

Otizmin Nöroanatomi

David G. Amaral, Cynthia Mills Schumann ve Christine Wu Nordah

The M.I.N.D. Enstitüsü, Psikiyatri ve Davranış Bilimleri Departmanı, University of California Sinirbilim Departmanı , University of California, San Diego

Otizm spektrum bozukluğu, her 150 çocukta bir görülen heterojen, davranışsal olarak tanımlanmış, nörogelişimsel bir bozukluktur. Otizmliler sosyal etkileşim, sözel ve sözel olmayan iletişim becerilerinde bozukluk gösterirler. Sınırlı ya da basmakalıp davranış kalıplarına sahiptirler. Ayrıca, zihinsel zayıflama, hastalık nöbetleri ve anksiyete gibi komorbid hastalıklara sahip olabilirler. Postmortem ve yapısal manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları frontal lop, amigdala ve serebellumun otizmle bir alakası olabileceğine dikkat çekmiştir. Fakat, otizm için ortada hiçbir tutarlı ve net bir patoloji yoktur. Yapılan son çalışmalar, otizmde beyin gelişimi sürecinin, gelişimin aldığı son halden daha çok bozukluk barındırdığını vurgulamaktadır. Bize göre, hem temel hem de komorbid özelliklerin heterojenliği otizmde nöropatolojinin heterojen kalıplarını açıklar. Daha büyük çocuk örneklerinde tanımlanmış fenotiplere ve iyi nitelendirilmiş beyin dokularına, otizmin nöropatolojisini açıklamak için ihtiyaç duyulacaktır.

Giriş

Otizm birçok nedeni ve prognozu olan, semptomlarının şiddetinde çeşitlilik gösteren, bazen komorbid bozuklukları da içerebilen bir bozukluktur. Giderek daha çok araştırmacı, tek bir otizmden çok “otizmler” kavramını kullanmaktadır. Eğer otizmin nöropatolojisi etkilenen bütün bireylerde aynı olsaydı, bu şaşırtıcı olabilirdi.

Otizmin Temel ve Komorbid Özellikleri

Öncelikle, Kanner’a göre otizmliler 3 temel özelliğe sahiptir: (i) çift taraflı sosyal etkileşimde bozulma; (ii) anormal gelişim ve dil kullanma; (iii) tekrarlayan ritüelleştirilmiş davranışlar ve sınırlı çeşitlilik gösteren ilgi alanları. Otizmin ana özelliklerine ek olarak, genel nörolojik komorbid bozukluklarda vardır. İdiyopatik otizmde mental retardasyon görülme oranı yaklaşık %60 olmasına rağmen, otizm spektrum bir bütün olarak alındığında bu sayı %30’a kadar düşmektedir. Epilepsi ve otizm uzun zamandır ilişkilendirilmekte, ve otizmlilerde epilepsi krizlerinin görülme oranı %5 ile %44 arasında değişmektedir. Ayrıca, anksiyete ve duygu durum bozuklukları da otizmle beraber oldukça sık görülen bozukluklardır.

Ayrıca, otizmin başlangıcında var olan bir heterojenlikten bahsedebiliriz. Bazı çocuklar ilk 18 ayda bazı gelişimsel gecikmelerin sinyallerini verirler. Diğer yandan otizmlı çocukların % 25-40'ı 18-24 aya kadar normal bir gelişim süreci izlemektedir. Bu iki farklı grup, otizm tanısını aldıktan sonra herhangi bir farklılık göstermemektedir. Ama böyle iki farklı çeşit otizm fenotipinin olması nöropatolojinin tipi ve süresi hakkında bilgi verebilir.

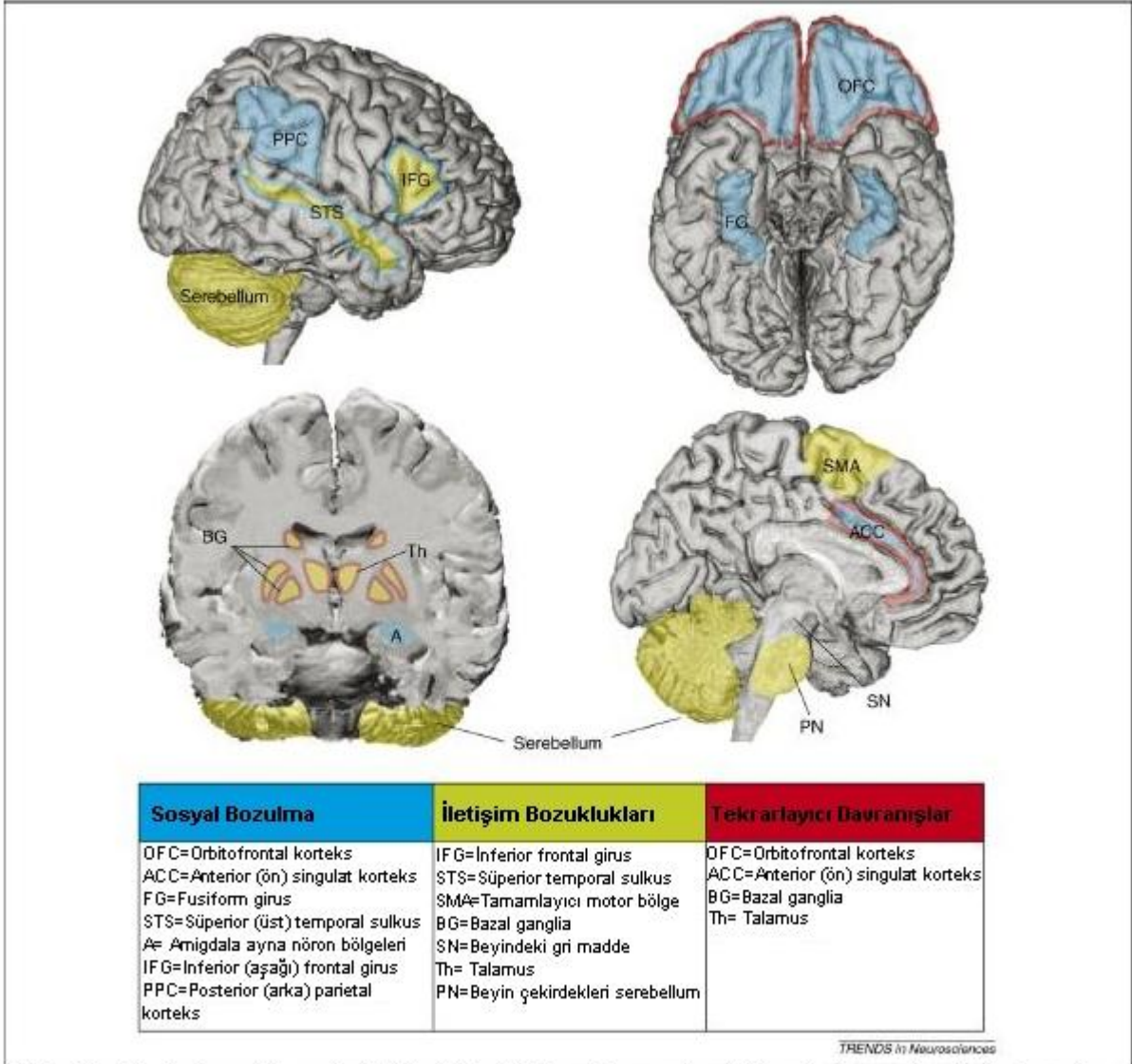
Nerede Nöropatoloji Görebiliriz?

Birinci figürde, otizmin ana özellikleri yüzünden fonksiyon bozulmasına uğrayan, varsayılan sinir sistemlerinden oluşan beynin ana alanlarını özetliyoruz. Bazı beyin bölgelerinin, deneysel hayvan çalışmaları, insan hastalarda lezyon çalışmaları ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarıyla sosyal davranış üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir [8]. Bu bölgeler arasında frontal lop, üst temporal korteks, parietal korteks ve amigdala vardır. Dil fonksiyonları bazı kortikal ve üst kortikal bölgeler arasında dağılmış durumdadır. Dilin ifade gücüyle ilgili fonksiyonlar, alt frontal girus ve ek motor korteks bölümlerinde bulunan Broca'nın alanındadır. Alıcı dil fonksiyonları için ise Wernicke'nin alanı esas olandır ve üst temporal sulkus hem dil sürecinde hem de sosyal dikkatte önemli bir rol oynar [9]. Son olarak, otizmin tekrarlayıcı ve basmakalıp davranışları, kaudat nükleus ve orbitofrontal korteks ile alakalı olan obsesif kompulsif bozukluğun normal olmayan hareketleriyle birçok ortak özellik taşır [10, 11].

Otizme komorbit olan bozukluklar, otizmin nöroanatomisinin yorumlanması açısından bir merak konusudur. Epilepsi, örneğin, hepsi otizmle de ilgili olan serabral korteks, amigdala, serebellum ve hipokampal formasyonun patolojisiyle ilgilidir. Maalesef ki, otopsi çalışmalarında görülen vakaların çoğunda [12, 13] otistik beyin olduğu saptanmıştır.

DeneySEL Teknikler

Manyetik rezonans görüntüleme tekniği (MRI) otizmle ilgili bütün nöroanatomik değişiklikleri değerlendiren güvenli ve göreceli olarak yayılcı olmayan bir araçtır. İdeal bir çalışma her iki cinsiyetten de iyi karakterize edilmiş, en azından geç çocukluk ya da erken ergenlik çağına kadar boylamsal olarak takip edilmiş katılımcıların oluşturduğu geniş bir örneklem grubuna (örneğin, yüz ve üzeri katılımcı) sahip olmalıdır.



Figür 1. Otizmle bozulan 3 temel davranışla alakalı beyin bölgeleri= Sosyal davranış, dil ve iletişim, tekrarlayıcı ve basmakalıp davranışlar.

Öte yandan bahsettiğimiz bu ideal çalışma daha önce uygulanmamış olmalıdır. Çoğu çalışma küçük örneklem grupları ve kesitsel dizaynları yüzünden engellenmektedir (Ref. [15]'e bakınız). Ayrıca, çoğu görüntüleme çalışmaları, daha büyük ve yüksek fonksiyonu olan bireylerin ait olduğu toplamları incelemektedir. Çünkü verilen otizm tanısı, birey 2-3 yaşına gelene kadar gerçekçi değildir. Mevcut alanda yapılan MRI çalışmaları, otizm başlangıcındaki etiyolojik değişikliklerden çok patolojinin sonuçlarını açıklar.

MRI, zaman içinde çok sayıda katılımcıyla bütün nöropatolojiyi gerçekçi bir metot kullanarak çalışsa da, otopsi teknikleri gözlemlenebilen nöroanatomik anormalliklerin altında yatan nörobiyolojiyi anlamamızı sağlar (örneğin, beyin daha büyük olsaydı, daha çok nöron, fiber, akson, vb. mi olurdu?). Bu tür çalışmalarda, karıştırıcı faktörü kontrol edebilmek için komorbid durumlar ayrıştırılır ya da dışlanır. Otizmin nöroanatomisini çalışmak için kullanılan otopsi teknikleri hala emekleme çağındadır. 100'den az otizm

vakasının çalışılıp kaydedildiği, ortalamaya bakıldığında ise her bir çalışma için sadece 5 vaka düştüğünü görüyoruz.

Toplam Beyin Hacminde Farklılıklar

Şu günlerde otizm nöropatolojisinin öncü teorilerinden bir, beynin doğum sonrası hayat boyunca erken geliştiğini ama bu erken gelişimi, yaşa bağlı büyümede bir yavaşlamanın takip ettiğini savunmaktadır [16]. Erken gelişim olduğunu kanıtlayan başın çevresi ile ilgili dört çalışma, doğumda normal ya da daha küçük baş çevresine sahip olanların 12. aydan itibaren büyüme hızında artış olduğunu göstermiştir [16-19]. Var olan MRI çalışmalarına göre, otizmi olan çok küçük çocukların (18 ay ve 4 yaş arası) toplam beyin hacimlerinde %5 ve % 10 arası bir genişleme vardır [19-21], fakat bu genişlemenin geç çocukluk ve ergenliğe kadar devam edip etmeyeceği konusu belirsizdir [20, 22-26] (Figür 2).

Toplam beyin hacmiyle ilgili, baş çevresi ve MRI çalışmalarının ortaklaşa olarak savunduğu şudur: Hayatın ilk yılında anormal beyin gelişiminin başladığı periyot en azından erken çocukluk dönemi boyunca devamlı genişlemeye sebep olur. Fakat kesitsel çalışmalarda gözlemlenen beyin gelişmesinin her zaman hızlandırılmış bir büyüme olmadığını vurgulamak önemlidir. Varsayılan erken gelişmiş beyin büyümesi gözlemleri, boylamsal MRI çalışmalarından onay beklemektedir. Ayrıca, eğer beyin gelişim oranı gerçekten hızlanmış ise, burada normal nörogelişimsel süreçlerde mi bir artış var yoksa tamamen mi anormallik var sorusuna cevaplar arayan ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

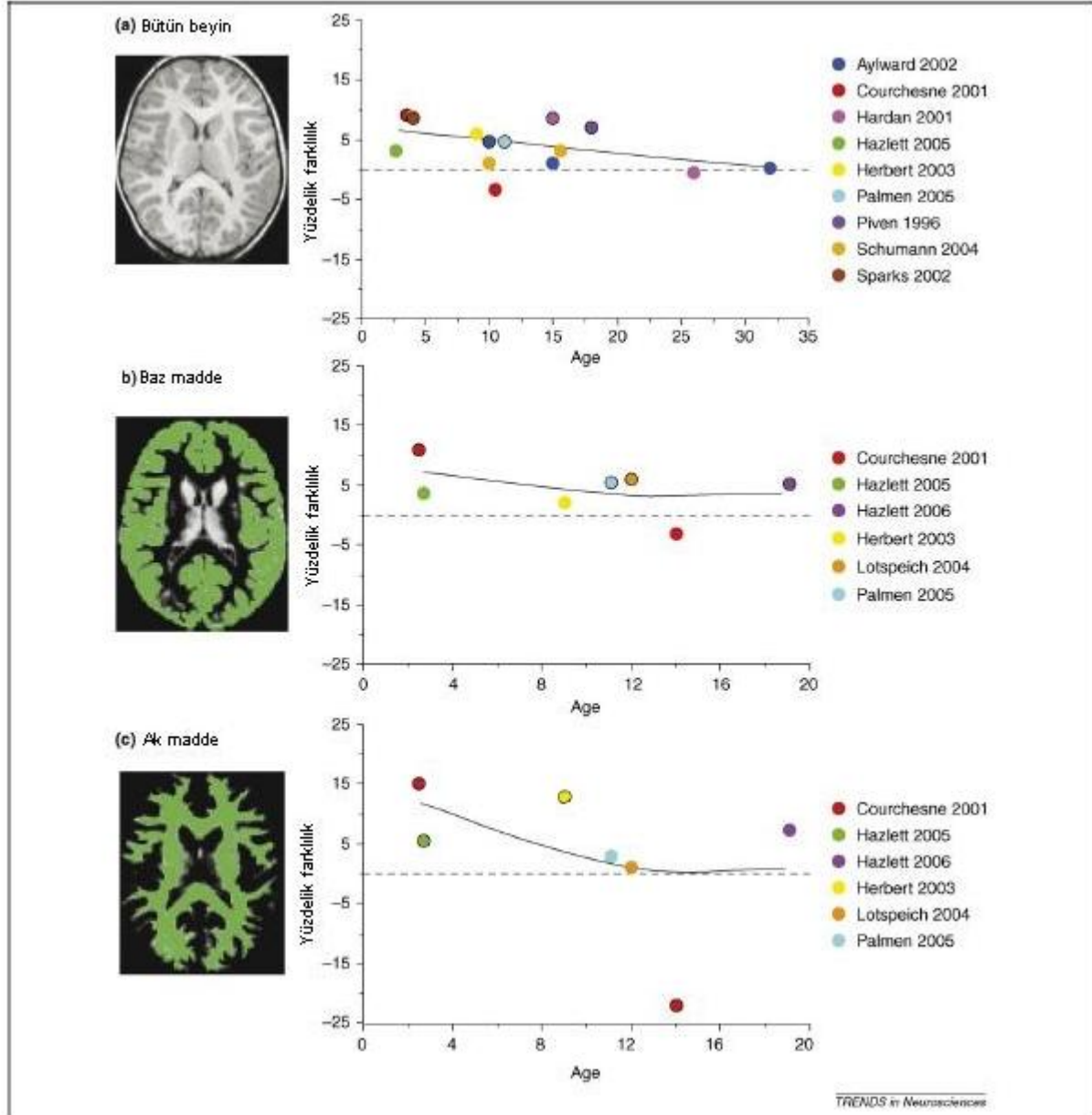
Beyin Büyüklüğündeki Artış Eşit Olarak Boz Madde ve Ak Madde İçerir mi?

Herbert ve arkadaşları [23] tarafından kabul edilen bir diğer göze çarpan teori, otizmlilerde görülen anormal beyin büyümesinin, boz madde değil de, orantısız bir şekilde artan ak madde tarafından belirlendiğini savunmaktadır. Gerçekten de çok küçük çocuklarla (1.5-4 yaş) [19,20] yapılan iki çalışma, boz madde değil de ak madde de büyük artışlar olduğunu göstermiştir (Figür 2b,c). Fakat yinede çocukluk ve ergenlik döneminde de bu artışların devam edip etmediği belirsizdir [24, 27, 28].

Boz madde hacmiyle ilgili kanıtlar, boz madde genişlemesinin ak maddeye göre hayatın ilk zamanlarında daha az olduğunu gösterse bile, bu artış yetişkinliğe kadar devam edebilir (Figür 2b). Erken çocukluktan ergenlik ve yetişkinlik dönemine kadar inceleme yapmış olan dört çalışma, boz madde de %6-%12 genişleme olduğunu görmüştür [20,24,27,28]. Spektroskopi ve T2 relaxometry gibi boz ve ak maddenin mikroyapısal yanını ölçen görüntüleme teknikleri, gelecekte ak ve boz madde anormalliklerinin etiolojisini anlamamızda yardımcı olacaklar.

Difüzyon tensor görüntüleme (DTI), ak maddenin bütünlüğünü incelemeyi amaçlayan bir görüntüleme tekniğidir. Frankziyonel anizotropi (FA) ise bir vokseldeki suyun eş zamanlı hareketini ölçer; yüksek FA

değerleri daha yoğun ve düzenli beyin yapısı olduğunu gösterir. Büyük çocuklar ve yetişkinlerde uygulanan iki çalışma, FA'da görülen serebral ak maddenin [29,30] azalması, karpuz kallasum genunun yakınında ve kendisindeki azalmayla tutarlı olduğunu gösterir. Son DTI ve karpuz kallasum üzerine yapılan hacimsel çalışma, karpuz kallasumdaki %14'lük azalmayı genu ve karpuz kallasumun arka ucundaki azalmış FA ile ilişkilendirmektedir [31]. Öte yandan, yürümeye henüz başlamış[32] otizmli çocuklarla yapılan, FA ve diğer difüzyon ağırlıklı değişkenlerde farklılık bulan bir çalışma ak madde olgunluğunda bir artış gözlemlemiştir.



Figür 2. Var olan MRI literatürünü baz alarak otizm ya da otizm spektrum bozuklukları ve normal gelişim arasındaki yüzdellik fark (a) toplam beyin hacmi, (b) boz madde ve (c) ak madde eğrileriyle açıklanır. Sadece kontrol ve otizm vakaları arasındaki direkt istatistiksel karşılaştırmalar kullanılmıştır. İstatiksel olarak geçerli farklılıklar ($p < .05$) renkli bir daire çevresinde siyah ana hat ile gösterilmiştir. Daha sonraları

daha geniş çaplı çalışmalara dahil edilen çalışmalar buraya dahil edilmemiştir. Karşılaştırma amacıyla, mümkün olduğunca sadece erkeklerden gelen veriler kullanılmıştır. Sparks 2002 [21] ve Schumann 2004 [25] hariç, toplam beyin hacmi ölçümü beyin çekirdeği ve serebellumu içerir. Hazlett 2005 [19]'a göre otizm vakaları ve normal gelişen kontroller (gelişimsel gecikme gösterenler dahil değildir) arasındaki yüzdeler farklılıklar gösterilmiştir. Schumann 2004 [25], yüksek fonksiyon gösteren otizm (düşük fonksiyon ya da Asperger sendromu değil) ve normal gelişim gösteren kontroller, göstermiştir. Hazlett 2005 [19]'e göre toplam boz madde farkı sadece sol hemisfer için önemlidir. Hazlett 2006 [28]'e göre bütün ak madde değil, serebral ak madde normal gelişim gösteren kontrollerde daha büyüktür. Aylward 2002 [22]; Courchesne 2001 [20]; Hardan 2001 [46]; Hazlett 2005 [19]; Hazlett 2006 [28]; Herbert 2003 [23]; Lotspeich 2004 [27]; Palmen 2005 [24]; Piven 1996 [26]; Schumann 2004 [25]; Sparks 2002 [21].

Gri ve Boz Madde Farklılıklarında Herhangi Bölgesel bir Özgünlük Var mıdır?

Ak ve boz maddedeki genişlemelerin frontal, temporal ve parietal lopta olduğu bilinse de en büyük ve tutarlı genişlemenin frontal lopta olduğu bildirilmiştir [24,28,33,34]. Frontal loplar içerisinde tutarlı bir bölgesel özgünlük ortaya çıkmamıştır. Daha büyük artışların dorsolateral prefrontal ve medial frontal korteks [34,35] te görüldüğüne dair bazı kanıtlar olsa da, farkın olmadığını ya da orbitofrontal kortekste [36,37] azalmanın olduğunu gösteren çok tutarlı olmayan çalışmalar mevcuttur. Bu tutarsızlıkların bazıları, frontal kortikal bölgelerin tanımındaki farklılıklardan ortaya çıkmıştır. Anormal beyin gelişimin inceleyecek sistematik bir yaklaşım kazanmak için bu literatür gelişimsel nöropatoloji alanındaki eksikliğe dikkat çekmektedir.

Bazı MRI çalışmaları, sulkal kalıplar, kortikal şekil ve kortikal kalınlık gibi serebral korteksin diğer yönlerini incelemektedir. Sylvian fissür, üst temporal sulkus, intraparietal sulkus ve alt frontal girus tarafından kortikal şekildeki anormallikler tanımlanmıştır [38,39]. Kortikal kalınlıkla ilgili iki çalışmadan biri 8 ve 12 yaşları arasında parietal ve temporal kortekslerdeki [40] artışın tüm serebral korteks üzerindeki kortikal kalınlığın artışına neden olduğunu, diğer çalışma ise yetişkinlerin frontal, parietal ve temporal bölgelerinde [41] incelenen olduğunu savunmuştur.

Postmortem Kortikal Nöropatoloji

Yukarıda bahsedildiği gibi, MRI çalışmaları otizmlili küçük çocukların beyin büyüklüklerinde artış görüldüğünü, bu artışı da ergenliğe kadar anormal büyümenin takip ettiğini göstermiştir. Bu bize otizmin nöropatolojisi hakkında ne söyler? Eğer beyin büyükse, daha mı çok nöron, glia, sinapslar, vb vardır? Eğer beyin büyüklüğündeki farklılık yetişkinliğe kadar devam etmiyorsa, bu anormal büyüme yörüngesinin nöropatolojik olarak altında yatan nedir? Daha bol ve yüksek kaliteli postmortem dokuların bulunması, stereolojik metotlar gibi modern nöroanatomik tekniklerin nöronları sayması ve in situ hibridizasyonun genlerin ifade düzeylerini değerlendirmesiyle, gelecekte yukarıdaki sorulara cevap vermek mümkün olacaktır.

Bugüne kadar, otizmin kortikal nöropatolojisi ve kalitatif çalışmalarla ilgili sadece birkaç araştırma yayınlanmıştır. Bunların yanında, Kemper ve Bauman [13], 6 otizm vakasının (5/6 sında mental retardasyon, 4/6 sında ise epilepsi) bulunduğu bir çalışmada kalitatif nöropatolojik bir incelemeyi ilk yapanlar arasındadır. Kemper ve Bauman'a göre, alışılmadık görümlü ve kötü lamine edilmiş anterior singulat korteks, serebral kortekste tutarlı anormallığın görüldüğü tek yerdir. Bailey ve arkadaşları [12], mental retardasyona da sahip altı ve epilepsisi olan dört otizm vakasını ve yedi kişiden oluşan kontrol grubunu kalitatif bir şekilde incelemiştir. Altı otizm vakasından dördünde kortikal disgenesis, ayrıca kortikal kalınlık, yüksek nöron yoğunluğu, moleküler seviyede bulunan nöronlar ve düzensiz katmerli kalıplar gözlemlenmiştir. Üç otizm vakasında da ektopik boz madde ve ak maddede artan ak nöron sayısı görülmüştür.

Neokorteksin Sütunlu Yapısında Değişiklikler: Minisütun Hipotezi

Bu kavrama artan ilgi üzerine Casanova ve arkadaşları [42-44], otizmlili bireylerde anormal sayı ve genişlikte sütunların (1. kutu) bulunduğunu öne sürmüşlerdir. Sadece 14 otizm vakasıyla (9'u kiriz geçiren, en az 10'u mental retardasyona sahip), farklı teknikler [42,44] kullanarak kortikal tabaka III'teki minisütun patolojisini incelemek amacıyla 3 bağımsız çalışma yapılmıştır. Bu 3 çalışmadan en tutarlı sonuç, dorsolateral prefrontal korteks ya da Brodmann'ın bölgesi 9 (BA)'nde görülen minisütunlarda (sadece III. Tabaka çalışılmıştır) sütunlar arası genişliğin azalmasıdır. Casanova ve arkadaşları [44] tarafından nöronal yoğunluğun arttığını gösteren bu sonuçlar, otistik korteksin BA 9'unda sayıca daha çok nöron bulunması gerektiğini savunur. Sütunlar arası daha dar bir nöropil bölgesinde, BA 9 nöronlarının dendritik arborizasyonunda bir düşüş görülebilir. Bu tür nöropatolojik sorular, sistematik stereolojik method kullanarak yapılacak analizlere hazırdır.

Kutu 1. Beyin gelişimi ve minisütunlar

Yüzyılı aşkın bir süredir, nöroanatomistler neokorteksin sütunlu yapısına dikkat çekmekte [70]. En küçük sütun "minisütun" ya da "microsütun" [71,72] olarak adlandırılmaktadır. Minisütun, hücre gözdelerini, özellikle neokorteksin III. ya da V. Y tabakasındaki istifler (Figür 1e, [73]'ten alınmış). Nöronların dikey düzenlerinin önemi hala bir tartışma konusu olsa da [71], Mountcastle'ye göre minisütunlar beynin temel fonksiyonel birimidir [74]. Minisütun oluşumu, potmitotic nöronların radyal glial düzen boyunca doğrusal diziler içinde yükseldiği, erken kortikal gelişimiyle ilişkilendirilir [75]. Figür 1a-c, 6 ve 24 aylıkken BA 9 hücre gözdesi boyanan bölümlerdir. Gölgesiz lekeli bölümler, yıllar boyu aynı kortikal bölgedeki dentrik büyümeyi gösterir. Hayatın ilk yıllarında, dentrik büyümede çarpıcı bir artış görülür. 2 yaş civarında, minisütunlar korteksin belli bir bölgesindeki düşük hücre yoğunluğuyla mesafe bırakırlar. Korteksin bazı katmanları boyunca uzanan dentritik demetleri ve aksonal fascicles minisütunlar arasındaki boşluğu doldurur [70-72]. Casanova ve arkadaşları [42-44], otistik bir beynin minisütunlarının

açısından hiçbir fark bulamamıştır. Toplam serebellumun aksine, otizmlilerde bazı bireylerde [47,48] beyincığın orta lobu biraz daha küçük görünmektedir. Beyincığın ön lobunun büyüklüğü hakkındaki ancak bir çalışmanın, katılımcı başına tek bir midsagittal bölümden ölçüm olarak geçerlik kazanması zordur. Aynı laboratuardan çıkan sonuçlar otizmlilerde beyinlerin ön lobunun, kontrolden grubundan [48] ya da daha küçük ya da daha büyük olduğunu, otizm fenotipindeki [49] heterojenlikten dolayı büyüklük farklılıklarının olası olduğunu göstermektedir. Bunların yanında, serebellar vermal hipoplazisi otizme özel olmasa dahi çoğu gelişimsel ve psikiyatrik hastalıkta ve/veya mental retardasyonda görülmektedir [47,50].

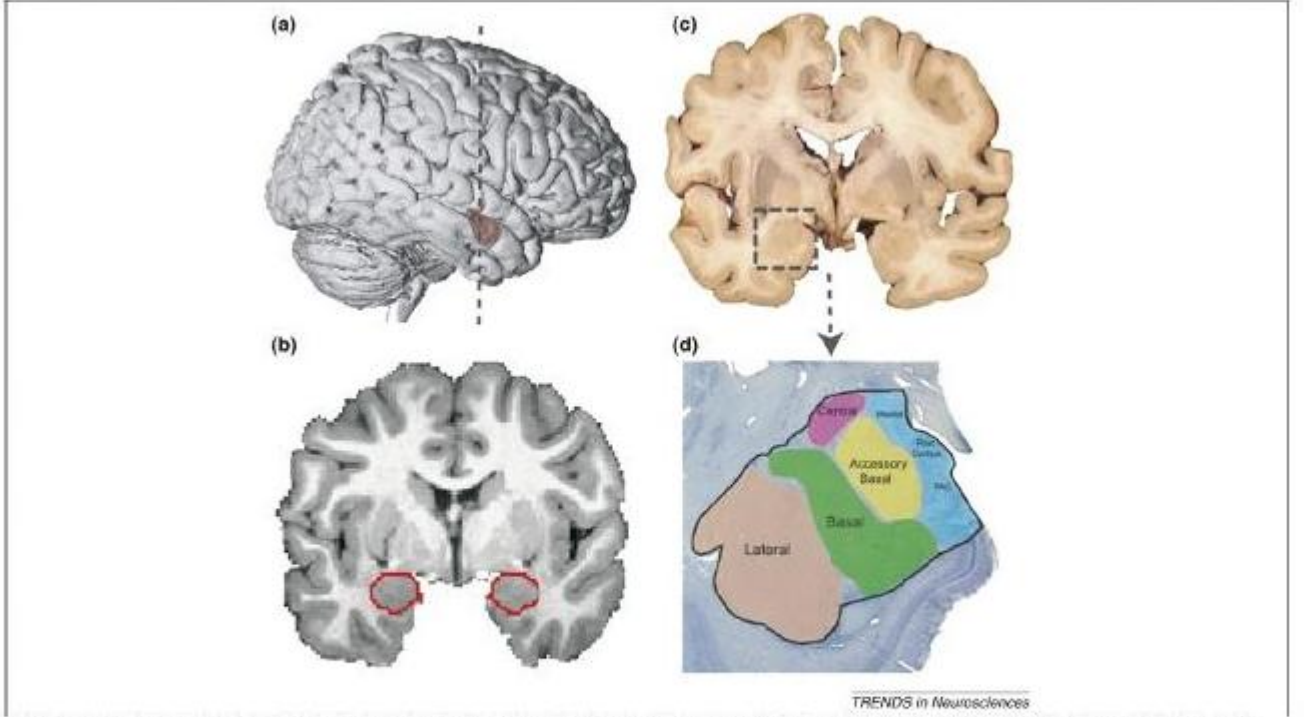
Serebellum da, postmortem otizm çalışmalarında önemli bir ilgi alanı haline gelmiştir. Literatürdeki serebellumun çalışıldığı 24 postmortem otizm vakasından 19 (ya da % 79)'unda, özellikle beyin yarım kürelerindeki [12,13,51,52] Purkinje hücrelerinin yoğunluğunda azalma görülmüştür. İlginç bir şekilde, henüz yapılan bir çalışma otizmlilerde serebellar Purkinje hücrelerinde GAD67 mRNA dışavurumunun %40 daha az olduğunu göstermiştir [53]. Daha az Purkinje hücre sayısı ve yoğunluğuyla ilgili bu gözlemlerin Purkinje hücrelerini yansıtacak stereolojik nöron sayma yöntemleriyle teyit edilmeyi beklemektedir.

Otizimde genişlemiş bir serebellumun olduğunu savunan MRI bulgularına karşın postmortem çalışmalar daha az Purkinje hücrelerinin olduğunu savunmaktadır ve bazı faktörler yüzünde bu iki ayrı yargının karşılaştırması imkansızdır. Mental retardasyonu da olan 24 beyinden 22'si postmortem çalışmalarda incelenmiştir [12,13,51,52]. Beyinlerin yaklaşık yarısı epilepsisi bulunan ve bazıları da antikonvulsif ilaç alan – ki bunlar Purkinje hücrelerine zarar verir- bireylerdendir. Buna karşın, çoğu MRI çalışmaları yüksek fonksiyonelli olan otizmlilerde içerir, hatta epilepsisi olan katılımcıları çalışmalarına sokmaz. Bu yüzden, bu iki birbirinden çok farklı katılımcı kohortu farklı tekniklerle çalışılmak zorundadır.

Amigdalanın Nöropatolojisi

Otizmlilerde erkek çocuklarda amigdalanın (Figür 3) geç çocukluk [21-25] dönemine kadar erken bir büyüme göstererek anormal bir gelişim süreci izlediği görülmüştür. Sparks ve arkadaşları [21] otizmlilerde genç çocukların (36-56 ay arası) amigdalalarında %13 ve % 16 arası değişen bir büyüme bulmuştur. Yapılan son çalışmalar gösteriyor ki amigdala büyümesi çok şiddetli bir anksiyete [54], ve kötü sosyal ve iletişimsel becerilerle [55] ilişkilidir.

Schumann ve arkadaşları [25] 8-10 yaşındaki erkek çocuklarının amigdalalarını incelemiştir ve değiştirilmiş bir gelişim sürecinin kanıtını bulmuştur. Kontrol grubuna göre, 8 ve 12 yaşları arasındaki otizmlilerde erkek çocuklarının amigdalaları %15 oranında genişlemiştir. Fakat 13 ve 18 yaşları arasındaki katılımcılar arasında hiçbir fark yoktur. Normal gelişim gösteren erkeklerde 8 ve 18 yaşları arasında amigdala %40 büyüme gösterirken, bu büyüme şekli otizmlilerde çocuklarda görülmez.



Figür 3. İnsan amigdalasının nöroanatomi. (a) Üç boyutlu MRI yapılandırılmasının yandan görünümü (kesikli çizgi koronal kesit (b)'nin konumunu temsil eder) (b) MRI görüntüleme ile amigdala çizilmiştir (kırmızı ile) (c) beyin dokusundaki koroner bölüm(amigdalanın etrafındaki kutu) ve (d) amigdala çekirdeğinin Nissl-stained bölümü. PAC=periamigdalaid korteks

Bu bulgular boylamsal bir çalışma tarafından teyit beklemesine rağmen otizmlı çocukların amigdalaları daha büyük görünmekte, fakat normal gelişim gösteren çocuklarda görülen ergenlik öncesi amigdalada büyüme otizmlı çocuklarda görülmemektedir. Geç ergenlik, yetişkinlik ve geniş bir yaş çeşitliliği gösteren Normal gelişim gösteren katılımcıların bulunduğu araştırmalar amigdala büyüklüğünde hiç [56] ya da çok az [57-59] bir fark bulmuşlardır.

Kemper ve Bauman [13] amigdalanın mikroskopik bütünlüğündeki anormalliği ilk görenlerdir. 9-29 yaşları arasındaki (5/6 sı mental retardasyonlu, 4/6 sı epilepsili) altı postmortem otizmlı vakada yapılan kalitatif gözlemler gösteriyor ki otizm vakalarındaki amigdalaların çekirdeklerindeki nöronlar, yaş bakımından eşitlenmiş kontrole göre olağandışı küçük ve daha yoğundur. Schumann ve Amaral [60] amigdaladaki nöronların sayı ve büyüklüğünü (Figür 3) tahmin etmek amacıyla bir çalışma yürütmüşlerdir. Çalışmada epilepsisi olmayan 10-44 yaşları arası dokuz otizm vakası ve on normal gelişim gösteren yaş bakımından eşitlenmiş erkeklerden oluşan kontrol grubu kullanılmıştır. Otizm grubunun amigdala ve yanal çekirdeğinde (lateral nucleus) kontrol grubuna göre büyük bir fark göstererek daha az nöron bulunmuştur. Kemper ve Bauman [13]'in savunduğu gibi nöron yoğunluğunda artış ve nöron büyüklüğünde azalma görülmemiştir.

Eğer amigdalanın nöron sayısındaki azalma otizmin geçerli bir özelliği olsaydı, bu bulguları nasıl açıklayabilirdik? İki hipotezle açıklayabilirdik: (i) erken gelişimde daha az nöron ortaya çıkmıştır, ya da (ii)

önce normal ya da aşırı nöron ortaya çıkmıştır ama yetişkinlik boyunca bunlardan bazıları elenmiştir, ki bu açıklama MRI çalışmaların savunduğu erken çocuklukta daha geniş amigdala olduğu hipoteziyle tutarlıdır. Maalesef ki, henüz bu hipotezleri savunacak ya da reddedecek bir kanıtımız yok.

-

Diğer Beyin Bölgeleri

Otizmin etkileyebileceği diğer beyin bölgeleriyle ilgili araştırmalar (Figür 1) çok sınırlıdır. Talamus [61 - 63] ve bazal ganglion [64-67]'da anormallik olduğunu kanıtlayan çok az MRI çalışması vardır, hiçbir postmortem çalışması yoktur. Kaudat nükleustaki genişlemenin ergen ve genç yetişkinlerde tekrarlayıcı ve ritüalistik davranışlarla ilişkili olabileceğini gösteren kanıtlar vardır [64,65]. Ayrıca, birbiriyle tutarlı olmasa da (Ref. [45]'e bak) hipokampüsün hem hacim [25] hem de şeklinde anormallikler olduğunun kanıtları vardır. Postmortem çalışmalarda, Kemper ve Bauman [13] bütün otizmlilik vakaların hipokampüsünde artmış hücre paketlenme yoğunluğu ve daha küçük nöronlar olduğunu bildirmişlerdir. Öte yandan, bu bulgu beş otizm vakasından sadece birinde artmış hücre paketlenme yoğunluğu bildiren Bailey ve arkadaşları [12] tarafından tekrarlanamamıştır.

-

Buradan Nereye Gideceğiz?

Otizm spektrum bozukluklarının temel özelliklerinin kendini göstermesindeki çeşitlilik, bu hastalıklara eşlik eden komorbid hastalıklar, ve postmortem ve MRI çalışmalarında kullanılan küçük örneklem ele alındığında, grup farklılıklarının tespit edilmiş olması dikkat çekicidir. Bu yüzden, eğer net bir patoloji bir kez daha ortaya çıkarsa hastalığın farklı fenotiplerinin analizlerde faktör olarak kullanılması şaşırtıcı olmayacaktır.

Otizmin nöroanatomiini açıklama çabaları bebeklik döneminde açıkça görülür. Bu alan hem Golgi metot gibi klasik tekniklerin uygulanmasından hem de insituhibridizasyon ve tek hücre PRC gibi modern moleküler nöroanatomik prosedürlerden yararlanır. Daha sistematik ve kantitatif çalışmaların istisnadan çok bir norm haline gelmesi şarttır. Bütün bu çalışmalar yüksek kalite ve sayıda postmortem beyin örneklerinin paylaşımı üzerine kuruludur. Bu bağlamda, Otizm Doku Programı gibi, takviye sağlanmış ulusal çabalar desteklenmelidir.

Yayılmacı olmayan görüntüleme tekniklerinin daha iyi fenotiplerinin olduğu daha geniş topluluklara uygulanması önemlidir. Daha küçük bir yaşta başlayan ve kesitsel değil de boylamsal olan görüntüleme çalışmaları desteklenmelidir. Otizm anormal beyin yapısı ve bağlantılarını da içerdiği için yayılmacı olmayan teknikler beyin bağlantısı ve beyin fonksiyonunu da araştırmalıdır. Birileri otizmin nöropatolojisiyle ilgili gerçek sınırların henüz ortaya çıkmadığına inanıyor. Bu da araştırmaları daha kritik ve heyecan verici bir duruma sokuyor.

Referanslar

- 1 Geschwind, D.H. and Levitt, P. (2007) Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Curr. Opin. Neurobiol.* 17, 103–111
- 2 Kanner, L. (1943) Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 2, 217–250
- 3 DiCicco-Bloom, E. et al. (2006) The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. *J. Neurosci.* 26, 6897–6906
- 4 Fombonne, E. (2006) Past and future perspectives on autism epidemiology. In *Understanding Autism from Basic Neuroscience to Treatment* (Moldin, S.O. and Rubenstein, J.L.R., eds), pp. 25–48, Taylor and Francis
- 5 Tuchman, R. and Rapin, I. (2002) Epilepsy in autism. *Lancet Neurol.* 1, 352–358
- 6 Lecavalier, L. (2006) Behavioral and emotional problems in young people with pervasive developmental disorders: relative prevalence, effects of subject characteristics, and empirical classification. *J. Autism Dev. Disord.* 36, 1101–1114
- 7 Werner, E. and Dawson, G. (2005) Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 889–895
- 8 Adolphs, R. (2001) The neurobiology of social cognition. *Curr. Opin. Neurobiol.* 11, 231–239
- 9 Redcay, E. (2008) The superior temporal sulcus performs a common function for social and speech perception: implications for the emergence of autism. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 123–142
- 10 Atmaca, M. et al. (2007) Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 31, 46–52
- 11 Whiteside, S.P. et al. (2004) A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 132, 69–79
- 12 Bailey, A. et al. (1998) A clinicopathological study of autism. *Brain* 121, 889–905
- 13 Kemper, T.L. and Bauman, M.L. (1993) The contribution of neuropathologic studies to the understanding of autism. *Neurol. Clin.* 11, 175–187
- 14 Giedd, J.N. et al. (1999) Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat. Neurosci.* 2, 861–863

- 15 Brambilla, P. et al. (2003) Brain anatomy and development in autism: review of structural MRI studies. *Brain Res. Bull.* 61, 557–569
- 16 Courchesne, E. et al. (2003) Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA* 290, 337–344
- 17 Dawson, G. et al. (2007) Rate of head growth decelerates and symptoms worsen in the second year of life in autism. *Biol. Psychiatry* 61, 458–464
- 18 Dementieva, Y.A. et al. (2005) Accelerated head growth in early development of individuals with autism. *Pediatr. Neurol.* 32, 102–108
- 19 Hazlett, H.C. et al. (2005) Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 1366–1376
- 20 Courchesne, E. et al. (2001) Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology* 57, 245–254
- 21 Sparks, B.F. et al. (2002) Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology* 59, 184–192
- 22 Aylward, E.H. et al. (2002) Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology* 59, 175–183
- 23 Herbert, M.R. et al. (2003) Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. *Brain* 126, 1182–1192
- 24 Palmen, S.J. et al. (2005) Increased gray-matter volume in medication-naïve high-functioning children with autism spectrum disorder. *Psychol. Med.* 35, 561–570
- 25 Schumann, C.M. et al. (2004) The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *J. Neurosci.* 24, 6392–6401
- 26 Piven, J. et al. (1996) Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 35, 530–536
- 27 Lotspeich, L.J. et al. (2004) Investigation of neuroanatomical differences between autism and Asperger syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 291–298
- 28 Hazlett, H.C. et al. (2006) Cortical gray and white brain tissue volume in adolescents and adults with autism. *Biol. Psychiatry* 59, 1–6

- 29 Barnea-Goraly, N. et al. (2004) White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol. Psychiatry* 55, 323–326
- 30 Keller, T.A. et al. (2007) A developmental study of the structural integrity of white matter in autism. *Neuroreport* 18, 23–27
- 31 Alexander, A.L. et al. (2007) Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in autism. *Neuroimage* 34, 61–73
- 32 Ben Bashat, D. et al. (2007) Accelerated maturation of white matter in young children with autism: a high b value DWI study. *Neuroimage* 37, 40–47
- 33 Carper, R.A. et al. (2002) Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage* 16, 1038–1051
- 34 Herbert, M.R. et al. (2004) Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Ann. Neurol.* 55, 530–540
- 35 Carper, R.A. and Courchesne, E. (2005) Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biol. Psychiatry* 57, 126–133
- 36 Girgis, R.R. et al. (2007) Volumetric alterations of the orbitofrontal cortex in autism. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 31, 41–45
- 37 Hardan, A.Y. et al. (2006) Magnetic resonance imaging study of the orbitofrontal cortex in autism. *J. Child Neurol.* 21, 866–871
- 38 Levitt, J.G. et al. (2003) Cortical sulcal maps in autism. *Cereb. Cortex* 13, 728–735
- 39 Nordahl, C.W. et al. (2007) Cortical folding abnormalities in autism revealed by surface-based morphometry. *J. Neurosci.* 27, 11725–11735
- 40 Hardan, A.Y. et al. (2006) An MRI study of increased cortical thickness in autism. *Am. J. Psychiatry* 163, 1290–1292
- 41 Hadjikhani, N. et al. (2005) Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cereb. Cortex* 16, 1276–1282
- 42 Buxhoeveden, D.P. et al. (2006) Reduced minicolumns in the frontal cortex of patients with autism. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 32, 483–491
- 43 Casanova, M.F. et al. (2002) Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 58, 428–432

- 44 Casanova, M.F. et al. (2006) Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol.* 112, 287–303
- 45 Minshew, N.J. et al. (2005) Neurologic aspects of autism. In *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders (Vol. 1)* (Volkmar, F.R. et al., eds), In pp. 473–514, John Wiley & Sons
- 46 Hardan, A.Y. et al. (2001) Posterior fossa magnetic resonance imaging in autism. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 40, 666–672
- 47 Kaufmann, W.E. et al. (2003) Specificity of cerebellar vermian abnormalities in autism: a quantitative magnetic resonance imaging study. *J. Child Neurol.* 18, 463–470
- 48 Courchesne, E. et al. (1994) Cerebellar hypoplasia and hyperplasia in infantile autism. *Lancet* 343, 63–64
- 49 Piven, J. et al. (1997) An MRI study of autism: the cerebellum revisited. *Neurology* 49, 546–551
- 50 Okugawa, G. et al. (2003) Smaller cerebellar vermis but not hemisphere volumes in patients with chronic schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 160, 1614–1617
- 51 Palmen, S.J. et al. (2004) Neuropathological findings in autism. *Brain* 127, 2572–2583
- 52 Ritvo, E.R. et al. (1986) Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC Autopsy Research Report. *Am. J. Psychiatry* 143, 862–866
- 53 Yip, J. et al. (2007) Decreased GAD67 mRNA levels in cerebellar Purkinje cells in autism: pathophysiological implications. *Acta Neuropathol.* 113, 559–568
- 54 Juranek, J. et al. (2006) Association between amygdala volume and anxiety level: magnetic resonance imaging (MRI) study in autistic children. *J. Child Neurol.* 21, 1051–1058
- 55 Munson, J. et al. (2006) Amygdalar volume and behavioral development in autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 686–693
- 56 Haznedar, M.M. et al. (2000) Limbic circuitry in patients with autism spectrum disorders studied with positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Am. J. Psychiatry* 157, 1994–2001
- 57 Aylward, E.H. et al. (1999) MRI volumes of amygdala and hippocampus in non-mentally retarded autistic adolescents and adults. *Neurology* 53, 2145–2150
- 58 Nacewicz, B.M. et al. (2006) Amygdala volume and nonverbal social impairment in adolescent and adult males with autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 1417–1428

- 59 Pierce, K. et al. (2001) Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: evidence from functional MRI. *Brain* 124, 2059–2073
- 60 Schumann, C.M. and Amaral, D.G. (2006) Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *J. Neurosci.* 26, 7674–7679
- 61 Hardan, A.Y. et al. (2006) Abnormal brain size effect on the thalamus in autism. *Psychiatry Res.* 147, 145–151
- 62 Haznedar, M.M. et al. (2006) Volumetric analysis and threedimensional glucose metabolic mapping of the striatum and thalamus in patients with autism spectrum disorders. *Am. J. Psychiatry* 163, 1252–1263
- 63 Tsatsanis, K.D. et al. (2003) Reduced thalamic volume in highfunctioning individuals with autism. *Biol. Psychiatry* 53, 121–129
- 64 Hollander, E. et al. (2005) Striatal volume on magnetic resonance imaging and repetitive behaviors in autism. *Biol. Psychiatry* 58, 226–232
- 65 Sears, L.L. et al. (1999) An MRI study of the basal ganglia in autism. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 23, 613–624
- 66 Hardan, A.Y. et al. (2003) Motor performance and anatomic magnetic resonance imaging (MRI) of the basal ganglia in autism. *J. Child Neurol.* 18, 317–324
- 67 Langen, M. et al. (2007) Caudate nucleus is enlarged in high-functioning medication-naive subjects with autism. *Biol. Psychiatry* 62, 262–266
- 68 Dager, S.R. et al. (2007) Shape mapping of the hippocampus in young children with autism spectrum disorder. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 28, 672–677
- 69 Nicolson, R. et al. (2006) Detection and mapping of hippocampal abnormalities in autism. *Psychiatry Res.* 148, 11–21
- 70 DeFelipe, J. (2005) Reflections on the structure of the cortical minicolumn. In *Neocortical Modularity and the Cell Minicolumn* (Casanova, M., ed.), pp. 57–92, Nova Science Publishers
- 71 Jones, E.G. (2000) Microcolumns in the cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 5019–5021
- 72 Rockland, K.S. and Ichinohe, N. (2004) Some thoughts on cortical minicolumns. *Exp. Brain Res.* 158, 265–277

73 Lübke, J. and Feldmeyer, D. (2007) Excitatory signal flow and connectivity in a cortical column: focus on barrel cortex. *Brain Struct. Funct.* 212, 3–17

74 Mountcastle, V.B. (1997) The columnar organization of the neocortex. *Brain* 120, 701–722

75 Rakic, P. (1988) Specification of cerebral cortical areas. *Science* 241, 170–176

76 Conel, J. (1939) *The Postnatal Development of the Human Cerebral Cortex*. Harvard University Press

Çeviri;

İpek Kerestecioğlu

Düzenleme;

Merve Turan – Nihan Ayyıldız