

ŞİZOFRENİ ETYOLOJİSİNDE OTOİMMÜN-VİRAL KURAMLAR

Dr.E.Timuçin Oral (*)

ÖZET

Bu yüzyılın başlarından bu yana, şizofreni etyolojisinin çevresel bir ajan ya da sürecin varlığı araştırılmaktadır. Şizofreninin görülme sıklığındaki artışın viral ensefalit epidemilerine eşlik etmesi ve şizofren hastaların BOS'larında bazı virüslere karşı antikorların gösterilmesi bir bakıma bu kuramı desteklemektedir. Soğuk kış aylarında doğum olgusuna da yine bu hastalar arasında rastlanmaktadır. Öte yandan ilk kez Hearth tarafından 1967'de şizofreniklerin serumlarında bulunduğu söylenen taraxein adlı globulinin varlığı da sonraki çalışmalarda doğrulanamamıştır. Bağışıklık sistemi hakkındaki diğer çalışmalarsa, limbik sistemdeki dopamin reseptörlerine karşı otoantikoların varlığına çair bazı ipuçları vermektedir. Ek olarak, bu kuramlardan yola çıkan Sovyet ağırlıklı çalışmalarda nöroleptik tedavisinin yanısıra immünmodülatörlerin kullanımı gibi yeni kavramlar ortaya atılmıştır. Bu yazıda, son literatürün taranması ile bazı kuramlar ve yapılan çalışmalar gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Şizofreni, Otoantikolar, immün-modülatörler.

Kli.Psikofarmakol. I:1 (26-31) 1990

SUMMARY

Autoimmün-viral hypothesis in the etiology of Schizophrenia

From the beginning of this century, an enviromental agent or a process had been searched in the etiology of schizophrenia. Viral encephalitis epidemia associated with increased incidence of schizophrenia and identified antibodies for some of the viruses in the spinal fluid of some schizophrenic patients somehow supported this theory. Birth in cold winter months is most often observed among these patients as well. On the other hand, reports about a unique protein "taraxein" was not proved to be true, in the following researches after it was first introduced by Heath in 1967. Other studies on immune system mechanisms have furthermore revealed some evidences about autoantibodies to dopamine receptors in the limbic system. Additionally, based on these theories, new concepts about the therapy of schizohrenic petients, such as applying some immunomodulators with neuroleptics, are also introduced mostly by Soviet researchers. This article reviews a number of theories and resarches on this field with the survey of current literature researches .

Key words : Schizophrenia, autoantibodies, Immunmodulates.

Bull.Klin.Psychopharmacol I:1(26-31) 1990

Bağışıklık sistemi işlevinin karmaşıklığı, bedenin tümüne yayılması ve çeşitli dokular aracılığıyla işlev görmesi nedeniyle MSS'ne benzetilebilir. Her iki sistem çeşitli uyarılara yanıt verebilme özelliğiyle de diğer organlardan ayrılırlar. Kan Beyin Bariyeri bu iki sistem hücrelerini karşı karşıya gelmekten alıkoyar, ancak her iki sistemden salgılanan eriyebilir bazı maddeler (nörotansmitterler ve lenfokinler) aracılığıyla iki sistemin birbirini etkilediği son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (1).

Bağışıklık sisteminin karmaşıklığı ortaya çıkarıldıkça, bunun diğer sistemlerle olan ilişkisi de belirginleşmektedir. Nitekim, bağışıklık sisteminin bakteri, virüs ve diğer antijenler gibi bilişsel olmayan uyarıları alan ve bunu lenfosit kökenli hormonlar yoluyla nöroendokrin sisteme ileten bir çeşit "iç duyu organı" olduğu düşünülmektedir (2).

MSS ve Bağışıklık sistemi ilişkisinden yada iki sistemin birbirini nasıl etkilediğinden söz etmeden önce bağışıklık sis-

teminin nasıl işlediğinin hatırlanmasında yarar vardır.

Bağışıklık Sisteminin İşlevi

Savunma hapsirima ya da solunum siliyalı örneğinde olduğu gibi vücut düzeyinde başlar ve buna ek olarak oral, nazal lizozomlar ve gastrik asidite gibi lokal antimikrobik faktörler devreye girerler. Bu düzeyde müköz salgılarda bulunan IgA görev yapar. Patojen dış bariyeri geçebilirse vücut bu kez ondan kolaylaştırılmamış fagositoz yoluyla kurtulmaya çalışır. Eğer bu yol başarılı olmazsa o zaman da antijene özgü humoral ve hücreyel bağışıklık düzenleri çalışır. Bunun olabilmesi için, önce antijenin makrofajlara tanıtılması gerekir. Antijen makrofaj içinde onu kendi belirleyicileri ile birlikte (HLA) hücre düzeyindeki yerini alır. HLA kompleksi glikoprotein yapısında olup insan vücudundaki her hücrede bulunur ve bağışıklık hücrelerinin kendinden dolayı, kendinden olmayandan ayırmasına olanak sağlar.

landa bilinmektedir (Örn. Tip I Diabet, Ankilozan Spondilit, Graves Hastalığı, Myastenia Graves ve belki de Depresif Bozukluklar) (3). Değişik HLA antijenleri farklı T hücreleri tarafından tanınırlar. Sitotoksik T hücreleri virüs ile enfekte hücreleri ve yabancı doku hücrelerini sınıf I antijenleri yardımıyla, yardımcı T hücreleri antijen tanıtan makrofajı (APC) Sınıf II antijenler yardımıyla tanırlar. Makrofajlar antijen tanıtımını, antijenleri içlerine alıp kendi hücre yüzeylerine katarak takdim etmek şeklinde yaparlar (3,4). Bundan kısa bir süre sonra da makrofaj interlökin-2 (IL-2) salgılar. Bu lenfokinin T hücrelerini harekete geçirmesiyle T hücreleri antijenik belirleyicileri tanırlar. T/h hücrelerinin bir kısmı aktive olmuş CD4+ ve CD8+ klonlarının çoğalmasını sağlayan IL-2 salgılamakta, bir bölümü de diğer lenfokinleri üretirler. Bu lenfokinlerin bazıları humoral, bazıları da hücre sel bağışıklığı kolaylaştırırlar. B hücre si büyüme faktörü B hücre sinin gelişimini sağlarken, farklılaşma faktörü de B hücre sinin plazma hücre sine dönüşümünü gerçekleştirir. Plazma hücre sinler üzerine doğrudan ya da dolaylı etkisi olan antikolar salgılanır. Bir başka lenfokin, makrofaj engelleyici faktör (MIF), makrofajların rastgele göçünü engelleyerek bunların T hücre lerinin etkili olduğu alan çevresinde birikmelerine neden olur. Gamma interferon olarak bilinen makrofaj aktive eden faktör (MAF) ise makrofajların sitolitik etkilerini artırır. Beden salgırgan patojene karşı başarılı bir savunma gerçekleştirdiğinde, uyarılmış olan T/s hücreleri baskılayıcı maddeler salgılayarak bağışıklık cevabını söndürürler. T/s işlevlerindeki bozukluklar immün cevabın söndürülmesini engelleyecekleri için de otoimmün bozuklukların ortaya çıkmasına sebep olabilirler (3,5).

NÖROTRANSMİTERLER VE BAĞIŞIKLIK İLİŞKİSİ

Lenfoid doku parrenkiminde noradrenerjik sinir sonlanmaları bulunur ve katekolaminler bağışıklık sistemini üzerine küçük konsantrasyonlarda uyarıcı, büyük konsantrasyonlarda baskılayıcı etki gösterirler (Felten, 1987). Vastüler tonusunun değişmesi sonucu ana lenfoid organlara immünosit akımı artar ve katekolaminlerin lokal salgılayıcı hücreler olan Mast hücreleriyle etkileşimi histamin, serotonin ve prostoglandin gibi ikincil haberoilerin salınmasına neden olur. İntra sellüler siklik nükleotidlerin etkilenmesiyle de immünosit işlevi değişir (uyarımla CGMP, bastırılma CAMP ile olur). Lenfosit yüzeyinde ilk bulunan reseptör Beta adrenerjik reseptörlerdir (Mc Manus 1971; Hadden, 1977). Sonra serotonin, Ach, Dopamin, Histamin, Prostoglandin, Endofinler ve Alfa adrenerjik reseptörler gösterilmiştir. (Coffey ve Hadden, 1985). Bağışıklık sisteminin nöro-regülasyonu, değişik immünosit alt tiplerinin farklı yoğunlukta yüzey reseptörleri taşımasına bağlıdır (Miles, 1985; Arnaso, 1987). Sonuç olarak her immünositin belli bir nörotransmittere özgül duyarlılığı olduğu söylenebilir (Örn. T/s'in CD4+ lere göre daha çok Beta adrenerjik reseptörleri vardır; bu yolla Beta adrenerjiklerin lenfosit işlevlerini inhibe eden etkisi T/s baskılanmasıyla, paradoks olarak immün aktivitenin artmasına neden olur(Galant ve ark.,1987)).

HORMONLAR VE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

İmmün sistem üzerinde tartışmaz etkili en güçlü hormon kortizol'dür. Farmakolojik dozda dolaşımdaki nötrofil

sayısı artarken, lenfosit ve monosit sayıları azalır. T lenfositler kortizole B lenfositlerden daha duyarlıdır (6). Dupont ve ark. (1983). Glasser ve ark. (1981). ile Haynes ve ark. (1978). bilinmeyen bir mekanizmayla kortizolün T/h'1 etkileyip, T/s'leri etkilemediğini buldular (3). Normal sağlıklı insanlara verilen prednizolon ile T hücrelerinin oranı azalırken, B hücrelerinin oranı artmış, ayrıca metil prednizolon verilen kişilerde IgG azalmıştır (7). Kortizol interlökin 2'yi etkileyerek lenfosit üretimini engeller ve HPA aksın diğer hormonları ile birlikte lenfositlerin nörotransmitter reseptörlerini etkiler. Böylece strese anında immün sistem üzerinde baskılayıcı bir rol söz konusu olur(6). MSS lezyonlarının, özellikle de hipotalamus hasarının immün sistemde ve bazen lenfatik dokuda histolojik değişime yol açtığı gösterilmiştir (6,8).

Lenfosit Aktivitesine Etki			
Nöroregülatörler		Hormonlar	
Artırıcı	Baskılayıcı	Artırıcı	Baskılayıcı
alfa-adr. antagonist Subs P	alfa-adr. antagonist adrenalin noradrenalin somatostatın opioidler cAMP	GH tiroksin insülin prolaktin östrojen (humoral)	Pregesteron k.steroid testesteron östrojen (hücre sel)

Tablo 1 : Lenfokinlerin MSS Etkileri

Delisi'den (9)

ant.hipotalamus lezyonu (Stein)	azalmış anafaksi, azalmış geç tip deri hipersensitivitesi, azalmış mitojen-antijen cevabı
ant.hipotalamus lez.(Roszman)	dalak ve timusta hücre azalır.Azalmış mitojen cevabı ve NK aktivitesi, artmış makrofaj ve suppressör aktivitesi
hipotal. veya amigdala lez. (Roszman) neokorteks lez. (Biziere)	dalak ve timusta hücre sayısı aynı, azalmış makrofaj ve suppressör hücre aktivitesi sol hemisfer lezyonunda dalak hacmi azalır, T hücre si, NK aktivitesi azalır, B hücreleri ve makrofajlar; sağ hemisfer lezyonunda bunların hiç birisi görülmez.

Bir başka ilginç bulgu da, testesteronun immüosüpresif işlevidir. Bunun dışında prolaktin, GH, hidroperoksi yağ asitleri, insülin ve seks steroidleri de bağışıklık işlevini etkiler (Bernton,1988; Basedowsky, 1983) (6).

LENFOKİNLERİN MSS ETKİLERİ

Prolaktin'in immün regülasyonda önemli bir görevi vardır. Ha.tmann, prolaktin'e karşı antikorun lenfosit çoğalmasını önlediğini gösterdi. Bernton ve ark. da makrofaj ve T hücre si aktivasyonunun, prolaktinin dopamin agonisti olan Bromokriptin tarafından inhibe edilmesiyle azaldığını, hipoprolaktineminin de bozulmuş lenfosit proliferasyonu ve T hücre sinece salgılanan Makrofaj Aktive Edici Faktör'ün (MAF) azalmasıyla birlikte seyrettiğini gösterdi (2).

MSS ve bağışıklık sistemi ilişkisinde şu ana kadar anlatılanlara ek olarak, tersine bir ilişki de söz konusudur. Lenfositlerle salgılanan eriyebilir maddeler nöroendokrin işlevi etkilerler. Hipotalamus glukokortikoid salınımı üzerinde etkili bir düzenleyici olduğu için, eriyebilen lenfosit ürünleri veya lenfokinler hipotalamik noradrenalinli dolayısıyla da glukokortikoid salınımını etkileyebilirler.

Mitojenle uyarılmış lenfositten alınan maddeler farelere verildiğinde, 2 saat sonra noradrenalin konsantrasyonlarında azalma saptanmıştır (Basedowsky ve ark. 1983; Key ve ark. 1982). Ayrıca timozin peptidlerinin Beta endorfin, glukokortikoidler ve ACTH salınımını artırdığı da gösterilmiştir (Hall ve ark. 1982). Berntson 1987 de, farelerde interlekin-1 LH, GH, TSH ve ACTH salınımını sağladığını ve prolaktin salınımını baskıladığını bildirdi. Ayrıca bazı glial hücrelerin IL-1 salgılayabildiği ve bu hücrelerin stratejik olarak median eminense yer aldığı gösterilmiştir (Scheibler, 1978; Fontana 1982). IL-1 buradan portal dolaşım yoluyla hipofize ulaşır (Sapolsky, 1987; Lumpkin, 1987).

Virüsle enfekte lenfositler ise, interferon yanısıra immünoaktif hormonlar salgırlar. Bu moleküllerden ikisi molekül ağırlığı, sıvı kromatografideki özelliği ve antijenite yanında glukokortikoid salınımını artırmak, opiat reseptörüne bağlamak, farelerde analjezi ve katatoniyaratmak gibi biyolojik özellikleriyle de ACTH ve Beta endorfinle benzerlik gösterirler (Blalock-Smith, 1985) (3).

İMMUNOPSİKİYATRİ VE ŞİZOFRENİ

"Immunopsychiatry" terimi ilk kez, Jankovic tarafından gündeme getirildi (1980) ve 1985'de Immunology dergisinin "Bağışıklığın Sinirsel Düzenlenişi" adlı eki vermesi üzerine yaygın olarak tartışılmaya başlandı (6). Son yıllarda stres ve depresyonun bağışıklık sistemi ilişkisi konusunda pek çok yayın yapılmıştır (10-14).

Şizofreni ile bağışıklık sistemi ilişkisi ise 19yy sonlarına dek uzanmaktadır. 1903 ve 1904'de Bruce ve peebles akut psikozla lökositoz, monositoz ve yükselmiş beden derecesinin eşlik ettiğini bildirdiler. günümüzde psikiyatri servisinde rutin kan tetkikleri yapılmakta, ancak ilk raporlardaki bu değişikliklere rastlanmamaktadır; lökositozun varlığı ise psikozla eşlik eden bir enfeksiyonu akla getirir, daha önce saptanan bulgular da büyük olasılıkla farkına varılmamış viral ya da bakteriyel enfeksiyonlara bağlıdır (9). Dameshek ve ark.nın 1930'da ilk kez şizofrenlerde anormal lökositlerin varlığını bildirmesinden sonra, çeşitli araştırmacılar da bu çalışmayı doğruladılar (Fessel ve Hirata-Hibi, 1963; Fowle, 1968; Fieve, 1966).

Hirata-Hibi (1982) nöroleptik kullanımının, P hücreleri adı verilen anormal lökosit miktarını artırmadığını, tersine nöroleptik alanlarda daha düşük sayıda anormal lökosit bulunduğunu saptamış; Hirata-Hibi ve ark.nın (1979) yaptıkları bir başka çalışmada da aynı tip hücrelere şizofrenlerin hasta olmayan akrabalarında rastlanmıştır (15) Lehmann ve Facius (1937) beyne karşı antikörlerin varlığından sözettiller: Molholm (1942) kobay serumuna karşı gecikmiş aşırı duyarlılığı, Vaughan ve ark. (1949) boğmaca aşısına karşı azalmış yanıtı gösterdiler. 1885-1945 arasında yapılmış 26 çalışmadan 21'inde lökosit sayısında artış, 4'ünde azalma, 1'inde değişiklik olmadığı gösterilmiştir. 5 çalışmada akut dönemde lökosit, kronik dönemde lenfosit artışı, 3 çalışmada lökositlerde yapısal değişiklik bulunmuş; 4 çalışmada art-

mış lökosit sayısı ile iyi prognoz arasında ilişki saptanmıştır. Bütün bu çalışmalar tarihsel önemlerini yanısıra nöroleptiklerin kullanıldığı dönemden önce de şizofrenlerde immün bozukluk olduğunu göstermektedirler (9).

İlk kez 1901'de Mechnikov, beyin dokusunun antijenik özelliğinden ve Khoroshko 1912' de otoimmün mekanizmanın şizofreniden sorumlu olabileceğinden (beyin proteinlerine karşı allerjik bir reaksiyon) söz etmişlerdir (16). 1930'ların sonlarına doğru Lehmann-Faciuz şizofrenlerin serumlarından alınan lipid ekstrelerinin şizofrenlerin beyin ekstreleriyle çöktüğünü gösterdiler (9). Daha sonra uzun bir süre bu konudan söz edilmedi; ancak 1964'de Burch'un şizofrenide otoimmüniteden söz etmesi ve 1967'de Heath ve Krupp'un immünfloresan mikroskopu kullanmaları ile konu yeniden bilim gündemine gelmiş oldu. Fessel ve Hirata-Hibi şizofrenlerde atipik lenfositlerin varlığından sözettiler (15).

Heath ve ark. tarafından 1967'de yapılan bir seri çalışmada:

1) Fokal subkortikal alanlarda, taraxcin verilen maymunların EEG bulguları psikotik insanların bulgularına benzer bulunmuş, septal bölgede caudat çekirdek ve diğer kısımlarda nöron çekirdeği içinde antikör saptanmış, kontrol grubunda ise bu bulguya rastlanmamış.

2) Tüm akut şizofrenler ile bazı kronik şizofrenlerin serum globulinleri maymunlara enjekte edildiğinde bazı fizyolojik ve davranışsal değişiklikler ortaya çıkmış.

3) Otoimmün teoriyi destekleyebilmek amacıyla maymun ve insan beyin özetleri koyunlara enjekte edilerek antikör oluşturulmuş, daha sonra bu antikörler verildiğinde maymunda septal bölge ve bazal kaudat çekirdeğe bağlandığı görülmüş, elde edilen bu antikörlerin taraxeine çok benzediği dikkat çekici bulunmuş, psikoz oluşturan aktivite otoantikörlerin dışında IgG'nin varlığı ile kanıtlanmaya çalışılmıştır (17k-19).

1980'de Bergen ve ark. bu maddenin immünglobulinlere benzemediğini, taşıyıcı bir molekül olabileceğini bildirdiler. Fessel (1962), Kuznetova (1961), Marteni (1959) ve Meckler (1960) Heath'in çalışmalarını desteklerken, Boehme (1974), Logan (1970) ve Whittingham (1968) ise, tersini savunmuşlardır. Nitekim, Heath ve ark. da daha sonra bunu doğrulamışlardır. Sonraları, beyine karşı antikör oluşumu birçok araştırmacı tarafından gündeme getirildiyse de, bunun şizofreniye özgü olduğu gösterilemedi. Yalnızca Liberman ve ark. (1984) şizofrenlerde nikotinik kolinerjik reseptörlere karşı antikör bulunduğunu gösterdiler. Jankovic ve ark., (1979) sağlıklı insan beyninden elde ettikleri özeti şizofren hastalar, beyin atrofisi olanlar ve sağlıklı insan derilerinin içine enjekte ederek, atrofisi olanlar ile şizofren hastalarda geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştiğini gösterdiler. Fakat bu çalışma da daha sonra doğrulanmadı (9). Kelly ve ark. da (1987) beyin çeşitli yerlerinden elde ettikleri antijen özetleri ile ELİZA yöntemini kullanarak, sağlıklı kişilere kıyasla, şizofren hastalarda serum otoantikörleri saptadılar (20). Sundin ve Thelander şizofrenik hastaların dopamin reseptörlerine karşı antikörleri olabileceğini, yaptıkları çalışmada bu olasılığı dışlamadıklarını bildirdiler (21).

Kolyaskina ve ark. (1980, 1984) şizofren hastalarda lenfositlere karşı antikör oluştuğunu göstererek, "Antitimmik

Antikor" adını verdiler. In vivo olarak bu antikorların lenfositlere bağlanarak yaygın işlev bozukluğuna yol açtığı iddia edilirdiye de bugüne kadar hiçbir çalışmada şizofrenik hastaların DNA'larına karşı otoantikor oluşumu gösterilemedi. Anti-nükleer Antikor (ANA) artışı ise, doğrudan şizofreni ile ilgili olmayıp uzun süren ilaç tedavisine bağlı olabilir. Bununla birlikte Delisi ve ark.nın 1982'de bildirdikleri nöroleptik tedavi öncesi ANA artışı, bu konunun daha ayrıntılı araştırılmasını gerektirmektedir. Birçok çalışmada, en azından bazı büyük psikiyatrik bozukluklarda bağışıklık sisteminde anomali olduğuna dair işaretlerin varlığından söz edilmiştir. Nöroleptiklerin bağışıklık sistemini etkilediği Ferguson ve ark. (1978) ile Larett ve ark. (1978) tarafından gösterilmiştir (9).

Böylece otoimmün kuramla birlikte : 1) beynine karşı proteinlerin akıl hastalığı patojenezindeki yeri 2) T ve B lenfositlerin akıl hastalığındaki yeri 3) endojen psikozların tedavisinde immün modölatörlerin yeri tartışılmaya başlandı (15).

Viral Kuram

Virüsler, doğrudan pekçok psikiyatrik belirtiyeye sebep oldukları gibi, bağışıklık sisteminde doğrudan yaptıkları değişikliklerle, örneğin otoantikor yapımını artırarak hastalık patojenezinden sorumlu olabilirler. Şizofrenide oluşan immün değişiklikler viral varsayımı çok destekleyen bulgulardır. Büyük psikiyatrik bozukluklarda genetik temelin varlığı pekçok çalışma ile gösterilmiştir. Bağışıklık sisteminde kalıtımla geçen defekt, beynine karşı antikor örneğinde olduğu gibi doğrudan psikiyatrik bozukluğa neden olabilir ya da hastalıktan sorumlu olan ve bugün bilinmeyen bir viral enfeksiyona yakınlık yaratabilir (9). İlk kez Malis 1948 de şizofreni etyolojisinde virüs varsayımını ortaya attı. Daha sonraları bu konu lehinde ve aleyhinde çeşitli görüşler bildirildi. Virüsün doğrudan hastalık etkeni olması dışında enfeksiyona verilen cevabın farklılığı (örn. virüse karşı INF üretiminde değişiklik) zamanla tartışılmaya başlandı. Moises (1985) şizofren hastalarda gamma INF uyarıcı Fitohemaglutinin (PHA) ile karşılaşan lökositlerin normallere göre daha az INF ürettiklerini fakat, arada anlamlı farklılık bulunmadığını gösterdi (22). Albrect ve ark. (1980) CMV, Herpes ve influenza virüsüne karşı antikordan, Moises (1986) şizofren hastalarda INF yapımının azaldığından, Nyland ve ark. (1980) azalmış T lenfosit varlığından, De Lisi ve ark. (1982) B ve T lenfosit özellikle de T/s artışından sözettiler (7). Ayrıca Tramer'dan (1929) Watson'a (1982) pekçok araştırmacı şizofren hastaların kışın yada baharın ilk günlerinde doğduklarını bildirdi. Parker 1977'de mevsimsel değişikliklerin çok az olduğu Filipinler'de dahi, şizofren sıklıkla kışın doğmuş olduklarını bildirmiştir. kış doğumları ile şizofreni ilişkisi soğuk havaya maruz kalmak, beslenme, radyoaktivite, organofosfatlar ve enfeksiyöz etkenler açısından ele alınmıştır (23). Watson (1984), Nasrallah ve Mc Calley-Whitters (1984) yaptıkları çalışmalarda daha çok non-paranoid kadın hastalar ile, paranoid erkek hastaların doğum aylarının kış mevsimine rastladığını göstermişlerdir (5). Crow (1983) ve Abe (1969) ikizlerinden biri hastalandığında diğerinin de onu izleyen 6 ay içinde hastalandığını ve birlikte bulunma, yakın ilişki gibi etmenlerin bu riski arttırdığını söylemişlerdir. Bu bulgular belki bir enfeksiyöz aja-

nın varlığını düşündürülebilir (24).

Özet olarak viral hipotez :

- 1 . Doğum mevsiminin daha çok kışa rastlaması ve doğum öncesi yılda enfeksiyon insidansı
- 2 . Virüs encefalitlerinin tanımlanmamış olması
- 3 . Şizofren hastaların kanlarında herpes simplex ve CMV antikorlarına rastlanması
- 4 . Alevlenmelerle seyirin şizofren hastaların 2/3'ünde bulunması
- 5 . Psikotik hastalarda INF'nun ortaya çıkması gibi bulgularla desteklenmektedir (25).

Şizofreni diğer otoimmün hastalıklar ile birçok özelliği paylaşır. Bunlar : genetik yakınlık, doğumdan sonra ortaya çıkış, alevlenme ve sönmelerle seyir, çeşitli doku uygunluk antijenleri ile ilişki ve şizofreni ile herhangi bir otoimmün hastalığın birlikte görülmesinin çok az olması'dır. Kan beyin bariyeri, Ig ve lenfoid hücrelerin BOS'a geçmesine engel olur. Ebers ve ark. (1979) ile Baird ve ark. (1980), Ig'lerin beyinde lokal olarak salgılandığını, Bartlett ise (1982) beyinde bulunan hemopoetik stem hücrelerinin çok yönlü farklılaşma potansiyeli taşıdığını göstermişlerdir (26).

Kolyaskina ve Vartanian, insan T lenfositlerinin Ig lerde bulunan Fc reseptörlerine bağlanma durumuna göre gruplandığını ve şizofrenlerin lenfoid hücrelerindeki Fc reseptörlerinin bloke olduğunu düşünmektedirler. Sağlıklı insanlardan alınan lenfositlerin hastaların serumuyla karşılaştırılması sonucu T/s sayısının azaldığını ve psikotrop ilaç kullanımı ile bu sayının daha da düştüğünü bildirmişlerdir. O halde, şizofren hastalarda Fc reseptörlerini bloke eden bir maddenin bulunması büyük bir olasılıktır. B lenfositlerin hastaların kanında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek sayıda olması da şizofrenlerde B lenfosit sayısında artışın bir başka göstergesi olarak değerlendirilmiştir (15). Birçok otoimmün hastalıkta T/s de azalma saptanmış ve T/s azlığı, B lenfosit hiperaktivitesinin nedeni olarak gösterilmiştir (27).

Delisi ve ark. da (1983), 27 şizofren hastada NK aktivitesini normallere göre % 15 azalmış bulmuşlardır (9).

TABLO (2) Şizofrenide Olası Bağışıklık Yolları

Sebepler	
Sebepler	
pirojen, virüs, toksin	
incinme, metabolik, stres	
Beyin	
nöroglia kompleksinin parçalanması	
ve komponentlerin açığa çıkması	
(S-100 proteini, NSE)	
Bağışıklık Sisteminin Uyarılması	
beyne karşı antikor oluşumu	beyin parçaları ile T lenfosit duyarlılaşması
Tip I sendromu	Tip II sendromu
otoantikor nöron-glia komp. ile reaksiyona girer ve DA hiperaktivitesine neden olur	duyarlı T lenf. antijenle reak. girer ve bozulmamış nöron-glia komp. parçalar
DA reseptörlerini uyarıcı otoantikorlar	Ensefalit benzeri süreç

Jankovic'ten (28)

Şizofrenide serum proteinlerindeki anomaliden söz ediliren Bishop (1966) şizofrenide hiper makroglobulinemi olmadığını gösterdi. Amkraut ve ark.mn çalışmalarında IgA ve IgM düzeyipsikotik grupta yükselmiş bulundu. Bu çalışmada serum Ig seviyelerinin akut hastalarda belirgin olarak yüksek ancak normal sınırlar içinde olduğu saptandı. Frohman (1971) şizofrenide zar geçirgenliğini etkileyen bir plazma protein faktöründen ve belkide bunun, antijen antikor kompleksinin kan beyin bariyerinden geçmesine ve BOS'ta Ig seviyelerinin yükselmesine sebep olabileceğinden söz etti. Solomon ise daha önce (1966) klorpromazinin immünsupresif etkisi olmadığını göstermişti. Bu çalışmada da immünsupresif olarak klorambusil verilmesinin, ne klinik düzelme ne de serum proteinlerinde değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (29).

Şizofrenik ya da depresyonlu hastalarda Ig düzeylerinde veya oligoklonal IgG bandı insidansında yükseklik saptanmamış Albrecht (1980), Bock (1971), ve Domino (1975) şizofrenide serum IgG seviyelerini normal bulmuşlardır. Domino IgA'nın düşük, Torrey ve ark. (1978) IgA ve IgM'nin normal olduğunu iddia etmişlerdir. IgM de Bock tarafından nispeten düşük bulunmuştur (30).

TABLO (3) Psikiyatrik Hastalarda Ig Konsantrasyonları

Araştırmacı	Hastalar	Bulgu
Solomon ve ark.1969	Yatan Psikiyatrik hastalar	IgA ve IgM artar
Bock ve ark.1970	Şizofreni, sınır psikoz, mizaç boz.	IgA ve IgM düşer
Strahelevitz-Davis 1970	Kronik şizofreni	IgA artar
Hendrie ve ark.1972	Akut şizofrenler	IgG ve IgA artar
Amkraut ve ark.1973	Akut şizofrenler	IgG,IgM,IgA artar
Domino ve ark.1975	Kronik şizofreni Akut şizofreni	IgA,IgG,IgM artar IgA düşer
Strahilevitz ve ark. 1976	Şizofrenler	IgA artar,ilaç-IgG korelasyonu
Torrey ve ark.1978	Kronik şizofreni	IgG BOS'ta artar
Zarrabi ve ark.1974	Kronik şizofreni	IgM artar
Albrecht ve ark. 1980	Kronik şizofreni	IgG serumda düşer BOS'ta artar
Delisi ve ark.1981	Kronik şizofreni	IgG,IgA,IgM düşer
Sugarman ve ark. 1982	Şizofreni Depresyon	IgG,IgM,IgA normal IgE'de allerjene özgü artış

Delisi 1984

Mikheeva çalışmasında, immünomodulör kullanımı ile juvenil malign progresif şizofrenide belirgin klinik düzelme olmasına karşın, klinik tablodaki değişikliğin heterojen ol-

duğunu immünomodulörlerin daha az progresif formlar için önerebileceğini bildirmiştir (31).

İnsanda INF lökositlerde yapılan alfa, fibroblastlarda yapılan beta, uyarılmış hücrelerde yapılan gamma olmak üzere 3 farklı formda bulunur ve viral ya da çeşitli biyolojik etkilerle kanda artar. Libikova ve ark. (1977-1979) MS, mental retardasyon ve senil demansın yanısıra şizofrenlerin Bos'unda da INF seviyesini yüksek buldular. Rimos (1983) ve Roy (1985) ile Preble ve ark. (1985)'nin bulgularında Libikova'nın bulgularına benzemektedir. Psikotik hastalardaki yüksek INF seviyesinin sebebi bilinmemektedir (32). Cantell ve ark. (1980) 4 şizofren hastaya INF vererek yaptıkları araştırmada, BPRS skorunun plaseboya oranla yükseldiğini, 1 hastada da belirgin düzelme olduğu saptadılar (33). Schindler ve ark. da serum INF'unun şizofrenlerde normal bulunduğunu bildirmişlerdir (25).

Derlemenin ilk bölümlerinde de anlatıldığı gibi, henüz dünya literatüründe şizofreninin etyolojisi konusunda görüş birliği yoktur. Bütün bu farklılıklar şizofrenik bozukluğun heterojenitesi gözönüne alındığında, çok da şaşırtıcı olmasa gerekir. Hastalık süresinin, mental durumun, tanı ölçütleri ve belki ırk özelliklerinin farklılığı bu değişik sonuçlara yol açmış olabilir.

KAYNAKLAR

1. Jerne, N.K., The Immune System, Scientific American, Vol.229 No.1, July 1973
2. Khansari, D.N., Murgo, A.J., Faith, R.E., Effects of Stress on the Immune System, Immunology Today, Vol.11:5, 1990
3. Calabrese, J.C., Kling, M.A., Golg, P.W., Alterations in Immunocompetence During Stress, Bereavement, and Depression: Focus on Neuroendocrine Regulation, Am J Psychiatry, 144:9, Sept. 1987
4. Akoğlu, T., MHC Antijenleri, Klinik Gelişim 3 (656-662), 1990
5. Kovelman, J.A., Scheibel, A.B., Biological Substrates of Schizophrenia, Acta Neurol Scand., 1986 :73: 1-32
6. Miller, A.H., Norin, A.J., Neural-Immune Interactions in Depressive Disorders and Immunity (Miller,ed), American Psychiatric Press, Washington, 1989
7. Müller, N. et al, Reduced Suppressor Cell Function in Psychiatric Patients, Annals of New York Academy of Sciences, No: 496, 1987
8. DeLisi, L.E., Neuroimmunology: Clinical Studies of Schizophrenia and other Psychiatric Disorders in Handbook of Schizophrenia (Nasrallah, H.A., Weinberger, D.R.:ed), Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1986
9. Müller, N., Achenheil, M., Hofschuster, E., Altered T cell number and Reduced Suppressor Cell Activity in Patients with Affective Psychosis in Interactions Among CNS, Neuroendocrine and Immune Systems (Eds: Hadden, Masek, Histico), Pytagora Press., Rome, 1989
10. Schleifer, S.J. et al, Depression and Immunity, Arch Gen Psychiatry, Vol.42, Feb. 1985
11. Schleifer, S.J., et al, Major Depressive Disorder and Immunity, Arch Gen Psychiatry, Vol.46, Jan. 1989
12. Söylemezoğlu, Ü., Depresif Nevrozlu Hastalarda Hücre sel immünite, GATA Bülteni, 31:101-104, 1989
13. Kunzendorf, R.G., Butler, W., Personality and Immunity, Psychological Reports, 1986 :59, 622
14. Vartanian, M.E., Kobayaska, G.I., A Psychiatrist's view of Neuroimmunomodulation: The Neuroimmune Interaction and Mechanisms, Annals of New York Academy of Sciences, Vol.496, 1987 :661-7
15. Krishnan, R. et al, Effect of Gamma Interferon on the HPA System, Biological Psychiatry, 1987 :22
16. Heath, R.G., Krupp, I.M., Schizophrenia as an Immunological Disorder: I. Demonstration of Anti-brain Globulins by Fluorescent Antibody Techniques, Arch Gen Psychiatry, Vol 16, Jan. 1967
17. Heath, R.G., Krupp, I.M., Byers, L.W., Liljekvist, J.I., Schizophrenia as an Immunological Disorder: II. Effects of Serum Protein Fractions on Brain Function, Arch Gen Psychiatry, Vol.16, Jan. 1967
18. Heath, R.G., Krupp, I.M., Byers, L.W., Liljekvist, J.I.,

Schizophrenia as an Immunological Disorder : III.Effects of Antimonkey and Antihuman Brain Antibody on Brain Function, Arch. Gen. Psychiatry., Vol.16, Jan. 1967

20 . Kely, R.H., Ganguli,R., Rabin,B.S., Antibody to Discrete Areas of the Brain in Normal Individuals and Patients with Schizophrenia, Biological Psychiatry, 1987 :22, 1488-1491

21 . Sundin,U., Thelander,S., Antibody Reactivity to Brain Membrane Proteins in serum from Schizophrenic Patients, Brain Behav. Immun. 1989 Dec.3(4) 345-58

22 . Moises,H.W., et al, Decreased Production of Interferon Alpha & Gamma in Leucocyte Cultures of Schizophrenic Patients, Acta Psych Scan, 1985 ;72, 45-50

23 . Watson, C.G., Kucala, T., Tilleskjoer,C., Jacobs,L., Schizophrenic Birth Seasonality in Relation to the Incidence of Infectious Diseases and Temperature Extremes, Arch Gen Psychiatry, Vol.41, Jan. 1984

24 . Crow, T.J., Is Schizophrenia an Infectious Disease?, The Lancet, Jan.22, 1983

25 . Schindler, L. et al, Studies of Cellular Immunity, Serum Interferon Titers and Natural Killer Cell Activity in Schizophrenic Patients, Acta Psychiatrica Scandinavia, 1986 :73:651-657

26 . Knight,J.G., Is Schizophrenia an Autoimmune Disease ? A Review, Meth. and Find. Exptl. Clin. Pharmacol., 1984 6(7), 395-403

27 . Gülmezoglu,E., Otoimmünite, Klinik Gelişim 3(663-665), 1990

28 . Jankovic,B.D., Neural Tissue Hypersensitivity in Psychiatric Disorders with Immunological Features, The Journal of Immunology, Vol.135, No.2, 1985

29 . Amkraut, A. et al, Immunglobulins and Improvement in Acute Schizophrenic Reactions, Arch. Gen. Psychiatry, Vol.28, 1973

30 . Roos,R.P., Davis,K., Meltzer,H.Y., Immunglobulin Studies in Patients with Psychiatric Diseases, Arch General Psychiatry, Vol.42, Feb. 1985

31 . Mikheeva, T.V. et al, Use of the Immunomodulator Levamisole in the Complex Treatment of Juvenile Schizophrenics with an Unfavorable Course, Neuropatol. Psychiatr., 1987 : (1) : 109-13 Russian (English Abstract)

32 . Preble, O.T., Torrey,F., Serum Interferon in Patients with Psychosis, Am J Psychiatry, 142: 10,Oct. 1985

33 . Cantell, K., Pulkkinen,E., Losuo, R., Suominen, J., Effect of Interferon on Severe Psychiatric Diseases, Annals of Clinical Research, 12:131-132, 1980



HANGİSİ ORJİNAL ?

SELEX GR-2250
Fotokopi Makinası

GİRİŞİM Elektronik Büro Sistemleri
San. ve Tic.A.Ş.
Kasap Sok. Eser Sitesi 20-24 C Blok Kat.2
Esentepe-İstanbul
Tel : 174 21 40 - 174 21 41