

Şizofreni Etyolojisinde Nörogelişimsel Hipotez

Dr. Aytül GÜRSU HARİRİ¹, Dr. Gülcan UZUNER ÖZER¹, Dr. M.Emin CEYLAN²,
Dr. Nihal CEYLAN¹, Dr. Beril YAZAN¹, Dr. A. Osman ÖNAL¹

ÖZET

ŞİZOFRENİ ETYOLOJİSİNDE NÖROGELİŞİMSEL HİPOTEZ

Yakın zamana kadar şizofreni etyopatogenezinde çeşitli kavramlardan söz edilmiş, ancak genç erişkin dönemde ortaya çıkan serebral patolojiler üzerinde durulmaya başlandıktan sonra, şizofreni nörobiyolojisine daha fazla eğilme gereği doğmuştur. Son zamanlarda şizofreninin bir nörogelişimsel hastalık olduğu düşüncesi daha kabul edilir olmuştur. Bu görüşe göre, henüz klinik semptomatoloji kendini göstermeden çok önceleri, hatta beyin gelişimi esnasındaki primer serebral hasar ya da başka bir patolojik süreç (nörogenezizde aksama, hatalı nöronal migrasyon, hücrel ve bölgesel farklılaşmadaki yetersizlik, sinaptik eliminasyonda bozukluk, hormonal vb. nedenlerle sinaptik stabilizasyonda aksama gibi) şizofreni gelişimini başlatmaktadır. Bu yazıda öncelikle normal beyin gelişimi anlatılarak, bazı anomalilerin şizofreni ile bağlantıları ve serebral hatalı gelişim üzerine yapılan çalışmalar tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, Nörogelişim, Nörogelişimsel bozukluklar, Nöropatoloji
Bull.Clin.Psychopharmacol. 9:2 (99-103), 1999

SUMMARY

SCHIZOPHRENIA: NEURODEVELOPMENTAL HYPOTHESIS

Until recently many concepts about schizophrenia ethiopathogenesis have been talked about. But the importance of the cerebral pathologies appearing during the adolescence period, was understood the need for examining the schizophrenia has come to date. Recently schizophrenia is accepted as a neurodevelopmental disease. According to this idea, a long time before the clinical symptomatology appears, a primer cerebral damage or another pathologic period (like the deficiency in the neurogenesis, deficient neuronal migration, the inadequation in the cellular or regional differentiation, the deficiency in the synaptic stabilization caused by hormones or other reasons) initiates the schizophrenia.

In this article, first of all we will explain the normal cerebral development and we will point out the relationship between some anomalies and schizophrenia and the studies on the cerebral development will be discussed.

Key Words: schizophrenia, neurodevelopmental disorders, neuropathology
Bull.Clin.Psychopharmacol. 9:2 (99-103), 1999

A slında nörogelişim hipotezi, yeni bir kavram değildir. 20. yüzyılın başlarından itibaren, başta Kraepelin olmak üzere bir çok araştırmacı Şizofreninin serebral bir defekt ya da hasardan dolayı ortaya çıkabileceğini düşündürten bazı bulguları tartışmışlardır. Yine de, yaklaşık son dekada kadar Kraepelin'in tanımladığı demantia precox kavramı çerçevesinde kalmış ve bu nedenle genç erişkin dönemde klinik semptomatoloji başlayıncaya kadar bir çok olguda ya beyin gelişiminin normal olduğu ya da sonradan gelişen metabolik, infeksiyöz veya degeneratif hastalıklar nedeniyle hasara uğrayan

beynin bozuk işlevleri sonucu şizofreni ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. Viroimmünolojik hipotez de bu görüşten yola çıkarak ortaya atılmıştır. Fakat tüm bu çalışmalar Şizofreni'nin patofizyolojisini açıklamakta yetersiz kalmıştır (1-6). Genç erişkin dönemde geçirilen bir hastalığın nasıl bir serebral değişikliğe neden olarak şizofreni kliniğini oluşturduğunu açıklayacak hiçbir somut bilginin elde edilememesinin yanı sıra, bir takım hatalı gelişim durumları ile şizofreni kliniği arasında bağlantıların olduğunu gösterebilen nörobiyolojik modellerin bulunması Şizofreni'nin nörogelişimsel bir hastalık

1 Psikiyatri Uzmanı, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 4. Psikiyatri Birimi; 2 Psikiyatri Doçenti, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 4. Birim Klinik Şefi.

Yazışma Adresi/Address reprint requests to: Dr. Aytül GÜRSU HARİRİ, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 4. Psikiyatri Birimi
Bakırköy-İstanbul-TURKEY. Tel: +(90)212 513 6565

olabileceği görüşünü desteklemiştir. Nörogelişimsel hipotezi anlayabilmek için öncelikle normal beynin gelişimini bilmek gerekmektedir.

NORMAL BEYİN GELİŞİMİ: İnsan beyni, oldukça karmaşık ve nispeten sistemli bir şekilde bir çok ardışık değişikliklerin bir sonucu olarak ektodermden gelişir. Gelişimin büyük bölümü embriyolojik ve fetal dönemlerde gerçekleşmesine rağmen, bazı önemli değişiklikler doğumdan sonra da yaşam süresince farklı dönemlerde, farklı derecelerde devam eder. Beyin gelişimi erken dönemlerde genetik, geç dönemlerde daha çok çevresel şartlardan etkilenir.

Beyin gelişimi 4 büyük dönemden meydana gelir:

1) Nörolasyon: Primitif nöral tüp formasyonu

Konsepsiyonu takiben 3. haftanın sonuna doğru oluşan nöral tüp, longitudinal aks boyunca farklılaşarak 4. haftada üst uçta serebrum, serebellum ve beyin kökü şeklinde 3 çıkıntı haline gelişir. Nörolasyon denilen bu dönemin Şizofreni gelişimi ile ilişkisi yoktur.

2) Nörogenesis: Sellüler proliferasyon

Nöronal ve glial hücre prekürsörleri, vezikül lümeni yanında kümeleşerek ventrikül duvarlarını oluşturmak üzere prolifer olurlar. Buradan bir grup prekürsör hücre ayrılarak supraventriküler bölgeyi oluşturur. Bu dönem için, konuyla ilgili olarak ilk ortaya atılan "Radial ünite hipotezi"dir. Buna göre, ventrikül çevresinde prolifer olan prekürsör hücreler radial konumda yerleşirler, bunlardan oluşan genç nöronlar göç ederek ontogenik sütunu oluştururlar ve sütunlar hücre yapılarına göre farklılaşarak fenotipik özelliklerini kazanırlar. Korteksin yüzey alanı bu ünitelerin sayısı, kalınlığı ise doğrudan ontogenik sütun boyu ile ilişkilidir. Bu hipoteze göre, sütunların oluşumu sırasındaki hücre proliferasyonunun zamanı önemlidir. 45. günden önce gelişen bir anormali, proliferasyonu ve ünite sayısını etkileyeceğinden kortikal yüzey alanı oldukça küçük ve girussuz beyin gelişimine (mikrosefali=mental retardasyon), 45. günden sonra gelişen bir anormali ontogenik sütun oluşumu için gerekli hücre bölünmesinin yetersizliğine ve dolayısıyla ince ve heterotipik nöronlu bir korteks gelişimine neden olacaktır. Son olarak gelişen matür nöronlar, gerek fenotip gerekse kortikal yerleşim açısından anormal gestasyonal olaylara ve zamanlamaya bağlı olduklarından spesifik yerleşim etkilenebilir ve bu yerleşim bozukluğu Şizofreni'nin nöropatolojik semptomatolojisinden sorumlu olabilir (1,6).

3) Sellüler migrasyon: Hücre göçü

Periventriküler bölgedeki nöronların bölünmesi durup, geçici olarak radial glial life bağlanarak son

amaç bölgesi olan nörokortekse doğru göç etmeleri ve yan yana dizilerek birbirleriyle ilişki kurmaları dönemidir (1). Burada önemli olan nöronal migrasyonun genetik ve çevresel etkilere karşı çok hassas olmasıdır. Hatallı migrasyona örnek teşkil eden durumlardan ektopik nöronları, hücrenin yapısal (şitoarşitektural) anomalilerini ve hiposellüler bölgeleri sayabiliriz. Mental retardasyon, disleksi, otizm, fetal alkol sendromu gibi bozuklukların hatallı migrasyon sonucu geliştikleri anlaşıldığından beri, şizofrenide görülen nöropatolojik bulguları da bir migrasyon hatası ile açıklama yoluna gidilmiştir. Nöronal göç hatalarının nedenleri çeşitlidir: Genetik mutasyonlar, ısı etkisi, toksinler, alkol vb. maddeler, virüsler ve radyasyon gibi (1,4,5,6).

4) Fonksiyonel integrasyon: İşlevsel farklılaşma

Hücresel ve bölgesel olarak hem anatomik hem de işlevsel farklılaşma dönemi en son ve en uzun dönemdir. Doğum sonrası yaşamın ikinci dekadına kadar devam eden bu dönemde, intrasellüler moleküler değişimler ve nöronlar arası iletişimin gelişmesi tamamlanır (1).

Bu farklılaşma sırasında afferent ve efferent liflerin konumu ve sinaptik ağ belirlenir. Aynı zamanda, her iki hemisferin işlevsel farklılığı da belirginleşir. Sinaptik ağ oluşumu hızlı seyredir ve gebeliğin son trimestrinde oldukça fazla sayıda sinaptik ağ oluşmuştur. Postnatal 1-2. yıllara kadar sinaps sayısı 10 kat artarak pik yapar, ardından aksonal yapılarla gerileme, hücre ölümü ve fazla sinaps bağlantılarında eliminasyon (sinaptik budanma) başlar ve bu işlem puberteye hatta genç erişkinlik dönemine kadar devam eder (1,6). Hücre ölümü, aksonal retraksiyon ve sinaptik eliminasyonun, fonksiyonel açıdan önemli bağlantıların spesifik ve selektif stabilizasyonunu sağlamak amacıyla gerçekleştiği ve kalan bağlantıların yaşam içindeki deneyimlerle kuvvetlendiği kabul edilmektedir. Bundan yola çıkarak, Şizofreni'nin bir farklılaşma dönemi, özellikle de sinaptik budanma safhası ile ilişkili bir hastalık olabileceği ileri sürülmüştür. Feinberg 1982'de Şizofreni'nin fenomenolojik karakteristikleri üzerinde durarak hastalığa sinaptik budanmadaki primer bir hasarın sebep olduğunu savunmuştur. Sinaptik iletişimdeki progresif değişiklikler ve beraberinde nöronal tomurcuklanma anomalileri hastalığın geç adolesan çağda başlamasının da nedenini açıklar görünmektedir (1,4,6,7).

Beyin normal gelişimini ve gelişim sırasındaki anormalliklerin Şizofreni ile ilişkisini inceledikten sonra, şizofreni hastalarında da bazı minor fiziksel anomaliler araştırılmaya başlanmıştır. 1919'da Krapelin, şizofren hastalarda damağın yüksek, kulak kepçelerinin aşağı seviyede yerleşimi olduğunu bildirmiştir. Şizofren hastalarda bildirilen diğer anomaliler arasında ekstremitelerde uzunluk ve açıla-

rında farklılık, değişik parmak izi örnekleri, kamburluk, perdeli parmaklar sayılabilir (8). Fakat, Şizofreni hastalarında minor fizik anomali gerçek sıklığı bilinmediği gibi, konuyla ilgili karşılaştırmalı, kontrollü ve geniş örneklemli çalışmalar yapılmamış; yapılan çalışmalarda da farklı farklı metotlar kullanılmıştır(1).

Premorbid Nörolojik Anomaliler: Her ne kadar, şizofreni kliniği genç erişkinlik döneminde kendini gösteriyorsa da, nöral fonksiyonun gizli kalmış anomalileri ile ilgili bazı siliik belirtilerin çocukluk döneminde de görülebileceği düşünülmüştür. Nitekim birkaç çalışmada premorbid nöropsikolojik test performans ve okul başarısı, daha sonradan Şizofreni kliniği gösterenlerde, normallere göre daha kötü bulunmuştur (9). Tersini iddia eden açıklamalar da olmasına rağmen (1), en azından şizofreni ebeveynine sahip çocuklarda motor fonksiyon bozuklukları (10), farklı dikkat bozuklukları (10-12) yürüyüş, postür, kas tonusu ve reflekslerde belirgin anomaliler (13), iki el kullanımındaki yetenek ve motor fonksiyonlarda belirgin şekilde farklılıklar (14) gibi bazı premorbid nörolojik anomaliler saptanmıştır. Fakat bu çocukların çoğunda sonradan hastalık gelişimi olasılığı kesin olmadığı gibi, bu bulgular zamanla yok olabilmektedir. Bu nedenle ayrıntılı ve geniş örneklemli çalışmalara gereksinim vardır.

Serebral Morfometrik Anomaliler : CAT ve MRI yöntemleri ile şizofreniye özgül olduğu ileri sürülen serebral anatomik farklılıklar gösterilmiştir. Bunlardan ventrikül, sulcus ve fissürlerde hafif genişleme asimetride azalma sayılabilir (1,2,4,5,6).

Asimetride azalma, sağ hemisferin büyük olmasından değil, sol hemisferin normal boyutlarına erişmemesinden dolayı olduğu gösterilmiştir (1,2,6,15). Bu durum 2. trimestr'de sol hemisfer gelişimindeki gecikme ile uyumlu lateralizasyon eğilimini akla getirmiştir ve sol hemisferin daha yavaş geliştiği, bu nedenle hasarlara daha hassas olduğu şeklinde açıklanmış; fakat, yine de morfometrik çalışmaların çoğu değişikliklerin bilateral olduklarını göstermiştir (1,2,5,6,15,16).

Anomalilerin Lateralizasyonu: Beyin normal işlevleri açısından, lateralizasyonun şizofrenli hastalarda anormal olacağı bazı deneylerle gösterilmiştir. Aynı el kullanımı, dikotik dinleme asimetrisi ve lateralize bilşel görevler normal kişilere göre şizofrenlerde daha az bütünlük içinde lateralize olmuştur. Eğer bu tür fonksiyonel asimetrisi, normal anatomik asimetrisinin gelişim mekanizmasıyla ilişkiliyse bulgular şizofreni için ileri sürülen anormal serebral gelişim ile de ilgili olabilir (1,2,5,6).

Postmortem Çalışmalar: Şizofrenlerde postmortem beyin metamorfik çalışmalarda elde edilen bilgiler, invivo çalışmalardaki sonuçlar ile uyumludur. Oysa hastalık bir kere ortaya çıktıktan sonra ilerleyen nöropatolojik değişikliklerle uyumlu değildir; yani ventriküller boyut ve kortikal volüm,

hastalığın seyri ile ilişkisizdir. Pakkenberg'e göre postmortem bulgular hastalığın ilk teşhisindeki beyin görüntüleme bulgularıyla uyumlu iken, hastanın ölümünden önceki klinik tablonun ağırlığı ile uyumlu bulunmamıştır (1,2,4,6,17).

Özetle, lateralizasyon konusundaki belirsizliklere rağmen, morfolojik çalışmalardan elde edilen bilgiler kendi içinde uyumlu olup, nörogelişimsel hipotezi destekler niteliktedir. Fakat, yine de kavramsal açıdan çürütülemez nitelikte olan deliller, hücre yapısı ile ilgili çalışmalardan elde edilmiştir.

Hücre Yapısı Anomalileri: Normal beyin gelişiminde sözü edilmiş olan korteksteki nöronların laminar dizilimleri, nöronların yönelimi ve internal ilişkileri gestasyonun 2. trimestri esnasında gerçekleşir. Hücreler arası ilişki modelinin yaşam süresince değişmediği, hücreler değişse ya da sekonder patolojik durumlar ortaya çıksa dahi bu durumun aynı kaldığı ileri sürülmektedir. Eğer bu tahmin doğruysa, doğrudan doğruya patolojik gelişimle ilişkili olan hücre yapısındaki ve yerleşimindeki anomalilerdir.

Bazı çalışmalarda özellikle migrasyon bozukluğunun en üst düzeye ulaşmış olduğu belirlenen hastalarda, klinikte de paranoid semptomların daha fazla gözlemlendiği bildirilmiştir (6,18,19). Fakat, migrasyon bozukluğu ile ilgili herhangi bir delil bulunmayan çalışmalar da vardır (1,20).

Laminer gelişim (tabakalaşma) ile ilgili çalışmalarda ise çarpık bulgular elde edilmiştir. Örneğin, Jakob ve Beckman'ın 1986'da yaptıkları bir çalışmada hasta olguların çoğunda laminar organizasyonu oluşturan hücrelerin yapı anomalileri gösterdikleri, özellikle superficial tabakalar olan 1 ve 2' de hücrel azalma, yine tabaka 2'de ve daha derin tabakalarda normal glomerüler yapılarıdaki nöronlarda inkomplet kümeleşme olduğu bildirilmiştir. Buna benzer bulgular diğer bazı postmortem çalışmalarda da uyumludur (1,4,6,21). Bu bulguların ışığı altında, gelişmiş bir beyinde sonradan ortaya çıkan bir patolojinin bu derece yapısal değişikliklere neden olmasının imkansız olacağı, bu nedenle olayın daha çok kortikal gelişim esnasında gerçekleşebileceği kabul edilmiştir.

Etyolojik Araştırmalar:

a) Obstetrik anomaliler: Şizofreni etyolojisinde obstetrik komplikasyonlarla ilgili bilgilerin çoğu Rosanoff'un çalışmalarına dayanmaktadır. Başlangıçta postmortem çalışmaların sonuçları henüz elde edilmemişken, şizofren hastaların beyinlerinde doğum komplikasyonları sonucu gelişen serebral travmaya bağlı pial hemorolojilerin ve pial avulsiyonların varolduğu ve bunların kan akım bozukluğu, yavaş ilerleyen atrofi ve mental fonksiyon bozukluğu yaptıkları iddia edilmekteydi. Rosanoff'a göre, doğum travayındaki travma, yaşam boyunca devam eden progresif serebral korteks iskemisine neden

olmaktadır (1).

Konuyla ilgili çalışmalarda, obstetrik komplikasyonlar ile şizofreni arasında istatistiksel ilişki olduğunu gösteren deliller elde edilmiştir; fakat negatif sonuçlar da vardır. Çünkü, doğum çalışmalarında ele alınan doğum komplikasyonlarının niteliği farklı farklıdır. Ortak bulgu, bu tür doğum komplikasyonlarının periventriküler hemorajiler ve gliosis ile sonuçlanan hipoksik-iskemik hasarlara neden olduğudur (1,4,6,22). Oysa, şizofreni ile ilgili son bulgular doğum öncesi son 3 aylık süre içinde meydana gelen hücre değişiklikleri ile ilgilidir ve bu durumda doğum travayı esnasında oluşan komplikasyonlar doğrudan şizofreniden sorumlu tutulamazlar; ancak varolan nöropatoloji düzeyini artırıcı etki gösterebilirler (22). Bununla ilgili bir çalışma yapan Goodman ise, obstetrik komplikasyonların şizofreni riskini en çok %1 artırdığını belirtmiştir (1).

b) *Prenatal viral hastalık*: İlk defa, Medrick 1988'de yaptığı bir çalışmada Helsinki 1957 influenza A2 epidemisi sırasında doğan kişiler üzerine yaptığı bir çalışmada, 2. trimesterde epidemiyeye maruz kalanlarda şizofreni sıklığının arttığını görmüş ve influenza virüsünün 2. trimesterde beyin gelişimini etkilediğini ve dolayısıyla şizofreni için risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Ardından yapılan benzer tarzda çalışmalar tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir (23,24).

c) *Diğer etyolojik faktörler*: Alkol de, şizofreni etyogenezinde tanımlanan migrasyon bozukluğu, azalmış kortikal volüm gibi bir takım fetal gelişim hatalarına sebep olmaktadır. Bununla beraber epidemiyolojik araştırmalar alkolün şizofreni gelişiminde risk faktörü olabileceğini desteklememiştir (1). Diğer bir risk faktörü olarak açık konusu incelenmiş, fakat 1. trimesterde açığın (malnütrisyon) önemli olduğu, bunun da şizofreni için sözü edilen gelişim hataları ile ilgili olamayacağı kabul edilmiştir (25).

Üçüncü bir etken olarak da genetik faktörler üzerinde durulmuş, "madem ki genomun yaklaşık %30'u beyinde tamamlanmakta ve birçok gen beyin gelişiminin farklı fazlarında görev almakta, öyleyse bir gen veya birkaç gendeki bir defekt şizofreni ile ilişkili olabilir" düşüncesinden yola çıkarak çalışmalar yapılmıştır. Fakat yapılan çalışmalarda, şizofreni ile doğrudan ilgili spesifik bir gen defekti henüz saptanamamıştır (1).

Beyin gelişiminin genetik kontrolünün, çevresel olaylarla bozulabileceği düşüncesiyle ateş, toksinler gibi bir takım çevresel şartların da risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (4). Tüm bu hipotezlerin gerçekliği zamanla test edilecektir.

GEÇİKMİŞ BAŞLANGICIN NEDENLERİ

Madem ki şizofreni doğum öncesi 2.ve 3. trimesterdeki bir takım değişikliklerden kaynaklanı-

yor, neden klinik belirtiler ancak doğum sonrası 2.dekatta kendini göstermeye başlıyor? Bu soruyu yanıtlamaya yönelik spekülasyonlar, hastalığın klinik olarak başlamasına neden olan ek bir patolojinin ortaya çıkması ya da tetikleyici psikostresör bir etkenin varlığı üzerinde yoğunlaşmıştır. Şizofrenide, erken beyin gelişimindeki defektle bozulmuş nöral sistemler, aslında zaten geç matüre olan nöral sistemlerdir. Bu nedenle, bunlara ait bir fonksiyonel bozukluk, postnatal matürasyonun tamamlandığı döneme dek görülmeyebilir. Diğer bir deyişle postnatal beyin gelişimi tamamlanıncaya dek (ki bu durum geç adölesan ve hatta erken erişkinlik dönemlerine kadar devam eder), hem hatalı fonksiyon belirtir vermez hem de diğer sistemler bu hatalı fonksiyonu kompanse ederler. Çünkü genç beyin daha fazla kompasyon kapasitesine sahiptir (Kennard prensibi). Oysa en erken oluşan beyin hasarları, erken dönemde belirti verir ve yaş ilerledikçe klinik ağırlığı azalır (1,2,5,6,7).

Nöropsikolojik testler ve fonksiyonel beyin görüntüleme tekniklerini kullanan çalışmalar göstermiştir ki, kortikal disfonksiyon şizofreninin karakteristik bulgusudur ve prefrontal-temporal fonksiyonel ilişki oldukça önemlidir. Prefrontal-temporal lob, en geç matüre olan beyin bölümlerinden olduğuna göre, bu alan ile ilgili fonksiyonel bozukluk belirtileri geç ortaya çıkacaktır. Psikiyatrik açıdan ele alındığında, prefrontal temporal bölge çevresel şartlar yetersiz olduğunda maksatlı davranışa rehberlik etmek için geçmiş deneyimlerin kullanımını kolaylaştıran bölgedir; yani, yeni çevresel şartlar ile geçmiş deneyimler arasında bağlantı kurarak yeni tepkilerin verilebilmesi ve uyumlu bir davranış modeli gösterilebilmesinde rehberlik yapar. Yeni bir stresör ile karşılaşan kişi, prefrontal temporal bölgenin işlevi sayesinde bu stresör ile başa çıkma yolunu bulacaktır. Bu nedenle bu bölgenin henüz gelişmekte olduğu erken çocukluk dönemlerinde, henüz bu fonksiyon işlev görmediğinden diğer bölgelerin kompensasyonu yardımıyla stresör faktörlerle başa çıkıldığından bu bölgedeki bozukluk matürasyon tamamlandıktan sonra ortaya çıkacaktır. Çünkü bu dönemde artık diğer matür bölgelerin kompensasyonu işlevi de son bulmuştur (1,2,4,5,6,9,15).

SONUÇ

Bu yazıda sözü edilen araştırma konuları özetlendiğinde, ortak sonuç erken erişkin dönemde ortaya çıkan şizofrenik semptomların, in utero serebral gelişim hatasından kaynaklandıklarıdır. İn vivo ve postmortem gözlemlerden elde edilen morfolojik anatomik bilgilerden çok, yapısal bulgular (migrasyon bozukluğu, sinaptik budanma bozukluğu, hücre yapısında değişiklikler ve gliosis yokluğu gibi) şizofrenide erken erişkin dönemdeki nöropsi-

kopatolojiyi açıklamakta daha etkin gibi görünmektedir. Çünkü bu bulgular gestasyonun 2. trimestrinde meydana gelen kortikal gelişim defekti için daha patognomoniktir ve eğer daha fazla benzer metodoloji kullanılarak ayrıntılı çalışmalar yapılırsa çıkan sonuçlardan ortak bir karara varılabilecektir.

Şimdi çözülmesi gereken en önemli sorunun, perinatal kortikal gelişim defektinin neden erken erişkinlik dönemine kadar gizli kaldığıdır ki, bu da beyin kompensasyon ve dekompanseasyon işlevi ve süreçlerini daha çok incelemek gerektiğini açıkça göstermektedir. Intrakortikal nöral iletim bozukluğu ile ilgili bulguların ayrıntılı değerlendirilmesi, özellikle prefrontal ve limbik korteksler ve onların bağlantılarındaki gelişim hatalarının gösterilmesi şizofreninin nörolojik gelişimsel bir hastalık olarak daha iyi anlaşılmasına, ayrıca gelecekte özellikle tetikle-yici faktör olarak kabul edilen çevresel stresörlerin önlenmesi ve daha potent tedavi girişimlerinin geliştirilebilmesi açısından hangi patolojiler üzerine daha fazla eğilim gerektiğinin belirlenmesine olanak tanıyacaktır.

KAYNAKLAR

- Weinberger, D. R. & Hirsch, S.R. Schizophrenia Part 2: Biological Aspects Chapter 16: Schizophrenia as a Neurodevelopmental Disorder Blackwell Science London. 1995, pp.293-323.
- Ceylan, M.E. Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri: Şizofreni İstanbul, Nobel, 1996
- Csernansky, J.G. & Grase, A.A. New Models of the Pathophysiology of Schizophrenia: Editors Introduction. Schizophrenia Bulletin, 1998;24 : 185-187
- Csernansky, J.G. & Bardgett, M.E. Limbic-Cortical Neuronal damage and pathophysiology of Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 1998;24 : 231-248
- İşık, E. Şizofreni. 3. Bölüm: Şizofreni Etiyolojisi. Ankara 1997 Genişletilmiş 2. Baskı. S: 6-47
- Weickert, C.S. & Weinberger, D.R. A caudate Molecule Approach to Defining Developmental Pathology in Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 1998;24 : 303-316
- Stevens, J.R. Abnormal reinnervation as a basis for schizophrenia: a hypothesis. Archives of General Psychiatry 1992;49: 238-243.
- Green, M.F. & Satz, P. & Gaier, D.J. & Ganzell, S. & Kharabi, F. Minor physical anomalies in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 1989;15:91-99.
- Alyward, E. & Walker, E. & Bittes, B. Intelligence in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 1984;10: 430-459.
- Fish, B. & Marcus, J. & Hans, S.L. & Auerbach, J.C. & Perdue, S. Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect. A review and replication analysis of pandys-maturation in the Jerusalem infant development study. Archives of General Psychiatry, 1992;49:221-235
- Erlemeyer-Kimling, L. High-risk research in schizophrenia: a summary of what has been learned. Journal of Psychiatric Research, 1987;21:401-411
- Asarnow, J.R. Children at risk for schizophrenia: converging Lines of evidence. Schizophrenia Bulletin, 1998;14: 613-631
- Fish, B. Neurobiological antecedents of schizophrenia in childhood. Archives of General Psychiatry, 1977;34:1297-1313
- Walker, E. & Lewine, R. J. Prediction of adult onset schizophrenia from childhood home movies of the patients. American Journal of Psychiatry, 1990;147: 1052-1056
- Crow, T.J. & Ball, J. & Bloom, S.R. & Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. A post-mortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. Archives of General Psychiatry, 1989;46:1145-1150.
- Roberts, G. W. Schizophrenia: a neuropathological perspective. British Journal of Psychiatry, 1991;158:8-17
- Pakkenberg, B. Post-mortem study of chronic schizophrenic brains. British Journal of Psychiatry, 1987;151:744-752.
- Courad, A.J. & Abebe, T. & Austin, R. & Forsythe, S. & Scheibel, A. B. Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. Archives of General Psychiatry, 1991; 48: 413-417
- Altshuler, L. L. & Conrad, A. & Kovelman, J. A. & ve Scheibel, A. Hippocampal pyramidal cell orientation in schizophrenia. A controlled neurohistologic study of the Yakovlev collection. Archives of General Psychiatry, 1987;44: 1094-1098
- Christison, G.W. & Casanova, M. F. & Weinberger, D. R. & Rawlings, R. & Kleinman, J.E. A quantitative investigation of hippocampal pyramidal cell size, shape, and variability of orientation in schizophrenia. Archives of General Psychiatry, 1989;46:1027-1032.
- Jeste, D. V. & Lohr, J. B. Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. Archives of General Psychiatry 1989;46:1019-1024.
- Cannon, T.D. & Mednick, S.A. & Parnas, J. & Schulsinger, F. & Praestholm, J. & Vestergaard, A. Developmental brain abnormalities in the off spring of schizophrenic mothers. I. Contributions of genetic and perinatal factors. Archives of General Psychiatry, 1993; 50:551-564
- Kendell, R.E. & Kemp, I.W. Maternal Influenza in the etiology of schizophrenia. Archives of General Psychiatry 1989;46:878-882
- Barr, L.E. & Mednick, S.A. & Munk-Jorgensen, P. Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. A 40 year study. Archives of General Psychiatry, 1990;47: 869-874.
- Susser, E.S. & Lin, S.P. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. Archives of General Psychiatry, 1992;49: 983-988.