

Şizofrenide Açıklama Modelleri ve Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi Çalışmaları

H. Murat Emül¹, Ömer Geçici², Alpay Haktanır³

ÖZET:

Şizofrenide açıklama modelleri ve proton manyetik rezonans spektroskopisi çalışmaları

Şizofreniyi açıklama ve anlama çabaları görüntüleme teknikleri yoluyla uzun yıllardan beri devam etmektedir. Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi (1H MRS) şizofreni çalışmalarında kullanılan en son tekniklerdendir. Bu non-invazif teknikle beyinde in vivo N-asetil aspartat (NAA), kolin (Cho), kreatin (Cr), miyoinozitol (ml), glutamat (Glx) ve laktat gibi biyokimyasal metabolitleri ölçmek olasıdır. Araştırmaların çoğunda sağlıklılara oranla psikotik bozukluğu olanlarda NAA, bazen Glx değişiklikleri, az sayıda Cho ve Cr değişiklikleri saptanmıştır. Bu değişikliklerin olası nedenleri ve sonuçları şizofrenideki nörogelişimsel, nörodegeneratif, glutamaterjik eksitotoksikite ve tüm kuramların entegrasyonunu öne süren şizofreni açıklama modellerine katkıları açısından tartışılmıştır. Şizofreni çalışmalarının çoğunda ihmal edilen alt tipler açısından MRS sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarının çeşitliliğinin görüntüleme tekniği, araştırmaların metodolojisi ya da hastalığa bağlı epifenomenolojik bir durumdan kaynaklanabileceğine dikkati çekmek amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, proton manyetik rezonans spektroskopisi, açıklama modelleri

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:195-206

ABSTRACT:

The descriptive models and proton magnetic resonance spectroscopy studies used in schizophrenia

There have been long time efforts to understand and describe schizophrenia. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (1H MRS) is a new technique that is used in schizophrenia researches. In vivo brain biochemicals such as N-acetyl aspartate (NAA), choline (Cho), creatine (Cr), glutamate-glutamine (Glx), lactate, myoinositol (ml) levels become available to be measured via non-invasive 1H MRS technique. In the most of the studies NAA differences were common while sometimes glx, and less Cho, Cr differences were seen in patients with schizophrenia compared to healthy controls. The possible causes, consequences and effects of these findings were discussed from the point of neurodevelopmental, neurodegenerative, glutamatergic excitotoxicity and integrative model in schizophrenia. Also the 1H MRS findings were assessed among the subtypes of schizophrenia. We intended to emphasize the difficulties of 1H MRS technique, the methodological problems of the studies, and the possible epiphenomenological conditions while considering these inconclusive findings.

Key words: Schizophrenia, proton magnetic resonance spectroscopy, descriptive models

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:195-206

GİRİŞ

Şizofreni beyin yapısında değişikliklerle giden, birçok davranış ve düşünce bozukluğuna neden olan, daha çok genç erişkin yaşlarda başlayan heterojen olmakla birlikte sonlanımı genellikle kötü bir hastalıktır. Şizofreninin etyopatogenezi üzerine değişik hipotezler ileri sürülmüştür. Genç erişkinlik döneminde saptanan beyin patolojileri, nörobiyolojik çalışmalara hız kazandırmıştır. Yapılan çalışmalarda, son dönemlerde nörogelişimsel bir bozukluk olduğu düşünülen şizofrenide farklı nöropatolojik bulgular bildirilmiştir. Bu araştırmalar medulla spinalis dahil mer-

kezi sinir sisteminin (MSS) her bölgesine ait sonuçları içermektedir. Şizofrenide MSS ile ilişkili bu klinik, nörogelişimsel, nöropatolojik veriler sıklıkla beyin görüntüleme yöntemlerinden elde edilmiştir (1).

Proton manyetik rezonans spektroskopisi (1H MRS) son yıllarda şizofreni araştırmalarında kullanılan nörokimyasal değişiklikleri gösterebilen gelişmiş bir yöntemdir (2-10). Bu yazıda şizofrenide 1H MRS çalışmaları ve şizofreni açıklama modellerine olan katkısı tartışıldı. Önce 1H MRS tekniği kısaca açıklandı. Daha sonra ulaşılan 1H MRS şizofreni çalışmaları gözden geçirildi.

¹Yrd. Doç. Dr., ²Doç. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri, ³Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Afyon-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: H. Murat Emül, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Ahmet Necdet Sezer Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği (Pembe Hastane), Afyon-Türkiye

Telefon / Phone: +90-272-217-1753/232

Elektronik posta adresi / E-mail address: hmuratemul@hotmail.com, muratemul@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 1 Ekim 2005 / October 1, 2005

PROTON MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİSİ

¹H MRS'de Temel İlkeler

Manyetik alan gücü bilinen bir ortamda farklı çekirdekler, rezonans frekansları ile tanınabilirler. Gönderilen radyo frekansı ile protonlar aynı frekansta ise protonlar radyo dalgalarından enerji alıp ortama geri verirler. Larmor denkleminde göre hidrojen için rezonans frekansı 1,5 Tesla gücünde bir dış manyetik alanda 63. 89 mega hertzdir. Protonların rezonans frekansı dış manyetik alan gücünün yanı sıra kimyasal molekül yapılarına da bağlıdır. Bu nedenle su ve yağ bileşiminde hidrojen farklı rezonansa sahiptir. Kimyasal değişim manyetik rezonans görüntülemeye artefakt oluştururken, manyetik rezonans spektroskopide (MRS) veri kaynağıdır. Toplanan veriler bir spektrumda gösterilir. Spektrumda oluşan pikler, metabolitlerdeki protonların rezonans frekans farklarını göstermektedir.

In vivo MRS'de, manyetik momente sahip oldukları için tek sayıda proton ve nötron içeren çekirdekler kullanılabilirler. Bunların arasında daha yüksek duyarlılığı olan ve organik yapılarda bol miktarda bulunan hidrojen çekirdekleri (¹H) sıklıkla kullanılmaktadır (11).

Single voksel (ilgilenilen tek hacim), multi voksel (farklı ilgilenilen hacimler), 3D-proton, 2D-kimyasal değişim görüntülemesi (2D-KDG) gibi değişik yöntemler vardır. 2D-KDG yöntemi ile geniş doku hacmi değerlendirilebilir. Rutin uygulamalarda 2D-KDG'de sinyal gürültü oranı (SGO) düşük olduğundan single voksel proton MRS uygulanır. MRS'de daha çok Point Resolved Surface Coil Spectroscopy (PRESS) ve Stimulated Echo Acquisition Method (STEAM) sekansları kullanılır (12).

Protonların salınım frekansları magnetin gücü ile orantılı olduğundan 1.5 Tesla ve üzerindeki MR sistemleri kullanılmaktadır. Spektrum kalitesi doğrudan manyetik alan homojenitesine bağlı olduğundan MRS'de shimming (ortamı homojenleştirme) oldukça önemlidir. MRS'de metabolitleri göstermek için su ve yağdan gelen sinyalleri ortamdan uzaklaştırmalıdır (13,14).

¹H MRS'de Metabolitler

N-Asetil Aspartat (NAA) normal spektrumda en geniş pike sahiptir. NAA 2.02 ppm'de rezonansa erişir. Yaş, cinsiyete ve beynin farklı lokalizasyonlarına göre değişiklik gösterir (15).

Glutamat ve Glutamin (Glx) MRS'de Glx küçük kompleks pikler şeklinde 2.1-2.5 ppm aralığında izlenir.

Kreatin (Cr) ve fosfokreatinden oluşan total kreatin, enerji metabolizmasında belirleyicidir. Gri maddede beyaz cevherden daha fazla bulunur. MRS'de kreatin piki genellikle stabil kaldığından referans değeri olarak alınır. Kreatin piki 3.02 ppm'de rezonansa erişir ve 3. 94 ppm'de ikinci bir rezonans yapar.

Kolin (Cho) piki fosforilkolin ve gliserofosforilkolin toplamından oluşan bir komplekstir. Kolin pikinin çok azı serbest kolin ve asetilkolinden elde edilir. Beyin metabolizması için gerekli kolin diyetten alınır. MRS'de 3.2 ppm'de rezonansa erişir. Kolin piki myelinizasyon, hücre yoğunluğu ve proliferasyonu ve membrandaki işlevler hakkında bilgi verir.

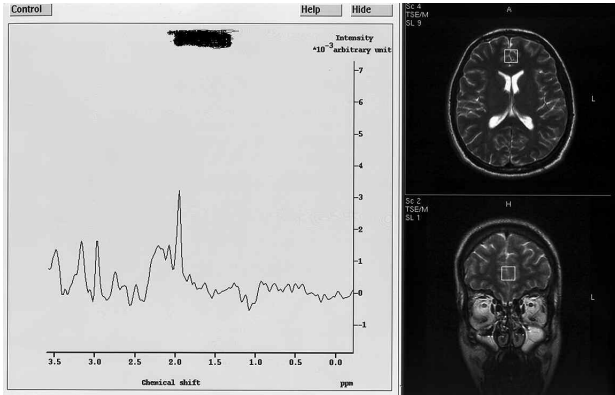
Basit şeker benzeri bir molekül olan miyoinozitol (ml), 3.56 ppm'de rezonansa erişen bir glial hücre belirticidir. Fonksiyonu iyi bilinmeyen alanın MRS'de 1.5 ppm'de pik yapmaktadır. Beyinde anaerobik metabolizmayı (hipoksiyi) gösteren laktat gibi metabolitler normal MRS'de izlenmemektedir. Ancak görüntüleme alanında beyin omurilik sıvısı varsa saptanabilmektedir (16,17).

ŞİZOFRENİDE BÖLGESEL PROTON MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ ÇALIŞMALARI

Prefrontal Korteks

Şizofrenide en çok çalışılan bölge prefrontal kortektir (PFK). Pozitron emisyon tomografisi ile yapılan öncül çalışmaların birinde dinlenme anında kontrol grubuna oranla şizofren hastaların frontal loblarında azalmış 2-deoksiglukoz alımı (hipofrontalite) saptanması, dikkatin sürdürülmesinde önemli olan frontal loblara dikkati çekmiştir (18). Matürasyonunu tamamlamış beyinde en fazla nöronlarda bulunan NAA'nın sentezi mitokondride adenozin dinükleotid fosfata (ADP) bağımlı olarak gerçekleşir. Bir mol NAA oluşumu için beyinde 40 mol glukoz veya eşdeğerinin oksitlenmesi gereklidir. Buna bağlı olarak frontal bölgede NAA azalması glukoz tüketiminin yeterince olmadığını yani hipofrontaliteyi göstermektedir (19) (Şekil 1).

PFK nörokimyasal görüntülemelerinin çoğunda NAA'da anlamlı azalma saptanmıştır (2-4,19). Ancak bu azalmanın neyin göstergesi olduğu tartışmalıdır. Çalış-



Şekil 1: Şizofren bir olgunun bilateral (32. Brodman alanı) prefrontal korteks MRS görüntüsü (19).

malardaki örneklemeler genellikle kronik bozukluğu olan bireylerden seçilmiştir ve bu hastalar büyük olasılıkla uzun zamandır tedavi gören bireylerdir. Bulguların hastalıktan önce ya da hastalık süreciyle ortaya çıkıp çıkmadığı sorusuna yanıt aramak için farklı araştırmalar yapılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Prefrontal korteksin 1H MRS ile görüntülediği çalışmalar

Yazarlar	Bölge	Örneklem	Sonuç
Delamillieure ve ark 2002 (2)	Sağ ve sol PFK	17 şizofreni, 14 kontrol	2 grupta sağ PFK'de anlamlı NAA/Cr azalması
Steel ve ark 2001 (3)	Sol ve sağ PFK beyaz cevher	10 şizofreni, 10 kontrol	2 bölgede anlamlı olmayan azalmış NAA düzeyi
Callicot ve ark 2000 (4))	DLPFK	36 şizofreni, 73 kontrol	Anlamlı düşük NAA/Cr, NAA/Cr oranı negatif belirtilerle ters ilişkili
Bertolino ve ark 1996 (5))	DLPFK, inferior frontal girus	10 şizofreni, 10 kontrol	NAA dorsolateralde anlamlı düşük
Omori ve ark 2000 (7)	Frontal korteks	20 şizofreni, 16 kontrol	NAA/Cr ve Cho/Cr oranlarında anlamlılık saptanmamış
Heimberg ve ark 1998 (8)	Sol PFK beyaz madde	24 şizofreni, 39 kontrol	Atipik antipsikotik alanlarda NAA yüksek olmaya eğilimli
Fukuzako ve ark 1995 (9)	Frontal lob	15 şizofreni, 15 kontrol	Anlamlı azalmış NAA/Cr ve NAA/Cho oranları
Deicken ve ark 1998 (10)	Sağ ve sol DLPFK	24 şizofreni, 15 kontrol	Solda anlamlı NAA azalması
Emül ve ark 2004 (19) Buckley ve ark 1994 (21)	Bilateral medial PFK Frontal lob	11 şizofreni, 11 kontrol 28 şizofreni, 20 kontrol	Anlamlı düşük NAA/Cr oranı Erkek hastalarda anlamlı azalmış NAA

DLPFK; Dorsolateral prefrontal korteks, PFK; Prefrontal korteks, NAA; N-asetil aspartat, Cr; Kreatinin, Cho; Kolin

'H-MRS' de NAA düzeyleri nöronal bütünlüğün ve canlılığın göstergesi olarak kabul edilmektedir (5). Bu nedenle NAA değişikliklerinin nöronal patolojiden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Şizofreni olgularında

artmış kolin pikinin artmış membran yıkımını gösterebileceği belirtilmiştir (6). PFK'da yapılan MRS çalışmalarından hiçbirinde nörodejenerasyonu gösteren kolin piki değişiklikleri saptanmamıştır. Bazı çalışmalar (7,8) dışında sıklıkla NAA veya NAA/Cr oranı değişiklikleri saptanmıştır (2-5,9,10,19,21). Bu değişiklikler şizofrenide çoğunlukla NAA azalması şeklindedir. Bu durum, nöron bütünlüğünde ve canlılığında değişim olduğu yorumuna yol açmıştır. Diffüzyon MR görüntüleme beyin yapısal bozukluklarını saptamada duyarlı bir tekniktir (3). Steel ve arkadaşlarının (3) frontal NAA azalmasına karşın eş zamanlı çekilen diffüzyon MR ile bu bölgelerde yapısal bozukluk saptayamamaları nörodejenerasyon hipotezini sekteye uğratmıştır.

Anterior Singulat Korteks ve Temporal Loblar

Anterior singulat korteks (ASK) limbik yapılarla güçlü resiprokal bağlantıları olan bir allokortikal bölgedir ve frontal kontrol sisteminin önemli bir katılımcısı olduğu düşünülmektedir. Temporal bölge ile ilgili farklı

MR çalışmalarında, işitsel varsanılarının şiddeti ile sol superior temporal girus hacminde azalma arasında pozitif korelasyon ve ilk epizot şizofrenide azalmış temporal lop hacmi (20), negatif belirtili şizofrenlerde değiş-

Tablo 2: ASK ve temporal lobların 1H MRS ile görüntülediği çalışmalar

Yazarlar	Bölge	Örneklem	Sonuç
Çetin ve ark 2004 (25)	Sağ temporal lob	13 ilk epizot, 15 kronik şizofreni ve 10 kontrol	Kroniklerde NAA anlamlı düşük, ilk epizotlarda Cr ve Cho anlamlı yüksek
Callicot ve ark 2000 (4)	Anterior ve posterior SK	36 şizofreni, 73 kontrol	NAA/Cr, Cho/Cr oranları anlamlı değil; negatif belirti şiddeti ile NAA/Cr oranı arasında negatif korelasyon
Moore ve ark 2002 (26)	Bilateral medial temporal loblar	20 şizofreni, 20 kontrol	Her iki grupta sol tarafta anlamlı Cho/Cr düşüklüğü
Bertolino ve ark 1996 (5)	Anterior ve posterior SK	10 şizofreni, 10 kontrol	NAA/Cr, NAA/Cho oranları anlamlı değil
Deicken ve ark 1997 (27)	Bilateral ASK	26 şizofreni, 16 kontrol	Anlamlı NAA azalması
Heimberg ve ark 1998 (6)	Hipokampusu dışlanmış sol temporal lob	24 şizofreni, 39 kontrol	Artma eğilimli myo/Cr
Fukuzako H ve ark 1995 (8)	Medial temporal lob	15 şizofreni, 15 kontrol	Azalmış NAA/Cr ve NAA/Cho ve artmış Cho/Cr
Buckley ve ark 1994 (10)	Temporal lob	28 şizofreni, 20 kontrol	NAA ve Cho düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamış

SK; Singulat korteks, ASK; Anterior singulat korteks, ml; Miyoinozitol, diğer kısaltmalar tablo 1 ile aynıdır.

miş temporal bölge asimetrisi (22), sadece pozitif belirtili şizofrenide temporal hacimde azalma (23) ve erken başlangıçlı şizofrenide normal temporal lop (24) gibi sonuçlar bildirilmiştir. Bu bulgular araştırmacıları temporal bölge ile ilgili MRS çalışmalarına yönlendirmiştir (Tablo 2).

Çetin ve arkadaşlarının (25) yaptığı çalışmada ilk epizod psikoz ve kronik psikoz tanılı (hastalık süresi iki yıldan daha fazla) hastalar ile sağlıklı bireyleri karşılaştırılmıştır. Kronik hastalığı olan bireylerde sağlıklılara oranla temporal lop NAA anlamlı olarak düşük, ilk epizod tanılı kişilerde ise temporal Cr ve Cho anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ancak bu tür çalışmalarda uzun süreli izleme gereklidir. İlk epizod psikoz tanısı alanların ne kadarının şizofreniform olacağı veya 6 aydan uzun sürüp şizofreni tanısı alacağı göz önünde tutulmalıdır. Moore ve arkadaşları (26), 20 şizofreni ve 20 sağlıklı bireyin bilateral temporal loblarını karşılaştırdıkları çalışmada her iki grupta sol taraf Cho/Cr düşüklüğü saptamışlardır. Yazarlar bu düşüklüğü membran-daki işlevlerle açıklamaya çalışmışlardır. Çok az değiştiği söylenen Cr, gri maddede daha fazla bulunmaktadır (16,17). Bu çalışmadaki sol taraf Cho/Cr oranı düşüklüğünün, temporal lop gri madde fazlalığından kaynaklanabileceği düşünülebilir. Fukuzako ve arkadaşları (9) hastalık başlangıç yaşı ile medial temporal lop NA-

A/Cho ve NAA/Cr arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Bu çalışmada hastalığın başlangıç yaşının nörokimyasal metabolitler üzerine olası etkileri tartışılmıştır.

Hipokampus ve Talamus

Talamusun prefrontal bölge, ventral tegmental alan, hipokampus ve bazolateral amigdala ve nukleus akkumbensle nörotransmitterler aracılığıyla ilişkileri olması nedeniyle, şizofrenide bu bölgenin etkilenmesi de beklenir. Tablo 3'te bu bölgelerle ilgili MRS çalışmaları özetlenmiştir.

Delamillieure ve arkadaşları (2) şizofrenide hipokampal NAA/Cr oranı ile hastalığın başlama yaşı arasında anlamlı zıt ilişki saptamış ve geç başlama yaşının nörodejeneratif süreçlerle ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada hem şizofreni hem de sağlıklı bireylerde yaş ile talamik NAA/Cr oranı arasında negatif korelasyon bulunmuş ve NAA/Cr oranının talamik yaşlanmanın belirteci olabileceği yorumu yapılmıştır. Delamillieure ve arkadaşlarının (28) daha önceki bir çalışmasında, yaşlı şizofrenlerin talamuslarında NAA düşük bulunmuş ve bu bölgenin yaş etkilerine daha duyarlı olabileceği ileri sürülmüştür. Ende ve arkadaşları (29) 15'er kişilik şizofreni ve sağlıklı kontrol grubunda sağ ve sol mediodorsal talamusu karşılaştırmışlardır.

Tablo 3: Hipokampus ve talamusun 1H MRS ile görüntülediği çalışmalar

Yazarlar	Bölge	Örneklem	Sonuç
Delamillieure ve ark 2000 (28)	Sağ ve sol Talamus	27 şizofreni, 24 kontrol	NAA/Cr ve Cho/Cr oranları bakımından anlamlılık yok
Ende ve ark 2001 (29)	Sağ ve sol mediodorsal talamus	15 şizofreni, 15 kontrol	Bilateral azalmış NAA ve Cho düzeyleri, sağ ve sol NAA düzeyleri arasında pozitif korelasyon
Deicken ve ark 2000 (30)	Sağ ve sol Talamus	17 erkek şizofreni, 10 erkek kontrol	Bilateral anlamlı azalmış NAA düzeyi
Spaniel ve ark 2003 (32)	Anterior Hipokampus	Şizofreni ve etkilenmemiş monozygot ikizi	Etkilenmiş bireyde NAA/Cr daha düşük
Delamillieure ve ark 2002 (2)	Hipokampus, talamus	17 şizofreni ve 14 kontrol	NAA ve Cho bakımından anlamlı fark yok, hipokampal NAA/Cr oranı ile hastalık başlangıç yaşı arasında negatif korelasyon
Fahr ve ark 2002 (33)	Hipokampus	15 şizofreni, 15 kontrol	Anlamlı azalmış NAA/Cr
Deicken ve ark 1998 (10)	Bilateral Hipokampus	30 kronik şizofreni, 18 kontrol	Bilateral anlamlı azalmış NAA/Cr
Bertolino ve ark 1996 (5)	Hipokampus ve talamus	10 şizofreni, 10 kontrol	Hipokampusta NAA anlamlı düşük
Maier ve ark 1995 (34)	Bilateral Hipokampus	25 şizofreni 32 kontrol	Sağda azalmış NAA, Cho, Cr düzeyleri
Nasrallah ve ark 1994 (35)	Bilateral Hipokampus-amigdala	11 şizofreni 11 kontrol	2 tarafta NAA/Cr azalması ama sağ tarafta anlamlılık var
Auer ve ark 2001 (36)	Bilateral talamus	32 akut ve tedavi alan şizofreni, 17 kontrol	Solda anlamlı azalmış NAA düzeyi
Omori ve ark 2000 (7)	Sol Talamus	20 şizofreni, 16 kontrol	Anlamlı azalmış NAA/Cr ve Cho/Cr oranları

Kısaltmalar tablo 1 ve 2 ile aynıdır.

Hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bilateral azalmış NAA ve Cho düzeyleri ve iki bölge arasında NAA düzeyleri bakımından ilişki bildirmişlerdir. Cho düzeyindeki azalmanın, şizofrenide gliozisin olmadığını ve azalmış membran oluşumunu veya düşük sentez aktivitesini gösterdiğini belirtmişlerdir. Deicken ve arkadaşları (30) sağ ve sol talamusta anlamlı azalmış NAA/Cr oranını ve hasta grubunda sağ ve sol talamus arasında güçlü pozitif korelasyonu saptamışlardır. Talamus ve hipokampus bölgeleri ile ilişkili bilişsel fonksiyonlar, şizofrenide bazen hastalığın başlangıcından itibaren aynı düzeyde kalırken, bazı hastalarda tedavi sonrası düzelebilmektedir. Şizofrenideki bu heterojen gidiş çalışmalardaki farklı sonuçları açıklayabilir (31).

Bazal Gangliyonlar ve Serebellum

Şizofreni araştırmalarında bilgisayarlı tomografi ve son yıllarda manyetik rezonans görüntülemelerle bazal

ganglionlarda, kaudat nükleusta ve putamende değişiklikler saptanmıştır (37,38). Bu çalışmalarda saptanan nöroanatomik değişikliklerin başlangıç olarak hastalık süreci içinde geliştiği, dolayısıyla nörodejenerasyona işaret ettiği düşünülmüştür. Buna karşın daha hastalığın başlangıcında gösterilen ventriküler genişlemenin hastalık süresince değişmeden kalması nörogelişimsel bir bozukluk olabileceği tartışmasını doğurmuştur.

Düz göz takibi hareketlerinde bozulma, alt ekstremitate ataksisi gibi klinik gözlemler ve görüntüleme yöntemleri sonrası şizofrenide serebellar disfonksiyon hipotezi ortaya atılmıştır. Son yıllarda teorik ve deneysel tartışmalar şizofrenide kortiko-serebellar-talamik-kortikal bağlantılar üzerine yoğunlaşmıştır (Tablo 4).

Deicken ve arkadaşları (38) serebellar vermiste azalmış Cr'i yorumlamanın, Cr'nin beyin dışı kaynakları nedeniyle kolay olmadığını öne sürmüşlerdir. Cr karaciğer ve böbrekte enzimatik biosentetik reaksiyonlardan kö-

Tablo 4: Bazal ganglionlar ve serebellumun 1H-MRS ile görüntülenmesi

Yazarlar	Bölge	Örneklem	Sonuç
Heimberg ve ark 1998 (8)	Sol bazal ganglia	24 şizofreni, 39 kontrol	Azalmaya eğilimli NAA/Cr
Fujimoto ve ark 1996 (37)	Bilateral bazal ganglionlar	14 şizofreni, 12 kontrol	Anlamli azalmış bilateral NAA/Cho
Bertolino ve ark 1996 (5)	Putamen	10 şizofreni, 10 kontrol	NAA ve Cho düzey ve oranlarında anlamlı farklılık yok
Deicken ve ark 2001 (38)	Serebellar vermis	20 erkek şizofreni, 15 erkek kontrol	Anlamli azalmış NAA, Cr düzeyleri, yaşla NAA arasında negatif korelasyon
Eluri ve ark 1998 (39)	Serebellum	12 şizofreni, 8 kontrol	NAA/Cr, Cho/Cr, myol/Cr oranlarında anlamlı farklılık yok
Sharma ve ark 1992 (40)	Lateral ventrikül	9 şizofreni, 9 kontrol	NAA/Cr, myol/Cr ve Cho/Cr oranlarında anlamlı farklılık yok

Kısaltmalar tablo 1 ve 2 ile aynıdır.

ken alabilir. Bu nedenle şizofrenide hücrel enerji değişiklikleri olduğunu söylemek zordur. Yine de fosforatın ATP'ye bağlı olması serebellar metabolizma değişikliklerini düşündürülebilir. Eluri ve arkadaşlarının (39) serebellumda anlamlı fark bulamamalarının nedeni ise MRS özgünlüğünü etkileyebilecek 8 cm³ lük geniş sayılabilecek bir alanda çalışmalarına bağlı olabilir.

Diğer Bölgeler

Auer ve arkadaşlarının (36) çalışmasındaki gliozis belirtici olan miyoinozitol (ml)'un artması, daha önceki şizofreni nöropatolojisi araştırmalarıyla uyumlu değildir. Gliozis dışında ml artışı, hiperosmolar durumlarda ve nörodejeneratif süreçlerde olabilmektedir. Ayrıca ml artışının ilaç etkisine bağlı bir epifenomen de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Tablo 5'te diğer bölgelerle ilgili çalışmalar özetlenmiştir.

GLUTAMAT HİPOTEZİ ve PROTON MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ ÇALIŞMALARI

Son yıllarda serbest radikallerin şizofrenide önemli olduğu bulgularıyla birlikte, insan beyinde major ekzitotoksik ajan olan glutamat nörodejenerasyon hipotezini gündemde tutmuştur. Bu hipoteze göre glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonu nöronal iyonik gradyen bozulmakta ve ekzitotoksisteye yol açmaktadır (41). Bu toksiste, dopamin ve başka monoaminlerin de katılacağı antioksidan sistemin (glutatyon, aspartat, karnozin, süperoksit dismutaz vb.) bozulmasına ek olarak bu tür amino asitlerin presinaptik düzeyde yakalanamamasından da kaynaklanabilir (42). NAA sentezinin mitokondride olduğu bilinmektedir. Sentez reaksiyonu L-aspartat-N-asetil transferaz aracılığıyla

Tablo 5: Olası etkilendiği düşünülen bölgelerin 1H-MRS ile görüntülenmesi

Yazarlar	Bölge	Örneklem	Sonuç
Bertolino ve ark 1996 (5)	Oksipital korteks Sentrum semiovale	10 şizofreni, 10 kontrol	NAA, Cho ve NAA/Cr, Cho/Cr oranlarında anlamlı farklılık yok
Sharma ve ark 1992 (40)	Oksipital korteks	9 şizofreni, 9 kontrol	NAA/Cr, myol/Cr ve Cho/Cr oranlarında anlamlı farklılık yok
Emül ve ark 2004 (19)	Sol nukleus akkumbens	11 şizofreni, 11 kontrol	Anlamli azalmış NAA/Cr
Auer ve ark 2001 (36)	Parietal beyaz madde	32 akut ve tedavi alan şizofreni, 17 kontrol	Solda anlamlı artmış Cho ve ml düzeyi
Eluri ve ark 1998 (39)	Pons	12 şizofreni, 8 kontrol	Azalmış NAA/Cr

Kısaltmalar tablo 1 ve 2 ile aynıdır.

gerçekleşmektedir. Sentezde kullanılan aspartatın kaynağı glutamat ve asetil koenzim-A'nın kaynağı ise piruvat veya 3-hidroksibütiratır (20).

Şizofrenide in vivo glutamat ölçümleri oldukça azdır. Üç tesladan büyük MR cihazlarında sinyal gürültü oranı artar ve böylece daha küçük alanlardan metabolit ölçümü olanaklı hale gelir. Théberge ve arkadaşlarının (42) çalışmalarında şizofrenide glutamat modeli üzerinde durmuştur. Dört teslalık MR kullanılarak yüksek glutamin saptanmasının, şizofrenide artmış glutamerjik aktiviteyi gösterdiği yorumu yapılmıştır. Bu çalışmada fizyolojik olarak aktif glutamatın glutaminden üretildiği öne sürülmüştür. Glutamat astrositler tarafından alınır ve glutamine dönüştürülerek presinaptik nörona taşınır ve burada tekrar glutamata çevrilir. Bu nedenle yüksek glutaminin, düşük glutamerjik aktiviteyi de göstermesi mümkündür. Klasik tedavi alırken 8 haftalık olanzapin tedavisine geçilen 17 şizofreni kişide yapılan bir başka çalışmada, olanzapin tedavisini takiben serum glutamat düzeylerinde anlamlı artma bulunmuştur (43). Ancak çalışmayı tamamlamış örneklem sayısının azlığı sonucu tartışılabilir kılmaktadır. Tibbo ve arkadaşları (44) ergen dönemde yüksek riskli sağlıklı bireyler ile düşük risk altındaki sağlıklı ergenleri karşılaştırmıştır. Bulunan anlamlılık şizofrenide hem glutamat ile ilgili anormalliklerin hem de nörogelişimsel bozukluğun lehinde değerlendirilmiştir (Tablo 6).

NÖROGELİŞİMSEL HİPOTEZ ve PROTON MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ ÇALIŞMALARI

Araştırmalardaki çelişkili sonuçlar ve hastalığı tam açıklayamayan hipotezler yeni görüşlere ve bu sonuçların yeniden değerlendirilmesine neden olmuştur. 1980'lerde şizofreninin nörogelişimsel bir yanının olduğu varsayımı belirmeye başlamış, bozukluğun doğumdan önce veya doğum sırasında ortaya çıkan gelişimsel anormalliklere bağlı olduğu ileri sürülmüştür (49). Yaşamın çok erken döneminde gerçekleşen nöronal göçün bozulması altta yatan patolojiyle ilişkilendirilmiştir. Psikopatoloji, etkilenmiş bu nöronal sistemlerin olgunlaştığı erken erişkin dönemde ortaya çıkmaktadır. Bu görüşlerin kanıtları için şizofreniform bozukluğu olanlar, çocukluk dönemi şizofreni bozukluğu olanlar ya da ailesinde şizofreni öyküsü olan şizofreni hastalarının beyin biyokimyası çalışılmıştır (Tablo 7).

Nörogelişimselliğe atıf yapılan çalışmalarda araştırmaların metodları ile ilgili sınırlılıklar vardır. Örneğin Bertolino ve arkadaşları (50) çalışmalarında, sadece dördü ilaç naif iken, 4 hafta veya daha az süredir 19'u atipik, biri tipik antipsikotik ilaç kullanan şizofreniform hastalarda çalışmışlardır. Bu durum sonuçları sağlıklı olarak değerlendirmeyi güçleştirmiştir. Spektroskopi çalışmaları sonuçlarının çoğunda değişikliklerin hasta-

Tablo 6: Şizofrenide glutamat hipotezi ve 1H-MRS görüntülemesi

Yazarlar	Bölge	Örneklem	Sonuç
Théberge ve ark 2002 (42)	Sol ASK	21 hiç ilaç kullanmamış şizofreni, 21 kontrol	Glutamin düzeyleri anlamlı yüksek
Goff ve ark 2002 (43)	Sağ ve sol singulat korteks	Klasik tedavi alırken 8 haftalık olanzapin değişikliği yapılan 17 hasta	Anlamlı değişiklik yok, fakat negatif belirtilerde iyileşme görülenlerde anlamlı glutamat yüksekliği
Tibbo ve ark 2004 (44)	Sağ medial frontal lob	20 birinci derece yakını şizofreni olan sağlıklı ve 22 düşük riskli kişi	Riskli bireylerde anlamlı yüksek Glutamat/glutamin
Kegeles ve ark 2000 (45)	Bilateral hipokampus	10 erkek şizofreni, 10 kontrol	Solda Glx/Cho oranı anlamlı düşük, NAA/Cr düşme eğiliminde
Bertolino 1999 (46)	Bilateral DLPFK	14 şizofreni, 14 kontrol	Anlamlı azalmış NAA/Cr ve GABA+Glu
Bartha ve ark 1997 (47)	Sol medial PFK ve Sol ASK	10 hiç tedavi almamış şizofreni, 10 kontrol	Anlamlı artmış glutamin düzeyleri, normal NAA
Choe ve ark 1994 (48)	Sağ PFK beyaz madde	23 hiç tedavi almamış kronik şizofreni, 10 kontrol	Anlamlı azalmış NAA/Cr ve Cho/Cr, anlamlı artmış GABA+Glu/Cr

Glx; Glutamin, GABA; g-aminobütirik asit, Glu; Glutamat, diğer kısaltmalar tablo 1 ve 2 ile aynıdır.

Tablo 7: Şizofrenide nörogelişimsel hipotez ve 1H-MRS görüntülemesi

Yazarlar	Bölge	Örneklem	Sonuç
Bertolino ve ark 2003 (50)	Bilateral DLPFK ve hipokampus, anterior ve posterior SK, talamus, putamen, süperior temporal girus, oksipital korteks, sentrum semiovale	24 şizofreniform, 24 kontrol	Sadece DLPFK ve hipokampuste anlamlı azalmış NAA/Cr ve NAA/Cho
Bartha ve ark 1999 (51)	Sol medial temporal lob	11 ilk epizot şizofreni, 11 kontrol	NAA, Cho ve Glutamat-glutamin düzeylerinde anlamlı fark saptanmamış
Brooks ve ark 1998 (52)	Sol frontal lob	16 çocuk şizofreni, 12 kontrol	Anlamlı azalmış NAA/Cr
Bertolino ve ark 1998 (53)	Bilateral DLPFK ve hipokampus, anterior ve posterior SK, sentrum semiovale, putamen, süperior temporal girus, oksipital ve orbitofrontal korteks,	14 çocuk şizofreni, 14 kontrol	Sadece DLPFK ve Hipokampuste Anlamlı azalmış NAA/Cr
Thomas ve ark 1998 (54)	Bilateral PFK gri madde	13 çocuk ve ergen şizofreni, 12 sağlıklı	Anlamlı azalmış NAA/Cr oranı
Hagino ve ark 2002 (55)	Talamus ve inferior frontal girus	13 genç şizofreni, 13 kontrol	Sadece Frontalde NAA/Cho anlamlı düşük
Fukuzako ve ark 2000 (56)	Sol medial temporal lob	64 şizofreni, 51 kontrol	Azalmış NAA/Cr oranı

Kısaltmalar tablo 1 ve 2 ile aynıdır.

lık süresi ile ilişkili bulunmaması bozukluğun nörogelişimsel olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca ilk epizot psikoz ve sağlıklı kontrol grubunda yapılan bir çalışmada, genel olarak hastalar ve sağlıklı bireyler arasında Cho ve Cr değişiklikleri saptanmaması rahatsızlığı nörogelişimsel yönünü desteklemektedir (51).

İLAÇ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI VE PROTON MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ ÇALIŞMALARI

¹H-MRS çalışmalarında genellikle kronik hastalarda spesifik bölgeler çalışılmış ve metabolit değişiklikleri saptanmıştır. Ancak hiç tedavi almamış veya yeni tanı almış şizofren bireylerde ¹H-MRS çalışmaları sınırlı sayıdadır ve sonuçlar farklılıklar içermektedir. Genel olarak sonuçlar ele alınırsa başta frontal bölgeler olmak üzere çalışılan bölgelerde düşük NAA/Cr saptanmıştır (57-59). Ancak bu düşüklük acaba hastalığa özgü bir belirteç mi yoksa alınan ilaçlara bağlı epifenomen mi sorusundan yola çıkılarak ilaç değişkeni araştırılmaya başlanmıştır (Tablo 8).

Araştırmaların hiçbirinde alınan ilaç dozu ile beyin metabolitleri arasında ilişki bulunamamıştır. Bustillo ve arkadaşları (58) ilaç etkisi veya hastalık progresyonunu

araştırmak üzere bir çalışma planlanmışlardır. Başlangıçta anlamlı fark bulamazken bir yıllık tedavi sonrası NAA/Cr oranında sol prefrontal kortekste anlamlılık bulmuşlardır. Bu çalışmada NAA azalması nöron kaybına ikincil olabilir mi diye düşünülmüştür. Ancak 12.6 cm²'lük geniş alan kullanımı NAA normalliğini ve düşüklüğünü yorumlamayı güçleştirmektedir. NAA azalması daha çok nöron fonksiyon değişikliğine bağlı gibidir. Ayrıca bu çalışmada üç hastanın NAA veya öteki metabolitlere etkisi bilinmeyen benzotropin ve beta bloker gibi ilaçları kullanması ve örneklem sayısının küçüklüğü yorumu genelleştirmeyi zorlaştırmaktadır. Daha önce ratlarda 1 haftalık atipik/tipik tedavi alımının NAA/Cho oranına yansımadığı bulunmuştur (60). Bir yıl sonunda NAA/Cr oranı azalışı, hastalık progresyonundan çok ilaca bağlanabilir. Ancak uzamına değerlendirilen şizofren bireylerde MR görüntülerinde hastalığın erken dönemlerinde beyin dokusunda azalma tespit edilmesi nedeniyle hastalık progresyonunun etkisi de dışlanamaz. NAA azalması nöron kaybına veya nöron disfonksiyonuna bağlı olabilir. Buna karşın şizofrenide tipik/atipik ilaçlı hayvan çalışmaları ve postmortem çalışmalar nöron kaybını ve nörodejenerasyonu desteklememektedir. Bertolino ve arkadaşları (61) dor-

Tablo 8: Şizofrenide ilaç etkisinin araştırılması ve 1H-MRS görüntülemesi

Yazarlar	Bölge	Örneklem	Sonuç
Bustillo ve ark 2001 (57)	Sol frontal korteks ve kaudat çekirdek	23 norodol, 23 klozapin kullanan şizofreni/ şizoaffektif, 23 kontrol	2 bölgede de haloperidol grubunda anlamlı düşük NAA
Bustillo ve ark 2002 (58)	Sol PFK ve oksipital loblar	10 şizofreni, 10 sağlıklı	Başlangıçta fark yokken 1 yıl tedavi sonrası anlamlı düşük NAA/Cr, oksipitalde fark yok
Cecil ve ark 1999 (59)	Sol DLPFK	8 hiç ilaç kullanmamış şizofreni, 14 kontrol	Anlamlı azalmış NAA düzeyi, hafif artmış Cho/Cr
Bertolino ve ark 2001 (61)	DLPFK ve hipokampus	23 şizofreni hastası tedavi alırken ve 2 haftalık tedavisiz dönem sonrası	Tedavi altında anlamlı yüksek DLPFK NAA düzeyi, Hipokampusta anlamlılık yok
Braus ve ark 2002 (62)	ASK	10 tipik ve 11 atipige geçilmiş şizofreni hastası	Ne kadar uzun atipik tedavi o kadar yüksek NAA/Cr
Braus ve ark 2001 (63)	ASK	11 tipik 12 atipige geçilmiş hasta	Tipik tedavide NAA anlamlı düşük, atipik tedavi süresi ile NAA arasında ilişki
Bustillo ve ark 2002 (64)	Sol kaudat çekirdek	13 hiç ilaç kullanmamış şizofreni, 12 kontrol	Anlamlı yüksek Cho düzeyi
Cecil ve ark 1999 (59)	Medial temporal lob	10 hiç ilaç kullanmamış şizofreni, 10 kontrol	Anlamlı azalmış NAA düzeyi, hafif azalmış Cho/Cr oranı

Kısaltmalar tablo 1 ve 2 ile aynıdır.

solateral prefrontal kortekste (DLPFK), 4 haftalık tedavi sonrası NAA'yı anlamlı yüksek saptamışken, hipokampuste tedavi değişkeniyle bir ilişki bulamamışlardır. Sıralama etkisini (order effect) azaltmak için 4 hastaya ilaçlı-ilaşsız-ilaçlı olmak üzere üç fazda da çekim yapılmış ve sonuç çalışmanın önceki bulgularını desteklemiştir. Antipsikotiklerin bölgeye özgü etkileri olabileceği yönünde ilk yayın olması nedeniyle önemli olan bu çalışmada ilaçsız sürenin nispeten kısa olması ve ilaçsız dönem çekimlerinde hastaların daha gergin ve kaygılı olmaları sonuçları tartışılır kılmaktadır.

ŞİZOFRENİDE ALT TİPLER ve PROTON MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ ÇALIŞMALARI

Şizofrenide beyin biyokimyası görüntüleme çalışmalarının çoğunda şizofreni alt tipleri gözardı edilmiştir. Bilindiği gibi şizofreni alt tipleri sınıflandırması tamamen klinik görünüme dayalı olarak yapılmıştır. Bu alt tiplerle yordayacak hiçbir biyolojik belirteç saptanmamıştır. Fukuzako ve arkadaşları (65) alt tiplerin biyolojik kökenlerinin araştırılmasının planlandığı 40 şizofrenik birey ve

Tablo 9: Şizofrenide alt tipler ve 1H-MRS görüntüleme çalışmaları

Yazarlar	Bölge	Örneklem	Sonuç
Fukuzako ve ark 1999 (65)	Sol medial temporal lob	40 şizofreni, 40 kontrol	Hastalarda anlamlı azalmış NAA/Cr, paranoid tipe göre dezorganize tipte azalmış NAA/Cr ve Cho/Cr; ayrılaşmamış tipte azalmış NAA/Cr
Özdemir ve ark 2004 (66)	Sol frontal korteks	14 defisit, 13 nondefisit şizofreni ve 10 kontrol	Defisitlerde anlamlı azalmış NAA
Delamillieure ve ark 2000 (67)	Sağ ve sol medial PFK	5 defisit, 17 nondefisit, 21 kontrol	Defisitlerde anlamlı azalmış NAA/Cr
Ohara ve ark 2000 (68)	Lentiküler çekirdek	10 basit şizofreni, 10 kontrol	NAA/Cr, Cho/Cr ve NAA/Cho oranlarında anlamlı fark saptanmamış

Kısaltmalar tablo 1 ve 2 ile aynıdır.

40 sağlıklı kontrol gruplarından oluşan çalışmalarında, hastalarda anlamlı azalmış NAA/Cr oranı; paranoid tipe oranla dezorganize tipte istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalmış NAA/Cr ve Cho/Cr oranları ve yine ayrışmamış tipte istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalmış NAA/Cr oranı bulmuşlardır. Bu sonuçları, dezorganize ve ayrışmamış tip şizofreni hastalarının sol medial temporal loblarında daha fazla nöronal bütünlük veya işlevsellik kaybı olabileceği ile açıklamaya çalışmışlardır (Tablo 9).

SONUÇ

Sonuç olarak şizofreni şu ana dek yapılan çalışmalarda eşlik eden nöroanatomi ve nörokimyasal değişikliklerin tam olarak aydınlatılmadığı bir bozukluktur. Çalışmaların çoğunda ilgili bölgelerde NAA azalması saptanmıştır. NAA'nın nöronlardaki işlevi hâlâ tam anlaşılabilmiş değildir. Glutamattaki değişim dolaylı ola-

rak NAA'ı etkileyebilir. Çalışmaların hiçbirinde ilaç dozu ile beyin metabolitleri arasında ilişki kurulamamıştır. Metabolitlerin konsantrasyonunun bulunduğu maddeye göre değişmesi gri madde ve beyaz madde ayrımının önemli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle araştırmalardaki metabolitlerin birbirlerine oranlanmaları da bulgularımızı etkileyebilecektir. Örneklem sayılarının azlığı sonuçları yorumlamayı ve genelleştirmeyi zorlaştırmaktadır. Beyinde bir lobun belirlenen bir bölgesinin kendi başına işlev görece kadar otonom olmaması nedeniyle özgün bölgelerin çalışılması doğru sonuçlar vermeyebilir. Belki de tüm lobun görüntülediği çalışmalar yapılmalıdır. Ne var ki bu MRS verilerinin özgünlüğünü azaltacaktır. Yine MRS çalışmalarında beyin omurilik sıvısının göz önünde tutulduğu yazılım programlarına gereksinim vardır. Tedavi altında olma ve hastalığın ağırlık derecesi gibi sonuçları bulandıran faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar:

1. Ceylan ME, Çetin M. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Şizofreni. 1. Cilt. 3. Baskı. İstanbul: Yerküre, 2005
2. Delamillieure P, Constans JM, Fernandez J, Brazo P, Benali K, Courtheoux P, Thibaut F, Petit M, Dollfus S. Proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) in schizophrenia: investigation of the right and left hippocampus, thalamus, and prefrontal cortex. *Schizophr Bull* 2002;28:329-339
3. Steel RM, Bastin ME, McConnell S, Marshall I, Cunningham-Owens DG, Lawrie SM, Johnstone EC, Best JJK. Diffusion tensor imaging (DTI) and proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) in schizophrenic subjects and normal controls. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2001;106:161-170
4. Callicott JH, Bertolino A, Egan MF, Mattay VS, Langheim FJP, Weinberger DR. Selective relationship between prefrontal n-acetylaspartate measures and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1646-1651
5. Bertolino A, Nawroz S, Mattay VS, Duyn JH, Moonen CTW, Barnett AS, Frank JA, Tedeschi G, Weinberger DR. A specific pattern of neurochemical pathology in schizophrenia as assessed by multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Am J Psychiatry* 1996;153:1554-1563
6. Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Soher B, Maudsley AA, Henn FA. Effects of age, medication, and illness duration on the N-acetyl aspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;41:389-395
7. Omori M, Murata T, Kimura H, Koshimoto Y, Kado H, Ishimori Y, Ito H, Wada Y. Thalamic abnormalities in patients with schizophrenia revealed by proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2000; 98 (3):155-162 Heimberg C, Komoroski R, Lawson WB, Cardwell D, Karson C. Regional proton magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia and exploration of drug effect. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1998; 83:105-115
9. Fukuzako H, Takeuchi K, Hokazono Y, Fukuzako T, Yamada K, Hashiguchi T, Obo Y, Ueyama K, Takigawa M, Fujimoto T. Proton magnetic resonance spectroscopy of the left medial temporal and frontal lobes in chronic schizophrenia: preliminary report. *Psychiatry Res* 1995;61:193-200
10. Deicken RF, Zhou L, Schuff N, Fein G, Weiner MW. Hippocampal neuronal dysfunction in schizophrenia as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry* 1998; 43:483-488
11. Zimmerman RA, Wang Z. Proton Magnetic resonance spectroscopy. *Crit Rev Neurosurg* 1999; 9: 161-166
12. Wiederman D, Schuff N, Matson GB, Soher BJ, Du AT, Maudsley A, Weiner MW. Short echo time multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging in human brain: metabolite distributions and reliability. *Magnetic Resonance Imaging* 2001; 19: 1073-1080
13. Kizu O, Yamada K, Nishimura T. Proton chemical shift imaging in pick complex. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1387-1392
14. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, Kitajima M, Shigematsu Y, Liang L, Ushio Y, Takashi M. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiol* 2002; 44: 656-666
15. Angelie E, Bonmartin A, Boudraa A, Gonnaud P-R, Mallet J-J, Sappey-Mariner D. Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: Proton MR spectroscopic imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 119-127
16. Danielsen ER, Ross B. *Magnetic Resonance Spectroscopy Diagnosis of Neurological Diseases*. California: Marcel Dekker 1995

17. Miller BL. A review of chemical issues in ¹H-NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline. *NMR Biomedicine* 1991; 4: 47-52
18. Buchsbaum MS, Ingvar DH, Kessler R, Waters RN, Cappelletti J, van Kammen DP, King AC, Johnson JL, Manning RG, Flynn RW, Mann LS, Bunney WE Jr, Sokoloff L. Cerebral glucography with positron tomography. Use in normal subjects and in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 251-259.
19. Emül M, Geçici Ö, Kaya B, Alkan A ve Ünal S. Şizofreni hastalarında MRS ölçümleri ve psikometrik değerlendirmelerle ilişkisi. 40.Ulusal Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı 28 Eylül 3 Ekim 2004, Kuşadası:279-281
20. Emül HM. Şizofreni hastalarında MRS ölçümleri ve psikometrik değerlendirmelerle ilişkisi. Yayınlanmamış Tez Çalışması, İnönü Üniversitesi, Psikiyatri AD, Malatya 2004
21. Buckley PF, Moore C, Long H, Larkin C, Thompson P, Mulvany F, Redmond O, Stack JP, Ennis JT, Waddington JL. ¹H-magnetic resonance spectroscopy of the left temporal and frontal lobes in schizophrenia: clinical, neurodevelopmental, and cognitive correlates. *Biol Psychiatry* 1994;36:792-800
22. Barr WB, Ashtari M, Bilder RM, Degreaf G, Lieberman JA. Brain morphometric comparison of first-episode schizophrenia and temporal lobe epilepsy. *Br J Psychiatry* 1997;170:515-519
23. Wible CG, Shenton ME, Hokama H, Kikinis R, Jolesz FA, Metcalf D, McCarley RW Prefrontal cortex and schizophrenia: A quantitative magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 279-288.
24. Jacobsen LK, Giedd JN, Vaituzis AC, Hamburger SD, Rajapakse JC, Frazier JA, Kaysen D, Lenane MC, McKenna K, Gordon CT, Rapoport JL. Temporal lobe morphology in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153:355-361
25. Başoğlu C, Çetin M, Öner Ö, Ebrinç S, Semiz ÜB, Kandilcioğlu H, Şilit E, Kızılkaya E. İlaç Kullanmamış İlk Psikotik Atak Hastaları ile Kronik Şizofreni Hastalarında Sağ Talamus ve Temporal Korteks Metabolit Seviyelerinin MRS ile Karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2006; 17(2): 85-92.
26. Moore CM, Bonello CM, Sherwood AR, Cohen BM, Renshaw PF, Yurgelen-Todd DA. Mesial temporal lobe Cho to Cr(PCr) ratio asymmetry in chronic schizophrenics. *Schizophr Res* 2002; 57:35-42
27. Deicken RF, Zhou L, Schuff N, Weiner MW. Proton magnetic resonance spectroscopy of the anterior cingulate region in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 27 65-71
28. Delamillieure P, Constans JM, Fernandez J, Brazo P, Dollfus S. Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) of the thalamus in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2000;15(8): 489-491
29. Ende G, Braus DF, Walter S, Henn FA. Lower concentration of thalamic n-acetylaspertate in patients with schizophrenia: a replication study. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1314-1316
30. Deicken RF, Johnson C, Eliaz Y, Schuff N. Reduced concentrations of thalamic n-acetylaspertate in male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:644-647
31. Nguimfack MPC. Do the glutamate excitotoxicity theory and potential free radicals implication in schizophrenia aetiopathogenesis provide a new enlightenment to links between: genome, environment and biology in the determinism of that disorder? *Encephale* 2002; 28: 147-153
32. Spaniel F, Hajek T, Tintera J, Harantova P, Dezortova M, Hajek M. Differences in fMRI and MRS in a monozygotic twin pair discordant for schizophrenia (case report). *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:155-158
33. Weber-Fahr W, Ende G, Braus DF, Bachert P, Soher BJ, Henn FA, Büchel C. A Fully Automated Method for Tissue Segmentation and CSF-Correction of Proton MRSI Metabolites Corroborates Abnormal Hippocampal NAA in Schizophrenia. *NeuroImage* 2002; 16: 49-60
34. Maier M, Ron MA, Barker GJ, Tofts PS. Proton magnetic resonance spectroscopy: an in vivo method of estimating hippocampal neuronal depletion in schizophrenia. *Psychol Med* 1995; 25:1201-1209
35. Nasrallah HA, Skinner TE, Schmalbrock P, Robitaille PM. Proton magnetic resonance spectroscopy of the hippocampal formation in schizophrenia: a pilot study. *Br J Psychiatry* 1994;165: 481-485
36. Auer DP, Wilke M, Grabner A, Heidenreich JO, Bronisch T, Wetter TC. Reduced NAA in the thalamus and altered membrane and glial metabolism in schizophrenic patients detected by ¹H-MRS and tissue segmentation. *Schizophr Res* 2001; 52: 87-99
37. Fujimoto T, Nakano T, Takano T, Takeuchi K, Yamada K, Fukuzako T, Akimoto H. Proton magnetic resonance spectroscopy of basal ganglia in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996;40:14-18
38. Deicken RF, Feiwell R, Schuff N, Soher B. Evidence for altered cerebellar vermis neuronal integrity in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2001;107:125-134
39. Eluri R, Paul C, Roemer R, Boyko O. Single-voxel proton magnetic resonance spectroscopy of the pons and cerebellum in patients with schizophrenia: a preliminary study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1998; 84:17-26
40. Sharma R, Venkatasubramanian PN, Barany M, Davis JM. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in schizophrenic and affective patients. *Schizophr Res* 1992;81:43-49
41. Begni S; Popoli M; Moraschi S; Bignotti S; Tura GB; Gennarelli M. Association between the ionotropic glutamate receptor kainate 3 (GRIK3) ser310ala polymorphism and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 416-418
42. Théberge J, Bartha R, Drost DJ, Menon RS, Malla A, Takhar J, Neufeld RW, Rogers J, Pavlosky W, Schaefer B, Densmore M, Al-Semaan Y, Williamson PC. Glutamate and Glutamine Measured With 4.0 T Proton MRS in Never-Treated Patients With Schizophrenia and Healthy Volunteers. *Am J Psychiatry* 2002;159:1944-1946
43. Goff DC, Hennen J, Lyoo IK, Tsai G, Wald LL, Evins AE, Yurgelen-Todd DA, Renshaw PF. Modulation of brain and serum glutamatergic concentrations following a switch from conventional neuroleptics to olanzapine. *Biol Psychiatry* 2002;51:493-497
44. Tibbo P, Chris Hanstock C, Valiakalayil A, Allen P. 3-T Proton MRS Investigation of Glutamate and Glutamine in Adolescents at High Genetic Risk for Schizophrenia. *The Am J Psychiatry* 2004;161: 1116-1123
45. Kegeles LS, Shungu DC, Anjilvel S, Chan S, Ellis SP, Xanthopoulos E, Malaspina D, Gorman JM, Mann JJ, Laruelle M, Kaufmann CA. Hippocampal pathology in schizophrenia: magnetic resonance imaging and spectroscopy studies. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2000; 98:163-175

46. Bertolino A. and Weinberger DR. Proton magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia. *Eur J Radiol* 1999; 30:132-141
47. Bartha R, Williamson PC, Drost DJ, Malla A, Carr TJ, Cortese L, Canaran G, Rylett RJ, Neufeld RW. Measurement of glutamate and glutamine in the medial prefrontal cortex of never-treated schizophrenic patients and healthy controls by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:959-965
48. Choe BY, Kim KT, Suh TS, Lee C, Paik IH, Bahk YW, Shinn KS, Lenkinski RE. 1H magnetic resonance spectroscopy characterization of neuronal dysfunction in drug-naive, chronic schizophrenia *Acad Radiol* 1994;1:211-216
49. Church SM, Cotter D, Bramon E, Murray RM. Does schizophrenia result from developmental or degenerative processes? *J Neural Transm Suppl.* 2002; 63: 129-147
50. Bertolino A, Sciota D, Brudaglio F, Altamura M, Blasi G, Bellomo A, Antonucci N, Callicott JH, Goldberg TE, Scarabino T, Weinberger DR, Nardini M. Working memory deficits and levels of n-acetylaspartate in patients with schizophreniform disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160:483-489
51. Bartha R, Al-Semaan YM, Williamson PC, Drost JD, Malla AK, Carr TJ, Densmore M, Canaran G, Neufeld RW. A short echo proton magnetic resonance spectroscopy study of the left mesial-temporal lobe in first-onset schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1403-1411
52. Brooks WM, Hodde-Vargas J, Vargas LA, Yeo RA, Ford CC, Hendren RL. Frontal lobe of children with schizophrenia spectrum disorders: a proton magnetic resonance spectroscopic study. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 263-269
53. Bertolino A, Kurma S, Callicott JH, Mattay VS, Lestz RM, Jacobsen L, Barnett SI, Duyn JH, Frank JA, Rapoport JL, Weinberger DR. Common pattern of cortical pathology in childhood-onset and adult-onset schizophrenia as identified by proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Am J Psychiatry* 1998;155:1376-1383
54. Thomas MA, Ke Y, Levitt J, Caplan R, Curran J, Asarnow R, McCracken J. Preliminary study of frontal lobe 1H MR spectroscopy in childhood-onset schizophrenia. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:841-846
55. Hagino H, Suzuki M, Mori K, Nohara S, Yamashita I, Takahashi T, Kurokawa K, Matsui M, Watanabe N, Seto H, Kurachi M. Proton magnetic resonance spectroscopy of the inferior frontal gyrus and thalamus and its relationship to verbal learning task performance in patients with schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56:499-507
56. Fukuzako H. Heritability heightens brain metabolite differences in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12(1):95-7
57. Bustillo JR, Lauriello J, Rowland LM, Jung RE, Petropoulos H, Hart BL, Blanchard J, Keith SJ, Brooks WM. Effects of chronic haloperidol and clozapine treatments on frontal and caudate neurochemistry in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2001; 107:135-149
58. Bustillo JR, Lauriello J, Rowland LM, Thomson LM, Petropoulos H, Hammond R, Hart B, Brooks WM. Longitudinal follow-up of neurochemical changes during the first year of antipsychotic treatment in schizophrenia patients with minimal previous medication exposure. *Schizophrenia Res* 2002; 58:313-321
59. Cecil KM, Lenkinski RE, Gur RE, Gur RC. Proton magnetic resonance spectroscopy in the frontal and temporal lobes of neuroleptic naive patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:131-140
60. Lindquist DM, Hawk RM, Karson CN, Komoroski RA. Effects of antipsychotic drugs on metabolite ratios in rat brain in vivo. *Magn Reson Med* 2000;43:355-358.
61. Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Weidenhammer KM, Rakow R, Egan MF, Weinberger DR. The effect of treatment with antipsychotic drugs on brain N-acetylaspartate measures in patients with schizophrenia *Biol Psychiatry* 2001;49:39-46
62. Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W, Demirakca T, Tost H, Henn FA. Functioning and neuronal viability of the anterior cingulate neurons following antipsychotic treatment: MR-spectroscopic imaging in chronic schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:145-152
63. Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W, Demirakca T, Henn FA. Favorable effect on neuronal viability in the anterior cingulate gyrus due to long-term treatment with atypical antipsychotics: an MRSI study. *Pharmacopsychiatry* 2001;34:251-253
64. Bustillo JR, Rowland LM, Lauriello J, Petropoulos H, Hammond R, Hart B, Brooks WM. High choline concentrations in the caudate nucleus in antipsychotic-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:130-133
65. Fukuzako H, Kodama S, Fukuzako T, Yamada K, Doi W, Sato D, Takigawa M. Subtype-associated metabolite differences in the temporal lobe in schizophrenia detected by proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res* 1999;92:45-56
66. Özdemir B, Uzun Ö, Battal S, Özşahin A. Defisit şizofrenide sol frontal lobe proton MRS bulguları. 40. Ulusal Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı 28 Eylül 3 Ekim 2004, Kuşadası: 229-232
67. Delamillieure P, Fernandez J, Constans JM, Brazo P, Benali K, Abadie P, Vasse T, Thibaut F, Courthéoux P, Petit M, Dollfus S. Proton magnetic resonance spectroscopy of the medial prefrontal cortex in patients with deficit schizophrenia: preliminary report. *Am J Psychiatry* 2000;157:641-643
68. Ohara K, Isoda H, Suzuki Y, Takehara Y, Ochiai M, Takeda H, Hattori K, Igarashi Y, Ohara K. Proton magnetic resonance spectroscopy of lenticular nuclei in simple schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2000;24:507-519