

# Asperger Sendromunda Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi: Nöropsikolojik Testlerle İlişkisi

Dr. Özgür ÖNER<sup>1</sup>, Dr. Halise Devrimci ÖZGÜVEN<sup>2</sup>, Dr. Ferhunde ÖKTEM<sup>3</sup>, Dr. Banu YAĞMURLU<sup>4</sup>,  
Dr. Bora BASKAK<sup>5</sup>, Dr. Şenay ÖLMEZ<sup>6</sup>, Dr. Kerim MUNİR<sup>7</sup>

## Özet / Abstract

**Amaç:** Daha önceki çalışmalarda otizm spektrum bozukluklarında zihin kuramı (ZK) sorunları olduğu gösterilmiştir, ancak bu olgularda ZK performansı ile beyin nörokimyasal bulguları arasındaki ilişki incelenmemiştir. Bu çalışmanın amacı <sup>1</sup>H Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) yöntemiyle dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) ve anterior singulat korteks (ASK) N-Asetil-Aspartat (NAA)/Kolin (Cho), NAA/Kreatin (Cr) ve Cho/Cr değerlerinin ZK performansı ile ilişkisinin incelenmesidir.

**Yöntem:** Onüç sağ elini kullanan, yetişkin erkek Asperger Sendromu (AS) olgusu (yaş 17-37) ve bu olgularla yaş, cinsiyet, el kullanımı ve Weschler Yetişkinler için Zeka Ölçeği, Gözden Geçirilmiş Form Toplam Zeka Bölümü bakım-larından benzeştirilmiş 20 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir.

**Bulgular:** Bulgular AS olgularının ZK performansının anlamlı şekilde daha düşük olduğunu göstermiştir. DLPFK NAA/Cho düzeyi ZK puanı ile ters korelasyon göstermektedir ( $r = -.738$ ,  $p = .004$ ). Öte yandan ZK performansı ile DLPFK Cho/Cr arasında düz korelasyon bulunmaktadır ( $r = .656$ ,  $p = .015$ ). ASK MRS değişkenleri ile ZK performansı arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

**Tartışma:** Sonuçlar DLPFK Cho düzeyi arttıkça AS olgularında ZK performansının arttığını düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Asperger Sendromu, Manyetik Rezonans Spektroskopisi, singulat girus, prefrontal korteks

**SUMMARY: Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Asperger's Syndrome: Correlations with Neuropsychological Test Scores**

**Objectives:** It has been shown that autistic spectrum patients have impaired theory of mind (ToM) performance; however, no study has investigated the relationship between ToM performance and brain neurochemistry in these patients. The present study aimed to investigate the correlations between dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and anterior cingulate cortex (ACC) N-acetyl-aspartate (NAA)/choline (Cho), NAA/creatine (Cr), and Cho/Cr values based on <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy and ToM tests.

**Method:** The study sample included 13 adult, right-handed, Caucasian males with Asperger's syndrome (AS) (age range: 17-37 years) and 20 controls matched by age, gender, handedness, and Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised (WAIS-R) full-scale IQ scores.

**Results:** AS cases had significantly lower ToM performance. DLPFC NAA/Cho levels were inversely correlated to ToM scores ( $r = -.738$ ,  $P = 0.004$ ). On the other hand, ToM performance improved as DLPFC Cho/Cr increased ( $r = 0.656$ ,  $P = 0.015$ ). ACC MRS variables were not significantly correlated with ToM performance in the AS group. No significant correlation was observed between ACC or DLPFC MRS variables and ToM performance in the control group. Discussion: Because NAA/Cho was inversely correlated with ToM performance and Cho/Cr was correlated with ToM performance, it can be suggested that the Cho level was related to better ToM test performance in the AS group. An increase in the Cho peak was associated with an increase in membrane breakdown or turnover. The Cho peak was also thought to reflect cellular density and astrocytosis. It is suggested that membrane turnover and astrocytosis might affect cognitive functioning.

**Key Words:** Asperger's syndrome, magnetic resonance spectroscopy, cingulate gyrus, prefrontal cortex

**Geliş Tarihi:** 04.10.2007 – **Kabul Tarihi:** 08.01.2008

**Teşekkür:** Bu çalışma "NIMH Fogarty International Mental Health and Developmental Disabilities Research Training Program (D43TW05807) at Children's Hospital Boston" bursu, TÜBİTAK (Proje No: 105S141-HD-34) ve Türkiye Psikiyatri Derneği tarafından desteklenmiştir.

<sup>1</sup>Uzm., Dışkapı Çocuk Hastanesi, Çocuk Psikiyatrisi, <sup>2</sup>Doç., <sup>3</sup>Uzm., <sup>4</sup>Psik., Ankara Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD, <sup>5</sup>Psik. Prof., Hacettepe Ü Tıp Fak., Çocuk Psikiyatrisi AD., Ankara. <sup>6</sup>Uzm., Kırıkkale Ü Tıp Fak., Radyoloji, Bl., Kırıkkale. <sup>7</sup>Prof., Childrens Hospital Boston, Harvard Medical School Division of General Pediatrics and Department of Psychiatry Boston.

Dr. Özgür Öner, e-posta: ozgur.oner@yahoo.com

## GİRİŞ

Zihin kuramı (ZK) bireyin kendisinin ya da diğerlerinin zihinsel durumlarını anlama becerisidir ve sosyal zekanın bir parçasıdır (Abu-Akel 2003). Zihin kuramı bozuklukları ilk olarak otizm ve diğer yaygın gelişimsel bozukluklarda tanımlanmıştır (Baron-Cohen ve ark. 1985). Yaygın gelişimsel bozukluğu olan çocukların günlük hayatlarında başkalarının düşünce, beklenti ve hareketlerini tahmin etme, başkalarının duygularını anlama ve empati yapma, sır saklama, gerektiğinde yalan söyleme gibi becerileri kullanamadıkları ve tüm bunların zihin kuramı bozukluğu ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (Frith 2004). Bu bireyler dış dünyada olan olaylarla ilgili yanlış atıflarda bulunmakta, başkalarının olaylarla ilgili düşüncelerini analiz edememektedirler (Abell ve ark. 2000). Asperger Sendromu (AS) ve diğer yaygın gelişimsel bozukluklarda ZK performansının incelendiği bazı çalışmalarda bu olguların ZK performansı normalden daha kötü bulunurken (Baron-Cohen ve ark. 1997, Jolliffe ve Baron-Cohen 1999), diğerlerinde farklı bulunmamıştır (Dahlgren ve Trillingsgaard 1996).

ZK'nın nöral temellerinin anlaşılabilmesi için beyin görüntüleme yöntemleri sıklıkla kullanılmıştır. İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme (iMRG) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmaları ZK testleri sırasında sağlıklı bireylerin medial frontal korteks, anterior singulat korteks, inferior frontal korteks, temporal korteks ve serebellumu içeren geniş bir beyin bölgesini aktive ettiklerini, öte yandan AS olgularının atipik aktivasyon örüntüleri gösterdiğini ortaya koymuştur (Mundy 2003). ZK testleri sırasında otizm spektrumu olgularının medial frontal girus aktivitesi yerine dorsal medial frontal aktivitesi gösterdikleri (Happe ve ark. 1996); kontrollere göre daha az dorsal-medial frontal aktivite gösterdikleri (Castelli ve ark. 2002) ve sağ medial frontal aktivasyon göstermedikleri (Baron-Cohen ve ark. 1999) bildirilmiştir. Bu sonuçlar ZK testleri sırasında otistik olguların anormal beyin aktivitesi gösterdiklerini düşündürmektedir.

<sup>1</sup>H Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS), N-Asetil-Aspartat (NAA), kolin (Cho) ve kreatin (Cr) gibi metabolitlerin düzeyinin ölçülmesinde kullanılmaktadır (Passe ve ark. 1995). NAA sadece nöronlarda bulunan bir aminoasittir ve nöron yoğunluğunu gösterir; Cho membran yapım ve yıkımı, Cr ise enerji kullanımı ile ilişkilidir (Ross ve Sachdev 2004). MRS nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarda patolojik mekanizmaların incelenmesinde, uzun dönemli değişikliklerin izlenmesinde ve son dönemde de bilişsel değişkenlerle nörometa-

bolizma arasındaki ilişkinin incelenmesinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Ross ve Sachdev 2004). Otistik hastalarla yapılan MRS çalışmalarında farklı beyin bölgelerinde farklılıklar tespit edilmiştir. Bu çalışmaların ilkinde otizm olgularında dorsolateral prefrontal kortekte fosfokreatin düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur (Minshew ve ark., 1993). Bazı çalışmalarda otistik hastalarda hipokampus-amigdala (Otsuka ve ark. 1999), temporal korteks (Hisaoaka ve ark. 2001) ve serebellum (Sokol ve ark. 2002) NAA düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada ise NAA/Cho oranında farklılık bulunmamıştır (Hashimoto ve ark. 1998).

Şu ana kadar yapılan bir çok çalışma anterior singulat korteks ve dorsolateral prefrontal korteksin otizm ve AS nörobiyolojisinin anlaşılmasında önemli olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalar anterior singulat korteksin “duygusal beyin”in bir parçası olduğunu ve bu bölgenin otistik hastalardaki ZK sorunları ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Mundy, 2003). MRG ve PET çalışmaları otizm hastalarında anterior singulat hacminin ve bu bölgedeki metabolizmanın azaldığını göstermiştir (Haznedar ve ark., 2000). Lezyon çalışmaları da ventromedial prefrontal korteks lezyonu olan hastalarda ZK işlev bozukluğu olduğunu göstermiştir (Dawson ve ark. 2002).

Bugüne kadar AS olguları ile yapılmış çok az MRS çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde <sup>1</sup>H MRS ile 14 AS ve 18 sağlıklı kontrol olgusunun prefrontal ve parietal NAA, Cho, Cr ve fosfokreatin düzeyleri incelenmiştir (Murphy ve ark. 2002). Araştırmacılar Weschler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği, Gözden Geçirilmiş Form (Weschler Adult Intelligence Scale-Revised, WAIS-R) ile olguların Zeka Bölümü (ZB) değerlerini ölçmüşlerdir. Çalışmanın sonuçları AS olgularının prefrontal NAA, Cho, Cr ve fosfokreatin düzeylerinin kontrollerden anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada ayrıca prefrontal NAA düzeyi ile sosyal davranış arasında ilişki bulunduğu da bildirilmiştir. Bizim yaptığımız bir çalışmada da erkek AS olgularının anterior singulat korteks (ASK) NAA/Cho değerlerinin kontrollerden daha yüksek olduğu ve ASK NAA/Cho düzeyi arttıkça obsesyonel/tekrarlayıcı davranışların yoğunluğunun arttığı bulunmuştur (Öner ve ark. 2007). <sup>31</sup>P MRS ile gerçekleştirilen bir çalışmada yüksek işlevli otistiklerde MRS değişkenleri ile bilişsel performans arasındaki ilişki incelenmiş ve nöropsikolojik test puanları ile dorsal prefrontal fosfomonoester düzeyinin doğru, fosfodies-ter düzeyinin ise ters korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Minshew ve ark. 1993).

Nörokimyasal ve nöropsikolojik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi ile elde edilecek verilerin bir arada yorumlanması bu değişkenlerin öneminin daha iyi anlaşılabilmesine yardımcı olacaktır. Bu çalışmanın amacı yetişkin erkek AS olguları ve bunlarla yaş, cinsiyet, el kullanımı ve toplam ZB değişkenleri açısından benzeştirilen bir kontrol grubunda dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) ve anterior singulat korteks (ASK) NAA/Cho, NAA/Cr ve Cho/Cr değerleri ile ZK performansı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

## YÖNTEM

### Denek Grubu

Çalışma 1 Ekim 2005 tarihinden başlayarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Genel Yetişkin Polikliniği'ne başvuran, çalışmayı yürüten en az iki araştırmacı tarafından tanısı AS olarak değerlendirilen hastalar arasından çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden (hastanın zihinsel durumu olur vermesine yeterli görülmediğinde, ailesi tarafından olur verilen) kişiler ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya alınma koşulları, 15-45 yaş arasında olmak, en az ortaokul mezunu olmak, sağ elleri olmak, AS olgularının DSM-IV ölçütlerine göre (APA, 1994) AS tanısı almış olması, hastanın tanısının iki araştırmacı tarafından doğrulanması, hasta tarafından bilgilendirilmiş olur formunun imzalanmasıdır. Hasta 18 yaşından küçük olduğunda ya da zihinsel durumu çalışmanın koşullarını anlamaya ve olur vermeye yeterli görülmediğinde, olur formu hem hasta hem de yakını tarafından imzalanmıştır.

Çalışmadan dışlanma koşulları, psikoz ya da duygudurum bozukluğu ek tanısının bulunması, nörolojik bir hastalığın olması, bilinç kaybı ile seyretmiş kafa travması öyküsünün olması ve WAIS-R Toplam ZB puanının 70'in altında olmasıdır. Toplam 18 hastaya AS tanısı konulmuş ancak 5 hasta dahil olma ölçütlerine uymadıkları ya da çalışmaya katılmayı kabul etmedikleri için çalışmaya alınmamıştır. Tüm olgularda eksen I tanıları DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder/SCID-I) ile taranmıştır (First ve ark. 1997).

Çalışmada kullanılan kontrol grubu hastane çalışanları arasından, AS grupları ile yaş, cinsiyet, el tercihi ve toplam ZB yönünden benzeştirilmiş olan 20 sağlıklı, sağ elleri gönüllüden oluşturulmuştur. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, herhangi bir psikiyatrik ve nörolojik hastalığı olan, bilinç kaybı ile seyretmiş kafa travması öyküsü olan ve birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık olan kişiler kontrol grubuna alınmamıştır.

### Klinik ve nöropsikolojik değerlendirme

Zihin Kuramı Testi(ZKT): Bu çalışmada Perner ve Wimmer (1985) tarafından kişilerin düşünce süreçlerini değerlendirmede kullanılan test temel alınarak Bowler (1992) tarafından kullanılan zihin kuramı testleri uygulanmıştır. Bu amaçla öyküler öncelikle Türkçeye çevrilmiştir. Daha sonra Türkçe ve İngilizce dillerine hakim iki klinik psikolog tarafından anlam değişikliği olup olmadığı kontrol edilmiştir.

ZKT'nde, aktarılan kısa öyküden sonra, olgulara doğru cevap vermeleri için kendilerini başkalarının yerine koyma becerisi gerektiren sorular sorulmaktadır. Öykünün aktarımı sırasında hatırlatıcı sorularla öyküyü iyi izlemeleri, verilen yanıtın hatırlama sorunundan mümkün olduğunca arınık olması sağlanmaya çalışılmaktadır. Yine verilen yanıtlarla deneklerin bellek ve dikkatini yoğunlaştırma durumları konusunda fikir edinilmektedir. Uygulanan öykü ve sorular ekte verilmiştir.

Wechsler Yetişkinler için Zekâ Ölçeği Gözden Geçirilmiş Form (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, WAIS-R): Temelde, yetişkinlerin zeka düzeyini ölçmek amacıyla kullanılan bu test, içeriğindeki alt testlerin özellikleri nedeniyle nöropsikolojik değerlendirmede de yaygın olarak kullanılmaktadır. Test, Genel Bilgi, Sözcük Dağarcığı, Aritmetik, Yargılama, Benzerlikler, Sayı Dizisi gibi Sözel alt testlerinden ve Parça Birleştirme, Resim Tamamlama, Resim Düzenleme, Küplerle Desen, Şifre gibi Performans alt testlerinden oluşmaktadır. Toplam 11 alt ölçeği vardır. Ölçek bütün deneklere önerilen standart uygulama doğrultusunda verilmiş, puanlama, el kitabında belirtildiği biçimde yapılmıştır (Wechsler 1981).

DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder/SCID-I): SCID-I, DSM-IV eksen I tanılarının konulması için First ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş olan yarı yapılandırılmış bir görüşmedir ve eğitilmiş görüşmeciler tarafından kullanılır. Altı modülden oluşmakta ve tamamlanması 25 – 50 dakika sürmektedir. Türkçe'ye Çorapçıoğlu ve arkadaşları (1999) tarafından çevirilerek geçerlik-güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

### MRS Değerlendirmesi

Multivoksel proton spektroskopik görüntüleme 1.5 Tesla tarayıcı (Siemens Symphony, Quantum Maestro Class, Erlangen Germany) ile tek boyutlu dört sıralı transvers Hadamard spektroskopik görüntüleme (1D-HSI) ve iki boyutlu kimyasal çift görüntülemeye (2D-CSI)

hibrid tekniği yoluyla gerçekleştirilmiştir. FSE T2 ağırlıklı üç plan pilot görüntüler STEAM (stimulation echoes acquisition method) yöntemi ile örnekleme hacmini seçmek için kullanılmıştır. Örnekleme hacmi (VOI=volume of interest) 6 x 6 x 4 (veya 8 x 8 x 4) partisyondan oluşacak ve her biri 1.5 (veya 1.0) cm<sup>3</sup> olacak şekilde belirlenmiştir. Söz konusu örnekleme hacmi sağ amigdala, anterior singulat girusun ventral ve dorsal bölgeleri, parietal, dorsolateral prefrontal ve orbitofrontal kortekse uygulanmıştır. Sekans parametreleri TE (time to echo) 270 msn, FA (flip angle) 90 derece, toplam görüntü edinim süresi (total acquisition time) her bir ilgi alanı için 4.45 dakika ve TR (time to repeat) 2000 msn olarak seçilmiştir. Görüntü işleme ile gerçekleştirilen metabolit ölçümü, cihaz içinde mevcut "Spectroscopic Evaluation Singo" yazılımı ile yapılmıştır.

İlgi alanları sağ anterior singulat korteks ve sağ dorsolateral prefrontal kortekse yerleştirilmiştir. Talairach atlasına göre (Talairach ve Tournoux 1998) anterior singulattaki vokseller Brodman alanı (BA) 24 ve 32, dorsolateral prefrontal kortekste ise BA 9 ve 46'ya karşılık gelmektedir (Şekil 1). Otistik spektrum olgularında sağ kortikal bölgelerde aktivite azalması olduğunu belirten yayınlar ışığında (Mundy 2003) ve Murphy ve arkadaşlarının (2002) sonuçlarıyla karşılaştırma yapabilmek amacıyla bu bölgeler seçilmiştir. Tüm AS ve kontrol olguları tam bir uyum sağlamıştır.

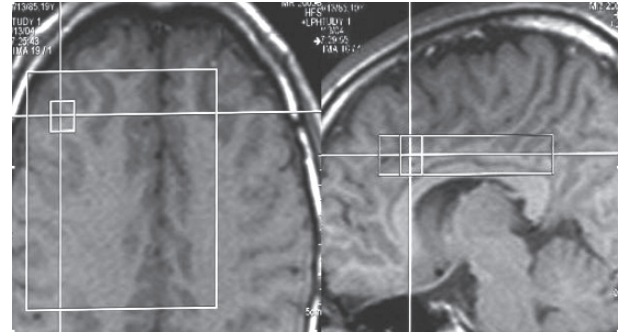
### Veri analizi

ZKT ve MRS değerlendirmeleri aynı hafta içerisinde gerçekleştirilmiştir. Grupların ZKT performansının karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. MRS değişkenleri ile ZKT performansının ilişkisinin incelenmesi için parametrik olmayan Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. AS ve kontrol olguları için korelasyonlar ayrı ayrı hesaplanmıştır. İki uçlu p değerleri bildirilmiştir.

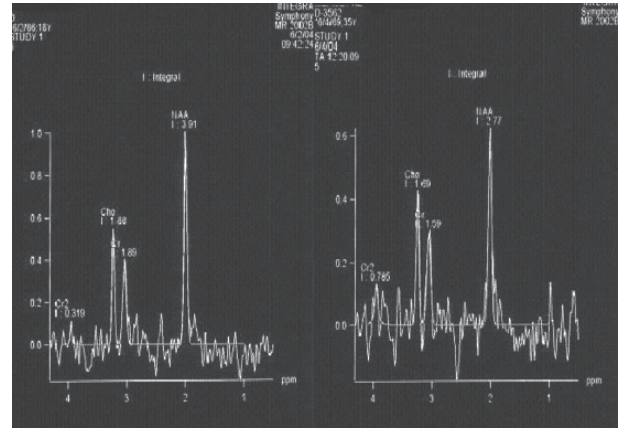
## BULGULAR

### Deneklerin Demografik Özellikleri ve ZKT Performansları

Çalışmaya hepsi erkek ve sağ elini kullanan 17-37 yaş arası [(ortalama±ss) 24.5±7.4 yıl] 13 AS olgusu alınmıştır. Olguların 8'i ilaçsızken 4 olgu risperidon ve 1 olgu da olanzapin kullanmaktaydı. İlaç kullanan ve kullanmayan hastalar arasında demografik farklılıklar bulunmamaktadır. Kontrol grubunda 19-37 yaş arası [(ortalama±ss) 26.5±4.9 yıl] sağ elini kullanan 20 olgu bulunmaktadır. AS grubunun WAIS-R Toplam ZB puanı 88.4±11.1 ve kontrol grubunun WAIS-R Toplam ZB puanı 90.1±11.7'dir. AS olgularının ve kontrollerin yaşları ve WAIS-R Toplam



**Resim 1.** Manyetik rezonans spektroskopisi dorsolateral prefrontal korteks (sol) ve anterior singulat korteks (sağ) ilgi alanları (en küçük dörtgen ile belirtilen bölgeler).



**Resim 2.** Asperger Bozukluğu (sol) ve kontrol (sağ) olgularından elde edilen manyetik rezonans spektroskopisi spektrumlarından birer örnek.

ZB puanları arasında anlamlı farklılık yoktur. AS olgularının ortalama ZKT puanları (2.85±.80) kontrollerden (3.80±.52) anlamlı olarak düşüktür (z=-3.5 p=.002).

### MRS Bulguları ile ZKT Performanslarının İlişkisi

Her iki gruptan elde edilen MRS spektrumları Şekil 2'de verilmiştir. MRS bulguları ile ZKT performansları arasındaki ilişkiler hasta ve kontrol gruplarında ayrı ayrı incelenmiştir. AS olgularında dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) NAA/Cho düzeyi ile ZKT puanı arasında anlamlı bir ters korelasyon saptanmış (r=-.738, p=.004); öte yandan, ZKT puanının DLPFK Cho/Cr değeri ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği de bulunmuştur (r=.656, p=.015). ASK MRS değişkenleri ile ZKT puanı arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 1). Kontrol grubunda ise MRS değişkenleri ile ZKT performansı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 1).

## TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı AS olgularında ZKT performansı ile beyin nörokimyası arasındaki ilişkinin ince-

**TABLO 1.** Zihin Kuramı Puanları İle Manyetik Rezonans Spektroskopisi Değişkenlerinin Korelasyonları (Spearman' Rho).

	Zihin kuramı testi performansları	
	Asperger sendromu	Kontroller
Anterior singulat korteks		
NAA/Cho	r=-.393; p=.184	r=.079; p=.742
Cho/Cr	r=.117; p=.703	r=-.114; p=.633
NAA/Cr	r=-.229; p=.453	r=-.064; p=.788
Dorsolateral prefrontal korteks		
NAA/Cho	r=-.738; p=.004	r=-.368; p=.110
Cho/Cr	r=.656; p=.015	r=.071; p=.765
NAA/Cr	r=-.340; p=.256	r=-.134; p=.572

NAA= N asetilaspartat, Cho= kolin, Cr=kreatin

lenmesidir. Çalışmanın ana bulguları: 1) AS olgularının ZKT performansı kontrollerden daha kötü olması ve 2) DLDPFK NAA/Cho ve Cho/Cr ile ZKT performansı arasında anlamlı ilişkinin sadece AS olgularında saptanmış olmasıdır. İlk bulgu AS olgularında ZKT performansının daha düşük olduğunu belirten önceki çalışmalarla uyumludur (Baron-Cohen ve ark. 1997, Jolliffe ve Baron-Cohen 1999).

Bizim bilgimize göre daha önce hiçbir çalışma ZKT performansı ile nörokimyasal değişkenler arasındaki ilişkiyi incelememiştir. Sonuçlar AS olgularında ZKT performansının DLDPFK Cho/Cr düzeyi ile düz, DLDPFK NAA/Cho düzeyi ile ise ters korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışmamızda incelenen DLDPFK ilgi alanı, ZKT performansı ile yakından ilişkili olduğu düşünülen ve ventral nöral ağın bir parçası olan (Abu-Akel 2003, Mundy 2003) BA9 alanını içermektedir. Bu ağın diğer parçaları arasında ASK, amigdala ve temporal korteks bulunmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda ASK nörokimyasal değişkenleri ile ZKT performansı arasında hem AS hem de kontrol olgularında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bir diğer önemli nokta da, AS ve kontrol olguları arasında DLDPFK metabolit oranlarının anlamlı bir farklılık göstermemesidir (Öner ve ark. 2007). Bu nedenle bu bölge için bildirilen korelasyonlar bir neden sonuç ilişkisine işaret etmiyor olabilir.

Daha önce yapılan analizlerde AS olgularında, NAA/Cho değerinin kontrollerden yüksek ve Cho/Cr değerinin ise kontrollerden düşük olduğu görülmüştür, ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Öner ve ark. 2007). ZKT performansı NAA/Cho ile ters ve Cho/

Cr ile düz korelasyon gösterdiğinden, bu hastalarda Cho düzeyi arttıkça ZKT performansının arttığı, bu ilişkinin NAA ve Cr düzeyleri ile doğrudan bir ilişkisi olmadığı düşünülebilir. Bu bulgu, Murphy ve arkadaşlarının 2002 yılındaki, prefrontal kortekste NAA, Cho, Cr, ve fosfokreatin düzeylerini yüksek buldukları çalışmaları ile kısmen farklılık göstermektedir. Ancak sözü edilen çalışmada araştırmacılar metabolit oranlarını değil, doğrudan metabolit düzeylerini incelemişler ve metabolit düzeylerinin ZK performansı ile ilişkisini araştırmamışlardır. Cho tepesi çözünebilir membran lipidleri fosforilkolin (PCho), gliserofosfokolin (GPCho) ve çok az miktarda serbest kolinden oluşur (Miller ve ark. 1996). Cho tepesindeki artış membran yıkım ve dönüşümünün artmasının yanı sıra, hücreyel yoğunluk ve astrositoz ile de ilişkilidir (Miller ve ark. 1996). Membran dönüşümü ve astrositoz kolinerjik yolda işlev bozukluklarına yol açarak dolaylı bir biçimde bilişsel işlevleri etkileyebilir (Ross ve Sachdev 2004).

Ancak hücre zarı ile ilgili metabolitlerde artış, plastiklelikle ilgili süreçlerde artış şeklinde de yorumlanabilir. Örneğin Exton (1994) Cho rezonansının hücre içi sinyal iletimi değişikliklerinden etkilendiğini bildirmiştir. Bu nedenle, AS hastaları arasında beynin bu bölgesinde plastikliğin daha yüksek düzeyde görüldüğü hastalarda zihin kuramı performansının daha iyi olduğu düşünülebilir. Bizim bulgularımız zihin kuramı performansı açısından Cho tepesinin yükselme ya da düşüşünün farklı anlamları olabileceğini düşündürmektedir. Toplam ZB, Wisconsin Kart Eşleme Testi ve California Sözel Öğrenme Testi ile 31P MRS değişkenlerinin incelendiği bir araştırmada sadece yüksek işlevli otistiklerde anlamlı bir ilişki saptanırken kontrol grubunda bir ilişki bulunmamıştır (Minshew ve ark. 1993). Bu çalışmada dorsal prefrontal fosfokreatin düzeyi düştükçe nöropsikolojik test performansının da düştüğüne vurgu yapılarak otizmde hipermetabolik enerji durumunun önemli olduğu belirtilmiştir. 31P MRS ile ölçülen PME (fosfomonoester) ve PDE (fosfodiester) de membran dönüşüm ve işlevi ile ilişkili olduğundan (Ross ve Sachdev 2004), bizim bulgularımızın yukarıda belirtilen bulgularla uyumlu olmaması, bu çalışmada sözü edilen metabolitlerin doğrudan düzeyinin değil, oranlarının ele alınması ile de ilgili olabilir.

Minshew ve arkadaşları (1993) gibi biz de kontrol grubunda bilişsel performans ve MRS değişkenleri arasında bir ilişki bulamadık. Bunun bir nedeni kontrol grubunun performansının tavana yakın olması, dolayısıyla varyasyonun daha az olması olabilir; varyasyon azaldıkça korelasyon değerlerinin düştüğü bilinmektedir. Bir

diğer olasılık ise, metabolit düzeyiyle bilişsel değişkenler arasında anlamlı bir ilişkinin belli bir eşik değer altında ortaya çıkması olasılığıdır (Ross ve Sachdev 2004). Bu olasılığa göre kontrol grubunun “rezervi” AS grubundan daha yüksek olduğu için bilişsel performansla olan korelasyon daha düşüktür.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı, özellikle yapılan çoklu karşılaştırmalar göz önüne alındığında, örnekle-

min küçüklüğüdür. Bu nedenle sonuçların daha büyük örneklemlerle çalışmalarıyla tekrarlanması önemlidir. Bir diğer kısıtlılık ise örneklemin sadece erkeklerden oluşmasıdır. Ancak mevcut kısıtlılıklarına karşın bu çalışmanın sonuçları, ilk defa AS olgularında ZKT performansının DLPFK NAA/Cho ve Cho/Cr ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

- Abell F, Happe F, Frith U ve ark. (2000) Do triangles play tricks? Attribution of mental states to animated shapes in normal and abnormal development. *J Cog Develop*, 15:1-20.
- Abu-Akel A (2003) A neurobiological mapping of theory of mind. *Brain Res Rev*, 43:29-40.
- American Psychiatric Association (1994) DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. APA, Washington.
- Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U ve ark. (1985) Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition*, 21:37-46.
- Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C ve ark. (1997) Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or Asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*, 38:813-822.
- Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S ve ark. (1999) Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *Eur J Neurosci*, 11:1891-1898.
- Baron-Cohen S, Wheelwright S, Stone VE ve ark. (1999) A mathematician, a physicist and a computer scientist with Asperger Syndrome: Performance on folk psychology and folk physics tests. *Neurocase*, 5:475-483.
- Bowler DM (1992) “Theory of Mind” in Asperger’s Syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*, 33:877-893.
- Castelli F, Frith C, Happe F ve ark. (2002) Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*, 125:1839-1849.
- Çorapçıoğlu A, Aydemir V, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi*, 12:33-36.
- Dahlgren SO, Trillingsgaard A (1996) Theory of mind in non-retarded children with autism and Asperger’s syndrome. A research note. *J Child Psychol Psychiatry*, 37: 759-763.
- Dawson G, Webb S, Schellenberg GD ve ark. (2002) Defining the broader phenotype of autism: genetic, brain, and behavioral perspectives. *Dev Psychopathol*, 14:581-611.
- Exton JH (1994) Phosphatidylcholine breakdown and signal transduction. *Biochim Biophys Acta*, 1212:26-42.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. (1997) Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Clinical Version. American Psychiatric Press, Inc., Washington D. C., 1997.
- Frith U (2004) Emanuel Miller lecture: confusions and controversies about Asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*, 45:672-686.
- Happe F, Ehlers S, Fletcher P ve ark. (1996) ‘Theory of mind’ in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. *Neuroreport*, 20:197-201.
- Haznedar MM, Buchsbaum MS, Wei TC ve ark. (2000) Limbic circuitry in patients with autism spectrum disorders studied with positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry*, 157:1994-2001.
- Hisaoka S, Harada M, Nishitani H ve ark. (2001) Regional magnetic resonance spectroscopy of the brain in autistic individuals. *Neuroradiology*, 43:496-8.
- Hashimoto T, Kawano N, Fukuda K ve ark. (1998) Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in three cases of Rett syndrome: comparison with autism and normal controls. *Acta Neurol Scand*, 98:8-14.
- Jolliffe T, Baron-Cohen S (1999) The Strange Stories Test: a replication with high-functioning adults with autism or Asperger syndrome. *J Aut Dev Disord*, 29:395-406.
- Miller BL, Chang L, Booth R ve ark. (1996) In vivo 1H MRS choline: correlation with in vitro chemistry/histology. *Life Sci*, 58:1929-1935.
- Minschew NJ, Goldstein G, Dombrowski SM ve ark. (1993) Preliminary 31P MRS study of autism: evidence for undersynthesis and increased degradation of brain membranes. *Biol Psychiatry*, 33:762-773.
- Mundy P (2003) Annotation: the neural basis of social impairments in autism: the role of the dorsal medial-frontal cortex and anterior cingulate system. *J Child Psychol Psychiatry*, 44:793-809.
- Murphy DG, Critchley HD, Schmitz N ve ark. (2002) Asperger syndrome: a proton magnetic resonance spectroscopy study of brain. *Arch Gen Psychiatry*, 59:85-91.
- Otsuka H, Harada M, Mori K ve ark. (1999) Brain metabolites in the hippocampus-amygdala region and cerebellum in autism: an 1H-MR spectroscopy study. *Neuroradiology*, 41:517-9.
- Öner Ö, Özgüven HD, Öktem F ve ark. (2007) Proton Magnetic Resonance Spectroscopy: higher right anterior cingulate N-Acetylaspartate Choline ratio in Asperger Syndrome when compared with healthy controls. *AJNR*, 28:1494-1498.
- Passe TJ, Charles HC, Rajagopalan P ve ark. (1995) Nuclear magnetic resonance spectroscopy: a review of neuropsychiatric applications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 19:541-563.
- Perner J, Wimmer H (1985) “John thinks that Mary thinks that...”: Attribution of second order false beliefs by 5- to 10- year-old children. *J Exp Child Psychol*, 39: 437-471.
- Ross AJ, Sachdev PS (2004) Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research. *Brain Res Rev*, 44: 83-102.
- Sokol DK, Dunn DW, Edwards-Brown M ve ark. (2002) Hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy in autism: preliminary evidence of elevated choline/creatine ratio. *J Child Neurol*, 17:245-9.
- Talairach J, Tournoux P (1998) Co-Planar Stereotaxic Atlas of The Human Brain: 3D Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. New York, NY: Georg Thieme Verlag.
- Weschler D (1981) Weschler Adult Intelligence Scale-Revised Manual. New York: Psychological Corporation.