

NÖROGELİŞİMSEL ANORMALLİKLER VE ŞİZOFRENİ

Çeviri :Dr. E.Cüneyt Evren*

*Psikiyatri Uzmanı, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi

Son on yıl süresince, prenatal ve perinatal olumsuzluklar ve şizofreni arasındaki ilişkiye yönelik ilgi oluşmuştur. Bu ilgi sırasındaki sanı, uterusda ya da doğum sırasında meydana gelen fiziksel travmatik olayın SSS'in normal gelişimine mani olduğu şeklindedir. Zaman içinde değişen SSS, bireyde şizofreni gelişimine neden olmaktadır. Bu, nörogelişimsel hipotez olarak bilinmektedir. Uterustaki olayların bir kısmı şizofreniyle bağlantılanırken, hamileliğin ikinci trimester dönemindeki maternal influenza, en fazla incelenmiş

olanıdır. Bu yazıda hamilelik sırasında oluşan ve şizofreniye yol açabilecek diğer iki toksik olay tanımlanmıştır: RhD uygunsuzluğu ve ağır beslenme eksikliği. En ağır şekillerinde bu olayların ortaya çıkardığı bozukluklar, ölüm ya da belirgin olarak gözlenebilen nörolojik anormalliklerdir. Bununla beraber, bazı şizofreni tiplerinin ağır nörolojik bozuklukların değişime uğramış şekli (formes frustes) olması ihtimaldir. Üçüncü çalışmada, viral enfeksiyonun şizofreninin potansiyel nedeni olduğuna dair bir delil bulunamamıştır.

RhD UYGUNSUZLUĞU

RhD (Rhesus) kan grubu sistemi, insan eritrosit yüzeyine yerleşmiş 40'dan fazla antijen'i içermektedir. Ana 5 antijenden en fazla immunojenik olan RhD, RhD uygunsuzluğu (RhD negatif anne/RhD pozitif çocuk) olan hamileliklerde fetus ve yenidoğanın hemolitik bozukluklarına neden olmak açısından potansiyel taşıdıklarından, klinik önemi en fazla olanıdır. RhD uygunsuzluğu Kafkas kadınlarının hamileliklerinin yaklaşık %10'unda, Afrika-Amerikan kadınların hamileliklerinin yaklaşık %5'inde ve çok azının RhD negatif olan doğulu kadınların hamileliklerinde ise çok nadir olarak ortaya çıkmaktadır.

RhD negatif anne, fetus eritrositlerine iki basamakta RhD antikorları geliştirir. İlk hamileliği olan kadına daha önce transfüzyon yapılmadıysa doğuma kadar antikor geliştirme ihtimali göz ardı edilebilir. Bu noktada eğer, örneğin plasentanın yırtılmasına bağlı fetomaternal hemoraji gelişirse ve önemli miktar fetal kan annenin kan dolaşımına karışarsa, anne, spesifik IgM antikorları üreten primer immun cevap oluşturmaktadır. Neyseki IgM antikorları plasentayı geçememektedir ve anne doğum öncesi IgM antikorları oluştursa bile, fetus korunmuş olacaktır. Fetal RhD antijenine bu ilk maruz kalma sırasında annenin B hücre popülasyonu artar. Bu B hücreleri RhD antijenlerini tanır ve sonraki doğumda kadın tekrar RhD pozitif eritrositlerle karşılaştığında, bu lenfositler hızla ikinci immunolojik cevabı oluşturur. Plasentayı kolayca geçen spesifik IgG

antikorları yüksek titrelerde oluşur ve fetal eritrositlere saldırarak onların parçalanmalarına neden olur. Hemoglobinin aşırı yıkılması vardır ve tedavi edilmeyen yenidoğanlarda hiperbilirübinemi gelişir. Küçük miktar eritrosit bile bu reaksiyonu tetikleyebileceğinden cevap ikinci veya sonraki hamileliklerin ikinci trimesteri kadar erken dönemde oluşabilir. Fetus anemik ve hipoksik hale gelir ve çeşitli semptomlar gelişir.

Hamilelik sırasında fetus, genellikle küçük miktar bilirübin artışına karşı hem plasenta, hemde bilirübini UDP glukroniltransferansla konjuge eden annenin karaciğeri tarafından korunur. Konjuge bilirübin suda eriyebilir ve böbrek tarafından kolaylıkla temizlenir. Bununla beraber, yenidoğanın karaciğerinin (özellikle prematür yeni doğan) çok az konjuge edebilme kapasitesi vardır. Konjuge olmamış bilirübin hücre membranına ve en önemlisi SSS membranlarına difuz eder. Hemolitik hastalıkların neden olduğu bilirübin ensefalopati infantlar spastiktirler, koreatetosisleri ve yüksek perde frekanslara karşı sağırılıkları vardır. Lezyonlar globus pallidus, putamen, talamus, hipokampus ve serebellumun dentat çekirdeğinde ve diğer beyin bölgelerinde bulunur. Tedavi edilmeyen vakaların %70'inde ölüm, ilk hafta içinde gelişir.

1950'lerin ortasında değişim transfüzyonu infant kanında artmış bilirübini temizlemek için kullanılırdı. Bu birçok yaşamı kurtarır ve artan morbiditeden

korurdu. 1960'ların başında uterus içine transfüzyon, etkilenmiş fetustaki seyri daha da düzeltti. 1960'ların sonunda, RhD uygunsuzluğu olan hamilelik sonrası, RhD pozitif eritrositleri annenin kan dolaşımına girdiklerinde kişi duyarlaşmadan yok etmek için, anti-D- γ -globulin kullanılmaya başlandı. Nadir istisnalarla beraber RhD uygunsuzluğundan kaynaklanan hiperbilirübinemi, geçmişin problemi olmalıydı. Yinede, RhD uygunsuzluğunun Amerikada infant morbidite ve mortalitesine önemli etkisi devam etmektedir.

Bununla beraber, RhD uygunsuzluğu fetusun hiperbilirübinemi geliştirmesinin tek şekli değildir. ABO kan grubu uygunsuzluğunun (annede O ve fetusta A ya da B kodlu eritrositler) duyarsızlaştırma gereksinimi yoktur ve ilk hamilelikleri etkileyebilir. Hernekadar sarılık RhD uygunsuzluğuna göre daha nadir ve daha hafif olsada, tüm hamileliklerin %20'sinde gelişmektedir. ABO uygunsuzluğu geliştiği zaman doğumun ilk 24 saatinde olur. Halen tamamen anlaşılmamış olan Gilbert sendromu da karaciğer UDP-glukroniltransferans aktivitesinde genetik azalmaya neden olarak fetusta indirek bilirübin konsantrasyonunda artmaya neden olur. Ayrıca aşırı K vitamini ve bazı antibiyotikler indirek bilirübin konsantrasyonunu artırır.

Hernekadar anti-D- γ -globin kullanımından önce değişim ve uterus içi transfüzyon yaşam kurtarıcı olarak tanıtılsada, fetus ve yenidoğanın hemolitik bozukluklarıyla oluşan bilirübinde küçük artmaların SSS üstündeki daha ince etkilerini belirlemek için birkaç takip çalışması yapılmıştır. Takip çalışmalarını genel olarak nispeten yaşamın erken dönemlerinde yapılmış ve SSS'e olumsuz etki olarak ileri sürülebilecek çok az şey bulunmuştur. Bununla beraber bazı çocuklarda hafif atetoz ve entellektüel testlerde önemsiz sayılabilecek yetersizlik belirtilmiştir. Bununla beraber, fetusun ve yenidoğanın farkedilmiş hemolitik bozukluğunda oluşan yüksek prenatal ve perinatal bilirübin konsantrasyonlarına çok daha sınırlı maruz kalan popülasyonda, eğer varsa ne tür etkilerin sebat ettiğini saptamak için, kognitif (bilişsel) fonksiyonu ve şizofreni spektrum semptomlarını değerlendirmek amacıyla modern nöropsikolojik testleri kullanan bir çalışma yapılması gereklidir.

Dr Hollister'in RhD uygunsuzluğuyla ilgili çalışmasının kişisel kökenleri vardır. Dr Hollister'in kız kardeşi şizofreniydi ve ebeveynleri Şizofreni ve Affektif Bozukluklar Araştırma Ulusal Birliği'ne üyeydiler. Dr Hollister annesinin RhD negatif ve kız kardeşinin RhD pozitif olduğu, ikinci ve komplikasyonlu doğum olduğu gözlemini yapmıştır. Buna karşı olarak, hem kendi hemde psikiyatrik olarak sağlıklı kardeşinin RhD negatif ve komplikasyonsuz doğum olduğu gözlemini yapmış, bu gözlemlerden yola çıkarak, RhD

uygunsuzluğunun ve birlikte bulunan komplikasyonlarının şizofreni için risk faktörü teşkil ettiği fikrini ortaya atmıştır. Daha önce ikinci trimester influenza enfeksiyonu ve şizofreni arasındaki ilişkiyi bulan Dr Sarnoff Mednick'le çalışma şansı bulan Dr Hollister, RhD uygunsuzluğu ve ICD-8'e (International Classification of Disease-Eighth Revision) göre şizofreni tanısı almış olanlarda muhtemel ilişkiyi sınamak için mükemmel Danimarka psikiyatri kayıtlarını kullanma avantajı elde etmiştir.

Dr Hollister ve arkadaşları Danimarka Kopenhag'daki Üniversite Hastanesinde 1959 ve 1961 yılları arasında doğan 1867 erkek üzerinde çalışmışlardır. 1994'de erkek vakalar şizofreni geliştirme riski için maksimum yaş sınırını geçmişlerdi (32 ve 35 yaşları arasındaydılar). 21 şizofrenik vaka ve annelerinin Rh fenotipi belirlenmişti. RhD uygunsuzluğu olan bu doğumlarda (anne RhD negatif ve fetus RhD pozitif) şizofreni oranı %2.1, RhD uygun doğanlarda ise %0.8'di. Doğumlarında RhD uygunsuzluğu olan bireylerin olmayanlara göre şizofreni geliştirme ihtimalleri neredeyse 3 kat daha fazlaydı. Duyarlılığın ilk doğumdan sonra geliştiği şeklindeki bilgiyle uyumlu olarak Hollister ve arkadaşları, şizofreni geliştirme riskinin sadece ikinci ve daha sonraki doğumlarda fazla olduğunu bulmuşlardır.

Şizofreninin bir şeklini nasıl azaltabileceğimizi göstermeye ek olarak Hollister ve arkadaşlarının çalışması, şizofreninin heterojenliğine yeni delil sağlamaktadır. Tıpkı tümü zaman içinde şizofreni benzeri semptomlar ortaya çıkaran sifiliz, ensefalopati, vitamin eksikliği ve metabolik bozukluklarını daha önceden farketmiş gibi. Ayrıca, Rh D uygunsuzluğu ve şizofreni arasındaki varsayılan ilişki, bize diğer şizofreni nedeni araştırmaları hakkında, özellikle genetik olanlarda bazı şeyler söyleyebilir. Belirgin olarak RhD uygunsuzluğu genetik olarak belirlenmiştir, yinede bozukluğa neden olan gen ve çevre arasındaki etkileşimdir. En yakın zamandaki genetik stratejiler gen zincirlerine veya "yol arkadaşı"na bakmaktadır. Birbirlerine kromozom üzerinde yakın olan genler miozis yoluyla birlikte yol alma eğilimindedirler ve yol arkadaşının tanımlanmasıyla saptanabilirler. Zincir çalışmalarındaki genel zan, şizofreni gibi nispeten nadir hastalık bulunan ailenin tüm üyelerinin, kritik locusta benzer allelleri olacağı şeklindedir. Zamanımızın genetik teknikleri çok güçlüdür. Bununla beraber, bu tekniklerin dahada güçleneceği kesinken, RhD uygunsuzluğunu şizofreninin potansiyel nedeni olarak tanımlayabilmeleri mümkün değildir. Bu nedenle psikiyatri biliminde moleküler genetiğin önemine rağmen, gözlem, önsezi ve yansıyan sentez, yöntem şekilleri olarak kalmaktadır.

BESLENME EKSİKLİĞİ

Beslenme eksikliği ve onun nörolojik ve nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkisiyle ilgili önemli vücut çaişmaları trajik tarihsel durumlardan kaynağını almaktadır. II. Dünya savaşı sonlarına yakın Hollanda demir yolları çalışanları Müttefik Kuvvetler'e yardım için greve gitmişler ve Naziler ambargo koyup halkı aç bırakarak intikam almışlardır. Böylece 1944-1945 yılları arasındaki "Hollanda açlık kıışı" gelişmiştir. Bu dönemde birçok hamile anne ve onların fetusları aşırı kıtlığa maruz kalmışlardır.

Hollanda açlık kıışının birkaç özelliği, bilgi edinmemizi mümkün kılmıştır: 1-Kıtlık zaman ve yerle sınırlanmıştı. Malnutrisyon, kasım 1944'de başlamış, mayıs 1945'de aniden kesilmişti 2-Beslenme eksikliğinin tipi ve süresi iyi kaydedilmişti. 3-Bu tecrübeyi yaşayan bireylerin tıbbi ve psikiyatrik seyirinin kayıtları mükemmel tutulmuştur.

İlk baştaki yayınlarda Susser ve Lin, erkeklerde değil ama anneleri Hollanda açlık kıışı sırasında hamileliklerinin ilk trimestrinde olan kadınlarda, şizofreni gelişme riskinin yükseldiğini bulmuşlardır. Şimdiki çalışma daha önceki çalışmayı hem ayrıntılı hale getirmekte hemde genişletmektedir.

Populasyon sadece anneleri hamileliğin ilk trimestrinde ağır kıtlığa maruz kalanları içermek şeklinde sınırlandırılmıştır. Uzun süre için (açlık kıışının sonuna doğru) 42 kJ/d (günde 1000 kalori) den az alan populasyon aşırı kıtlık yaşamış olarak değerlendirildi. Kıtlığın en ağırını yaşayan bireyler çoğunlukla çoğu ekmek ye patatesi kapsayan 2.1kJ/d (günde 500 kalori) kadar az alanlardı.

Bu populasyonda daha önceden, sipina bifida gibi konjenital nöral tüp defektinde artma bulunmuştu. Şimdiki çalışmada Susser ve arkadaşları, hem erkek hemde kadın için kıtlığın en ağır şeklinde hamile olunan infantlarda, şizofreni gelişme riskinin yaklaşık iki kat arttığını bulmuşlardır. Dikkate değer olarak, afektif bozukluklu hastalarında dahil edilmiş olabileceği geniş olarak tanımlanana göre sınırlı tanımlanan şizofrenilerde etki çok daha fazlaydı. Ayrıca ilginç olarak, kıtlığa prenatal maruz kalmayla birlikte afektif bozukluk gelişme riskinde de artma vardı. Fakat risk dönemi ikinci trimester olarak belirtmekteydi. Şimdi, folik asit eksikliğinin hamilelikte nöral tüp defektine yol açtığı gibi, hamilelikte özel beslenme faktörünün yokluğunun şizofreni için sorumlu olup olmadığının belirlenmesi gerekmektedir.

VİRÜSLER VE ŞİZOFRENI

Şizofreninin birkaç tane viral hipotezi vardır. İliki bireyde şizofreni başlangıcıyla aynı zamanda viral hastalık olduğu ve bunun şizofreni semptomlarının presipite etmiş olduğu ve orjinal viral hastalık son bulmasına rağmen şizofreninin devam ettiğini ileri sürmektedir. Boston'da 1918 influenza pandemisinde 3 ay süresince, psikiyatri kliniğine yatışı yapılan influenza ilişkili 100 hastanın 35'inin şizofreni olduğu düşünölmüştür. Şunu not etmek gerekirken şizofreni tanısı almış hastaların hiçbiri 18 yaşından küçük değildi ve birkaçı 30 yaş üstündeydi. Tüm vakalarda psikoz ateş düştükten sonra başlamıştı. Bazı vakalarda influenza latent psikozu presipite etmiş gibi görünmekteydi, diğerleri için ise herhangi bir premorbid belirleyiciyle ilişki yoktu.

İkinci hipotez ise latent virusun aktive hale geldiği ve psikozu presipite ettiğini ileri sürmektedir. Örneğin latent herpes simplex virusunun aktivasyonu, erken dönemlerinde şizofreninin akut formunu andıran ensefalit tablosu ortaya çıkarabilir. Başka bir hipotez virusların sinsice SSS'e saldırdığı şeklindedir. Bu çeşit virus enfekte ettiği hücreleri parçalamaz, fakat hücrenin nörohormon, nörotransmitter veya sitokin üretme yeteneğine mani olur.

Viruslarla ilgili diğer sanı, fetal gelişim sırasında hamile kadın virusa maruz kalabilir ve bu virus veya annenin veya fetusun bu virusa reaksiyonu SSS'de

hasar meydana getirir şeklindedir. Bu tür bir ilişkiyi ima eden ilk çalışma ikinci trimesterleri sırasında, tip A27Singapur influenza virusuna daha fazla maruz kalan hamile kadınların çocuklarında beklenenden çok daha fazla şizofreni geliştirme riskinin olduğunu bulan, Mednick ve meslektaşlarından gelmiştir. Şimdi influenza ya da diğer viruslarla maternal enfeksiyonun, doğan çocuklarda daha sonra şizofreniye yol açabileceğini sınavan nerdeyse 20 çalışma vardır; bu çalışmaların sonuçları karışiktır.

Dr Hollister gibi Dr Torrey kızkardeşinin hastalığı nedeniyle şizofreniyle ilgilenmeye başlamıştır. Çoğu çalışmaları epidemiolojiktir. Bu onun, "şizofreni orjinini sadece 200 yıl öncesinden alan yeni bir hastalık mıdır?" sorusunu ileri sürmesine yol açmıştır. Taller ve arkadaşları çalışmalarında, ölmüş şizofrenlerin beyinlerinde virus delili olup olmadığını belirlemek için direk yaklaşım kullanmışlardır. Polimeraz zincir reaksiyonu bu tekniklerden biridir.

Taller ve arkadaşları, şizofreniklerin beyinde virus artıklarını ipucu olarak bulmamışlardır. Özellikle, DNA herpesviruslarına ait ipucu yoktu (herpes simplex virus tip 1, sitomegalovirus, Epstein-Barr virus, varisella -zoster veya insan herpesvirus tip 6).

Benzer şekilde, RNA virüsleri içinde ipucu yoktu (influenza virus tip A, pikornavirus grubu- enterovirus, rinovirus- kızamık virüsü, kabakulak virüsü, rubella virüsü, insan T hücreli lösemi-ilişkili virüs tip I, veya St Louis ensefalit virüsü).

Herne kadar bu sık rastlanan virüslerin moleküler parmakizi bırakmadan gelip gitme ihtimali varsada, gerçekten eğer şizofreniye neden olan virüs beyinde sebat ediyorsa, burada araştırılanlardan biri olması ihtimal değildir.

SONUÇ

Önemli etyolojik soruların ortaya çıkmasına ek olarak, RhD uygunsuzluğu ve beslenme eksikliği çalışmalarının muhtemelen en önemli klinik faydası bazı şizofreni tiplerinin önlenilebilir olabileceğidir. Gerçekten bilmeden şizofreninin bir şeklini önlemeye başlamış olabiliriz. Anti-D- γ -globulin ile immunizasyonun sunulması ile artık çok az birey RhD uygunsuzluğunun yol açtığı SSS harabiyeti geliştirmektedir. İmmunolojik uygunsuzluklar ve şizofreni arasındaki benzer fetomaternal ilişkilere bakılabilir ve eğer bulunursa muhtemelen önlenilebilir.

Beslenme faktörlerinin farkındalığı, hamile kadınların yeterli kalori sağlanamadığında bile özel beslenme eklemeleri almasını sağlar. Bununla beraber, hamilelik sırasında folik asit eksikliğinin nöral tüp defektinden sorumlu olduğu gibi, özel diet unsurunun şizofreninin bazı şekillerinden sorumlu olup olmadığını belirlemek için tıp biliminin daha ileri çabası gerekmektedir. Son olarak, Taller ve

arkadaşları makalelerinde direk olarak hamilelik sırasındaki influenza enfeksiyonuna işaret etmemeleriyle birlikte, eğer influenza veya diğer viral enfeksiyonların ikinci trimesterde şizofreniye katkısı olduğu bulunursa, çocuk doğurma yaşındaki kadınları diğer yüksek risk popülasyonları için yapıldığı gibi immunize etme çabaları gösterilebilir.

Zamanımızdaki şizofreni için araştırma ve ilgimiz tedavi ve rehabilitasyonu geliştirmeye odaklanmıştır. Bunun, halen bu hastalığın tahribinden ızdırıp çekenler için önemini vurgulamamıza gerek yok. Ancak artık bazı şizofreni şekillerinin önlenilebilir olup olmadığını belirleme zamanı gelmiştir. RhD uygunsuzluğunda ve beslenme eksikliği çalışmalarında gösterildi gibi, bu aşırı harap edici ve pahalı probleme yaklaşımımızı tekrar yönlendirmemiz için, şizofreninin genetik payından sorumlu olan gen veya genlerin keşfine kadar beklemek gerekli olmayabilir.

(Archives of General Psychiatry adlı derginin, Ocak 1996 sayısındaki R.J.Wyatt'ın yazısından, tarafından kısaltılarak tercüme edilmiştir.)