

## Şizofrenide difüzyon tensör görüntüleme (DTG) bulguları: Eleştirel bir gözden geçirme

Ali Evren TUFAN,<sup>1</sup> İrem YALUĞ<sup>2</sup>

---

### ÖZET

**Amaç:** Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) son dönemde şizofreni hastalarında beynin değişik bölgelerini inceleme amacıyla kullanılmaya başlanan bir ak madde yapısını araştırma yöntemidir. Bu çalışmanın amacı günümüze kadar şizofreni hastaları üzerinde bu yöntemle yapılmış çalışmaların sonuçlarını eleştirel bir biçimde gözden geçirmektir. **Yöntem:** Şizofrenide DTG çalışmaları için PubMed elektronik veri tabanı taranıp sonuçlar gözden geçirilmiştir. **Sonuçlar:** Sayıları az olmasına karşın, günümüze kadar şizofreni üzerinde yapılmış DTG çalışmaları bu hastalıkta ak madde anormallikleri üzerine yoğunlaşmıştır. **Tartışma:** Ak madde anormalliklerinin yaygın mı, bölgesel mi; birincil mi, yoksa gri madde anormalliklerine ikincil mi olduğu bilinmemektedir. Şizofrenide DTG bulguları nöropsikolojik ölçeklerle ilişkili bulunmuştur. DTG verileri üzerinde ilaç tedavisinin etkisi yeterince belirlenmemiştir. Daha objektif dışlama ölçütleri, daha çok sayıda hasta ile ve her iki cinsiyetten uzunlamasına örneklerle yapılmış çalışmalar gerekmektedir. Bu sınırlılıklara rağmen DTG'nin canlılar üzerinde ak madde değişikliklerinin görüntülenmesi için güçlü bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi 2005; 6:48-56*)

**Anahtar sözcükler:** Şizofreni, DTG, ak madde, anizotropi, MRG, sinir sistemi görüntülenmesi

## Diffusion tensor imaging (DTI) findings in schizophrenia: a critical review

### ABSTRACT

**Objective:** Diffusion tensor imaging (DTI) is a tool for examining the white matter microstructure, which recently found use for imaging of variable regions of the brain in schizophrenic patients. The objective of this study is to critically review the findings of studies done on schizophrenia patients. **Methods:** PubMed electronic database was searched for DTI studies in schizophrenia and the results reviewed. **Results:** Although few in number; DTI studies done up to date on schizophrenia provide concentrate on abnormalities in white matter in schizophrenia. **Discussion:** It is not known whether abnormalities of white matter are widespread or localised; and primary or secondary to abnormalities of gray matter. The DTI measures correlate with neuro-psychological measures in schizophrenia. The effect of drug treatment on DTI variables is inadequately identified. Studies using more objective exclusion criteria, larger populations from both genders and a prospective design are required. Despite these limitations our opinion is that DTI is a powerful imaging tool for the study of white matter changes in vivo. (*Anatolian Journal of Psychiatry 2005; 6:48-56*)

**Key words:** Schizophrenia, DTI, white matter, anisotropy, MRI, neuroimaging

---

<sup>1</sup> Arş.Gör.Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İZMİT

<sup>2</sup> Yrd.Doç.Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, İZMİT

**Yazışma Adresi:** Dr. Ali Evren TUFAN, Metal-İş Yapı Koop. J Blok Kat.2 D.3 Yenikent Mah. 41900 Derince/İZMİT

E-posta: tevrenus@yahoo.com

Anatolian Journal of Psychiatry 2005; 6:48-56

## GİRİŞ

Difüzyon Tensör Görüntüleme (Diffusion Tensor Imaging-DTI, DTG) geçişme-ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) daha gelişmiş, ölçülebilir bir biçimidir.<sup>1-3</sup> Beyindeki su moleküllerinin rasgele hareketlerinin ölçülmesi ile özellikle ak madde olmak üzere beyin yapısının incelenmesini sağlar.<sup>4-6</sup> Bu yöntem temelde suyun geçişme özelliğinin ak ve gri madde arasında farklı olmasına dayanmaktadır. Gri maddede suyun geçişi her yönde eşit iken (izotropi), ak maddede aksonlara paralel geçişme dik geçişmeden daha fazladır (anizotropi). Bu fark suyun hareketinin hücre zarı ve organeller tarafından engellenmesi ile açıklanabilir. DTG canlılarda sinir liflerinin yönü ve bütünlüğünün yanı sıra, miyelin yapısını değerlendirmede de kullanılabilir.<sup>1-6</sup> Frontal ak madde ve genu başta olmak üzere ak maddenin anizotropi özelliği yaşla değişmektedir. Ak maddede anizotropi liflerin bütünlüğü ve eş yönlülüğü ile doğru orantılıdır.<sup>5,6</sup> Ak maddenin hangi özelliklerinin geçişim farkına neden olduğu tam olarak bilinmemekle beraber, asıl belirleyicinin akson zarlarının yoğun teması olduğu, miyelinin ikincil bir rol oynadığı düşünülmektedir. Çünkü geçişim farklılığı miyelin oluşumundan önce ortaya çıkmakta ancak miyelin oluşuktan sonra artmaktadır. DTG'nin geçişme ağırlıklı MRG'ye üstünlükleri; ortalama geçişimin daha iyi ölçülmesi, ak maddenin yapısal bütünlüğünün değerlendirilmesi, lif yönü hakkında bilgi vermesi ve MRG'de görülemeyen lifleri görüntülemesi olarak belirlenebilir.<sup>2,6</sup> DTG'nin sınırlılıkları ise, ekoplanar görüntüleme yöntemi ile manyetik alan farklılığı gösteren bölgelerde artefakt oluşumu, hasta hareketine hassasiyet, kaba görüntüleme matrisi (96x96 ya da 128x128 ile), beyin pulsasyonuna bağlı görüntü bozukluklarının engellenmesi için görüntülemenin kalp atımı ile eşzamanlı olmasının zorunluluğu, ak madde derinliklerinde akımın sınırlılığı ve liflerin çaprazlaştığı ya da bölündüğü alanlarda hatalı sonuçlar verme eğilimidir.<sup>1-6</sup>

Bu sınırlılıklara rağmen yukarıda sayılan üstünlükler ve MRG'ye göre nöropsikolojik bulgularla daha yakın ilişkili olması nedeniyle DTG edinsel beyin hasarı (akut/süregen), alkol bağımlılığı, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, depresyon, gelişimsel anormallikler, şizofreni, epileptik nöbetler, yozlaşma ve miyelin kaybı ile giden hastalıklarda klinik kullanıma girmiştir.<sup>1-6</sup>

Bu çalışmanın hedefi 1999-2004 yılları arasında

şizofreni hastaları üzerinde yapılan DTG çalışmalarının bulgularını özetleyerek gözden geçirmektir. Bilgilerimiz ışığında bu gözden geçirme şizofrenideki DTG bulguları üzerine odaklanan ilk çalışmalardan birisidir.

## YÖNTEM

PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) elektronik veri tabanı şizofrenide yapılmış DTG çalışmaları için 'diffusion tensor' ve 'schizophrenia' anahtar sözcükleri kullanılarak taranmıştır. Çalışmaların 1999-2004 yılları arasında yapılmış olmaları dışında bir sınırlama getirilmemiştir. Elde edilen sonuçlara göre 21 çalışma bu konuya odaklanmalarından ötürü seçilerek gözden geçirilmiştir. Çalışmalarda şizofreni hastaları ve kontrol grubunda demografik veriler, ortalama hastalık süreleri, tanı ölçütleri, ilaç kullanımı, klorpromazin eşdeğeri olarak ortalama ilaç dozları ve dışlama ölçütleri gösterilmiştir (Tablo 1). İki çalışmada ortalama ilaç dozu haloperidol olarak verilmiş, gözden geçirme kolaylığı açısından bu doz klorpromazin eşdeğeri olarak gösterilmiştir.<sup>7,8</sup> Bu hesaplama sırasında 3.5 mg haloperidol 100 mg klorpromazine eşdeğer olarak alınmıştır.<sup>9</sup> Çalışmaların bazılarında bu değişkenler verilmediğinden, eksiklikler tabloda belirtilmiştir.

## BULGULAR

Bugüne kadar şizofrenide DTG aracılığı ile yapılan çalışmalar tüm beyin ve frontal ak madde,<sup>7,10-19</sup> korpus kallozum,<sup>20</sup> orta ve üst serebellar pedinküller,<sup>8,21</sup> unsinat, singulat ve arkuat lifler<sup>22-26</sup> ve hipokampus<sup>27,28</sup> üzerine odaklanmıştır.

### Frontal Ak Madde

Steel ve arkadaşları şizofreni hastaları ve normal kontrollere hem DTG, hem de proton manyetik rezonans spektroskopisi (<sup>1</sup>H MRS) uygulamıştır. Sinir hücrelerinin aksonlarının bir işaretleyicisi olduğu düşünülen ve bir beyin bölgesindeki hücrelerin sayısı ve bütünlüğünü gösterebilen N-asetil aspartat (NAA), hasta grubunda frontal loblarda azalmış olarak bulunmuş ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kadın şizofren hastaların sağ oksipital loblarında anizotropi artmış olarak bulunmuştur. Prefrontal ak maddede DTG ile gruplar arası fark gösterilememiştir. Yazarlar bu bulguları şizofrenide frontal loblara giden ve bu loblardan çıkan bağlantıların işlevsel

olarak anormal ancak yapısal olarak normal olabileceği yönünde yorumlamışlardır.<sup>18</sup>

Hoptman ve arkadaşları DTG ile erkek şizofreni hastalarında, frontal ak madde ile saldırganlık ve dürtüsellik ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada dürtüsellik, Barrett Dürtüsellik Ölçeği (Barrett Impulsiveness Scale), saldırganlık ise Buss Durkee Düşmanlık Envanteri (Buss Durkee Hostility Inventory) ve Yaşamsal Saldırganlık Öyküsü (Life History of Aggression) ile ölçülmüştür. Sonuç olarak sağ alt frontal ak maddede anizotropi azalması motor dürtüsellik ve saldırganlık ile ilişkili bulunmuştur.<sup>13</sup>

Wolkin ve arkadaşları alt frontal ak maddede geçişim farklılığı ve şizofreninin negatif belirtilerinin ilişkisini araştırmış ve bu bölgede anizotropinin negatif belirtiler ile ters orantılı olduğunu bulmuştur. Bu sonuç, orbitofrontal bölgede ak maddenin bütünlüğünün bozulmasının şizofrenide negatif belirti şiddeti ile ilişkili olabileceği biçiminde yorumlanmıştır.<sup>19</sup>

Bugüne kadar sadece bir çalışmada erken başlangıçlı şizofrenide frontal ak madde DTG ile incelenmiştir. Bu çalışmada, erken başlangıçlı şizofrenisi olan ergenlerde her iki yarım kürede frontal ve sağ yarım kürede ise oksipital ak maddede anizotropide belirgin azalma saptanmıştır. Frontal ak maddedeki azalma zeka düzeyi, başlangıç yaşı, premorbid uyum ve klinik ölççeklerle ilişkisiz bulunmuştur. Bu sonuç, şizofrenisi olan ergenlerde beyin ak madde bütünlüğünün bozulduğu lehine yorumlanmıştır.<sup>15</sup>

#### **Fronto-temporal bağlantılar**

Bazı araştırma grupları frontal ve temporal lobları birbirine bağlayan lifler üzerine odaklanmıştır. Bu bağlantıların en belirginini sol yarım kürede daha büyük olan uncinat liflerdir. Kubicki ve arkadaşlarının çalışmasında şizofreni hastalarının bu yapının normal asimetrisine sahip olmadıkları gözlenmiştir. Aynı çalışmada sağda anizotropi azalması, İz Sürme Testi'nde (Trail Making Test, TMT) hata sayısı ve Wechsler Erişkinler için Zeka Ölçeği (WAIS-III) benzerlikler alt testinde puan azalması ile anlamlı ölçüde ilişkili bulunmuştur. Solda geçişim azalması Wechsler Bellek Ölçeği (Wechsler Memory Scale-3rd ed., WMS) sözcük çiftleri öğrenme alt testinde azalmış 'yakın dönem geri getirme' ile bağlantılı bulunmuştur. Yazarlar bu bulguların, şizofrenide temporal ve frontal beyin

bölgeleri arasında normal bağlantı biçiminin bozulduğu varsayımını desteklediğini belirtmişlerdir.<sup>23</sup> Burns ve arkadaşları da şizofrenide sol uncinat ve arkuat liflerde anizotropinin azaldığını saptamış ve bu bulgunun şizofrenide frontotemporal ve frontoparietal bağlantı bozukluğunun kanıtı olabileceğini belirtmiştir.<sup>22</sup>

#### **Limbik Dizge**

Limbik dizge bütünlüğünün, özellikle singulat girintinin yıkımı şizofreni patofizyolojisinde rol oynayabilir. Bu dizgedeki en belirgin ak madde lifi sol yarım kürede daha büyük olan singulat liflerdir. Kubicki ve arkadaşları bu önermelerin sonucunda şizofrenide singulat lif bütünlüğünü araştırmıştır. Yaptıkları çalışmada, hasta grubu her iki tarafta daha az yüzey alanı ve geçişim farklılığı göstermiş, ancak normal asimetri korunmuştur. Hasta grubunda sol singulat lifte anizotropi azalması dikkat ve çalışma belleği ile ilişkili bulunmuştur. Sonuçta, singulat lifte yıkımın hastalıkla ilgili dikkat ve çalışma belleği bozuklukları ile ilişkili olabileceği ve singulum kökenli içgörü yokluğunun varsanılarının temelini oluşturabileceği düşünülmüştür.<sup>24</sup>

Sun ve arkadaşları da benzer biçimde şizofreni hastalarında anterior singulumda anizotropi azalması saptamıştır.<sup>25</sup> Aynı grup bu bulguyu daha yakın tarihli bir çalışmalarında da saptamış ve hastaların singulat liflerinde asimetri bozukluğu da bulunduğunu vurgulamıştır.<sup>26</sup>

Hipokampus ile ilgili çalışmalara bakıldığında Bagné ve arkadaşları ilk epizot şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında hipokampal anizotropi ve elektroensefalografi (EEG) topografisi açısından bir fark saptamamıştır. Ancak şizofreni hastalarında bilateral olarak düşük anizotropi ve EEG'de anterior  $\alpha$  aktivitesi ilişkili bulunmuştur. Yazarlar anterior  $\alpha$  aktivitesinin şizofreni hastalarının hipokampal bağlantı bozukluğu olan bir alt grubunu gösterebileceğini belirtmişlerdir.<sup>27</sup>

Kalus ve arkadaşları ise, hipokampus görüntülemesinde volumetri ile beraber DTG kullanmıştır. Bu çalışmada şizofreni hastalarının hipokampuslarının çoğu alt bölümünde istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan hacim azalması saptanmıştır. DTG ise hipokampuslarda anizotropi azalması göstermiştir.<sup>28</sup>

#### **Korpus Kallozum**

Foong ve arkadaşları korpus kallozumun genu ve

splenium bölümlerini incelemiştir. Şizofreni hastalarında sadece spleniumda anizotropi azalması saptanmıştır. DTG değişikliklerinin cinsiyet ve klinik değişkenler ile bağlantısı gözlenmemiştir. Yazarlar bu bulguların şizofrenide komissural bağlantıların bölgesel yıkımını gösterebileceğini belirtmişlerdir.<sup>20</sup> Splenium başta olmak üzere, korpus kallozumda anizotropi azalması daha sonraki iki çalışmada da saptanmasına rağmen bir grup daha önceki bulguları ile çelişen sonuçlar elde etmiştir.<sup>10-12</sup>

### **Beyincik**

Beyinciğin üst düzey bilişsel işlevlerde rol aldığı giderek kabul görmektedir. Bu görüşe uygun olarak Wang ve arkadaşları erkek şizofreni hastalarında beyinciğin ana yolları olan orta ve üst serebellar pedinkülleri araştırmışlardır. Kontrol grubu ve şizofreni hastaları arasında anizotropi açısından belirgin bir fark saptanmamıştır. Aynı yapıların ak maddeleri de normal olarak gözlenmiştir.<sup>21</sup>

Daha yakın tarihli bir çalışmada ise şizofreni hastalarında sağ ve sol orta serebellar pedinkülde anizotropi azalmış olarak bulunmuş ve sol orta serebellar pedinkülde anizotropi antipsikotik ilaç dozu ile ilişkili bulunmuştur. Yazarlar şizofrenide antipsikotik kullanımının hafif serebellar yıkımı düzeltebileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>8</sup>

### **Tüm Beyin**

Lim ve arkadaşları şizofreni hastalarında ak maddede bir hacim kaybı olmamasına rağmen, her iki hemisferde de yaygın anizotropi azalması saptamışlardır.<sup>16</sup> Bu bulgu daha sonra daha küçük bir örneklem grubunda tekrarlanmıştır.<sup>17</sup> Lim ve arkadaşlarının çalışmasında şizofreni hastalarının gri maddelerinde geçişim özelliğinde değişim olmamasına rağmen, hacim kayıpları gözlenmiştir.<sup>16</sup> Benzer olarak Minami ve arkadaşları şizofrenide her iki yarım kürede, tüm ak madde bölgelerinde belirgin anizotropi azalması saptamışlardır. On iki hastanın onunda sol frontal ak maddede artmış anizotropi, antipsikotiklerin doz artışı ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçları değerlendiren yazarlar şizofrenide patolojik temelin merkezi sinir sistemi miyelindenmesinde tüm ak maddeyi etkileyen bir bozukluk olduğunu ve antipsikotiklerin şizofrenide sol frontal ak madde üzerine etkide bulunduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>7</sup>

Agartz ve arkadaşları ise, splenium ve komşulu-

ğundaki oksipital ak maddede anizotropi azalması saptanmıştır. Bu bulguya hacim kaybı eşlik etmemiştir. Aynı çalışmada şizofrenik hastaların gri ve ak maddelerinde yaygın geçirgenlik artışı saptanmıştır. Yazarlar bu durumu kronik şizofrenide global ve bölgesel ak madde değişiklikleri olduğu lehinde yorumlamıştır.<sup>10</sup>

Ardekani ve arkadaşları, şizofreni (n=7) ve şizoafektif bozukluk (n=7) tanılı hastalarda korpus kallosum, sol süperor temporal girus, parahipokampal girus, orta temporal girus, inferior parietal girus, medial oksipital lob ve genu çevresinde derin frontal ak maddede yaygın anizotropi azalması saptamıştır.<sup>11</sup>

Daha yakın tarihli bir çalışmada ise, şizofreni hastalarında genel olarak ak madde anizotropisinde azalma saptanırken özellikle işitsel varsanırları olan hastalarda arkuat lif ve anterior korpus kallozum anizotropisi göreceli olarak artmış bulunmuştur.<sup>14</sup>

Bir çalışmada ise, şizofreni hastalarında ak maddede değişiklik saptanmamıştır. Yazarlar bu sonucu örneklemin sınırlılığı ve artefaktları engellemek için görüntüler üzerinde düzeltme yapılmasına bağlamışlardır.<sup>12</sup>

## **SONUÇ**

Şizofrenide ak madde bütünlüğündeki değişimler özellikle hastalık hakkında nöral bağlantı bozukluğunu öne süren modeller için önemlidir. Şizofreni, nörogelişimsel varsayım göre gelişimsel kaynaklı, heterojen bir hastalıktır ve özgün belirtilerin birbiriyle uyumlu olarak çalışan belli beyin bölgelerinin (devrelerin) işlev bozukluğuna bağlı olması olasıdır. Bu varsayımda prefrontal kortekse (PFK) giden dopaminerjik yolların erken gelişimsel hasarı hem PFK, hem de limbik dizge işlevini etkileyerek pozitif ve negatif belirtiler ile bilişsel bozukluklara yol açmaktadır.<sup>29</sup> Bu devrelerden ilki anterior singulat/limbik devredir. Hipokampus ve ilişkili olduğu neokortikal ve subkortikal alanları içerir. Psikotik bulgulardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Diğer devre ise dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK); inferior parietal korteks ve ilişkili subkortikal bölgeleri içerir, negatif ya da 'defisit' belirtilerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu devrelerin birindeki bozukluk diğerinden bağımsız olarak ortaya çıkabilir. Buna alternatif

**Tablo 1.** Şizofreni hastalarında DTG çalışmalarının özellikleri

Çalışma	N <sup>1</sup>	C <sup>2</sup>	Tanı	İlaç	Hast. Süresi	Ort. yaş	İlaç Dozu	Dışlama Öçütü	Erkek Hasta	Kadın Hasta	Erkek Kontrol	Kadın Kontrol	Ort. Yaş (C)
Foong ve ark. 2000	20	25	DSM-IV	+	13,75	37,65	367,5	+	15	5	16	9	33,84
Wolkin ve ark. 2003	10	0	DSM-IV	+	17	41	?	+	10	0	0	0	0
Lim ve ark. 1999	10	10	DSM-IV	+	?	47,7	?	+	10	0	10	0	41,9
Wang ve ark. 2003	29	20	ICD-10	+	?	28,45	319,38	+	29	0	20	0	26
Pütz ve Auer 2000	5	4	?	?	?	35	?	?	?	?	?	?	34
Steel ve ark. 2001	10	10	DSM-IV	+	15	34	?	+	5	5	4	6	35
Hoptman ve ark. 2002	14	0	DSM-IV	+	17,2	40,5	?	?	14	0	0	0	0
Kubicki ve ark. 2002	15	18	DSM-IV	+	?	43	632	+	15	0	18	0	43
Kubicki ve ark. 2003	16	18	DSM-IV	+	22	43	464	+	16	0	18	0	43
Minami ve ark. 2003	12	11	DSM-IV	+	3,33	30,8	191,4	+	5	7	7	4	29
Kumra ve ark. 2004	12	9	DSM-IV	+	3,4	16,5	?	+	9	3	6	3	15,5
Foong ve ark. 2002	14	19	DSM-IV	+	13,4	38,6	?	+	11	3	12	7	34,6
Ardekani ve ark. 2003	14	14	DSM-IV	+	?	30,8	?	+	11	3	11	3	33,5
Burns ve ark. 2003	30	30	DSM-IV	+	?	36,4	?	?	15	15	15	15	35,7
Okugawa ve ark. 2004	25	21	DSM-IV	+	6,3	29,8	194,2	+	12	13	11	10	29,4
Begré ve ark. 2003	7	7	DSM-IV	+	0,48	22,6	?	+	6	1	6	1	22,8
Agartz ve ark. 2001	20	24	DSM-IV	+	14	38,4	?	+	11	9	15	9	42,2
Sun ve ark. 2003	30	19	ICD-10	+	4,1	27,4	372,4	+	18	12	12	7	25,7
Kalus ve ark. 2004	15	15	ICD-10	+	3,17	32,27	?	+	9	6	9	6	30,27
Wang ve ark. 2004	21	20	ICD-10	+	?	29,24	?	+	21	0	20	0	26
Hubl ve ark. 2004	26	13	ICD-10	+	8,6*	32,1*	?	+	16	10	8	5	32

1: hasta, 2: kontrol, \*: yaklaşık

olarak klasik dil devresi de (Broca ve Wernicke alanları ve ilişkili oldukları yapılar) varsanı, sanrı ve düşünce bozukluğunda rol oynayabilir. Ak madde yolları beyin bölgeleri arasında iletişimin temelidir, dolayısıyla ak madde çalışmaları nöronal devrelerin bütünlüğü hakkında bilgi verebilir.<sup>29-31</sup>

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve işlevsel MRG çalışmaları ile şizofrenideki işlem belleği ve dikkat değişikliklerinin özellikle DLPFK olmak üzere PFK aktivitesinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PET çalışmaları şizofrenide yönetici işlevler, bellek ve istemli dikkat testleri sırasında frontal bölgeler, talamus ve beyincikte kan akımı değişiklikleri göstermiştir.<sup>30</sup> Hakak ve arkadaşlarının postmortem çalışmasında da DLPFK'te miyelin oluşumunda görev alan beş genin ekspresyonu azalmış olarak bulunmuştur. Bu bulgu şizofrenide oligodendrosit işlevlerinin bozulduğu lehine yorumlanmıştır.<sup>32</sup> İmmünokimyasal çalışmalarda DLPFK'te akson terminal yoğunluğu ve PFK'te piramidal hücrelerde dendritik dikenlerin yoğunluğu azalmış olarak bulunmuştur. Bu çalışmalara benzer şekilde iki DTG çalışması şizofreni hastalarında frontal ak madde değişiklikleri saptamıştır.<sup>15,19</sup>

Sosyal biliş bozukluklarının PFK anomalilerine bağlı olduğu bilinmektedir.<sup>30</sup> Hoptman ve arkadaşları, frontal ak maddedeki anizotropi azalmasını dürtüsellik ve saldırganlık ile ilişkili bulmuştur.<sup>13</sup>

Ancak iki çalışmada DTG ile şizofreni hastalarının prefrontal ak maddelerinde değişiklik gösterilememiştir.<sup>12,18</sup> DTG ile görüntüleme görüntü kalitesi akım kuvvetine de bağlı olduğundan,<sup>4</sup> Steel ve arkadaşlarının çalışmasında geçişim farklılığı saptanamaması zayıf akım kullanımına bağlı olabilir.<sup>18</sup>

Negatif belirtilerle giden şizofreni hastalarının diğerlerine göre daha çok frontal aktivite baskılanması gösterdiği düşünülmektedir. Wolkin ve arkadaşlarının çalışması bu önermeyi doğrulamıştır.<sup>19</sup> Genel olarak bu çalışmalarda ak maddede anizotropi azalması frontal bağlantı bozukluğu ile sonuçlanabilecek akson yıkımı lehine yorumlanmıştır.

Asimetri varsayımına göre, şizofrenide serebral asimetri ve kalıtımındaki problemler şizofrenide dil ve düşünce bozukluklarının temelini oluşturabilir. Çoğu görüntüleme çalışmasında da şizofrenide normal serebral asimetrinin kaybolduğu ya da tersine döndüğü gözlenmiştir. MRG çalışmaları şizofrenide özellikle temporal korteks olmak üzere

kortikal gri maddenin azaldığını göstermiştir.<sup>29</sup> Bu bulguların gelişim anormalliklerini desteklediği düşünülmektedir. Asimetri kaybının en sık gözleendiği bölgeler, sol superior temporal girus (STG), sol planum temporale ve sol silviyan fisürdür.<sup>31,33</sup> STG konuşmanın algılanması, dominant hemisferdeki parahipokampal girus ise fonolojik temsil bakımından önemlidir.<sup>33</sup> Asimetri hipotezini üç DTG çalışması desteklemektedir.<sup>22,23,26</sup> Ardekani ve arkadaşlarının çalışmasında da asimetric olarak etkilenen tek bölgenin STG olduğu bildirilmiştir ve bu bulgu şizofrenide asimetri varsayımı ile bağlantılı olabilir.<sup>11</sup> Hubl ve arkadaşlarının çalışması da hem dil devresinin psikotik bulgulardaki rolü, hem de asimetri varsayımını vurgulaması açısından dikkat çekicidir. Günümüzde işitsel varsanıların iç gözlem eksikliği yüzünden dışarıdan geliyormuş gibi algılanan iç konuşmalardan kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>34</sup> Bu çalışmada işitsel varsanıları olan hastaların sol arkuat lifinde görelî anizotropi artışının saptanması ve anizotropi değişikliklerinin daha çok sol beyin yarım küresinde gözlenmesi, her iki önermeyi de destekleyebilir. Ancak aynı çalışmada unsinat lifte asimetri gözlenmemiştir.<sup>14</sup> Highley ve arkadaşlarının çalışması ise bu çalışmaların bulguları ile çelişmektedir. Bu çalışmada postmortem şizofreni hastalarında stereolojik olarak değerlendirilen unsinat lifin sağda daha büyük olduğu ve hastalarda asimetri kaybının gözlenmediği bildirilmiştir.<sup>35</sup> Ayrıca bir DTG çalışması ise, singulat lifte asimetri saptayamamıştır.<sup>24</sup> Gözlemler arası bu farkın nedeni kesit düzleminin farklılığı olabilir ve bu çalışmalarda aynı yapıların gözlenip gözlenmediği tartışmalıdır.

Şizofrenide görüntüleme çalışmaları limbik yapılar da (amigdala, hipokampus, parahipokampus) hacim azalması göstermiştir.<sup>29</sup> Şizofrenide gözlenen olfaktör işlev bozukluğunun da olasılıkla limbik dizge bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Hipokampus; emosyon, biliş, bellek ve irkilme tepkisinin sınırlanmasında rol oynamaktadır. Görüntüleme çalışmalarında şizofreni hastalarında hipokampus çift taraflı olarak küçülmüş bulunmuştur. Bu küçülmenin en azından kısmen sinaptik bağlantıların ve nöronlar arası boşluğun azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında hipokampus ve parahipokampal girus aktiviteleri psikotik belirti şiddeti ile orantılı bulunmuştur. Ayrıca hipokampusun rol aldığı bellek işlevlerinin şizofrenide bozuk olduğu bilinmektedir. EEG'de alfa dalgalarının da normalde bellek

işlevleri ile bağlantılı olduğu öne sürülmüştür. Bégré ve arkadaşlarının çalışması bu iki önermeyi doğrulamaktadır.<sup>27</sup> Bu çalışmada hastalık süresinin kısa olması daha belirgin anizotropi değişikliğinin saptanmasını engellemiş olabilir. Kalus ve arkadaşlarının çalışması şizofrenide hipokampal simetri bozukluğu olmadığını göstermiştir.<sup>28</sup> Ancak bu bulguların başka çalışmalarla da gösterilmesi gereklidir.

Anterior singulat korteks limbik dizge, PFK ve temporal korteks ile karşılıklı bağlantılara sahiptir. Dolayısıyla bu bölgede ak madde bütünlüğünün bozulması, şizofrenideki istemli ve sürekli dikkat azalması ve silik yönetici işlev bozukluğu belirtilerini açıklayabilir. Üç DTG çalışması şizofrenide bu bölgede bozukluk olduğu önermesini doğrulamıştır.<sup>24-26</sup>

Korpus kallozumun gövdesi somatosensoryel ve posterior parietal bölgeleri birbirine bağlamaktadır. Splenium ise, oksipital ve temporal bölgeleri birbirine bağlamaktadır.

Şizofrenide görsel işlemin erken basamakları bozuktur. Bu durum splenium ve oksipital ak maddede anizotropi azalması ile bağlantılı olabilir. Foong ve arkadaşlarının çalışması splenium da anizotropi değişimini doğrulamıştır.<sup>20</sup> Ancak aynı grup daha sonraki bir çalışmasında belirgin anizotropi değişikliği saptanmıştır.<sup>12</sup>

Agartz ve arkadaşlarının çalışmasında en belirgin anizotropi azalması splenium ve komşuluğundaki oksipital ak maddede, özellikle sağ hemisferde saptanmıştır.<sup>10</sup> Steel ve arkadaşlarının çalışmasında ise şizofreni hastalarında oksipital lob anizotropisinde kadın ve erkek hastalar arasında fark saptanmıştır.<sup>18</sup> Dolayısıyla splenium ve oksipital loblardan geçen ve temporal lobun dorsal-inferior kısımlarından ve oksipital lobun görme alanlarından kaynaklanan ak madde yolakları şizofrenide bozuk olabilir. Bu bulguların ileri çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

Orta serebellar pedikül içeriği, temporal lob istisel korteksten serebellum vermiş ve paraflokkulusuna giden liflerden oluşur. Dolayısıyla iki çalışmada bu yapı incelenmiş ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.<sup>8,21</sup> Bu sonuçların ileri çalışmalarla araştırılması gereklidir.

Şizofrenide fonksiyonel MRG çalışmaları, bireysel beyin bölgelerinde yerel işlev bozukluklarından

çok, işlevsel devrelerde bozulma göstermektedir. Bu bozuklukların tedavi ve hastalık süresine bağlı olmadığı düşünülmektedir.<sup>30</sup> Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmalarda subkortikal ak maddede anormal hücre yoğunluğu gözlenmiştir. Bu bulgunun, şizofrenide gelişimsel hipotezle uyumlu olarak nöron göçü sırasında bozukluğa bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca nöron göçü için önemli olan 'reelin' geninin ekspresyonu prefrontal korteks, temporal lob, hipokampus, kaudat nükleus ve beyincikte şizofreni hastalarında normalin yarısı kadar bulunmuştur.<sup>31</sup> Hastaların beyinlerinde glial reaksiyon görülmediğinden bu nöropatolojik değişikliklerin prenatal dönemden kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>30</sup>

DTG çalışmaları da bu çalışmalarla uyumlu olarak prefrontal korteks, frontotemporal ve parietotemporal bağlantılarda yaygın olarak anizotropi azalması göstermiştir. Bu bozuklukların hastalık süresi ile ilişkisi saptanamamıştır. DTG bulguları şizofrenide miyelinlenme bozuklukları olması ile açıklanabilir. Diğer demiyelinizan hastalıklarda da (Metakromatik Lökodistrofi, Multipl Skleroz) psikotik belirtiler ve bilişsel bozukluklar görülebilmesi bu önermeyi desteklemektedir.<sup>30</sup> Bu önermeyle uyumlu olarak anizotropi değişimini açıklayabilecek etkenler gri maddedeki değişiklikler, aksonların bir araya yığılması, membranların suya görece geçirgenliği, aksonların içyapısı, dokunun su içeriği, miyelinlenme düzeyi olarak sayılabilirken, DTG çalışmalarında en çok vurgulanan miyelinlenmedir. Bu çalışmalar antipsikotik ilaçların frontal bölgelerin yanı sıra temporal-serebellar bağlantıları da etkileyebileceğini göstermektedir.<sup>7,8</sup> Bu konuda ileri çalışmalar gereklidir.

Şimdiye kadar şizofreni hastalarında DTG kullanılarak yapılan çalışmalar hem değerlendirme, hem de yöntem açısından farklılıklar göstermektedir.

Tanı ölçütleri, başlangıç yaşı, antipsikotik kullanımı, örneklem boyutu, kontrol kullanımı ve kontrol grubu için ölçütler/dışlama ölçütleri çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Ayrıca bazı çalışmalar sadece erkek hastalarla yapılmıştır. Sayılan farklılıklar bu çalışmaların bulgularının gücünü sınırlayabilir. Teknik veriler gözden geçirildiğinde çoğu DTG çalışmasında ekoplanar görüntüleme yönteminin kullanıldığı görülmektedir. Bu yöntem hem hasta hareketi ile, hem de manyetik alan açısından farklı bölgelerde artefakt oluşumu-

na neden olabilmektedir. Manyetik alan farklılığı açısından görüntü kalitesi görüntülemenin kalp atımı ile eşzamanlı olarak yapılması ile engellenebilmektedir. Buna rağmen sadece üç çalışma bu yöntemin kullanımı hakkında bilgi vermiştir. Ayrıca DTG ile görüntüleme alt frontal bölgelerde artefakt oluşumuna yatkınlık olduğu bildirilmektedir. Şizofrenide DTG çalışmalarının çoğunun bu

bölgelerde yapılmış olması dikkat çekicidir.<sup>5</sup>

Şizofrenide DTG ile daha nesnel dışlama ölçütleri, daha çok sayıda hasta ve her iki cinsiyetten uzunlamasına örneklerle yapılmış çalışmalar gerekmektedir. Bu sınırlılıklara rağmen DTG'nin canlılar üzerinde ak madde değişikliklerinin görüntülenmesi için güçlü bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Horsfield MA, Jones DK. Applications of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases-a review. *NMR Biomed* 2002; 15:570-577.
2. Taber KH, Pierpaoli C, Rose SE, Rugg-Gunn FJ, Chalk JB, Jones DK ve ark. The future for diffusion tensor imaging in neuropsychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14:1-5.
3. Taber KH, Hurley RA. The role for diffusion tensor imaging in neuropsychiatry. *Curr Opin Psychiatry* 2003; 16:341-347.
4. Barkovich AJ. *Pediatric Neuroimaging*. Üçüncü baskı, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000.
5. Lim KO, Helpert JA. Neuropsychiatric applications of DTI - a review. *NMR Biomed* 2002; 15:587-593.
6. Taylor WD, Hsu E, Ranga Rama Krishnan K, MacFall JR. Diffusion tensor imaging: background, potential, and utility in psychiatric research. *Biol Psychiatry* 2004; 55:201-207.
7. Minami T, Nobuhara K, Okugawa G, Takase K, Yoshida T, Sawada S ve ark. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of disruption of regional white matter in schizophrenia. *Neuropsychobiol* 2003; 47:141-145.
8. Okugawa G, Nobuhara K, Minami T, Tamagaki C, Takase K, Sugimoto T ve ark. Subtle disruption of the middle cerebellar peduncles in patients with schizophrenia. *Neuropsychobiol* 2004; 50:119-123.
9. Kaplan HI, Sadock BJ. *Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment*. İkinci baskı, Baltimore, Williams and Wilkins, 1996.
10. Agartz I, Andersson JLR, Skare S. Abnormal brain white matter in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *NeuroReport* 2001; 12:2251-2254.
11. Ardekani BA, Nierenberg J, Hoptman MJ, Javitt DC, Lim KO. MRI study of white matter diffusion anisotropy in schizophrenia. *NeuroReport* 2003; 14:2025-2029.
12. Foong J, Symms MR, Barker GJ, Maier M, Miller DH, Ron MA. Investigating regional white matter in schizophrenia using diffusion tensor imaging. *NeuroReport* 2002; 13:333-336.
13. Hoptman MJ, Volavka J, Johnson G, Weiss E, Bilder RM, Lim KO. Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 2002; 52:9-14.
14. Hubl D, Koenig T, Strik W, Federspiel A, Kreis R, Boesch C ve ark. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:658-668.
15. Kumra S, Ashtari M, McMeniman M, Vogel J, Augustin R, Becker DE ve ark. Reduced frontal white matter integrity in early-onset schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 2004; 55:1138-1145.
16. Lim KO, Hedehus M, Moseley M, de Crespigny A, Sullivan E, Pfefferbaum A. Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:367-374.
17. Pütz B, Auer DP. Assessment of brain connectivity in schizophrenics and healthy subjects with diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 2000; 11(Suppl.2):205.
18. Steel RM, Bastin ME, McConnell S, Marshall I, Cunningham-Owens DG, Lawrie SM ve ark. Diffusion tensor imaging (DTI) and proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H MRS) in schizophrenic subjects and normal controls. *Psychiat Res* 2001; 106:161-170.
19. Wolkstein A, Choi SJ, Szilagyi S, Sanfilippo M, Rotrosen JP, Lim KO. Inferior frontal white matter anisotropy and negative symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 2003; 160:572-574.
20. Foong J, Maier M, Clark CA, Barker GJ, Miller DH, Ron MA. Neuropathological abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:242-244.
21. Wang F, Sun Z, Du X, Wang X, Cong Z, Zhang H ve ark. A diffusion tensor imaging study of middle and superior cerebellar peduncle in male patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 2003; 348:135-138.



22. Burns J, Job D, Bastin ME, Whalley H, Macgillivray T, Johnstone EC ve ark. Structural disconnectivity in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 2003; 182:439-443.
23. Kubicki M, Westin C-F, Maier SE, Frumin M, Nestor PG, Salisbury DF ve ark. Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 2002; 159:813-820.
24. Kubicki M, Westin C-F, Nestor PG, Wible CG, Frumin M, Maier SE ve ark. Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2003; 54:1171-1180.
25. Sun Z, Wang F, Cui L, Breeze J, Du X, Wang X ve ark. Abnormal anterior cingulum in patients with schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *NeuroReport* 2003; 14:1833-1836.
26. Wang F, Sun Z, Cui L, Du X, Wang X, Zhang H ve ark. Anterior cingulum abnormalities in male patients with schizophrenia determined through diffusion tensor imaging. *Am J Psychiatry* 2004; 161:573-575.
27. Bégré S, Federspiel A, Kiefer C, Schroth G, Dierks T, Strik WK. Reduced hippocampal anisotropy related to anteriorization of alpha EEG in schizophrenia. *NeuroReport* 2003; 14:739-742.
28. Kalus P, Buri C, Slotboom J, Gralla J, Remonda L, Dierks T ve ark. Volumetry and diffusion tensor imaging of hippocampal subregions in schizophrenia. *NeuroReport* 2004; 15:867-871.
29. Buchanan RW, Carpenter WT. Schizophrenia: introduction and overview. BJ Sadock, VA Sadock (eds): *Comprehensive Textbook of Psychiatry'de*. Yedinci baskı, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000, s.1100-1102.
30. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004; 363:2063-2072.
31. Pesold C, Roberts RC, Kirkpatrick B. Neuroscience of schizophrenia. J Panksepp (ed): *Textbook of Biological Psychiatry'de*. New Jersey, Wiley-Liss, 2004, s.267-293.
32. Hakak Y, Walker JR, Li C, Wong WH, Davis KL, Buxbaum JD ve ark. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:4746-4751.
33. Crow TJ: Cerebral asymmetry and the lateralization of language: core deficits in schizophrenia as pointers to the gene. *Curr Opin Psychiatry* 2004; 17:97-106.
34. Harvey PD, Sharma T. *Understanding and Treating Cognition in Schizophrenia: A Clinician's Handbook*. Birinci Baskı, London, Martin Dunitz, 2002.
35. Highley JR, Walker MA, Esiri MM, Crow TJ, Harrison PJ. Asymmetry of the uncinate fasciculus: a post-mortem study of normal subjects and patients with schizophrenia. *Cereb Cortex* 2002; 12:1218-1224.