1 | 1.82 ± 0.47 | 0.463 |
| NAA/Kolin | 1.74 ± 0.9 | 1.93 ± 0.84 | 1.54 ± 0.29 | 0.469 |
| Kolin/Kreatin | 1.04 ± 0.3 | 0.98 ± 0,39 | 1.19 ± 0.17 | 0.263 |

* ANOVA testi

TARTIŞMA

Bu çalışmanın temel bulgusu defisit şizofreni olgularının sol frontal lobda NAA düzeylerinin düşük olduğunun saptanmasıdır. NAA nöronal yoğunluğu yansıttığından, bu sonuç defisit şizofreni olgularının sol frontal lobunda nöron kaybı olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca, defisit şizofrenide hipofrontaliteyi öne süren çalışma sonuçlarını desteklemektedir (22,23). Feinberg, hi-

sonuçların Callicott ve arkadaşlarının çalışmasıyla da uyumlu olduğu görülmüştür (26). Yazarlar, NAA düzeyleri ile negatif belirti şiddeti arasında negatif bir ilişki olduğunu bulurken, pozitif belirtilerle anlamlı bir ilişki saptamamıştır. Öte yandan, Sigmundsson ve arkadaşları defisit şizofrenide NAA düzeyleri ile şizofreninin genel belirti şiddeti arasında negatif bir ilişki olduğunu, ancak bu ilişkinin pozitif belirtiler için daha belirgin bulunduğunu bildirmiştir (11). Bu sonuç, belirti

şiddeti için NAA düzeylerinin bir belirteç olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Yazarlar, ayrıca Callicott ve arkadaşlarının ulaştığı farklı sonuçların kullanılan yöntemden kaynaklanmış olabileceğini öne sürmüştür.

Şizofrenide hücre zarı fosfolipit metabolizmasının bozulduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır (27,28). Kolin düzeyleri hücre zarı fosfolipit metabolizmasının, bütünlüğünün ve miyelinasyonun dolaylı bir göstergesi olarak bilinmektedir (29). Yüksek kolin düzeyleri ise şizofrenideki hücre zarı anormallikleri için kanıt olarak kabul edilmektedir (30). Bir çok çalışmada şizofreni olgularında kolin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (31,32). NAA düşük iken kolin düzeylerinin yüksek olması hücre fosfolipit metabolizmasındaki değişikliklerin yol açtığı nöronal dejenerasyona işaret etmektedir (12). Maier ve arkadaşları ise sağlıklı kişilerde yaş ile birlikte beyinde kolin düzeyinin arttığını, şizofrenide ise bu durumun izlenmediğini; göreceli bir düşüklüğün geliştiğini bildirmiştir (33). Bu çalışmadaki başka önemli bir bulgu, şizofreni olgularında sol frontal lob kolin değerlerinin düşük bulunmasıdır. NAA düşüklüğü ile birlikte olan kolin düşüklüğü nöronal disfonksiyonun varlığını yansıtmaktadır (34).

Kreatin, beyin hücrelerindeki enerji bağımlı sistemlerin korunmasında görev almaktadır. Hipometabolik durumlarda artmakta, hipermetabolik durumlarda ise azalmaktadır. Aynı zamanda beyin metabolizmasının güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (8). Bu güne kadar şizofreni olgularıyla sağlıklı deneklerin karşılaştırıldığı 1H-MRS çalışmalarında, olguların sol frontal lob kreatin düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada da daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak defisit, defisit-olmayan ve kontrol gruplarının sol frontal lob kreatin değerlerinin benzer olduğu bulunmuştur (32,35). Ayrıca, çalışmamızda defisit, defisit-olmayan ve kontrol gruplarının NAA/kreatin oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Fukuzako ve arkadaşları benzer sonuçlar elde etmiştir (36). Ancak, şizofreni olgularıyla sağlıklı deneklerin frontal lob NAA/kreatin oranlarının karşılaştırıldığı 1H-MRS çalışmalarında çelişkili sonuçlar sağlanmıştır (37,38). Örneğin, Delamillieure ve arkadaşları defisit olguların prefrontal korteks NAA/kreatin oranlarını defisit-olmayan grup ve

sağlıklı gruba göre düşük bulmuştur (10).

Kolin/kreatin oranları lipit metabolizmasındaki değişiklikleri yansıtmaktadır (8). Çalışmamızda, grupların sol frontal lob kolin/kreatin oranları arasında fark saptanmamıştır. Bu bulgu, Delamillieure ve arkadaşlarının defisit, defisit-olmayan ve sağlıklı bireylerle yaptıkları çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir (10). Ayrıca, Callicott ve arkadaşları ile Fukuzako ve arkadaşları da şizofreni olgularında frontal lob kolin/kreatin oranlarının sağlıklı olgulardan farklı olmadığını bulmuştur (26,36).

Bu çalışmanın sonuçları değerlendirilirken önemli üç kısıtlılık göz önünde bulundurulmalıdır. Birincisi, çalışılan örneklem grubunun sayısının az olmasıdır. Küçük örneklem gruplarının istatistiksel güçlerinin zayıflığı nedeniyle her zaman negatif bulgular verme olasılığı vardır. İkinci kısıtlılık, önceki bir çok çalışmada olduğu gibi beyaz ve gri madde ayırımının yapılmamış olmasıdır. Oysa ki şizofrenideki NAA düşüklüğünün daha çok beyaz madde ile ilişkili olduğu bulunmuş, (39) üstelik bunun defisit şizofreni için daha belirgin olduğu gösterilmiştir (40). Defisit şizofrenide bulduğumuz düşük NAA oranları bu farklılıktan etkilenmiş olabilir. Üçüncü ve son sorun ise şizofreni olgularının tamamı antipsikotik kullanan hastalardan seçilmesidir. Bazı yazarlar metabolit değerlerinin antipsikotik kullanımından etkilenmediğini göstermiştir. Örneğin, Tsai ve arkadaşları postmortem bir çalışmada, antipsikotik kullanmış olan şizofreni olguları ile normal kontrol grubunun frontal lob NAA düzeyleri arasında fark olmadığını bulmuştur (41). Bertolino ve arkadaşları ise şizofreni olgularının frontal lob NAA düzeylerinin düşük olduğunu ve bunun antipsikotik etkisinden bağımsız olduğunu göstermiştir (42). Ancak, antipsikotiklerin metabolit düzeylerini etkileyebileceğini öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (43). Kısaca, bu alanda tedavi almayan büyük örneklem gruplarında, beyaz-gri madde ayırımının yapıldığı yeni araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Sonuç olarak, defisit şizofreni olgularının sol frontal loblarında NAA ve kolin düzeylerinde düşüklük olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, defisit şizofreninin fizyopatolojisinde sol frontal lobdaki nöron kaybının rol oynadığı (hipofrontalite) varsayımını desteklemektedir.

Kaynaklar:

1. Andreasen N, Nasrallah HA, Dunn V, Olson SC, Grove WM, Ehrhardt JC, Coffman JA, Cosslett JH. Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. A magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 136-144
2. Shenton ME, Wible CG, McCarley RW. A review of magnetic resonance imaging studies of brain abnormalities in schizophrenia. In: Krishnan K, Doraiswamy P (eds.), *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. Marcel Dekker Inc, New York, 1997
3. Turetsky B, Cowell PE, Gur RC, Grossman RI, Shtasel DL, Gur RE. Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia. Relationship to symptoms and clinical subtype. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:1061-1070
4. Franzen G, Ingvar DH. Absence of activation in frontal structures during psychological testing of chronic schizophrenics. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1975; 38:1027-1032
5. Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R, Swayze VW, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary D. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia: assessment with Xenon 133 single-photon emission computed tomography and the tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:943-958
6. Gur RC, Gur RE. Hypofrontality in schizophrenia: RIP. *Lancet* 1995; 345:1383-1384
7. Andreasen NC, Ehrhardt JC, Swayze 2nd VW, Alliger RJ, Yuh WT, Cohen G, Ziebell S. Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. The pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:35-44
8. Soares JC, Innis RB. Neurochemical brain imaging investigations of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 600-615
9. Sanches RF, Crippa JAS, Hallak JEC, Araujo D, Zuardi AW. Proton magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobe in schizophrenics: a critical review of the methodology. *Rev Hosp Clin* 2004; 59:145-152
10. Delamillieure P, Fernandez J, Constans JM, Brazo P, Benali K, Abadie P, Vasse T, Thibaut F, Courtheoux P, Petit M, Dollfus S. Proton magnetic resonance spectroscopy of the medial prefrontal cortex in patients with deficit schizophrenia: preliminary report. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 641-643
11. Sigmundsson T, Maier M, Toone BK, Williams SC, Simmons A, Greenwood K, Ron MA. Frontal lobe N-acetylaspartate correlates with psychopathology in schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res* 2003; 64: 63-71
12. Deicken RF, Zhou L, Corwin F, Vinogradov S, Weiner MW. Decreased left frontal lobe N-Acetylaspartate in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 688-690
13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994
14. Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, Alphas LD, Carpenter WT Jr. The schedule for the deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989; 30: 119-123
15. Çıtak S. Şizofrenide Eksiklik Sendromu Çizelgesi (EŞÇ). Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik ve Demografi Bilim Dalı, Doktora tezi, İstanbul, 2001
16. Overall JE, Gorham DR. The Brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1962; 10: 799-812
17. Soykan C. Institutional differences and case typicality as related to diagnosis system severity, prognosis and treatment. Master Tezi. Ortadoğu Teknik Üniversitesi, Ankara, 1989
18. Andreasen NC. The scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). University of Iowa, Iowa City, 1984
19. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C. Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 4: 20-24
20. Andreasen NC. The scale for the assessment of negative symptoms (SANS). University of Iowa, Iowa City, 1984
21. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C. Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 4: 14-15
22. Block W, Bayer TA, Tepest R, Traber F, Rietschel M, Müller DJ, Schulze TG, Honer WG, Maier W, Schild HH, Falkai P. Decreased frontal lobe ratio of N-acetyl aspartate to choline in familial schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett* 2000; 289:147-151
23. Pae CU, Choe BY, Joo RH, Lim HK, Kim TS, Yoo SS, Choi BG, Kim JJ, Lee SJ, Lee C, Paik IH, Lee CU. Neuronal dysfunction of the frontal lobe in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2004; 50:211-215
24. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 1982; 17:319-334
25. Spence SA, Hirsch SR, Brooks DJ, Grasby PM. Prefrontal cortex activity in people with schizophrenia and control subjects. Evidence from positron emission tomography for remission of 'hypofrontality' with recovery from acute schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998; 172:316-323
26. Callicott JH, Bertolino A, Egan MF, Mattay VS, Langheim FJ, Weinberger DR. Selective relationship between prefrontal N-Acetylaspartate measures and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1646-1651
27. du Bois TM, Deng C, Huang XF. Membrane phospholipid composition, alterations in neurotransmitter systems and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29:878-888
28. Reddy R, Keshavan MS. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy: its utility in examining the membrane hypothesis of schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 69:401-405
29. Passe TJ, Charles HC, Rajagopalan P, Krishnan KR. Nuclear magnetic resonance spectroscopy: a review of neuropsychiatric applications. *Biol Psychiatry* 1995; 19:541-563

30. Fenton, WS, Hibbeln J, Knable M. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000; 47:8-21
31. Yurgelun-Todd, DA, Renshaw PF, Gruber SA, Wateraux CM, Cohen BM. Proton magnetic resonance spectroscopy of the temporal lobes in schizophrenics and normal controls. *Schizophr Res* 1996; 19: 55-59
32. Buckley PF, Moore C, Long H, Larkin C, Thompson P, Mulvany F, Redmond O, Stack JP, Ennis JT, Waddington JL. ¹H-Magnetic resonance spectroscopy of the left temporal and frontal lobes in schizophrenia: clinical, neurodevelopmental and cognitive correlates. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 792-800
33. Maier M, Ron MA. Hippocampal age-related changes in schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res* 1996; 22: 5-17
34. Choe, BY, Kim KT, Suh TS, Lee C, Paik IH, Bahk YW, Shinn KS, Lenkinski RE. ¹H Magnetic resonance spectroscopy characterization of neuronal dysfunction in drug-naive chronic schizophrenia. *Acad Radiologia* 1994; 1:211-216
35. Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, Rylett RJ, Carr TJ, Malla A, Thompson RT. An in-vivo proton magnetic resonance spectroscopy study of schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 1996; 22: 597-609
36. Fukuzako H, Takeuchi K, Hokazono Y, Fukuzako T, Yamada K, Hashiguchi T, Obo Y, Ueyama K, Takigawa M, Fujimoto T. Proton magnetic resonance spectroscopy of the left medial temporal and frontal lobes in chronic schizophrenia: Preliminary report. *Psychiatry Res* 1995; 61: 193-200
37. Thomas AM, Ke Y, Caplan R, Levitt J, Azarnow R, Curran J, Mc Cracken J. Preliminary study of frontal lobe ¹HMR spectroscopy in childhood-onset schizophrenia. *Magnetic Resonance Imaging* 1998; 84: 841-846
38. Brooks WM, Hodde-Vargas J, Vargas, LA, Yeo LA, Ford CC, Hendren RL. Frontal lobe of children with schizophrenia spectrum disorders: A proton magnetic resonance spectroscopic study. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 263-269
39. Lim KO, Adalsteinsson E, Spielman D, Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of cortical gray and white matter in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:346-352
40. Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B, Elkashef A, Munson RC, Gellad F, Carpenter WT Jr. Structural abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993; 150:59-65
41. Tsai G, Passani LA, Slusher BS, Carter R, Baer L, Kleinman JE, Coyle JT. Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:829-836
42. Bertolino A, Callicott JH, Elman I, Mattay VS, Tedeschi G, Frank JA, Breier A, Weinberger DR. Regionally specific neuronal pathology in untreated patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol Psychiatry* 1998; 43:641-648
43. Heimberg C, Komoroski RA, Lawson WB, Cardwell D, Karson CN. Regional proton magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia and exploration of drug effect. *Psychiatry Res* 1998; 83:105-115