

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ŞİZOFRENİDE, BEYİNDE GÖRÜLEN YAPISAL
DEĞİŞİKLİKLERİN MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE VOKSEL TABANLI
MORFOMETRİK ANALİZİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı
Doktora Tezi

Halil İbrahim ÖZDEMİR

İZMİR

2010

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ŞİZOFRENİDE, BEYİNDE GÖRÜLEN YAPISAL
DEĞİŞİKLİKLERİN MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE VOKSEL TABANLI
MORFOMETRİK ANALİZİ**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Halil İbrahim ÖZDEMİR

DANIŞMANLAR

Yrd. Doç. Dr. Ahmet AKAY

Doç. Dr. Ömer KİTİŞ

İZMİR

2010

DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

Adı Soyadı

İmza

Başkan: Yrd. Doç. Dr. Ahmet AKAY
(Danışman)

.....

Üye: Doç. Dr. Ömer KİTİŞ
(İkinci Danışman)

.....

Üye: Doç. Dr. Murat PEHLİVAN

.....

Üye: Doç. Dr. A. Saffet GÖNÜL

.....

Üye: Prof. Dr. Serdar TARHAN

.....

Doktora Tezinin Kabul Edildiği Tarihi: 14.07.2010

ÖNSÖZ

Manyetik rezonans görüntüleme yöntemi, sağladığı anatomik ayrıntı ve dayandığı zararsız fiziksel prensip sayesinde klinikte (birçok hastalığın teşhis ve takibinde) ve bilimsel araştırmalarda önemli bir araç olarak kullanılmaktadır.

Diğer yandan, insan beyninin fonksiyonel nöroanatomi, nörofizyolojisi, nöropatolojisi ve özellikle de psikopatolojisi her zaman merak konusu olmuştur. Bu nedenlerle, bu tezin konusu olarak şizofrenik beynindeki yapısal değişiklikleri araştırmaya değer bulduk.

Tezimin son duruma gelmesindeki ve yazım aşamasındaki katkıları nedeniyle danışman hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet AKAY'a, doktora öğrenciliğim boyunca ve bu çalışmamda da bilimsel birikiminden yararlandığım sayın hocam Prof. Dr. Gürbüz ÇELEBİ'ye ve her aklıma takılan soruyu rahatça sorduğum değerli hocam Doç. Dr. Murat PEHLİVAN'a, ayrıca bu tez çalışmasının başından sonuna kadar her aşamasında emeği olan ikinci danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Ömer KİTİŞ'e, şizofreni hastalığını tanımamda ve çalışmama, psikiyatri kliniğindeki yoğunluğun arasında zaman ayırarak destek veren sayın hocam Doç. Dr. A. Saffet GÖNÜL'e ve Matematik doktora öğrencisi sayın Orhan DEMİREL'e, iş ve akademik hayatımda hep desteğini gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. H. Hüdaver ALPER'e ve tüm çalışma arkadaşlarıma, ayrıca Celal Bayar Üniversitesi'nden bize destek veren sayın Prof. Dr. Serdar TARHAN Hocam'a, kendilerine ayırmam gereken zamanlarını hep ellerinden aldığım değerli eşim ve sevgili çocuklarıma,

Çok teşekkür ederim.

Halil İbrahim ÖZDEMİR

İzmir, Temmuz 2010

İÇİNDEKİLER

Şekil Dizini	viii
Tablo Dizini.....	xi
Kısaltmalar	xii
1. GİRİŞ.....	1
1. 1. Araştırmanın Konusu ve Amacı	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2. 1. Şizofreni.....	5
2. 1. 1. Tarihçe	5
2. 1. 2. Epidemiyoloji	7
2. 1. 3. Şizofreninin Risk Faktörleri	7
2. 1. 4. Şizofreninin Başlangıcı ve Belirtileri	10
2. 1. 5. Şizofrenide Sık Görülen Belirtiler	12
2. 1. 6. Şizofreninin Pozitif ve Negatif Belirtileri	14
2. 1. 7. Defisit Tanı Kriterleri	14
2. 1. 8. Şizofreninin Seyri	15
2. 1. 9. Şizofreni Patofizyolojisinde Güncel Kuramlar	16
2. 1. 9. 1. Nörogelişimsel Kuram	16
2. 1. 9. 2. Nörodejeneratif Kuram	17
2. 2. BEYNİN KORTİKAL YAPISI	18
2. 2. 1. Brodmann Alanları	20
2. 2. 1. 1. Duyusal Alanlar	20
2. 2. 1. 2. Motor Alanlar	21
2. 2. 1. 3. Yüksek Kortikal Fonksiyon Alanları.....	22
2. 3. ŞİZOFRENİDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	22
2. 3. 1. Manyetik Rezonans Görüntüleme	23
2. 3. 1. 1. MR’da Temel Puls Sekanslar	27
2. 3. 1. 2. MR’da Görüntü Oluşturma.....	29
2. 3. 2. Voksel Temelli Morfometri.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3. 1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet ve Yaşa Göre dağılımı ..	36
3. 2. Kraniyal MR	38
3. 3. Voksel Temelli Morfometrik Analiz	40

3. 3. 1. Oryantasyon ve Koordinat Ayarları	41
3. 3. 2. Segmentasyon	42
3. 3. 3. Yersel Normalizasyon	46
3. 3. 4. Yumuşatma.....	48
3. 3. 5. İstatistiksel Analiz	49
4. BULGULAR	50
4. 1. Kontrol ve Hasta Grupları Arasında Gri Madde Karşılaştırması	50
4. 2. Kontrol ve Hasta Gri Madde SPM Analizi	50
4. 3. Kontrol ve Defisit Şizofreni Gri Madde SPM Analizi	55
4. 4. Kontrol ve Nondefisit Şizofreni Gri Madde SPM Analizi	60
4. 5. Defisit ve Nondefisit Şizofreni Gri Madde SPM Analizi.....	69
4. 6. Hasta ve Kontrol Gruplarının Beyaz Madde Karşılaştırması.....	73
4. 7. Beyaz Madde SPM Analizi	74
4. 8. Hasta ve Kontrol Gruplarının BOS Karşılaştırması	75
4. 9. BOS SPM Analizi.....	76
4. 10. Hasta ve Kontrol Gruplarının Toplam Kafaîçi Hacim Karşılaştırması	76
4. 11. Toplam Kafaîçi Hacim SPM Analizi	76
5. TARTIŞMA	77
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	83
7. ÖZET	84
8. ABSTRACT	86
9. KAYNAKLAR.....	88
10. EKLER.....	95
Ek 1. SPM Program Çıktısı Bilgilendirme Tablosu	95
Özgeçmiş	96

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Serebral korteks ve Brodmann alanlarının a) lateralden ve b) mediyalden görünüş	22
Şekil 2. Proton spinlerinin a) dış manyetik alan yok iken b) manyetik alan içindeki, longitudinal manyetizasyonu, c) radyofrekans pulsu verilmesi ile transvers manyetizasyon, d) spinlerin geri dönüş sürelerinde (T1 ve T2) sinyal kaydı.....	23
Şekil 3. a) T1 b) T2 zamanlarından ve c) Proton yoğunluğundan elde edilmiş beyin kesit görüntüleri.....	26
Şekil 4. Gradyent eko sekansında zıt gradyentlerin uygulanış şekli	29
Şekil 5. MR’da beyindeki hidrojen protonlarından elde edilen sinyallerin görüntüye dönüştürülme aşamaları	30
Şekil 6. Piksel ve voksel	31
Şekil 7. Bir beyin kesitinin a) MR görüntüsü, b) kadavradaki görünümü	40
Şekil 8. Voksel temelli morfometri yönteminin evreleri: a) T1 anatomik görüntü, b) GM, BM ve BOS alanlarının segmente edilmesi, c) Spatiyal normalizasyon, d) Smoothing.	41
Şekil 9. Anteriyor komissür merkez alınarak görüntülerin x, y, z koordinat ayarlarının yapılması.	42
Şekil 10. Şiddet-frekans grafiği.....	43
Şekil 11. HMRF yöntemine göre görüntüdeki gürültünün giderilmesi: a) Gizli kalan mavi kübün çevre küpler yardımıyla tahmini, b) Görüntünün gürültülü, gürültüsüz ve HMRF kullanılarak temizlenmiş hali.....	44
Şekil 12. Beyin dışı yapıların silinmesi aşamaları: a) Segmente edilmiş gri madde görüntüsünün mask imajla örtüştürülmesi sonucu beyin dışı yapıların	

maskelenmesi, b) Çalışmada elde edilmiş maskelenmiş gri madde görüntüsü.	44
Şekil 13. Çalışmada oluşturulan a) GM ve b) BM mask imajları.	45
Şekil 14. Segmente edilmiş a) GM, b) BM, c) BOS.	45
Şekil 15. MR görüntülerinin warping yapılarak sterotaksik alana uydurma işlemi.	47
Şekil 16. a) Modülasyonun evreleri, b) Çalışmada modülasyon sonucunda oluşturulan şablon görüntüler.	47
Şekil 17. Yersel normalizasyon işlemi yapılmış a) GM, b) BM, c) BOS görüntüleri	48
Şekil 18. FWHM Gauss kernel örneği	48
Şekil 19. FWHM 8 kernel değeri ile yumuşatılmış a) GM, b) BM ve c) (BOS ..	49
Şekil 20. Sagital, koronal ve aksiyal düzlemlerde ANOVA F testi sonuçları (koyu renkli alanlar). Özellikle frontal ve temporal loblarda görülen GM eksikliği.	52
Şekil 21. Dorsolateral prefrontal kortekste yoğun gri madde kaybı.	53
Şekil 22. Frontal lob Broca alanında yoğun gri madde kaybı.	54
Şekil 23. Temporal lob orta temporal girusta yoğun gri madde kaybı.	55
Şekil 24. Kontrol ve defisit şizofrenlerde eksiklik alanları (siyah renkte).	57
Şekil 25. Temporal lob orta füziform girusta yoğun gri madde kaybı.	58
Şekil 26. Temporal lob primer işitme korteksinde yoğun gri madde kaybı.	59
Şekil 27. Frontal lob Broca alanında yoğun gri madde kaybı.	60
Şekil 28. Kontrol ve nondefisit şizofrenilerde eksiklik alanları.	63
Şekil 29. Frontal lob dorsolateral prefrontal kortekste yoğun gri madde kaybı...	64

Şekil 30. Temporal lobun alt ve üst kortekslerinde, Broca alanında ve diğer alanlarda yoğun gri madde kaybı.	65
Şekil 31. Pariyetal lob Wernicke alanı ve diğer Broca, temporal, frontal alanlarda yoğun gri madde kaybı.	66
Şekil 32. Frontal lob singulat korteks ve diğer alanlarda yoğun gri madde kaybı	67
Şekil 33. Frontal lob primer motor korteks ve diğer alanlarda yoğun gri madde kaybı	68
Şekil 34. Defisit ve nondefisit şizofrenilerde eksiklik alanları (siyah renkte)	70
Şekil 35. Frontal lob dorsolateral prefrontal kortekste yoğun gri madde kaybı...	71
Şekil 36. Temporal lob inferiyor temporal girusta yoğun gri madde kaybı.	72
Şekil 37. Frontal lob dorsolateral prefrontal kortekste yoğun gri madde kaybı...	73
Şekil 38. Kontrol ve şizofrenilerde beyaz madde yönünden fark bulunmadığından, boyalı herhangi bir alan yok.....	74

TABLO DİZİNİ

Tablo 1.	Olguların hastalık durumu ve cinsiyetlerine göre sayıları	36
Tablo 2.	Olguların gruplara göre minimum, maksimum ve ortalama yaşları ...	36
Tablo 3.	3D FLASH sekansının teknik özellikleri	39
Tablo 4.	Olgu gruplarının minimum, maksimum ve ortalama GM miktarları (mm ³).....	50
Tablo 5.	Kontrol, defisit şizofreni ve nondefisit şizofreni grupları arasında GM SPM analizi (ANOVA-F testi) sonuçları. Anatomik lokalizasyon, voksel sayısı, F ve P değerleri ve MNI alanındaki koordinatları	56
Tablo 6.	Kontrol ve defisit şizofren grubu GM SPM analizi	56
Tablo 7.	Kontrol ve nondefisit şizofren grubu GM SPM analizi	61
Tablo 8.	Olgu gruplarının minimum, maksimum ve ortalama BM miktarları (mm ³).....	69
Tablo 9.	Olgu gruplarının minimum, maksimum ve ortalama BM miktarları (mm ³).....	74
Tablo 10.	Olgu gruplarının minimum, maksimum ve ortalama BOS miktarları (mm ³).....	75
Tablo 11.	Olgu gruplarının minimum, maksimum ve ortalama TIV hacimleri (mm ³).....	76

KISALTMALAR

BM	: Beyaz Madde
BOS	: Beyin-Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BW	: Bandwidth (Bant genişliği)
DARTEL	: Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra (Farklı şekilli anatomik kayıtların üslü cebirsel hesabı)
DICOM	: Digital Imaging and Communication in Medicine (Tıpta sayısal görüntüleme ve görüntülerin taşınması)
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Zihinsel bozuklukların istatistiksel tanı kriterleri)
ESÇ	: Eksiklik Sendromu Çizelgesi
FA	: Flip Angle (Küçük açılı, $<90^\circ$)
FLASH	: Fast Low Angle Shot (Küçük açılı hızlı görüntüleme)
fMR	: Functional Magnetic Resonance (Fonksiyonel manyetik rezonans)
FOV	: Field of View (Görüntüleme alanı)
FWHM	: Full Width at Half Maximum (Yarı yükseklikteki maksimum genişlik)
GM	: Gri Madde
GRE	: Gradyent Eko
HMRF	: Hidden Markov Random Field (Markov'un rasgele saklı alanları)
ICD	: International Clasification of Diseases (Uluslararası hastalık sınıflandırması)
IR	: Inversion Recovery (Terselmeden dönüş)
MNI	: Montreal Neurological Institute

MR	: Manyetik Rezonans
NIfTI	: Neuroimaging Informatics Technology Initiative
PD	: Proton Densitiy (Proton yoğunluğu)
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RF	: Radyofrekans
SE	: Spin Eko
SNR	: Signal to Noise Ratio (Sinyal-gürültü oranı)
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography (Tek foton emisyon tomografisi)
SPM	: Statistical Parametric Mapping (İstatistiksel parametrik haritalama)
TE	: Time to Echo (Dinleme zamanı)
TI	: Time to Inversion (Terselme zamanı)
TIV	: Toplam İntrakraniyal Volüm (Toplam kafaiçi hacim)
TR	: Time to Repetition (Tekrarlama zamanı)
VBM	: Voxel Based Morphometry (Voksel tabanlı morfometri)

1. GİRİŞ

1. 1. Araştırmanın Konusu ve Amacı

Şizofreni, halen etiyolojisi bilinmeyen psikolojik bir bozukluktur. Şizofreni ile ilgili son yıllarda yapılan araştırmalarda birçok yeni bilgiye ulaşılmamasına karşın, bu gelişmeler klinik uygulamalara henüz yeterince yansıtılamamıştır. Şizofreni genellikle ergenlikte ve erken erişkinlikte başlayan bir bozukluk olup, son yıllardaki genel kanıya göre her yaşta ortaya çıkabilir. Şizofreniye ait belirtiler, diğer psikiyatrik bozukluklara ait belirtilerden daha ayırt edici olsa da şizofreniye özgü ya da şizofreni için kesin patognomonik belirtiler bulunmamaktadır. Şizofreniye özgü belirtiler, hezeyanlar, halüsinasyonlar, düşünce akışındaki bozulmalar, afektif sığlaşma, istek kaybı ve alojidir. Bu belirtilerin biri veya daha çoğu afektif bozukluklarda da görülebilmektedir (10).

Bazı hastalar tek bir psikotik atak yaşarken, diğerleri yaşamları boyunca birçok atakla karşılaşır ve ataklar arası dönemde nispeten normal yaşamlarını sürdürürler. Bazı kronik hastalar ise bir başkasının yardımı olmadan yaşayamazlar. Bu nedenle şizofreni sadece hastayı değil, hastanın çevresindeki birçok kişiyi de etkiler. Şizofreni tanı ve tedavisindeki gelişmeler bu açıdan da birçok insanın hayatı için önem arz etmektedir.

Şizofreni ile ilgili olarak son zamanlarda yapılan çalışmalar daha çok şizofrenin genetik özellikleri, prodromal döneme ait biyolojik belirtileri ve şizofren beyninin görüntülenmesi ile ilgili alanları kapsamaktadır.

İşlevsel görüntüleme çalışmaları ise şizofrenin belirtilerinin kaynağının birden çok anatomik bölgeye dağıldığını göstermektedir. Dolayısıyla bu kadar çok yapı değişikliğine yol açan bir patolojinin birden çok nörotransmitter sistemini etkiliyor olması şaşırtıcı değildir. Özellikle şizofrenideki belirtileri açıklamaya yönelik nöronal dizgelere dayanan modeller geliştirilmeye başlanmıştır. Bu

modellerde nörotransmitterlerdeki değişikliklerin etkisi anatomik ve histolojik değişiklikler ile bütünleştirilmeye çalışılmaktadır. Beyin, tüm vücutta işlev ile yapının en çok iç içe geçtiği organdır. Yapısal değişiklikler, kendilerini aynı zamanda işlevsel değişiklik olarak gösterir. İşlevlerin gerçekleşebilmesi için ise nöronal ağların doğru yapılanması gerekir. Bu ağları oluşturan nöronlar, dizgeler halinde modellerle gösterilebilir. Bu modeller beynin kompleks yapı ve işlevlerinin psikiyatrik bozukluklar ile nasıl değiştiğini anlamak için uygun modeller olarak kabul edilmektedir.

Günümüzde bilişsel işlevlerdeki bozuklukların, şizofreninin temel belirtilerinden biri olduğu kabul edilmektedir. Bu işlev bozukluklarının prodromal dönemde de var olduğu ve hastalık süresince devam ettiği bilinmektedir (14). Bilişsel işlevler tek bir anatomik alanı değil, birden çok anatomik alanı içeren nöronal dizgelerin çalışması sonucu oluşmaktadır. Dolayısıyla şizofrenide birden çok anatomik alanda işlevsel ve morfolojik anomali beklenmelidir. En sık görülen morfolojik bulgular, medial temporal korteks, süperior temporal girus, dorsal prefrontal korteks ve talamusla ilgilidir (31). Bu bölgelerin incelendiği işlevsel görüntüleme çalışmalarında, şizofreni tanısı almış hastaların özellikle bu bölgelerinin kendileri ile ilgili görevler sırasında normal bireylerden farklı aktivite gösterdikleri saptanmıştır (46). Yine yapısal görüntüleme ve postmortem çalışmalarda, şizofreni hastalarında gri madde miktarlarında azalma izlenirken, kortikal kalınlıkta da % 3-12 arasında incelmeye izlenmiştir (31, 42, 15). Yukarıdaki bölgeler arasında oluşan karşılıklı iletişim sorunları, belirtilerin oluşumunda önemli roller üstlenmektedir. Bu bölgeler arasında özellikle faal bellek olarak bilinen dorsolateral prefrontal korteks üzerinde durulmaktadır. Nöronal dizgelerden de yine dorsolateral prefrontal dizgeler, kortiko-striato-talamik dizge ve kortiko-serebello-talamo-kortikal dizge önem arz etmektedir. Özellikle kortiko-serebello-talamo-

kortikal dizgenin düzenli çalışmaması durumunda kendinden olan ile olmayan arasında veya önemli ile önemsiz arasında ilişki kurmak sorunlu olmaktadır.

Şizofrenide zihnin bir bilgi bombardımanı altında kaldığı bilinmektedir. Kortiko-serebello-talamo-kortikal dizgenin bu bombardımanı ortadan kaldırmadaki etkisi azalmaktadır. Dolayısıyla zihin önemli ile önemsizi ayırt edemez. Kendinden olanla olmayanı ayıramadığı durumlarda *halüsinasyonlar*, gelen bilgiyi denetleyemediğinde ise *sanrılar* oluşmaktadır. Benzer şekilde, düşünce ve dilin kontrol edilemediği durumlarda ise *çağrışım bozukluğu* ortaya çıkmaktadır. Engelleme ve öncelik tanımadaki sorunlar negatif belirtilere yol açmaktadır. Doğru bilginin doğru öncelikle ulaştırılmadığı durumlarda *avolüsyon* veya *anhedoni* belirtileri ortaya çıkar (10).

Şizofrenin iki alt gurubu vardır. Negatif belirtilerin birincil ve kalıcı olduğu duruma *defisit şizofreni*, negatif belirtilerin ikincil olduğu veya pozitif belirtilerin var olması durumuna da *non-defisit şizofreni* adı verilir. Klinik göstergelere bakıldığında defisit şizofreni olgularında non-defisit şizofreni olgularına göre beyinde yapısal anormalliklerin daha fazla olması beklenmektedir (10).

Beyin morfometrisi klinik sinirbilimin en dinamik alanlarından biri olarak ortaya çıkmıştır. Son birkaç yılda yeni hesaplama tekniklerinin geliştirilmesi ve görüntü çözünürlüğünün artmasıyla *manyetik rezonans* (MR) görüntülemeye dayalı morfometri devri başlamıştır. Son bulgular ve yeni metodolojik gelişmeler, beyin hakkındaki düşüncelerimizi değiştirecek bilimsel buluşlara yol açmıştır.

Geleneksel olarak, beyin morfolojisi üzerinde yapılan çalışmalar tamamen otopsi materyallerine dayanmıştır. Başta MR görüntüleme olmak üzere, modern in vivo görüntüleme yöntemleri bu durumu değiştirmiştir. İlk yıllarda yapılan görüntüleme çalışmaları normal beyin morfolojisinin kalitatif tanımlarını verirken, son zamanlarda geliştirilen MR görüntüleme yöntemleri, beyin morfolojisinin

kantitatif olarak değerlendirilmesini mümkün kılmıştır. Bu sayede, özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında beynin yapısal değişiklikleri hakkında yeni bilgiler elde edilmiştir.

şizofreni alanında beynin gri maddesi (GM) ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) hacmi ile ilgili önemli çalışmalar yapılmış olmasına karşın bunlardan çok azı şizofreni alt gruplarına yönelik olarak yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı, non-defisit şizofreni ile defisit şizofreni olgularında beynin, gri maddesinin (GM), beyaz maddesinin (BM) ve beyin omurilik sıvısının (BOS) hacimlerini hesaplamak, bunları sağlıklı kişilerin aynı verileri ile karşılaştırarak farklılıklar olup olmadığını ortaya koymak ve şizofreni alt gruplarına ilişkin hipotezleri göz önünde tutarak değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. ŞİZOFRENİ

Şizofreni kelimesi, bölünme, yarıлма anlamına gelen *şizo* (schisis) ve akıl anlamına gelen *freni* (phrenia) sözcüklerinin birleşmesinden oluşur. Yani kelime anlamı “akıl bölünmesi”dir (41). Hastalıkta gözlenen duygu, düşünce ve davranış arasındaki bölünmeyi ifade eder. Şizofreni her toplumda sıkça görülen, en yıkıcı ruhsal bozukluklardan biridir (41).

2. 1. 1. Tarihçe

Şizofreni psikiyatri tarihinde önemli bir yer tutar ve şizofrenik semptomlarla ilgili bilgilere çok eski zamanlardan beri rastlanmaktadır (41). Tarihsel gelişim içinde, ruhsal rahatsızlıkların klinik görünümünü tam olarak belirleyebilmek ve bu durumu başka psikiyatrik bozukluklardan ayırt edebilmek için değişik bulgu ve belirtiler tanımlanmıştır. Morel (1860) *dementia praecox* terimini ilk olarak kullandı. Hecker (1871) hebefreniyi ve Kahlbaum (1874) katatoniyi tanımladı. Ruhsal bozukluklar ilk kez 19. yüzyılda Emil Kraepelin (1898) tarafından tıbbi bir modele dayalı olarak sınıflandırıldı. Şizofreniyi erken bunama (*dementia praecox*) olarak tanımladı ve *hebefrenik*, *katatonik* ve *paranoid* olmak üzere üç alt tipte topladı. Bozukluğa özgü tipik belirtiler arasında halüsinasyonlar, etkilenme yaşantıları, dikkat, yargılama ve düşünce bozuklukları, duygulanımda (emosyonlarda) sığlaşma ve katatonik belirtiler bulunmaktaydı.

Yirminci yüzyılın hemen başlarında Eugen Bleuler (1908) şizofreni terimini ilk olarak kullandı. Bleuler’e göre şizofreni tek bir hastalık değildi. *Şizofreni grubu hastalıkları* olarak tarif ettiği bozukluğun etiyolojisi ve oluşumunda farklı patolojik süreçlerin bulunduğu ortak bir dizi özelliğe sahip çok sayıda bozukluğu kapsadığı görüşünü savundu.

Daha sonraki dönemde Karl Jasper psikotik belirtilerin daha derinden daha yüzeye doğru tabakalar şeklinde organize olduğunu ve en derin düzeyin organik belirtileri temsil ettiğini, ardından şizofrenik, afektif ve nörotik belirtiler ve son olarak da kişilik bozukluklarının en yüzeyde temsil edildiği fikrini öne sürdü. Daha sonra Kurt Schneider (1950) şizofreni için *birinci sıra belirtiler* terimi ile tanımladığı özgün halüsinasyonlardan ve hezeyanlardan söz etmiştir.

Adolf Mayer, psikolojik semptomların doğrudan hastanın geçmişteki sosyal, fiziksel ve psikolojik yaşantılarından kaynaklandığını iddia etmiştir. Dolayısıyla tüm akıl hastalıklarının çevre ile etkileşim sonucunda oluşan psikobiyolojik reaksiyonlar olduğu teorisine dayanan sınıflamayı geliştirmiştir. Bu kavramlara dayalı olarak 1952 yılında Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-I) yayınlandı (10). Adolf Mayer ve fikirlerinden etkilenen bir tanı sistemi olarak ortaya çıktı. 1968’de ABD’de çıkan DSM-II ile yeniden Kraepelin’in egemen olduğu görüşlere kaydı. Daha sonra şizofreni tanımını daha nesnel hale getirmek amaçlanmış ve daha tanımlayıcı düzeyde sınırlı hezeyan ve halüsinasyonların ön planda bulunduğu DSM-III (1980) yayınlandı. Aynı dönemlerde çeşitli araştırmacılar pozitif ve negatif belirtilerden oluşan iki farklı şizofreni alt tipi olduğu yönünde makaleler yayınladılar. Bu yayınlar büyük bir ilgi ile karşılandı. 1987’de DSM-III R, 1992’de Dünya Sağlık Örgütü ICD-10’u (International Clasification of Diseases) yayınladı. Daha yalın ve negatif belirtilerin de yer aldığı DSM-IV, 1994 yılında, en son olarak da 2000 yılında DSM-IV-TR yayınlandı (10).

DSM-IV ve ICD-10 şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tanısındaki kriterleri verir. Bu tanı kavramları günümüzde uluslararası iletişim ve araştırmalardaki ihtiyacı karşılayan temel yapıtaşları olarak kabul edilmektedir.

2. 1. 2. Epidemiyoloji

Günümüzde değişen sosyal yapı ile birlikte anksiyete ve mizaç bozuklukları giderek artış gösterirken, şizofreninin azalmakta olduğu öne sürülmüştür. Son 20 yıl içinde ortaya çıkan yeni sınıflandırma yöntemleri nedeni ile şizofreni tanısı bir hayli kesin kriter kullanılarak konulabilmektedir. Bu durum şizofreni tanısını sayısını azaltmış izlenimi vermektedir (10). Oysa şizofreni olgularında gerçek bir azalma olduğu değil, sınıflandırmada görülen farklılıklar nedeni ile azalmış gibi bir görünüm olduğu düşünülebilir.

Şizofreninin nokta prevalansı bugün için 0,6/1000 ile 7,1/1000 arasında değişir. Yıllık prevalans ise 2,7-7,0/1000 arasındadır (10).

Şizofreninin en sık görüldüğü ülke Kanada, en az görüldüğü ülke ise Gana'dır. Kanada'da hastalanma riski (15-45 yaşları arasında görülme sıklığı) 11/1000, Gana'da 0,6/1000 olarak bulunmuştur (10).

Bir yılda ortaya çıkan yeni olgu sayısı (insidans) ise şizofreni için 0,11/1000 ila 0,7/1000 arasında değişmektedir (10).

2. 1. 3. Şizofreninin Risk Faktörleri

Psikiyatrik bozuklukların modern formülasyonu en az dört kilit ögenin bütünleştirilmesini gerektirir (43):

- Bir hastalığın ekspresyonuna genetik yatkınlık,
- Bireyin önüne çıkan yaşam stresleri (boşanma, mali sorunlar, vb),
- Bireyin kişiliği, başa çıkma becerileri ve çevresinin sunduğu sosyal destek,
- Birey ve genomu üzerine etkili olan, virüsler, toksinler ve çeşitli hastalıklar dahil olmak üzere diğer çevresel etkiler.

Genetik faktörler: Şizofreninin birinci risk faktörü genetik faktördür. Monozigot ikizlerde hastalık konkordansı % 33-78 arasında değişirken, aynı oran dizigot ikizlerde % 8-28 arasında değişir (10).

Şizofrenlerin birinci dereceden akrabalarında şizofreni gelişme olasılığı, normal kişilerin akrabalarına göre en az 5 kat daha yüksektir. Hem anne, hem de babanın şizofren olduğu durumda çocuklarda şizofreni gelişme olasılığı % 40'tır (43).

Görüldüğü gibi şizofrenide genetik faktörler oldukça önemlidir. Evlat edinme çalışmaları da bu yöndeki hipotezi desteklemektedir (43).

Yaş: Diğer bir risk faktörü yaştır. Şizofreninin başlangıç yaşının 15-45 arasında olduğu söylenmektedir. Ancak bazı yeni veriler 45 yaşından sonra da hastalığın başlayabileceğine işaret etmektedir. Bu tür olgular eskiden literatürde çok seyrek olarak yer almaktaydı. Ancak son yıllarda geç başlangıçlı olguların giderek arttığına dair kanıtlar mevcuttur (10).

Kentleşme, endüstriyel yapı ve göç: Şizofreninin göçmen kişiler arasında sık görüldüğüne dair yayınlar vardır. Göçmenlerin, hem göçtükten sonra yaşadıkları ülke insanlarına, hem de göçmeden önce yaşadıkları ülkenin insanlarına göre daha yüksek şiddette şizofreni insidansı gösterdikleri fark edilmiştir (43).

Şizofreni insidansı şehirlerde ve endüstriyel bölgelerde köylere göre daha yüksektir (10) çünkü şehirlerde hızlı bir değişim ve sosyal düzensizlik mevcuttur. Köyler ise sosyal olarak stabil, kişiler arası entegrasyonu ve spontan destek sistemi güçlü bölgelerdir.

Ekolojik yapı: Bütün psikiyatrik hastalıklar gibi şizofreni de sosyal, ekonomik ve hatta coğrafi koşullardan etkilenir; insidansı bu koşullardaki değişikliklere göre belli sınırlar içinde değişiklik gösterir.

Giggs'e göre bir şehirde en düşük şizofreni insidansının görüldüğü bölgeler şu nitelikleri gösterir (Nottingham'da böyle bir bölgede yıllık şizofreni insidansı % 0,79) (10):

- Popülasyonda oturmuş bir aile düzeni vardır.
- Bölgede bellirli bir nüfus artışı vardır.
- Orta düzeyde sosyoekonomik yapı vardır.
- Çoğunluk kendi evinde oturmaktadır.

En yüksek yıllık şizofreni insidansının görüldüğü şehir bölgeleri ise aşağıdaki niteliklere sahiptirler (Nottingham'da böyle bir bölgedeki yıllık insidans % 1,06):

- Yeni gelişen bir bölgedir.
- Şehirleşme yüksektir.
- Risk altındaki (15-65 yaş grubu) nüfusun genel nüfusa oranı yüksektir.
- Bölge aileler için geçici bir yerleşim yeri özelliğindedir.
- Sosyoekonomik durum alt düzeydedir.
- Çoğunluk kira evinde oturur.
- Bölgeye yeni yerleşenlerle birlikte, bölgeden göçenler de vardır.

Bunların dışında şizofreni insidansını arttıran diğer ekolojik faktörler şöyle sıralanabilir:

- Yabancı bir ülkede doğmuş olmak.
- Çalışabileceği yaşta olduğu halde işsiz olmak.
- Anne ya da babadan birinden yoksun olmak.
- Evlenmemiş, boşanmış ya da dul olmak.
- Sosyal ve ekonomik desteği zayıf olmak.

Doğum mevsimi bir diğer risk faktörüdür (10). Kış aylarında doğanlar, enfeksiyonlara maruz kalma ve beslenme yetersizliği açısından şanssızdırlar. Bunların merkezi sinir sistemi üzerinde ağır etkileri söz konusudur. Bu etkiler nedeniyle kişi yaşamının ileri devrelerinde şizofreniye duyarlı hale gelir.

Doğum komplikasyonları açısından incelendiğinde, şizofrenlerin daha çok sayıda doğum komplikasyonu geçirdiği görülür (10). Bu nedenle doğum komplikasyonları şizofreni için bir risk faktörüdür. Bu tür komplikasyonları olan kişilerde hastalık hem erken başlamakta, negatif semptomlar ön planda olmakta, hem de prognoz kötü olmaktadır.

Cinsiyet farklılığı ve medeni hal: Şizofreni kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Ancak erkeklerdeki başlangıç yaşı kadınlara göre daha küçüktür. Kadınlarda şizofreni başlangıç yaşı erkeklere göre 10 yaş daha geçtir. Ortalama olarak erkeklerde 18-19, kadınlarda 28-29 yaşlarında başlar (43).

Hastalığın gidişi kadınlarda erkeklere göre daha iyidir. Kadınlarda relaps daha seyrek ve remisyon dönemleri daha uzun sürer. Kadınlar hastalık dönemlerinde erkeklere göre daha sosyal görünürler (43).

Ayrıca, ilk yatış tanısı şizofreni olan kadın hastaların yaklaşık % 30'u evlilerden oluşur. Buna karşılık ilk yatış tanısı şizofreni olan erkek hastaların ancak % 10'u evlidir. Şizofreni daha çok bekar erkeklerin hastalığıdır denebilir (43).

2. 1. 4. Şizofreninin Başlangıcı ve Belirtileri

Şizofreni sıklıkla 15-45 yaşları arasında başlar. Hastalığın başlamasında etkili bazı psikososyal faktörler rol oynar. Ancak bunların varlığı şart değildir. Hasta yavaş yavaş içine kapanmaya, kendine özgü bir dünyanın içine girmeye başlar. Adolesan dönemde, başlangıç devrelerinde aşırı mastürbasyon dikkati çeker (10). Bazı hastalarda başlangıç sinsi ve yavaştır. Hastaların yarısında olayı başlatıcı tek bir

neden gösterilemez. Fakat bir yakının ölümü, okul ya da iş başarısızlığı gibi bir etkenin hastalığı başlatma olasılığı vardır. Hasta içe kapanık halde, uç düşünce ve davranışlarla dolaşmaya başlar. Aile ve yakın çevre tarafından, kişilik değişikliği olduğu fark edilse bile önemsizdir. Ergenlik döneminin sorunları olarak görülüp geçirtilmeye çalışılır. Halbuki hastada aşırı dinsel uğraşlar, metafizik düşünceler ya da obsesif-kompulsif düşünce ve davranışlar veya buna benzer bir değişikliklerle alttan alta bir psikoz gelişmektedir. Psikotik epizot, bu sinsi ve ilerleyici dönemin ardından ya da ansızın çıkabilir. Bu kişilerin aile, okul, iş uyumları azalmıştır. Erken çocukluk dönemlerinde ise içe dönük, afektif açıdan yetersiz, iletişim kurulması güç çocuklar oldukları görülür. Motor becerisizlik gösterirler. Gelişimleri normal değildir. Genelde tetikleyici faktörlerden kolay etkilenirler. Kendilerini ifade etmeleri zordur (10).

Çok sayıda olguda prepsikotik dönemde belirgin bir anksiyete olduğu belirtilmiştir. Hasta bu dönemde kendi vücudu ile aşırı biçimde uğraşmaya, öğrenci ise derslerine çalışmamaya, “Nereden gelip nereye gidiyoruz?”, “Dünyanın başlangıcı nasıldır, sonu nereye varacak?” gibi metafizik düşüncelere dalmaya ya da “Homoseksüel olur muyum, olmasam bile benim böyle düşündüğüm anlaşılır mı?” gibi korkular duymaya başlar. Giyimlerinde ve kişisel bakımlarında azalma veya aksine aşırı bir özen başlar. Aile ve arkadaşlar ihmal edilir (10).

Psikotik bir sürecin başlangıcında davranış ve düşünce değişikliğinin ne yönde olacağını kestirmek güçtür. Önemli olan nokta hastanın var olan kişilik, davranış ve düşünce modellerinde bir değişikliğin olmasıdır. Tanı koyduracak semptomların ortaya çıkmasından haftalar ve hatta aylar öncesinden prodromal dönem belirtileri başlar (10).

Bazen hastalık manik bir tabloyu düşündürür tarzda, hareketli şekilde başlayabilir. Bazı hastalarda ise bir türlü düşüncelerin sonunu getirememesi,

düşüncelerin bitmemesi söz konusudur. Bazen prepsikotik dönemde bir depresyon var olabilir. Hasta gerçek ya da sembolik anlamda bir kayba uğramıştır. Hastanın depresyondan sonra eski kişiliğine dönmediği, olaylara tepkisinin azaldığı, insanlardan uzaklaştığı, duygusal olarak küntleştiği ve giderek psikozun yerleştiği görülür (1, 10).

2. 1. 5. Şizofrenide Sık Görülen Belirtiler

Halüsinasyonlar ve olağan dışı deneyimler: Olguların yaklaşık % 50'sinde izlenir. Bunların da % 50'sini işitme halüsinasyonları oluşturur (13).

İşitsel halüsinasyonlar: En sık görülendir. Sesler çok değişik biçimlerde ve değişik yerlerden gelebilir, hatta kendi vücudundan da gelebilir. Sesler eleştirel nitelikte, komut verici veya tehdit edici şekilde olabilir. Tanrının, şeytanın veya akrabalarının seslerini duyduklarını iddia ederler.

Görsel halüsinasyonlar: Hasta ölmüş veya yaşayan akrabalarını gördüğünü söyleyebilir.

Koku halüsinasyonları: Hasta vücudunun ya da vücudunun bir parçasının koktuğunu söyler.

Taktil halüsinasyonlar: En seyrek görülen tiptir. Hasta derisinin içerisinde böceklerin gezdiğini söyler.

Hezeyanlar: Hastaların % 90'ından daha fazlasında görülür (13).

Büyüklik hezeyanları: Kendisi başbakandır, evreni yaratmış kişidir.

Küçüklük hezeyanları: “Ben böcek kadarım, hiçbir işe yaramam.”

Cinsel hezeyanlar: “Bana homoseksüel diyorlar, öyle görüyorlar.”

Somatik hezeyanlar: “Bende AIDS var, kanser var.”

Etkilenme hezeyanları: “Benim hakkımda konuşuyorlar, bana atıf yapıyorlar, beni etkiliyorlar.”

Katatoni (stupor, katalepsi, otomatizm, mannerizm, stereotipi, postür ve grimas, negativitizm, ekopraksi): % 7-10 oranında izlenir. Sırasıyla en sık mannerizm, stereotipi, stupor, negativitizm, otomatizm ve ekopraksiye rastlanır (13).

Düşünce içeriğinin ve formunun bozuklukları: En sık raydan çıkma (% 56) ve konuşma içeriğinin yoksulluğu (% 40) saptanır. Bazıları pozitif (örn. raydan çıkma, mantıktan yoksun düşünce), bazıları da negatif (örn. konuşma içeriğinin yoksulluğu) belirtiler olarak sınıflandırılır (13).

Emosyonel bozukluklar: Duygulanım, duygudurum ve motivasyon alanında bozukluklar vardır (anhedoni % 30-45, uygunsuz duygulanım % 20, düz duygulanım veya künt duygulanım % 50, azalmış jestler % 57, değişmeyen yüz ifadesi % 53, vokal esnekliğin kaybı % 53, azalmış spontan hareketler % 37, zayıf göz ilişkisi % 37, afektif yanıtsızlık % 30 ve depresyon % 10-70 oranında görülür). Uygunsuz duygulanım pozitif bir belirti iken, afektif küntleşme/düzleşme, anhedoni ve apati negatif belirtilerdir (13).

Psikolojik defisitler: Negatif belirtiler olup, dikkat bozuklukları, bellek bozuklukları, alışılmadık algı deneyimleri ve isteklilikte azalmayı içerir (13).

Şizofreni, başlangıcı, seyri ve klinik görünümü ile heterojen bir tablodur. Şizofreninin belirtilere göre sınıflandırılması hem biyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına, hem de bozukluğun tedavi ve seyri konusunda isabetli kararlar verilmesine olanak sağlamaktadır. Aşağıda halen kullanılmakta olan değişik sınıflandırma şekillerinden bahsedilecektir.

2. 1. 6. Şizofreninin Pozitif ve Negatif Belirtileri

Pozitif belirtiler

1. Halüsinasyonlar
2. Hezeyanlar
3. Garip davranışlar
4. Pozitif formal düşünce bozuklukları
5. Uygunsuz duygulanım

Negatif belirtiler

1. Afektif küntleşme veya düzleşme
2. Aloji
3. İsteksizlik, apati
4. Anhedoni, asosyalite
5. Dikkatte azalma

Pozitif belirtili şizofreni tanısı için pozitif belirtilerin en az biri bulunmalı, negatif belirtilerin hiçbirisi bulunmamalıdır.

Negatif belirtili şizofreni tanısı için ise negatif belirtilerin en az ikisi bulunmalı, pozitif belirtilerin hiçbirisi bulunmamalıdır.

Negatif belirtiler birincil ve kalıcı ise “defisit”, ikincil ve geçici ise “nondefisit”tir. Buna göre defisit (eksiklik) sendromu tanı kriterleri geliştirilmiştir (10).

2. 1. 7. Defisit Tanı Kriterleri

1. Aşağıdaki negatif belirtilerin en az ikisi olmalıdır:
 - a) Kısıtlı duygulanım
 - b) Azalmış duygusal erim
 - c) Konuşmanın yoksulluğu

- d) İlgilerin frenlenmesi
 - e) Azalmış amaç duygusu
 - f) Azalmış sosyal dürtü
2. Yukarıdaki negatif belirtilerin iki ya da daha fazlasının birlikteliği en az 12 aydır vardır ve hemen her zaman süregelen psikotik durumları içeren klinik durağanlık dönemlerinde bulunur.
3. Yukarıdaki negatif belirtiler birincildir; hastalık sürecinden başka etmenlere bağlı değildir. Bu etmenler şunlardır:
- a) Bunaltı
 - b) İlaç etkisi
 - c) Şüphecilik
 - d) Zeka geriliği
 - e) Depresyon
4. Hasta DSM-IV tanı kriterlerini karşılar.

Defisit sendromu tanısı, Eksiklik Sendromu Çizelgesi (EŞÇ) kullanılarak konulmaktadır.

2. 1. 8. Şizofreninin Seyri

Şizofrenlerde prognozun genel olarak iyi olmadığı söylenebilir. Bleuler şizofrenlerin % 25'inin iyileştiğini, % 25'inin birkaç semptomunun kaldığını, % 25'inin aşırı kişilik yıkımı gösterdiğini, % 25'inin de bunama gösterdiğini bildirmişti (10). Bugün için bu kötümser tabloda çok fazla bir değişiklik olmamıştır. Hastalar, uzun süreli antipsikotik ve koruyucu tedaviye devam ettikçe prognozun daha iyi olacağını söylemeye gerek yoktur.

2. 1. 9. Şizofreni Patofizyolojisinde Güncel Kuramlar

Uzun yıllar, 1990'lara kadar bilim çevrelerince sıklıkla kabul edilen hipotez “nörodejeneratif kuram”dı. Ancak bu hipotez hastalığın patofizyolojisini açıklamakta yeterli olamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonunda, artık günümüzde yaygın kabul gören görüş, “nörogelişimsel kuram”dır (10).

Yıllar boyunca şizofreninin, hastalık ortaya çıkmadan kısa bir süre önce meydana gelen patolojik süreçlerden kaynaklandığı düşünülmüştür. Günümüzde ise yaygın olarak şizofreninin erken beyin gelişiminde meydana gelen bir anormallikten kaynaklandığı kabul edilmektedir. Bu açıdan bakıldığında şizofreni beyin gelişiminden kaynaklanan ensefalopatiler gibi kabul edilmektedir (10).

2. 1. 9. 1. Nörogelişimsel Kuram

Nörogelişimsel kuram, şizofreninin yaşamın erken dönemlerine ait gelişim basamakları ile ilgili sabit ve yapısal bir noksanlıktan kaynaklandığını öne sürmektedir. Bu gelişim basamaklarının nöronal öncülleri, glia proliferasyonunu ve migrasyonunu, aksonal ve dentritik proliferasyonu, akson miyelinizasyonunu, programlı hücre ölümünü ve sinaptik budanmayı kapsar. Yaygın olarak kabul gören bir model, nörogelişimsel bir kusurun morfolojide ve hücre mimarisinde değişikliğe yol açarak, nöronların modülatuvar kapasitelerinde bir eksiklik meydana getirdiğini öne sürmektedir. Bununla birlikte ergenlik ve erken erişkinlik dönemlerinde bu nörogelişimsel kusurun stres gibi çevresel tetikçilerle birlikte belirgin semptomlara yol açtığı düşünülmektedir. Bozukluğu telafi eden sinaptik bağlantıların budanma sonucu yok olmalarının, belirtilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir (10).

Hastalığın erken gelişim döneminde oluşan bir lezyondan köken almasına rağmen, klinik belirtilerin ergenlik çağının sonlarında ortaya çıkması ergenlik döneminde gerçekleşen olgunlaşma süreçlerinin psikoza ortaya çıkarttığı yönünde

yorumlanmaktadır. İnsan beyninin hemen hemen yetişkin beyin büyüklüğüne yaklaşık olarak 5 yaşında ulaştığı bilinmektedir ve bu büyüme beyaz cevherden değil, gri cevherden kaynaklanır. Ayrıca nöral bağlantıların özgül olarak düzenlenmesi ve serebral yapılardaki özel küçülmeler de erken serebral olgunlaşma ile gerçekleşmektedir. Erken dönemde oluşmuş bir lezyon ile hastalığın ortaya çıkışı arasındaki gecikme, ergenlikte meydana gelen kortikal budanma gibi bazı olgunlaşma mekanizmalarında meydana gelen genetik değişikliklerle açıklanmaktadır (10).

2. 1. 9. 2. Nörodejeneratif Kuram

Nörodejeneratif kuram, gelişimsel evrelerde herhangi bir sorun olmaksızın, nöronal dejenerasyon sonrasında hastalığın ortaya çıktığı görüşünü destekler. Hastalığın seyri sırasında nöron fonksiyonlarında progresif kayba yol açan nörodejeneratif bir sürecin devam ettiğini iddia eder. Hastalığın genellikle ileri (yetişkin) yaşlarda ortaya çıkması ise yaşlı nöronların bu dejenerasyona daha duyarlı olmasına bağlanmaktadır.

Bin dokuz yüz doksanlara kadar, uzun yıllar bilim çevrelerince sıklıkla kabul edilen hipotez nörodejeneratif kuram idi. Bu çerçevede “viroimmünolojik hipotez” gibi görüşler de ileri sürülmüştür.

Ancak son yıllarda yapılan araştırmalardan elde edilen sonuçlar, şizofreni kliniği ile nörobiyolojik modeller arasında bağlantılar olduğunu göstermiştir. Bu nedenle nörodejeneratif hipotezden çok, nörogelişimsel modelin şizofreni kliniğine uygun olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır. Bir grup araştırmacı ise, bazı şizofrenlerin nörogelişimsel modelden çok nörodejeneratif modele uygun klinik tablolar sergilediğini öne sürmektedir. Bu tablolar, önceden sağlıklı olan insanlarda meydana gelen ve başlarda giderek kötüleşirken, sonradan hafifleyen ya da psikotik

ve/veya negatif belirtilerle devam eden hastalık durumunu ve hastalık öncesi haline dönen çok küçük bir grubu kapsamaktadır (10).

2. 2. BEYNİN KORTİKAL YAPISI

Bilindiği gibi sinir sistemi, anatomik açıdan *merkezi* ve *periferik* sinir sistemi olarak iki ana bölümde incelenmektedir. Merkezi sinir sistemini oluşturan *beyin* kafatası içinde, *omurilik* (medulla spinalis) ise vertebral kanal içerisinde yer alır. Beyinden çıkarak baş ve boyuna yayılan *kranial sinirler* ile omurilikten çıkarak vücuda dağılan *spinal sinirler* periferik sinir sistemini oluştururlar. Sinir sistemi nöronlar ile glia hücrelerinden (nöroglia) oluşur. Nöronların somaları *gri madde* kitlelerini (korteks gibi), aksonları ise *beyaz madde* dokusunu (corpus callosum gibi) oluştururlar (40).

İnsanda beynin gelişimi hamileliğin 15. haftasında oluşmaya başlayan nöroglial hücreler ile başlar, doğumdan sonra 2 yıl daha sürer. Nöroglia hücreleri bölünme yeteneklerini yaşam boyu korurlar. Çocuk 5 yaşına geldiğinde beyin ağırlığı yetişkin beyin ağırlığının % 90'na ulaşır. Beyin 20 yaş civarında son halini alır. 20-75 yaş arasında da bu ağırlığın % 10'unu kaybeder (40).

Beynin doğum sonrasındaki gelişmesi, sadece hacimsel olarak artması değil, aynı zamanda içinde bulunan yaşam koşullarının, beynin yapısal işlevselliğine yansımaları şeklindedir. Yapısal işlevsellikten, nöronlar arasındaki bağlantıların olağanüstü artması kastedilmektedir. Beyin gelişiminin kritik dönemlerinde hücre bölünmesi herhangi bir nedenle baskılanırsa, gelişimin diğer evrelerinde bu aksaklık giderilemez. Bu durumda beynin nöronal ve glial hücre popülasyonu yaşam boyu azalmış olarak kalır. Doğumdan önce veya sonra kortikal olgunlaşmayı belirlemek için kullanılan kriterlerden biri de dendrit oluşması ve dendrit oluşmasının derecesidir. Çünkü dendritler, aksonal büyüme konilerinin sinaps oluşturmak için

aradıkları temel hedeflerdir. Sinapsların gelişmesi beynin fonksiyonel temelini oluşturur. Dendritik çıkıntıların sayısı yedi yaşına kadar artar. Bu nedenle dendritik çıkıntıların şekli ve yapısı da serebral korteks olgunluğunun belirlenmesinde etkindir. Kortikal olgunluk ilerledikçe sinir hücrelerinin yoğunluğu azalır çünkü hücreler genişler. Akson ve dendritlerin büyümesi ile hücreler arasındaki uzaklık artar. Beynin bölgesel olgunlaşmasının belirlenmesinde bir diğer önemli kriter de, o alandaki liflerin miyelinizasyon derecesidir. Sinir liflerinin miyelinizasyon zamanlaması da işlevinin başlangıcı ile ilişkilidir (40).

Beyin, serebrum ve serebellum olmak üzere iki bölümden oluşur. Serebrum iki hemisferden meydana gelmiştir. Her hemisfer dört ana loba (frontal, pariyetal, temporal ve oksipital) ayrılır. Nöron gövdelerinin bulunduğu *cortex cerebri* hemisferlerin dış yüzünü kaplar. Serebral korteks, insan davranışlarını etkileyen en önemli süreçlerin yer aldığı beyin bölümüdür ve kalınlığı bölgelere göre değişmekle birlikte 2-5 mm'dir. Cortex cerebri *allokorteks* ve *neokorteks*'den oluşur. Histolojik olarak neokorteks 6, allokorteks ise 3-5 tabakalıdır (40).

Serebral korteks, sulkuslar tarafından ayrılmış, giruslar sayesinde de çok kıvrımlı şekil almıştır. Böylece beyne iletilen bilginin işlenmesinde çok büyük bir kapasite sağlanmış olmaktadır. (Ortalama 300 cm³ olmasına rağmen, alanı 2500 cm² kadardır.)

Serebral kortekste şaşılabilecek kadar işlevsel bir uzmanlaşma gösteren özel alanlar mevcuttur. Brodmann tarafından tanımlanan 52 alan günümüzde de geniş kabul görmektedir. Brodmann alanları ve fonksiyonları hakkında aşağıda kısaca bilgi verilecektir (40).

2. 2. 1. Brodmann Alanları

2. 2. 1. 1. Duysal (Sensoriyel) Alanlar

1- Primer somatosensoriyel korteks (Brodmann 3, 1, 2): Pariyetal lobda yerleşmiştir. Uyarılması durumunda uyuşukluk veya aşırı hassasiyet oluşur, hasarında ise hasarın aksi tarafında duyarlılık yitimi ve cisimlerin dokunmakla anlaşılabilmesi şeklinde kayıplar görülür.

2- Somatosensoriyel asosiyasyon korteksi (Brodmann 5, 7, 40):

a) Superior pariyetal lob (Brodmann 5, 7): Brodmann 3, 1, 2'den girdiler alır. Brodmann 7, Brodmann 19'dan da görsel uyarılar alır. Hasarında kontralateral tarafta cisimleri elle tanıma ve vücut konumunu tanıma yetisi kaybı olur. Kişi vücudunun karşı tarafını tanıyamaz, kendine ait değilmiş gibi davranır.

b) Supramarjinal girus (Brodmann 40): İşitme, duyma, dokunma, ağrı ve sıcaklık impulslarını entegre eder. Hasarında: 1- Karmaşık motor hareketleri gerçekleştirmede beceriksizlik (ideomotor apraksi). 2- Alet kullanmada beceriksizlik (ideasyonal apraksi). 3- Yüz hareketlerini yapmada beceriksizlik (fasiyal apraksi). 4- Konuşulanların tekrarlanmasında yetersizlik (iletim afazisi) görülür (Şekil 1).

3- Primer görsel korteks (Brodmann 17): Oksipital lobda yer alır. Hasarında her iki gözde, aynı görme alanında kayıp (homonim hemianopsi) görülür.

4- Sekonder görsel korteks (Brodmann 18, 19): Oksipital lobda yer alır. Hasarında kişi nesneleri ve yüzleri tanıyamaz ve halüsinasyonlar görür.

5- Görsel asosiyasyon korteksi (Brodmann 39): Pariyetal lobda yer alır. Brodmann 17 ve 19'dan girdiler alır. Hasarında sağ-sol ayrımı yapılamaz, kişi kendi parmaklarını diğerlerinin parmaklarından ayıramaz (Gerstmann sendromu).

6- Primer işitme korteksi (Brodmann 41, 42): Temporal lobda yer alır. Tek taraflı hasarı kısmi sağırlıkla sonuçlanır.

7- Sekonder (asosiyasyon) işitme korteksi (Brodmann 22): Temporal lobda yer alır ve Wernicke konuşma alanını kapsar. Baskın hemisferde hasarı, Wernicke duyusal afazisi ile sonuçlanır. İşitme kaybı olmamasına rağmen, hasta işittiklerini anlayamaz. Konuşma düzgündür fakat içeriği bozuktur. Baskın olmayan hemisferdeki hasarı ise konuşmanın kurgu ve ritminin bozulmasına yol açar.

8- Tat alma korteksi (Brodmann 43): Pariyetal lobda yer alır (Şekil 1).

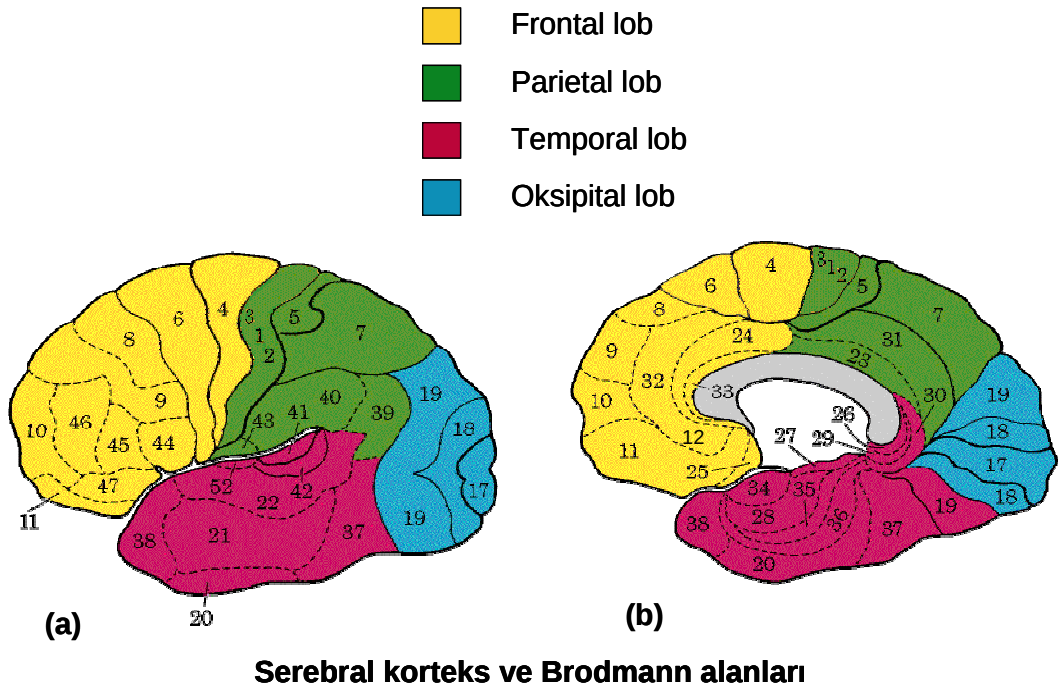
2. 2. 1. 2 . Motor Alanlar

1- Primer motor korteks (Brodmann 4): Frontal lobda yer alır. Uyarılması kontralateral istemli kasları hareket ettirir. Hasarında kontralateral üst motor nöron lezyonu belirir. Çift taraflı lezyonunda idrarını tutamama (üriner inkontinans) görülür.

2- Premotor korteks (Brodmann 6): Frontal lobda yer alır. Proksimal ve aksiyal kasların kontrolünde rol oynar. Hareketin planlanması aşamasında aktiftir.

3- Frontal göz alanı (Brodmann 8): Frontal lobda yer alır. Uyarılması durumunda gözler genellikle birbirinden uzaklaşır. Gözün nesneye odaklanmasını ve hareketli bir nesneyi istemli olarak izlemesini sağlar.

4- Broca konuşma alanı (Brodmann 44, 45): Frontal lobda yer alır. Wernicke konuşma alanı ile bağlantılıdır. Hasarında konuşma bozukluğu görülür (Şekil 1).



Şekil 1. Serebral korteks ve Brodmann alanları. **a)** Lateral, **b)** Medial görünüş.

2. 2. 1. 3 . Yüksek Kortikal Fonksiyon Alanları

1- Prefrontal korteks (Brodmann 9, 10, 11, 12): Frontal lobun korteksidir.

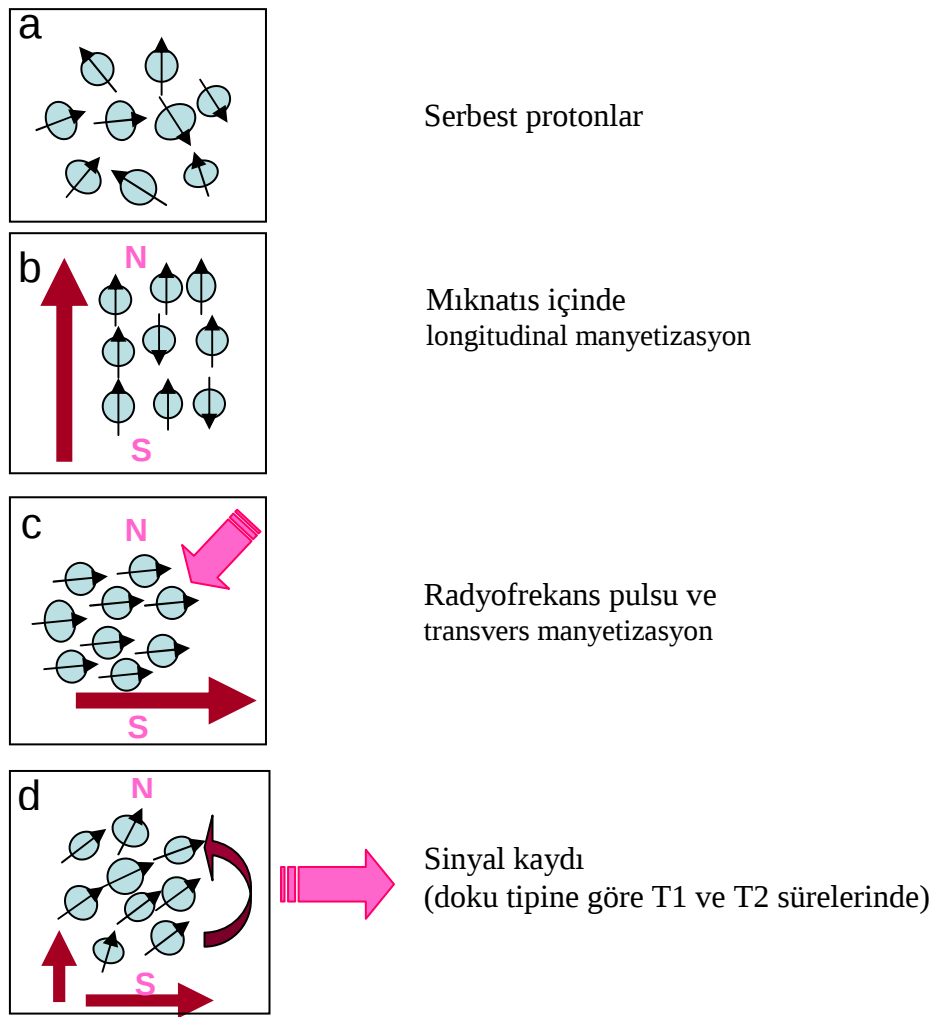
Lezyonunda, uygunsuz sosyal davranışlar, çevreye uyumda zorluk, kararsızlık, emekleme ve tutma reflekslerinde artma, yürümede tutukluk, kendini denetleyememe ve hareketsizlik isteği ortaya çıkar. Bu belirtiler çift taraflı lezyonların sonuçlarıdır (Frontal lob sendromu = Phineas Gage sendromu) (40, 55) (Şekil 1).

2. 3. ŞİZOFRENİDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Şizofreninin son yıllarda rağbet gören nörogelişimsel hipotezi, görüntüleme çalışmaları ile desteklenmiştir (10). Şizofrenide kullanılan görüntüleme yöntemleri: Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans (MR), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Tek Foton Emisyon Tomografisi (SPECT)'dir. Burada yalnızca MR hakkında özet bilgi verilecektir.

2. 3. 1. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme bir kesitsel görüntüleme yöntemidir. Görüntüleri, sayısallaştırılmış sinyallerden, gelişmiş bilgisayar programları ile oluşturulur. MR’da radyofrekans (RF) dalgaları kullanılır. Veri kaynağı hücre sıvısı ve lipidler içinde yoğun olarak bulunan hidrojen iyonlarıdır (protonlar).



Şekil 2. Proton spinlerinin **a)** dış manyetik alan yok iken **b)** manyetik alan içindeki longitudinal manyetizasyonu, **c)** radyofrekans pulsu verilmesi ile transvers manyetizasyon, **d)** spinlerin geri dönüş sürelerinde (T1 ve T2) sinyal kaydı.

Hidrojen atomu, çekirdeğinin tek protonlu olması nedeniyle en güçlü manyetik dipol momentine sahip elementtir. Suda ve yağda yoğun olmak üzere, insan vücudunda bol miktarda bulunur. Yumuşak dokunun bir milimetre kübündeki hidrojen atomu sayısı 10^{19} 'dur. Güçlü manyetik dipol moment ve vücutta çok sayıda bulunması nedeniyle hidrojenden elde edilen sinyal, diğer herhangi bir atomdan elde edilenden yaklaşık 1000 kat fazladır. İşte bu nedenlerle MR görüntülemede sinyal kaynağı olarak hidrojen atomunun çekirdeği kullanılır. Hidrojen (tek proton, nötron yok), Karbon-13 (7 proton, 6 nötron), Sodyum-23 (11 proton, 12 nötron) ve Fosfor-31 (15 proton, 16 nötron), çekirdeklerinde tek sayıda proton içeren atomlardır.

Normal koşullarda dokudaki proton dipolleri rasgele dizilmişlerdir ve dokunun net mıknatıslanması sıfırdır. Doku güçlü bir manyetik alan içine konduğunda bu dipoller dış manyetik alan vektörüne paralel ve antiparalel konuma geçerler. Paralel ve antiparalel moment vektörlerinin toplamı paralel yönde net bir manyetik alan verir. Bu net mıknatıslanma vektörünün şiddeti dış manyetik alan şiddetine bağlıdır (22).

Paralel yönde hizalanma antiparalel yönde hizalanmaya göre daha düşük bir enerji durumudur ve bu nedenle paralel yönde hizalanan çekirdeklerin sayısı antiparalel yönde hizalanan çekirdeklerin sayısından biraz daha fazladır. (Genellikle bir milyon çekirdek başına bir ila üç arasında daha fazla çekirdek paralel yönde hizalanmıştır.)

Bu fark dokunun denge manyetizasyonunu oluşturur ve dış manyetik alan şiddeti ile orantılıdır. Protonların kendi etraflarında dönmelerine *spin* hareketi, manyetik alan vektörünün etrafında bir topacın dönüşüne benzer hareketlerine de *presesyon* hareketi denir. Manyetik alan ne kadar şiddetli ise presesyon frekansı da o kadar yüksektir (47).

Presesyon hareketi rezonans olayının temelidir. İncelenen bölgedeki hidrojen çekirdekleri ancak kendi frekanslarındaki bir RF pulsu ile uyarılabilir, yani rezonansa getirilebilir. Manyetik alan şiddeti ile presesyon frekansı arasındaki ilişkiye *Larmor kuralı*, ve bir dipolün presesyon frekansına da bazen *Larmor frekansı* adı verilir. Larmor frekansı şu formül ile gösterilir:

$$\omega = \gamma \cdot B_0$$

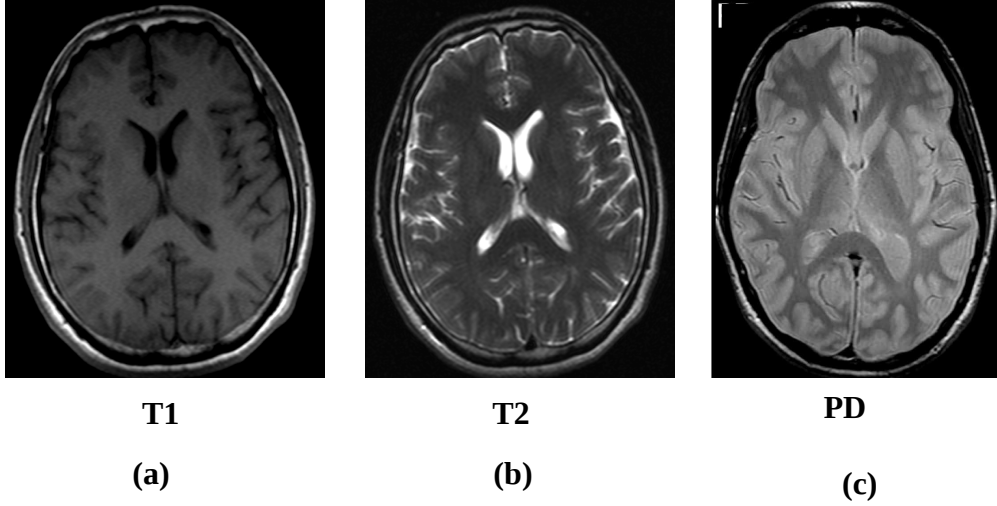
ω = Presesyon frekansı (MHz)

B_0 = Manyetik alan şiddeti (Tesla)

γ = Jiromanyetik oran (MHz/Tesla) (Jiromanyetik oran da denir. Her çekirdek için farklı değerdedir. Hidrojen için 42,6, Karbon-13 için 10,7'dir.)

Manyetik alan içindeki protonlar manyetik alana paralel veya antiparalel doğrultuda olduklarında sinyal alınamaz. Protonlara kendi Larmor frekanslarında bir RF pulsu verildiğinde, yana yatarak yatay doğrultuda mıknatıslanırlar. Bu durumda iken protonlardan sinyal alınabilir. RF pulsu kesildiğinde protonlar yine önceki boyuna mıknatıslanma doğrultularına dönmeye çalışacaklardır. Uyarılan protonların önceki durumlarına (longitudinal) dönme süreleri, içinde bulundukları moleküler ortama göre değişir. Protonların geriye dönüş sürelerindeki bu farklılıklarından görüntü oluşturmada yararlanılır (Şekil 2). Bu süreler T1 ve T2 *durulma zamanları* (relaxation time) olarak adlandırılır (Aşağıda daha ayrıntılı olarak ele alınacaklardır). Görüntü oluşturmada T1 ve T2 süreleri ile birlikte, proton yoğunluğu (PD = proton density) ve akım fenomeni temel kriter olarak kullanılır. Şekil 3'te T1, T2 ve PD ağırlıklı olarak elde edilmiş beyin kesit görüntüleri verilmiştir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme



Şekil 3. a) T1, **b)** T2 zamanlarından ve **c)** proton yoğunluğundan elde edilmiş beyin kesit görüntüleri.

T1 durulma zamanı: RF pulsu ile yatay manyetizasyon gösteren ve enerji absorbe etmiş yüksek enerjili protonların enerjilerini ortama (spin-lattice) vererek, önceki düşük enerjili durumlarına dönmeleri için geçen süredir. Longitudinal manyetizasyonun başlangıç değerinin % 63'üne düşmesi için geçen süreye *T1 durulma zamanı* denir.

T2 durulma zamanı: RF pulsu kesildikten sonra protonlar hep aynı hızda presesyon yapmaz. Zaman geçtikçe dipollerin dönüş hızlarında meydana gelen farklılıklar nedeniyle aralarında faz farkı oluşur. Böylelikle yatay düzlemdeki bileşenleri her yöne dağılan manyetik momentlerinin net toplamı hızla azalır. Dokunun yapısından kaynaklanan bu sinyal kaybının görüldüğü süreye *T2 durulma zamanı* (spin-spin) denir. Bu süre transvers manyetizasyonun sıfıra düşmesi için geçen süre değil, 90 derece pulsundan hemen sonraki değerinin yaklaşık % 37'sine düşmesi için geçen süredir. Bu olay bir *serbest sönümlenme* (FID = free induction decay) olayıdır.

Proton yoğunluğu: RF pulsu kesildikten sonra uzun süre boyunca sinyal kaydı yapılırsa, ortamdaki tüm protonlardan sinyal alınacağı için, bu tür görüntüleme şekline de *proton yoğunluklu görüntüleme* denir.

Akım fenomeni: Akım da MR sinyallerinde değişikliğe neden olan diğer bir kriterdir. Uyarılmış protonların damarlar içindeki hareketleri sinyal farklılıklarına neden olur (47).

2. 3. 1. 1. MR’da Temel Puls Sekansları

MR’daki görüntü kontrastı, dokuların proton yoğunluk farkıyla birlikte RF pulsunun enerjisine, gönderme aralıklarına ve sinyalin algılandığı ana bağlıdır. Bu parametrelerin değişik kombinasyonları, görüntü elde etmek için kullanılan puls sekanslarını oluşturur. MR görüntülemesinde *spin eko* (SE), *inversion recovery* (IR) ve *gradiyent eko* (GRE) adlarıyla anılan, sinyal gönderme ve alma şekillerinin farklı olduğu, başlıca üç temel sekans, yani görüntüleme yöntemi vardır. Bu ana sekansların altında, cihazı üreten firmaya göre de değişen, çok çeşitli alt sekans tipleri geliştirilmiştir.

a) Spin eko

MR görüntülemenin ana sekansıdır. Biri 90, diğeri 180 derecelik iki RF pulsu kullanılır. Önce 90 derecelik puls ile longitudinal manyetizasyon transvers düzleme aktarılır. Bundan kısa bir süre sonra (milisaniyeler ya da on milisaniyeler içinde) spinleri aynı faza getirmek için 180 derecelik ikinci puls gönderilir. 180 derecelik pulsun görevi, fazları farklılaşmaya başlayan spinleri yeniden aynı faza getirerek, alınacak sinyali şiddetlendirmektir. İki puls arasındaki süre kadar sonra spinler aynı faza gelerek bir yankı (eko) sinyali oluşturur. Görüntü bu sinyallerin ölçülmesiyle elde edilir. Böyle bir görüntünün oluşturulmasında 90 ve 180 derecelik pulslar birkaç defa tekrarlanır.

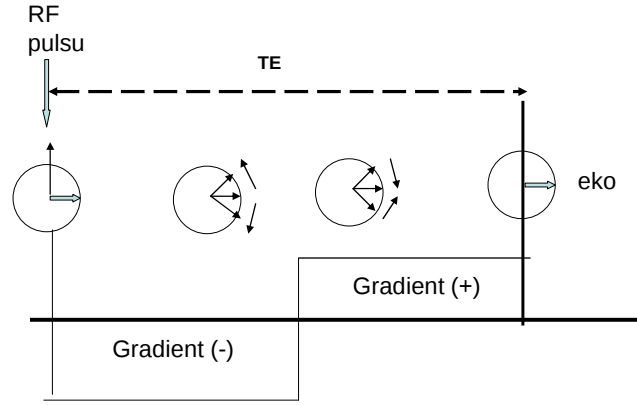
Spin eko puls sekansında görüntülerin ağırlığı tekrarlamaya kadar geçen zaman (TR = time to repetition) ve yankıya kadar geçen zaman (TE = time to eko) süreleri ile ayarlanır.

b) Inversion recovery (IR = terselmeden dönüş)

IR görüntülemeye, doku manyetizasyonu önce 180 derecelik RF pulsı ile tersine çevrilir. TI (time to inversion) denilen bir süre sonunda 90 derecelik bir puls gönderilir. Bu puls ile TI süresinde kazanılan longitudinal manyetizasyon transvers düzleme aktarılır. Bundan sonrası SE sekansında olduğu gibidir.

c) Gradyent eko

GRE sekansları hızlı görüntü elde etmek amacıyla geliştirilmiştir. Görüntü alma süresi saniyeler veya on saniyelerle ölçülecek kadar kısaltılmıştır. Bu kısalma, sekansın TR değerinin kısaltılması ve 180 derecelik pulsun kaldırılması ile sağlanır. Bu yöntemde RF pulsı 90 derecelik değil, daha küçük açılarda (FA = flip angle) verilir. Küçük FA değerlerinde görüntü T2 ağırlıklı, büyük FA değerlerinde ise görüntü T1 ağırlıklı olur. GRE puls sekanslarının temel fikri, SE sekanslarındaki 180 derecelik pulsun yerine gradiyent çeviricilerin konmasıdır. Gradyent çeviriciler lokal manyetik alanı, gradiyentin uygulandığı yönde hafifçe artırır veya azaltır. Buna bağlı olarak alandaki protonların fazları birbirinden daha hızlı ayrılır. Bu gradiyentin süre ve güç bakımından eşiti olan bir gradiyent ters yönde uygulanırsa fazları bozulmuş protonlar yeniden aynı fazda sinyal üretirler (47) (Şekil 4).



Şekil 4. Gradyent eko sekansında zıt gradyentlerin uygulanış şekli.

2. 3. 1. 2. Görüntü Oluşturma

MR’da görüntüyü oluşturabilmek için sinyalin nereden geldiğini bilmek gerekir. Bu amaçla RF pulsu ile birlikte manyetik alan gradyentleri uygulanır. *Kesit seçici, frekans kodlayıcı ve faz kodlayıcı* olmak üzere üç çeşit gradyent vardır. Bu gradyentler lineer gradyentlerdir.

Önce kesit seçici gradyent uygulanarak görüntülenecek kesit belirlenir. Daha sonra diğer iki gradyent bu kesite ve birbirine dik olarak uygulanır. Bu gradyentler alandaki protonların fazlarını ve frekanslarını daha önceden belirlenen şekilde değiştirirler. Algılanan sinyalin fazı ve frekansı alanın önceden bilinen faz ve frekansı ile karşılaştırılarak sinyalin nereden geldiği saptanır. Görüntü sinyalin genliğinden oluşturulur, fazı ve frekansı ise sinyalin adresidir.

Kesit seçme

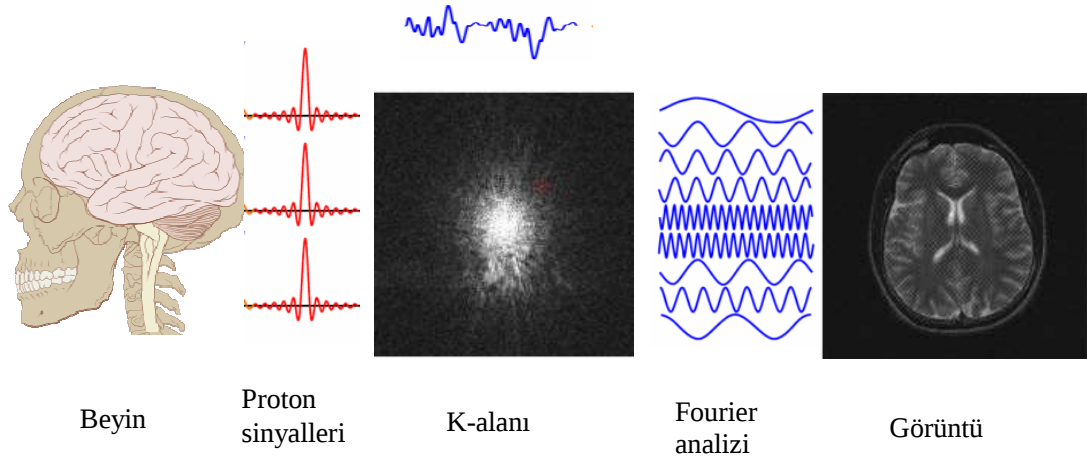
Kesit seçici gradyent kesit düzlemine dik yönde uygulanır. Kesit almak istediğimiz bölgeye bir RF pulsu gönderilir. Bu durumda sadece o düzlemdeki protonlar rezonansa girer, komşu bölgelerdeki protonlar uyarılmaz. İncelenecek kesitin kalınlığı, kesit seçme gradyentinin şiddeti ve RF pulsunun bant genişliği (BW = bandwidth) ile ayarlanır.

Kesitte sinyalin geldiği yerin saptanması

Protonların selektif uyarılması ile seçtiğimiz kesitte görüntü oluşturabilmek için yapılması gereken ikinci işlem, kesit bölgesini hacim elemanlarına (voxel = volume x element, Türkçe: voksel) ayırmak ve her vokselden gelen sinyalin kaynağını belirlemektir. Bu amaçla kesitin her iki tarafına birbirine dik gradiyentler uygulanır.

Veri toplama, depolama ve görüntüye çevirme

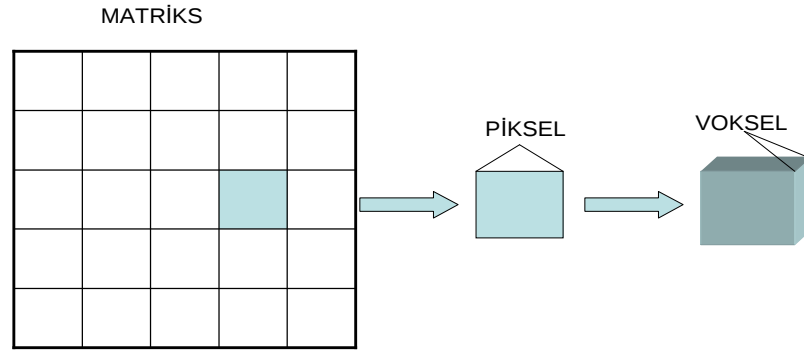
MR'da her RF pulsundan sonra saptanan sinyal, her ne kadar faz ve frekansla kodlanmış lokalizasyon bilgileri taşıyorsa da, karmaşık tek bir sinyalden ibarettir. Sinyal bu şekliyle kullanılamaz. Faz ve frekans komponentlerine göre Fourier transformu yöntemiyle analiz edilerek sinyalin çıktığı yerler ile birlikte genliği saptanmalıdır. Görüntü sinyal genliğinden oluşturulur (Şekil 5).



Şekil 5. MR'da beyindeki hidrojen protonlarından elde edilen sinyallerin görüntüye dönüştürülme aşamaları.

Görüntü bilgileri ekrana belli bir görüntü matriksi içinde aktarılır. Matriks, piksel ve voksellerden oluşur (Şekil 6).

Piksel, görüntüyü oluşturan en küçük resim elemanıdır. MR'da 128x128, 256x256 veya 1024x1024 boyutlarındaki matrislerden biri kullanılır. Matris boyutları arttıkça görüntü çözünürlüğü (dolayısıyla kalitesi) artar fakat çekim süresi uzar.



Şekil 6. En küçük resim elemanı olan piksel (iki boyutlu) ve derinliği olan voksel (üç boyutlu).

Voksel, görüntüyü oluşturan sinyallerin alındığı hacimdir. İlgili bölgenin frekans kodlama gradiyenti ile frekans aralıklarına bölünmesinden oluşturulur. Kesit kalınlığı, yapılan tetkike ve kullanılan sekansa göre değişir.

Görüntüleme süresi

MR görüntülemede görüntü oluşturma süresi önemlidir. Görüntüleme süresi uygulanan puls sekansının tekrarlama zamanına (TR), faz kodlama gradiyentinin basamak sayısına (N_{pe} = number of phase) ve her basamaktaki veri alma sayısına (N_{aq} = number of acquisitions) bağlıdır.

$$\text{Görüntüleme süresi} = N_{\text{aqs}} \times N_{\text{pe}} \times \text{TR}$$

Bu formüle göre, TR=500 ms olduğunda, matriksi 256x256, veri alma sayısı $N_{\text{aqs}}=2$ olan T1 ağırlıklı bir SE görüntüsü için inceleme süresi $2 \times 256 \times 500 = 256$ saniyedir (=4,43 dk).

Üç boyutlu (3D) Fourier dönüşümü

Bir hacim görüntüleme yöntemidir. Geniş bantlı nonselektif RF pulsu kullanılarak bir kesitteki değil de geniş bir hacim içindeki protonlar uyarılır. Üçüncü boyuta da faz kodlama gradyenti uygulanır. Veri toplama süresi uzar. Bu yöntemde hızlı görüntüleme için elverişli olan GRE sekansları kullanılır. İncelenen hacim izotropik veya anizotropik olabilir. İzotropik hacimler için tüm voksel boyutları birbirine eşittir ve vokseller küp şeklindedir. Anizotropik hacimler için ise vokseller dikdörtgen prizma şeklindedir. İzotropik 3D görüntülemenin avantajı, her düzlemde oluşturulacak (reconstruction) kesitlerin çözünürlüğünün aynı olmasıdır. 3D görüntülerin sinyal-gürültü oranları (SNR = signal to noise ratio), 2D (iki boyutlu) kesitlerinkinden daha yüksektir. Bu özellik nedeniyle yüksek SNR'li çok ince kesitler oluşturulabilir. Bu yöntemin dezavantajı hareket artefaktı olasılığını artırmasıdır (47).

MR'da son yıllarda kullanımı artan fizyolojik, fonksiyonel ve kimyasal görüntülemeler de yapılabilmektedir. Bunlar:

- Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DA-MR)
- Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (PA-MR)
- Fonksiyonel görüntüleme (fMRG)
- MR spektroskopisi (MRS)

Manyetik rezonansın fiziksel ilkeleri ile MR sinyalinin görüntü oluşturma algoritmaları başlı başına iki farklı ve ayrıntılı konudur. Burada, MR hakkında çalışmamızla doğrudan ilgili temel bilgiler verilmeye çalışılmıştır.

2. 3. 2. Voksel Temelli Morfometri

Beyin morfometrisi klinik nörobilimin en dinamik alanlarından biri olarak ortaya çıkmıştır. Geleneksel olarak, beyin morfolojisi üzerine yapılan çalışmalar tamamen otopsi materyallerine dayanmaktaydı. Bu durum, başta MR görüntüleme olmak üzere, modern *in vivo* görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesiyle değişmiştir. Beynin erken dönemde yapılan görüntüleme çalışmaları normal beyin morfolojisinin kalitatif özelliklerini verirken, son zamanlarda geliştirilen MR temelli metodlar, beyin morfolojisinin kantitatif olarak değerlendirilmesine izin vermektedir. Bütün bunların temelinde ortak bir koordinat sistemi veya atlas kullanma fikri yatmaktadır. Birkaç deneğin görüntüleri standardize edilmiş koordinat düzleminde haritalandırılarak birlikte analiz edilebilirler. Birçok laboratuvar birbirinden farklı yüksek düzeyli algoritmalar geliştirmiştir ancak bu farklılığa rağmen yöntemler üç ana kategoriye ayrılabilir: *Voksel temelli morfometri* (VBM = voxel-based morphometry), *deformasyon temelli morfometri* (DBM = deformation-based morphometry) ve *yüzey temelli metodlar* (SBM = surface-based methods).

VBM en sık uygulanan tekniktir. Göreceli olarak kullanımı daha kolaydır, sayısal kaynaklara ihtiyacı orta derecededir. VBM yöntemi, beyin anatomik yapısındaki farklılıkları ortaya çıkararak hasta-normal karşılaştırmalarını istatistiksel olarak yapmaya izin veren ve bu farklılıkları *stereotaksik* bir harita üzerinde gösteren bir yöntemdir. Bu teknik, görüntülerdeki intensite farklarını dikkate alarak görüntüleri farklı doku tiplerine ayırmaya dayanır (örneğin gri madde, beyaz madde ve beyin-omurilik sıvısı) (56).

Segmente edilmiş MR görüntüleri üzerinden, yersel (spatial) normalizasyon sağlanarak yapılan VBM çalışmaları beyin analizi için ideal bir araçtır. Bu yöntemle, zamanla gelişen yapısal değişiklikleri vokseller için tek tek

değerlendirmek mümkün olmaktadır. Diğer bir önemli avantajı, bu yöntemlerin neredeyse tam otomatik ya da yarı otomatik olarak uygulanabilmesi nedeniyle kullanıcıya bağlı farklılıkların minimal olmasıdır. Bu yöntem sayesinde şizofrenik beyindeki yapısal değişiklikler voksel bazında değerlendirilerek şizofreni nöropatogenezi daha iyi anlaşılacaktır.

Bu analizlerde iki yazılım programı kullanılır. Bunlar: FSL (FMRIB Software Library, FMRIB Analysis Group, Oxford, UK) ve SPM'dir (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) (57).

En çok kullanılan yazılım programlarından biri olan SPM (statistical parametric mapping), genellikle özelleşmiş beyin fonksiyonlarının tanımlanması için kullanılmaktadır. Daha yaygın kullanımı ise fonksiyonel nöroanatominin ve beyindeki hastalıklarla ilişkili değişikliklerin karakterize edilmesi şeklindedir. Bu yazılım daha ziyade görüntü analizi amacıyla kullanılır. Bunun yanında, pozitron emisyon tomografisi (PET), tek foton emisyonu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve fonksiyonel manyetik rezonans (fMR) görüntülerinin analizi için de kullanılabilmektedir.

Bu program ile görüntü analizi yapmak için genelde 1,5 Tesla MR tarayıcıları ile elde edilmiş, üç boyutlu, yüksek çözünürlüklü, T1 ağırlıklı (T1A) veriler kullanılır. Bir mm³'lük vokseller yeterli ayrıntıyı ve kontrastı sağlar.

SPM yazılımı MATLAB (The MathWorks Inc. Natick, MA, USA) programı altında çalışır.

SPM analiz sonuçlarının gösterilebilmesi için veriler nörolojik bir haritalama (mapping) yöntemi ile değerlendirilir. En sık kullanılan haritalama alanları *Talairach* ve *MNI space* (Montreal Neurological Institute) haritalama alanlarıdır. Her iki sistem de çok sayıda ve farklı etnik guruplardan normal bireylere ait MR

verileri kullanılarak oluşturulmuştur. MNI haritalama alanında 305 kişinin MR verileri kullanılmıştır (54).

Volümetrik analiz için kullanılan SPM programının son versiyonları MNI haritalama alanını kullanmaktadır.

Bu çalışmada voksel tabanlı morfometrik analiz için SPM-5 programı ve MNI haritalama alanı kullanılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet ve Yaşa Göre Dağılımı

DSM-IV şizofreni tanı kriterlerine uyan 29 hasta (12 defisit, 17 nondefisit şizofreni) ve bu hasta grubu ile yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu 18 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Şizofreni hastalarının 16'sı erkek, 13'ü kadın, kontrol grubunun ise 11'i erkek, 7'si kadın idi. Defisit şizofrenlerin 8'i erkek, 4'ü kadın, nondefisit şizofrenlerin ise 8'i erkek, 11'i kadın idi (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların hastalık durumu ve cinsiyetlerine göre sayıları.

		Cinsiyet		Toplam
		Erkek	Kadın	
Hastalık durumu	Defisit	8	4	12
	Nondefisit	8	9	17
	Kontrol	11	7	18
Toplam		27	20	47

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş aralıkları ve yaş ortalamaları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Olguların gruplara göre minimum, maksimum ve ortalama yaşları.

	N	Minimum Yaş	Maksimum Yaş	Ort. Yaş	Standart Sapma
Tüm bireyler	47	22	65	36,74	11,364
Hastalar	29	22	65	38,90	11,745
Defisit	12	22	51	35,33	10,290
Nondefisit	17	24	65	41,41	12,344
Kontroller	18	22	60	33,28	10,081

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında şizofreni tanısıyla takip edilen 22-65 yaş aralığındaki hastalar dahil edilmiştir.

Çalışma protokolü Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya alınan kişiler çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş, hasta ve hasta yakınlarından yazılı onam formu alınmıştır.

Şizofreni tanısı DSM-IV tanı kriterlerine göre konmuştur. Hastalar Şizofrenide Eksiklik Sendromu Çizelgesi (ESÇ) kullanılarak *defisit şizofreni*, *nondefisit şizofreni* olarak sınıflandırılmıştır. Şizofreni dışı psikiyatrik bozukluğu olanlar, organik hastalığı olanlar ve şizofreninin alevli döneminde olan olgular (tetkik uzun süre hareketsiz kalmayı gerektirdiği ve hasta uyumu zayıf olduğu için) çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu kriterlere uygun 29 şizofreni hastası (12 defisit, 17 nondefisit) çalışmaya alınmıştır.

Kontrol grubu, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile uyumlu sağlıklı gönüllülerden seçilmiştir. Herhangi bir psikiyatrik veya organik hastalığı olmayan 18 birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan 29 şizofreni hastası ile 18 sağlıklı bireye rutin kranial MR sekansları, ve 3D FLASH sekansı uygulanarak beyin görüntüleri elde edilmiştir. Rutin MR sekansları ile elde edilen görüntülerde kişinin herhangi bir organik patolojiye sahip olup olmadığına bakılmıştır. 3D FLASH sekansı ile ek olarak elde edilen veriler ise voksel temelli morfometrik analiz için kullanılmıştır.

Toplam 47 olgunun rutin kranial MR tetkiklerinin hiçbirinde organik patoloji saptanmamıştır. Daha sonra volümetrik analizler yapılmıştır. Analizlerin ayrıntıları aşağıda verilmiştir.

3. 2. Kraniyal MR

MR görüntüleme Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalındaki 1,5 Tesla MR cihazında (Magnetom Vision to Symphony Upgrade, Erlangen, Almanya) yapıldı. Hasta ve kontrol grubundaki her bireyden rutin inceleme sekanslarına (Şekil 3) ek olarak aşağıda ayrıntıları verilen T1 ağırlıklı 3D-FLASH sekansında görüntüler alındı (Şekil 7).

Voksel temelli morfometrik analiz için görüntülerin aşağıdaki kriterlere uygun olarak alınması gerekiyordu:

- Görüntüleme üç boyutlu (hacimsel) olmalı ve beyinde taranmamış bölge kalmamalıdır.
- Tarama ince kesitler halinde yapılmış olmalıdır.
- İşlem makul bir sürede tamamlanmalıdır.
- Doku segmentasyonu yapılabilmesi için gri madde, beyaz madde, beyin-omurilik sıvısı sinyalleri arasındaki fark belirgin yani kabul edilebilir düzeyde olmalıdır.

Bu kriterlere uygun görüntüler elde etmek için, Siemens marka MR cihazında, 3D-FLASH gradiyent eko sekansı kullanıldı.

3D-FLASH (Fast Low Angle Shot): Üç boyutlu, hızlı ve T1 ağırlıklı görüntülemenin yapılabildiği bir *gradient eko* (GRE) sekansıdır. Üç boyut, aksiyal, koronal ve sagittal planlarda gradiyent sargılar kullanılarak elde edilir. Normal koşullarda üç boyutlu görüntüleme saatler sürer. Bilindiği gibi longitudinal konumdaki protonları, transvers konuma geçirebilmek için 90 derece RF pulsu kullanılmaktadır. RF pulsu ile manyetik momente 90 derecelik açı vermek uzun zaman alır. Bu süreyi kısaltabilmek için GRE sekanslarında 90 dereceden daha küçük açı veren pulslar kullanılır. Buna *saptırma açısı* (FA = flip angle) adı verilir. GRE sekansında 90 derecelik RF pulsundan sonra transvers konuma geçmiş olan

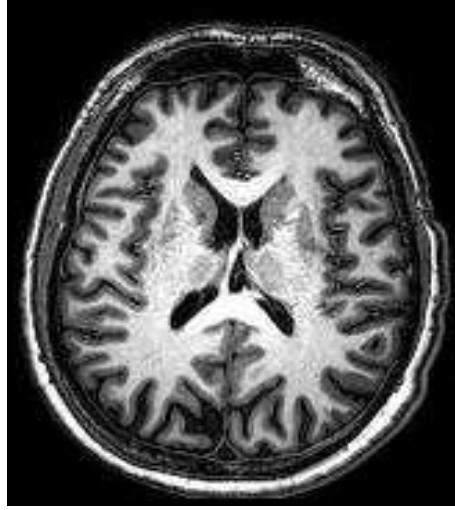
protonlara aynı şiddette ve zıt polaritedeki gradiyentler küçük FA değerlerinde peş peşe uygulanır. Aşağıda teknik özellikleri verilen 3D-FLASH sekansında T1 ağırlıklı görüntüler elde edilir (47).

Tablo 3. 3D FLASH sekansının teknik özellikleri.

TR (time to repetition)	2300 ms
TE (time to echo)	3,93 ms
Kesit kalınlığı (slice thickness)	1 mm
Saptırma açısı (flip angle)	12°
Boyut (dimension)	3
FOV (field of view) read	256 mm
FOV (field of view) phase	100 %
Bant genişliği (bandwidth)	130 Hz/Px
Yankı aralığı (echo spacing)	9,9 ms

Voksel temelli morfometrik analiz için yukarıda açıklanan sekans ile her olgudan 160’ar adet, 256x256 görüntü matrisinde oluşturulmuş T1 ağırlıklı görüntüler elde edilmiştir.

Analiz için T1 ağırlıklı görüntülerin kullanılmasının nedeni, bu sekansla alınan T1 ağırlıklı görüntülerde doku farklılıklarının oldukça belirgin, anatomik ayrıntının yeterli ve doku sinyal yoğunluklarının uygun olmasıdır (Şekil 7).



MR kesiti (1 mm)
(T1 ağırlıklı)



Kadavra kesiti (1 mm)

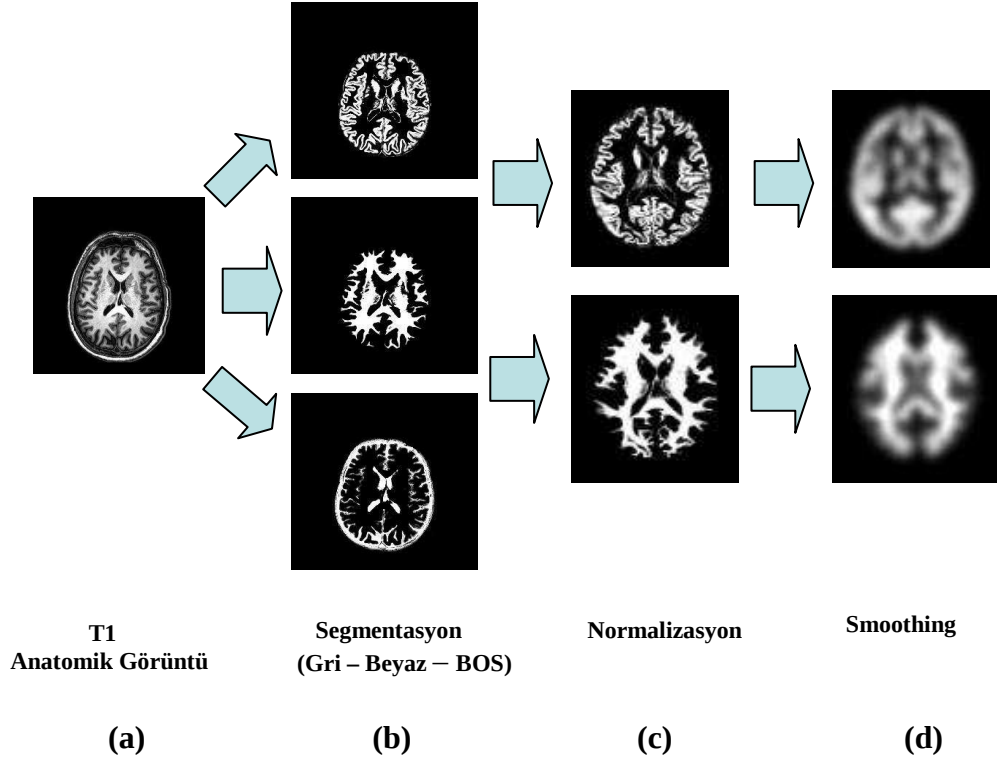
Şekil 7. Bir beyin kesitinin **a)** MR görüntüsü **b)** kadavradaki görünümü.

Önce olguların rutin MR incelemeleri organik patoloji açısından değerlendirildi. Herhangi bir organik patoloji saptanmayan olgular çalışmaya dahil edildi.

Üç boyutlu olarak elde edilen görüntüler, yapısal analiz için DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) veri formatında kaydedildi ve bilgisayara aktarıldı. Tüm olgulara sch-01 ila sch-47 kodlar verilerek yeniden adlandırıldığı için, analizler hastaların ad ve tanılarına bakılmaksızın yapıldı.

3. 3. Voksel Temelli Morfometrik Analiz (Voxel Based Morphometric Analysis = VBM) ve Evreleri (Şekil 8)

Voksel temelli analiz yapabilmek için bilgisayara *MATLAB* ve *İstatistiksel Parametrik Haritalama* (Statistical Parametric Mapping = SPM) programları yüklendi. Program uyumu ve kullanım kolaylığı açısından İstatistiksel Parametrik Haritalama programının SPM-5 versiyonu kullanıldı.



Şekil 8. Voksel temelli morfometri yönteminin evreleri: **a)** T1 anatomik görüntü, **b)** Gri madde, beyaz madde ve BOS alanlarının segmente edilmesi, **c)** Yersel (spatiyal) normalizasyon, **d)** smoothing (yumuşatma).

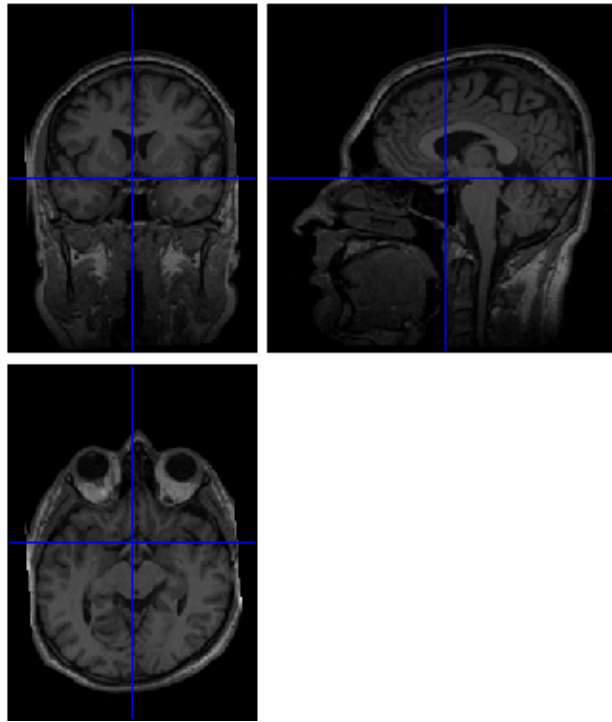
3. 3. 1. Oryantasyon ve Koordinat Ayarları

Veri hazırlığı

Hasta ve kontrol grubundaki olguların MR çekimleri yapıldı. Tüm olgular isim baş harfine göre sıralandı. Hastaların isimlerini gizlemek için tüm olgular bu sıraya göre 'sch' biçiminde kodlanarak *sch-01*'den *sch-47*'ye kadar sıralandı. MR çekimlerinden sonra DICOM formatında alınan veriler bilgisayara aktarıldı. Verilerin volümetrik analizinin yapılabilmesi için SPM programında kullanılabilen NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) formatına dönüştürülmesi gerekiyordu. Bu amaçla veriler ayrı ayrı NIfTI formatına dönüştürülüp yeniden oluşturuldu (58).

Koordinat ayarları

Her olgunun NIfTI formatı ile oluşturulan sagittal plandaki görüntüleri üzerinde *commissura anterior* başlangıç alınarak koordinat merkezi kabul edildi. Tüm olguların, anteriör komissür üzerinde sıfırlanmış koordinat sistemine göre x, y, z eksenlerindeki sağ-sol ve ön-arka doğrultuları düzeltildi. Doğrultu ve simetri ayarları yapılan veriler x, y ve z eksenleri üzerinde bu koordinat değerlerinde sıfırlandı (Şekil 9).



Şekil 9. Anteriör komissür merkez alınarak görüntülerin x, y, z koordinat ayarlarının yapılması.

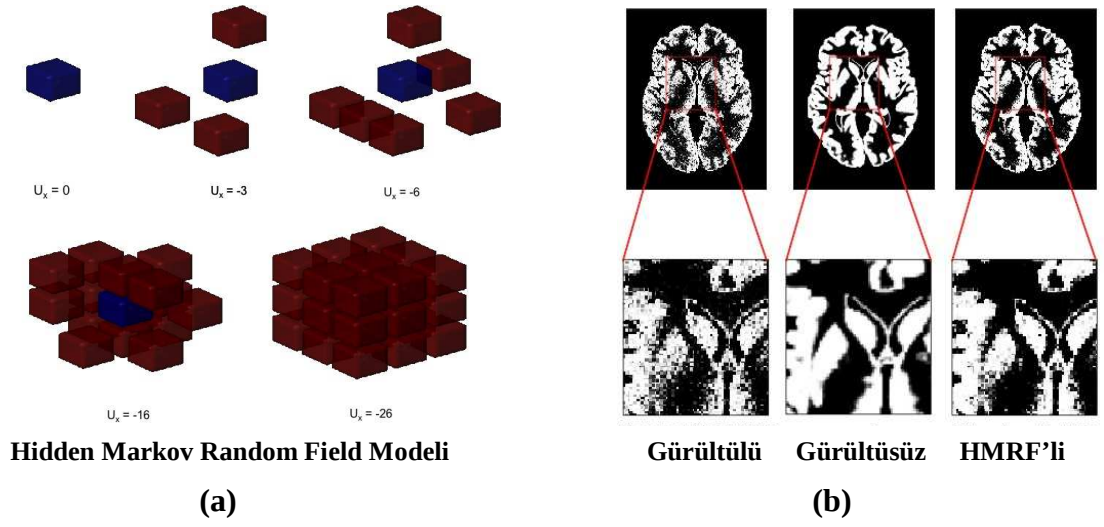
3. 3. 2. Segmentasyon

Oryantasyon ve koordinat ayarları yapılmış veriler *segmentasyon* sekmesi kullanılarak SPM programına aktarıldı. Bu verilerden, beyin görüntüleri üzerinde, gri madde (GM), beyaz madde (BM) ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) hacimleri saptandı (Program bu ayrımı voksel şiddetlerini ve frekanslarını kullanarak yapar). Şekil 10'da MR görüntülerine ait şiddet - frekans değerlerinin Gauss dağılımları

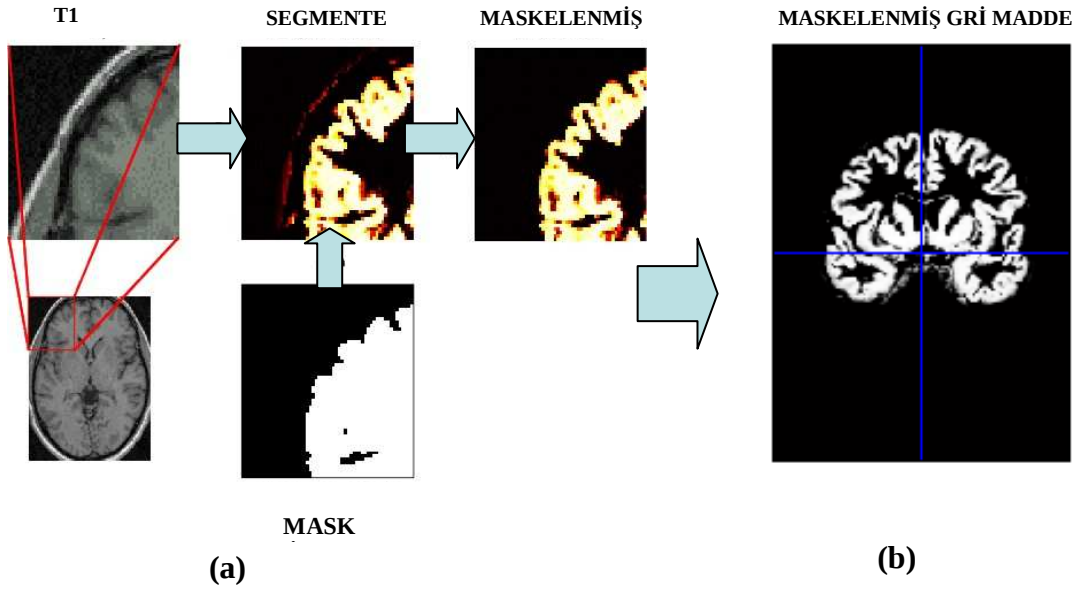
verilmiştir. Şiddet dağılımı düşük değerden yükseğe doğru çan eğrisine (normal dağılıma) uyar. Burada şiddeti en düşük fakat frekansı yüksek olan bölge boş zemini gösterir. Şiddet, BOS-GM-BM sırası ile artar.

Şekil 10. Şiddet-frekans grafiği.

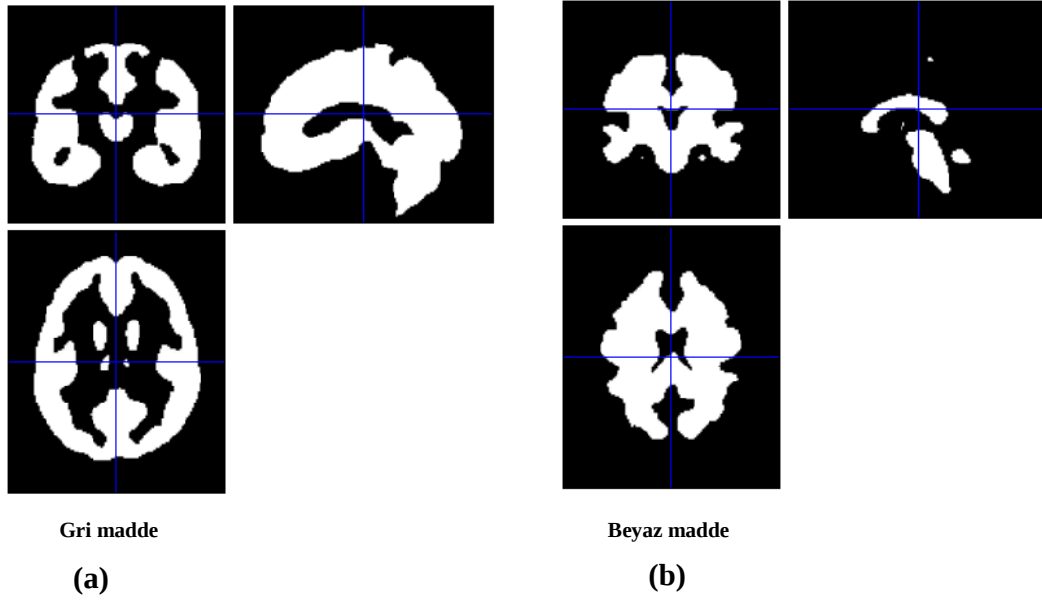
Ayrıca, kafa yağ ve kemik dokularının oluşturduğu beyin dışı yapıların da görüntülerden yok edilmesi gerekiyordu. Bu amaçla MNI (Montreal Neurological Institute) uzayının şablon görüntüleri ile çalışmada elde edilen segmente edilmiş GM ve BM görüntüleri karşılaştırılarak *mask imajlar* elde edildi. Mask imajlar yardımıyla görüntülerdeki beyin dışı yapılar yok edildi. Şekil 12’de bu yöntemin aşamaları, Şekil 13’te de GM ve BM hacimsel mask imajları görülmektedir.



Şekil 11. HMRF yöntemine göre görüntüdeki gürültünün giderilmesi: **a)** Gizli kalan mavi kübün çevre küpler yardımıyla tahmini, **b)** Görüntünün gürültülü, gürültüsüz ve HMRF kullanılarak temizlenmiş hali.



Şekil 12. Beyin dışı yapıların silinmesi aşamaları: **a)** Segmente edilmiş gri madde görüntüsünün mask imajla örtüştürülmesi sonucu beyin dışı yapılarının maskelenmesi, **b)** Çalışmada elde edilen maskelenmiş gri madde görüntüsü.



Şekil 13. Çalışmada oluşturulan **a)** GM ve **b)** BM mask imajları.

Gri madde

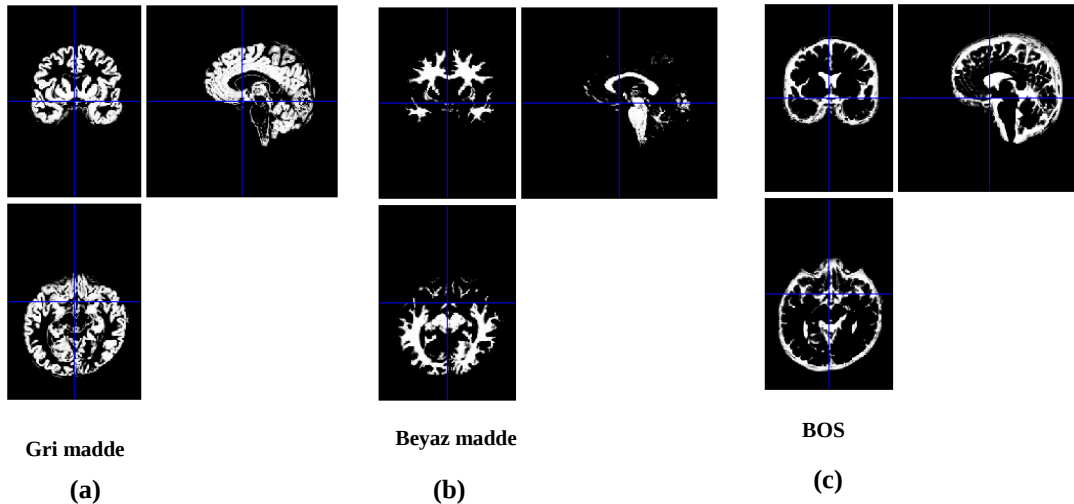
Program öncelikle gri madde hacmini belirledi. Yukarıdaki şiddet-frekans grafiğinden elde edilen GM hacimleri belirlenerek segmente edildi (Şekil 14a).

Beyaz madde

Aynı yöntemle BM hacimleri de belirlenerek segmente edildi (Şekil 14b).

Beyin-omurilik sıvısı

Yine şiddet-frekans grafiği kullanılarak BOS sıvı alanları da belirlenerek segmente edildi (Şekil 14c).



Şekil 14. Segmente edilmiş **a)** GM, **b)** BM, **c)** BOS.

3. 3. 3. Yersel Normalizasyon

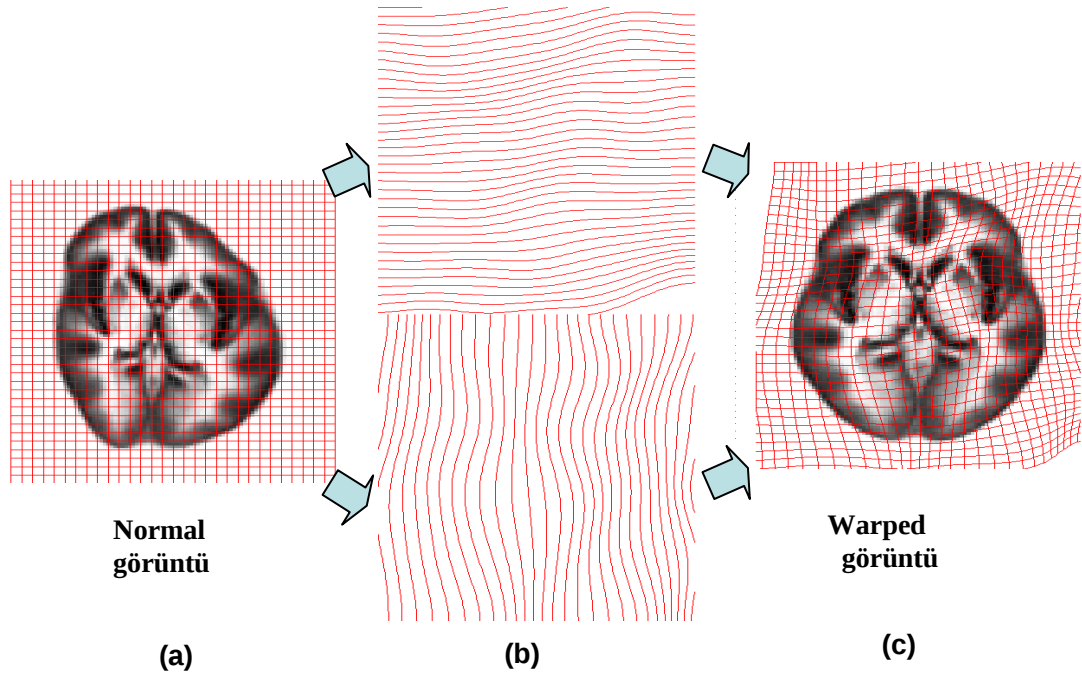
Yersel normalizasyon (spatial normalization) her MR görüntüsünün ideal bir şablon görüntü üzerine kaydedilmesi işlemidir. İdeal bir şablon da aynı stereotaksik alana kaydedilmiş çok sayıda MR görüntüsünden oluşur. Bunun için tüm MR görüntülerinin aynı stereotaksik alana kaydedilmesi gerekir. Stereotaksik alan olarak MNI uzaysal alanı kullanıldı. Görüntülerin MNI alanına uydurulabilmesi için DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra) adı verilen ve yüksek boyutlu normalizasyon protokolü içeren bir transformasyon programı kullanıldı (3, 61). Bu program, görüntüler üzerinde değişik şekillerde oluşmuş ve lineer olmayan bölgesel deformasyon alanlarının tespitinde ve kaydedilmesinde kullanılmaktadır. Bu işlem esnasında görüntülerin sadece şekilsel farklılıkları değiştirilir, kortikal içerikler değiştirilmez. Vokseller $1,5 \times 1,5 \times 1,5$ mm ($3,375$ mm³) boyutlarında olduğundan izotropiktir. Yersel normalizasyon işlemi dört adımdan oluşur.

Yeniden sıralama

NIfTI formatındaki görüntüler, MNI alanına transfer edebilmek amacıyla DARTEL formatında yeniden oluşturuldu.

Eğip bükme (warping)

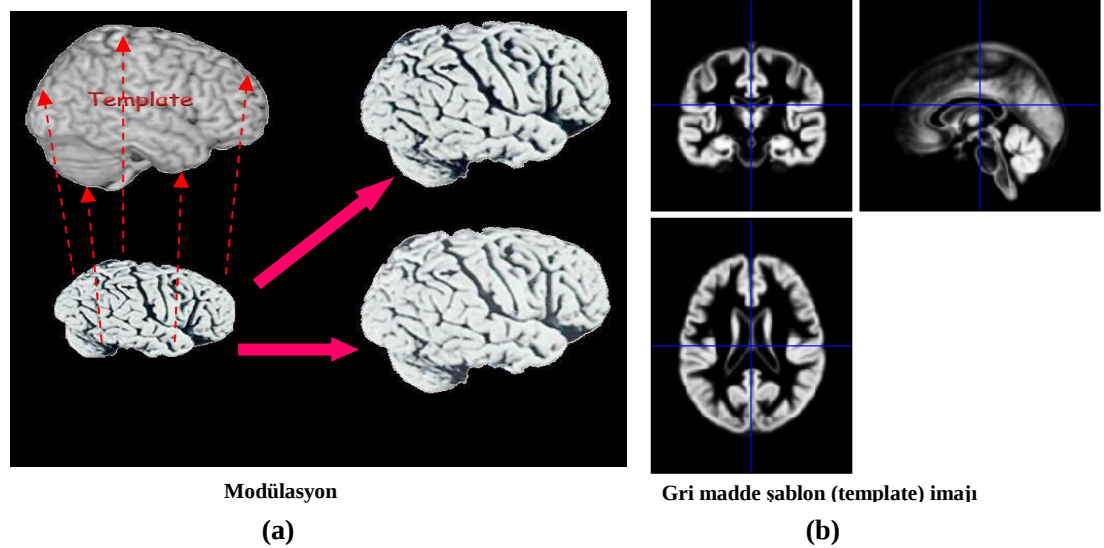
DARTEL formatına dönüştürülmüş olan, segmente edilmiş görüntüler MNI alanının standart şablon görüntüleri ile örtüştürülür. Bu aşamada, eldeki görüntüler üzerindeki morfolojik değişiklik gösteren alanlar eğilip bükülerek standart şablon görüntülere uyumlu hale getirilir (Şekil 15a, 15b, 15c). Bu uygulama esnasında beyin bölgelerinin doku içerikleri değişmez. Örneğin bir alanın vokselleri şablona göre iki kat büyütülmüşse, voksel içeriği sabit kalır fakat alanla oranlandığında iki kat azalmış gibi olur. Aynı şekilde, küçültülen voksel alanlarının içeriği değişmez ama alanla oranlandığında artmış gibi görünür (2).



Şekil 15. MR görüntülerini eğip bükerek stereotaksik alana uydurma (warping) işleminin aşamaları.

Modülasyon

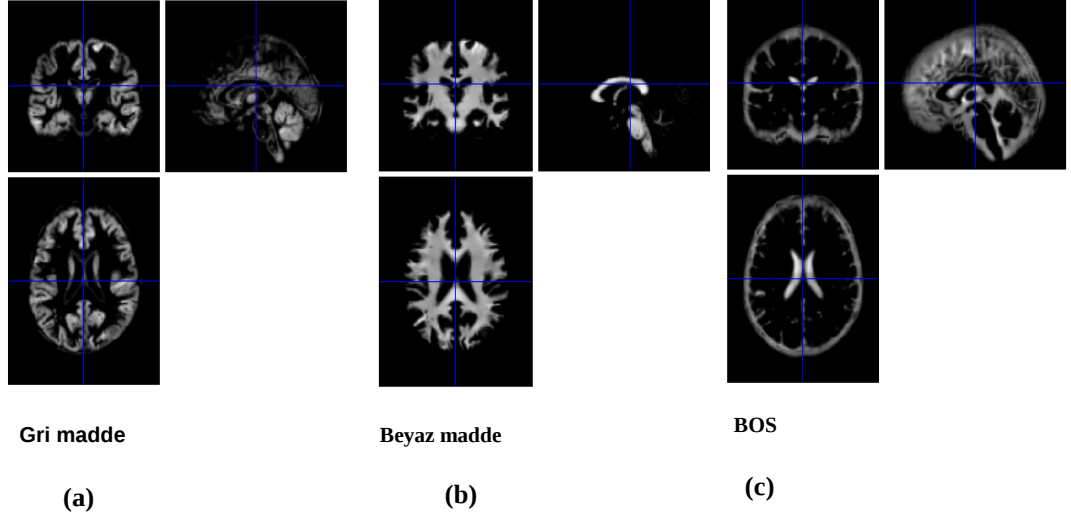
Yersel normalizasyon işleminin etkisinin düzeltilmesi için görüntülerin modüle edilmesi gerektiği için, normalizasyon aşamasında yapılmış olan şekil değişikliklerinin düzenlenmesi ve voksel içeriklerinin zenginleştirilmesi amacıyla görüntüler modüle edildi. Yani görüntüler hacimsel olarak modüle edilirken, içerik olarak bunun tersi işlem yapıldı (Şekil 16).



Şekil 16. Modülasyonun evreleri (a) ve çalışmada modülasyon sonucunda oluşturulan şablon (template) görüntüleri (b).

MNI alanına uyarlama

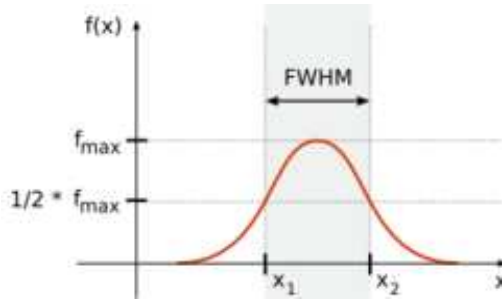
DARTEL formatında oluşturulup, şekilsel düzeltmeleri yapılmış ve modüle edilmiş görüntüler MNI alanına uyarlandı.



Şekil 17. Yersel normalizasyon işlemi yapılmış **a) GM, b) BM, c) BOS** görüntüleri.

3. 3. 4. Yumuşatma (Smoothing)

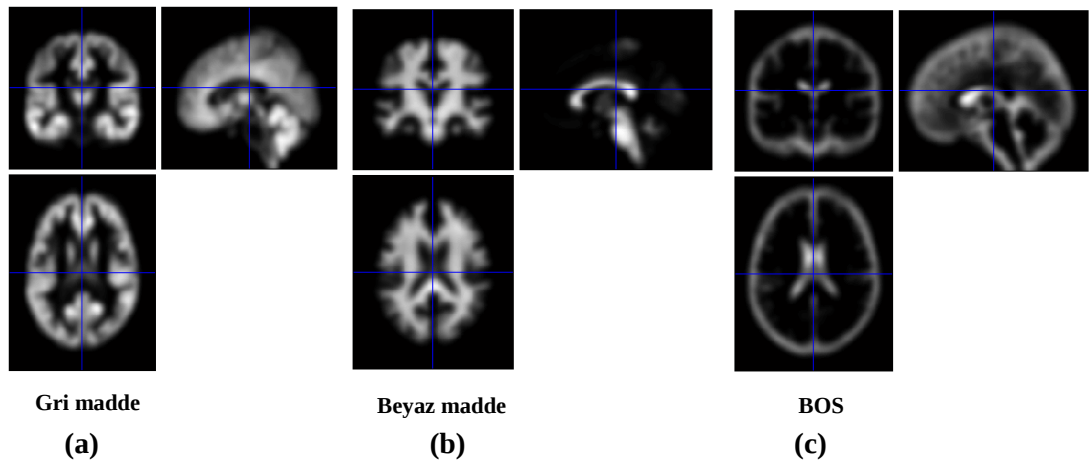
Yumuşatma, görüntülerin izotropik bir Gauss kernel değeri ile filtrelenmesi işlemidir. Normalize edilmiş görüntüler, üzerinde istatistiksel analizlerin yapılabilmesi amacıyla Full Width at Half Maximum (FWHM = Yarı yükseklikteki maksimum genişlik) 8 mm kernel değeriyle yumuşatıldı (Şekil 18).



Şekil 18. Full Width at Half Maximum (FWHM) Gauss kernel örneği.

Yumuşatma şu üç nedenden dolayı yapılmaktadır. **a)** Yumuşatma santral limit teoremi gereği verilerin normal dağılımını sağlar ve bu da parametrik istatistiksel testlerin geçerliliğini artırır. **b)** Yumuşatma her voksel ve çevresindeki ortalama gri veya beyaz madde içeriğini gösterir. **c)** Yumuşatma yersel normalizasyonun kesin olmayan yapısının telafi edilmesine yardımcı olur (2-6, 33).

Yumuşatma işleminden geçirilmiş GM, BM ve BOS görüntüleri Şekil 19’da verilmiştir.



Şekil 19. FWHM 8 Kernel değeri ile yumuşatılmış **a)** GM, **b)** BM ve **c)** BOS.

3. 3. 5. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler, ortalamalar üzerinden SPSS (Statistical Packages for the Social Sciences) programı ile gerçekleştirildi. İstatistiksel analizler ise SPM (Statistical Parametric Mapping) programı ile yapıldı. SPM altında çoklu karşılaştırmalar için *ANOVA F testi*, ikili karşılaştırmalar için ise *t-testi* uygulandı. Testlerde $p < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi. Yanlış negatif sonuçları önlemek için $p < 0,001$ altında ve 200 voksel üstünde küme oluşturan alanlar bildirildi.

4. BULGULAR

4. 1. Kontrol ve Hasta Grupları Arasında Gri Madde Karşılaştırması

Şizofreni hastalarının beyinlerindeki gri madde miktarı 510.724 – 814.527 mm³ arasında (ortalama 659.006 mm³) değişirken, kontrol grubunun gri madde miktarı 584.474 – 808.823 mm³ arasında (ortalama 718.925 mm³) bulundu. Hastalık alt gruplarına bakıldığında ise defisit şizofrenlerde gri madde miktarı 510.724 – 814.527 mm³ arasında (ortalama 668.834 mm³) değişirken, nondefisit şizofrenlerin beyinlerindeki gri madde miktarının 538.175 – 759.071 mm³ arasında (ortalama 652. 069 mm³) olduğu saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Olgu gruplarının minimum, maksimum ve ortalama GM miktarları (mm³).

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Hasta	29	510.724	814.527	659.006	77.880
Defisit	12	510.724	814.527	668.834	95.753
Nondefisit	17	538.175	759.071	652.069	64.709
Kontrol	18	584.474	808.823	718.925	62.913

4. 2. Kontrol ve Hasta Gri Madde SPM Analizi

Gri madde karşılaştırmalarında öncelikle hasta grubunu oluşturan ‘defisit şizofreni’ ve ‘nondefisit şizofreni’ ile ‘kontrol’ grubu bireylerinin birbirleri arasında farklılık olup olmadığını saptamak için SPM programı ile ANOVA-F testi uygulandı (F=8,214, p=0,05). Farklılıklar her bir alan için voksel sayısı olarak verildi. Buna göre voksel değeri 200 ve üzerinde ise karşılaştırmalar arasında fark olduğu kabul edildi. 200 voksel ve altındaki voksel değerleri ise önemsizmedi ve hatalı olarak değerlendirildi. Sonuç, bu üç grup arasında gri madde hacimleri bakımından 14 farklı alanda 33 fark olduğunu gösterdi (Tablo 5).

Tablo 5. Kontrol, defisit şizofreni ve nondefisit şizofreni grupları arasında gri madde SPM Analizi (ANOVA-F testi) sonuçları; anatomik lokalizasyon, voksel sayısı, F ve P değerleri ve MNI alanındaki koordinatları.

Sıra	Anatomik Lokalizasyon	Voksel	F	P	X	Y	Z
1	Sağ serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 9	1000	22,39	0,000	-24	35	33
2	Sağ serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 9	1000	20,49	0,000	-20	42	28
3	Sağ serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 46	1000	10,78	0,000	-14	59	19
4	Sol serebrum, Frontal lob, Broca alanı, Brodmann 44, 45	1503	19,97	0,000	56	3	0
5	Sol serebrum, Frontal lob, Broca alanı, Brodmann 44, 45	1503	13,25	0,000	53	20	-5
6	Sol serebrum, Frontal lob, Broca alanı, Brodmann 44, 45	1503	9,55	0,000	50	-18	0
7	Sağ serebrum, Frontal lob, Broca alanı, Brodmann 44, 45	4131	17,47	0,000	-56	3	-2
8	Sağ serebrum, Frontal lob, Broca alanı, Brodmann 44, 45	4131	16,31	0,000	-51	-9	6
9	Sağ serebrum, Frontal lob, Broca alanı, Brodmann 44, 45	4131	14,49	0,000	-47	17	1
10	Sol serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 9	2899	17,45	0,000	21	51	19
11	Sol serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 46	2899	13,51	0,000	27	51	13
12	Sol serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 46	2899	13,00	0,000	30	56	3
13	Sağ serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 9	819	15,91	0,000	-41	12	34
14	Sağ serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 9	819	14,91	0,000	-44	3	30
15	Sağ serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 9	819	8,35	0,001	-57	15	13
16	Sağ serebrum, Temporal lob, Füüziform girus, Brodmann 37	374	15,70	0,000	-45	-48	-23
17	Sol serebrum, Frontal lob, Frontal görme alanı, Brodmann 8	328	14,78	0,000	32	26	51
18	Sol serebrum, Temporal lob, Orta temporal girus, Brodmann 21	945	13,76	0,000	50	12	-29
19	Sol serebrum, Temporal lob, Orta temporal girus, Brodmann 21	945	12,36	0,000	53	5	-18
20	Sol serebrum, Temporal lob, Orta temporal girus, Brodmann 21	945	10,92	0,000	48	-4	-15
21	Sağ serebrum, Temporal lob, İnferiyor temporal girus, Brodmann 20	923	12,85	0,000	-54	6	-32
22	Sağ serebrum, Temporal lob, İnferiyor temporal girus, Brodmann 20	923	12,41	0,000	-39	11	-38
23	Sağ serebrum, Temporal lob, İnferiyor temporal girus, Brodmann 20	923	11,84	0,000	-35	0	-48
24	Sol serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 46	362	12,17	0,000	54	38	-6
25	Sol serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 46	362	10,83	0,000	38	45	-6
26	Sağ serebrum, Temporal lob, Posteriyor singulat korteks, Brodmann 23	1077	12,15	0,000	-8	-27	34

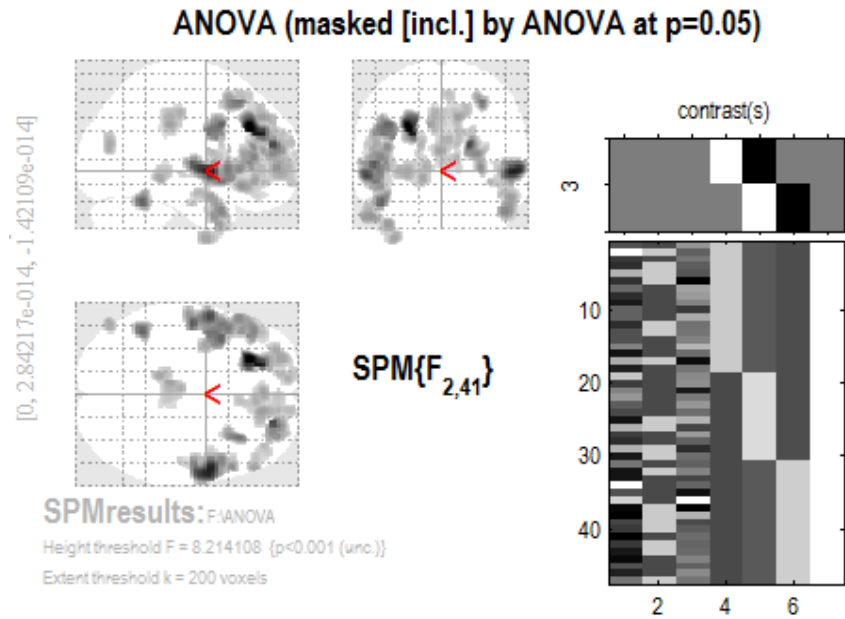
27	Sağ serebrum, Temporal lob, Posteriyor singulat korteks, Brodmann 31	1077	11,25	0,000	-3	-18	43
28	Sağ serebrum, Temporal lob, Posteriyor singulat korteks, Brodmann 31	1077	8,77	0,001	9	-25	34
29	Sağ serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 46	832	11,92	0,000	-26	59	0
30	Sağ serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 46	832	11,36	0,000	-11	63	4
31	Sağ serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 46	832	10,11	0,000	-14	66	-6
32	Sağ serebrum, Temporal lob, Füüziform girus, Brodmann 37	334	11,79	0,000	-12	-34	-3
33	Sağ serebrum, Pariyetal lob, Wernicke alanı, Brodmann 39	244	11,50	0,000	-50	-73	21

Tablo 5'ten de anlaşılacağı üzere, kontrol ve hasta grupları arasında özellikle frontal ve temporal loblarda gri madde eksiklikleri saptandı.

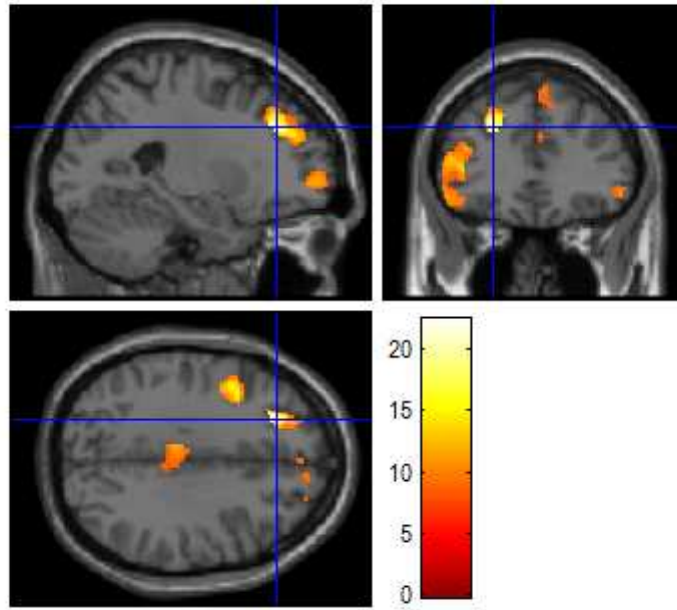
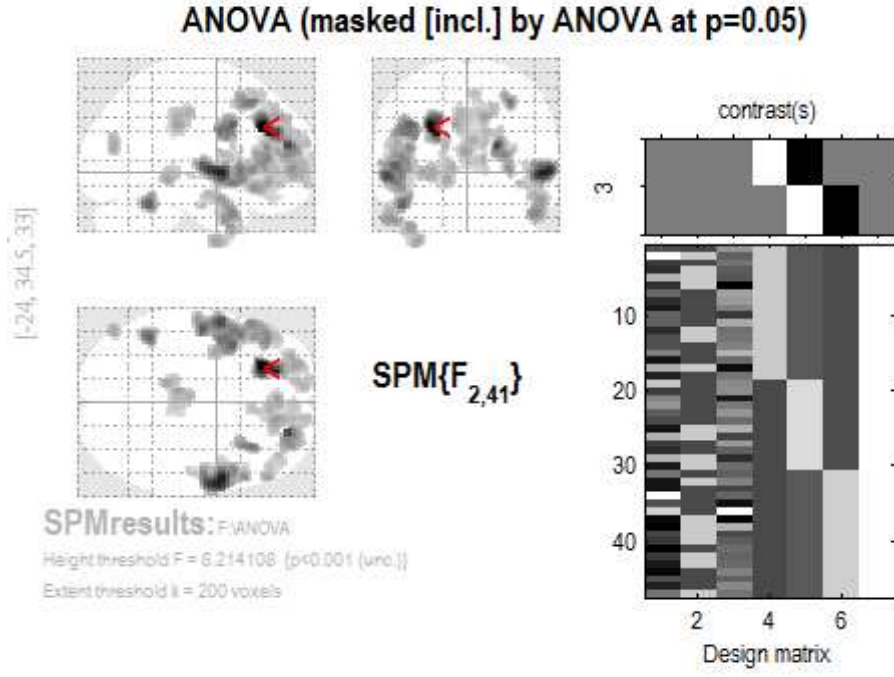
Frontal lobda dorsolateral prefrontal korteks (Brodmann 9, 46), Broca alanı (Brodmann 44, 45), Frontal görme (Brodmann 8) alanlarında eksiklik bulundu.

Temporal lobda orta ve alt temporal girus (Brodmann 20, 21), Füüziform girus (Brodmann 37) ve posteriyor singulat girus (Brodmann 31) alanlarında eksiklik saptandı.

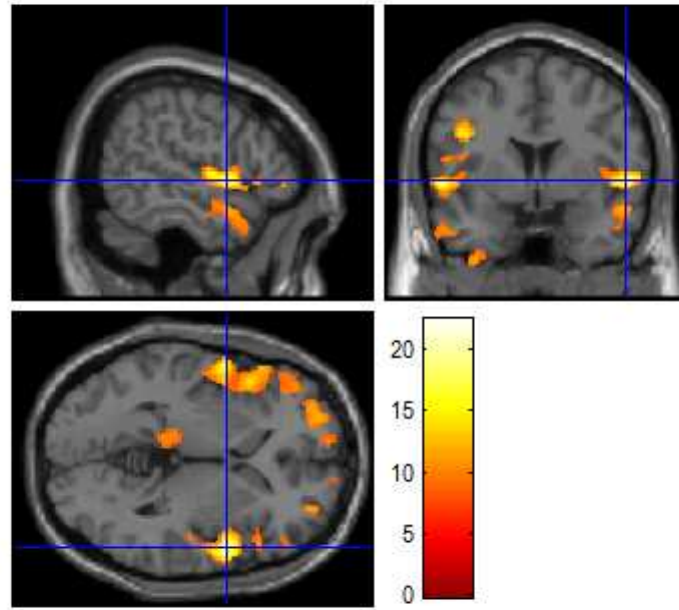
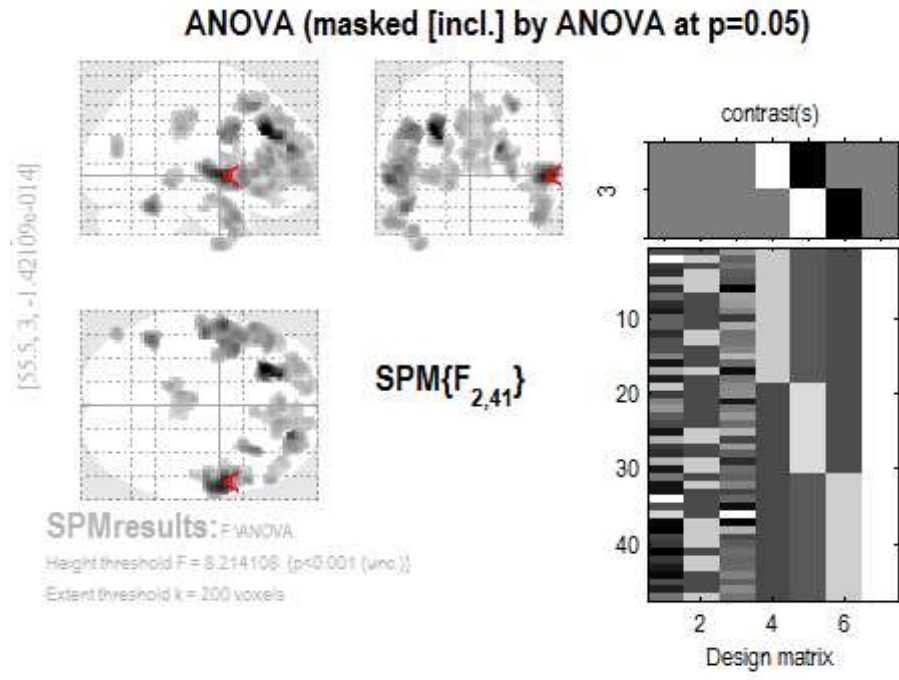
Pariyetal lobda yalnızca Wernicke alanında (Brodmann 39) eksiklik bulundu (Şekil 20, 21, 22, 23).



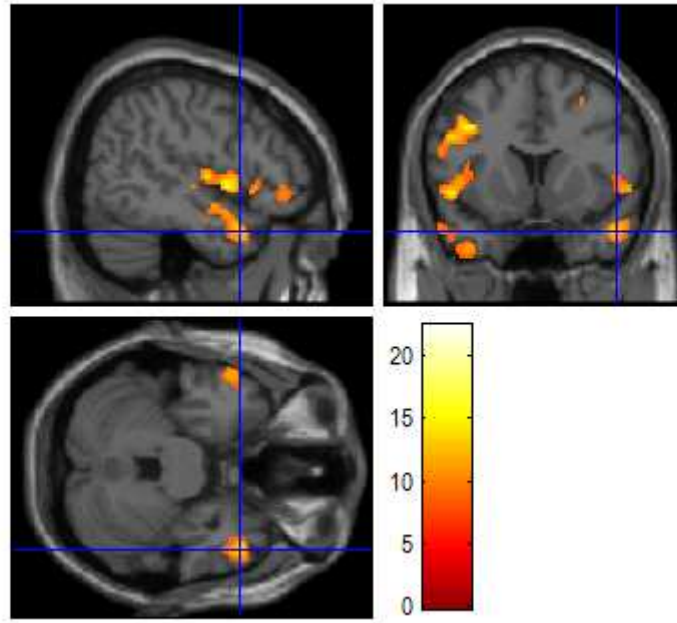
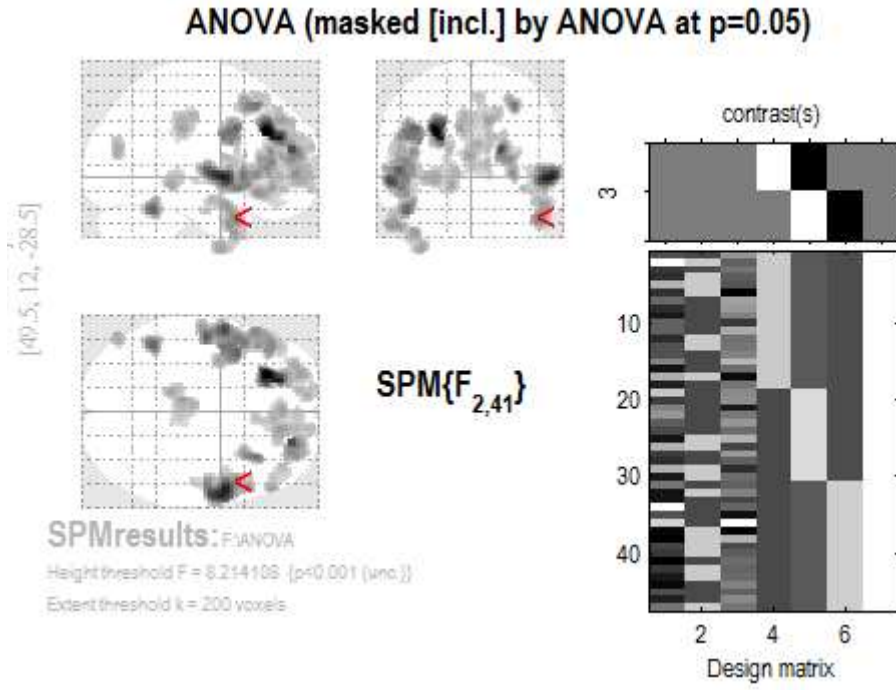
Şekil 20. ANOVA F testi sonuçları sagittal, koronal ve aksiyal düzlemlerde koyu renkli alanlar olarak gösterilmiştir. Farklılığın (gri madde eksikliğinin) özellikle frontal ve temporal loblarda olduğu görülmektedir.



Şekil 21. Dorsolateral prefrontal korteksteeki yoğun gri madde kaybı (SPM program çıktılarının açıklamaları için Bkz. Ek 1).



Şekil 22. Frontal lob Broca alanındaki yoğun gri madde kaybı.



Şekil 23. Temporal lob orta temporal girustaki yoğun gri madde kaybı.

4. 3. Kontrol ve Defisit Şizofreni Gri Madde SPM Analizi

Kontrol ve defisit şizofreni grubu farklılığı için SPM programı altında t testi uygulandı ve $t=3,301$, $p=0,05$ bulundu. Sonuçlara göre 7 farklı alanda 15 fark olduğu gözlemlendi (Tablo 6). Farklılıkların özellikle temporal bölgede yoğunlaştığı, frontal ve parietal lobda da olduğu gözlemlendi (Şekil 24).

Frontal lobda, alt frontal bölgede yani Broca alanında (Brodmann 44, 45) eksiklik bulundu.

Temporal lobda, füziform girusta (Brodmann 37) ve primer işitme korteksinde (Brodmann 41, 42) gri madde eksiklikleri saptandı.

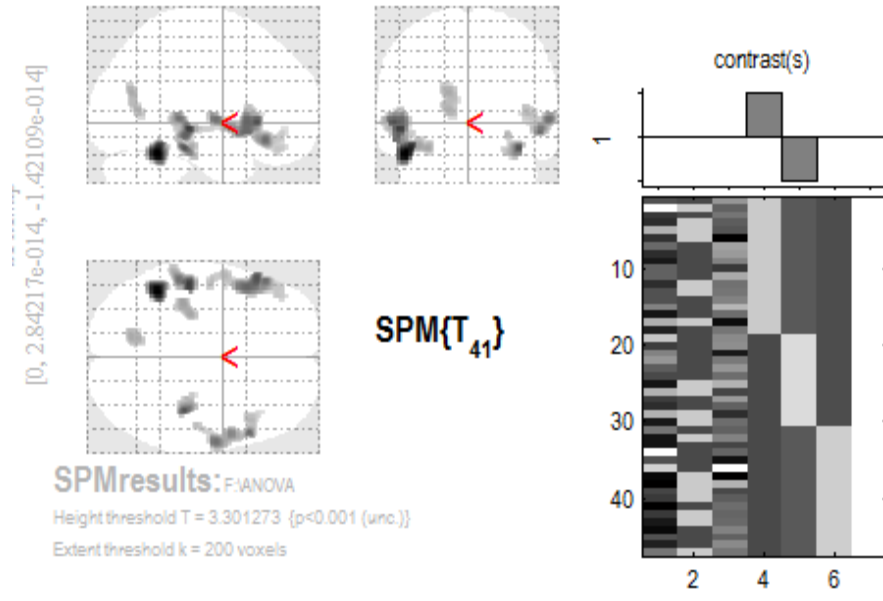
Pariyetal lobda, yalnızca posteriyor singulat kortekste (Brodmann 31) gri madde eksikliği tespit edildi.

Defisit şizofreni ve kontrol karşılaştırması yapıldı fakat fark bulunmadı ($t=3,466$, $p=0,05$).

Tablo 6. Kontrol-defisit şizofren grubu Gri Madde SPM analizi.

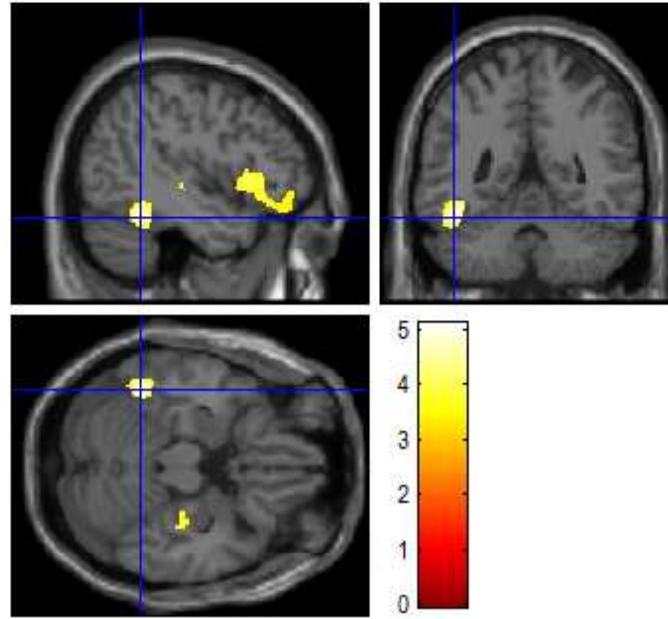
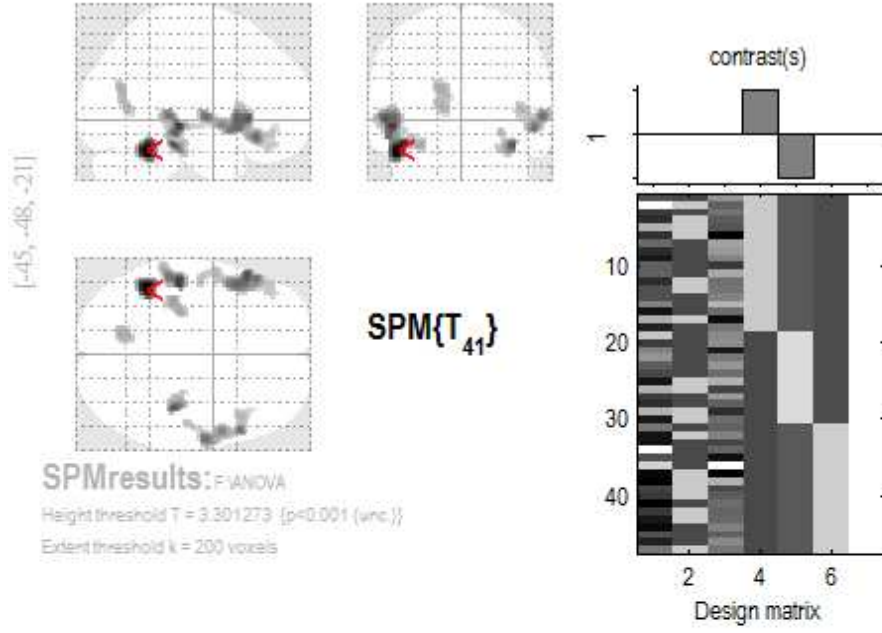
Sıra	Anatomik Lokalizasyon	Voksel	T	P	X	Y	Z
1	Sağ serebrum, Temporal lob, Füzipiform girus, Brodmann 37	560	5,11	0,000	-45	-48	-21
2	Sağ serebrum, Temporal lob, Primer işitme korteksi, Brodmann 41, 42	507	4,59	0,000	-50	-24	-2
3	Sağ serebrum, Temporal lob, Primer işitme korteksi, Brodmann 41, 42	507	4,18	0,000	-53	-31	4
4	Sağ serebrum, Frontal lob, Broca alanı, Brodmann 44, 45	1386	4,42	0,000	-54	26	1
5	Sağ serebrum, Frontal lob, Broca alanı, Brodmann 44, 45	1386	4,27	0,000	-48	18	1
6	Sağ serebrum, Frontal lob, Broca alanı, Brodmann 44, 45	1386	4,20	0,000	-53	32	-11
7	Sol serebrum, Temporal lob, Füzipiform girus, Brodmann 37	261	4,38	0,000	38	-27	-17
8	Sol serebrum, Temporal lob, Füzipiform girus, Brodmann 37	261	3,62	0,000	29	-25	-6
9	Sol serebrum, Frontal lob, Broca alanı, Brodmann 44, 45	681	4,20	0,000	53	20	-5
10	Sol serebrum, Frontal lob, Broca alanı, Brodmann 44, 45	681	4,16	0,000	60	-4	3
11	Sol serebrum, Frontal lob, Broca alanı, Brodmann 44, 45	681	4,03	0,000	54	6	-2
12	Sağ serebrum, Temporal lob, Primer işitme korteksi, Brodmann 41, 42	211	3,80	0,000	-38	-28	-15
13	Sağ serebrum, Temporal lob, Primer işitme korteksi, Brodmann 41, 42	211	3,76	0,000	-29	-22	-17
14	Sağ serebrum, Pariyetal lob, Posteriyor singulat korteks, Brodmann 31	350	3,72	0,000	-14	-66	22
15	Sağ serebrum, Pariyetal lob, Posteriyor singulat korteks, Brodmann 31	350	3,68	0,000	-12	-61	9

control vs deficit (masked [incl.] by control vs deficit at $p=0.05$)



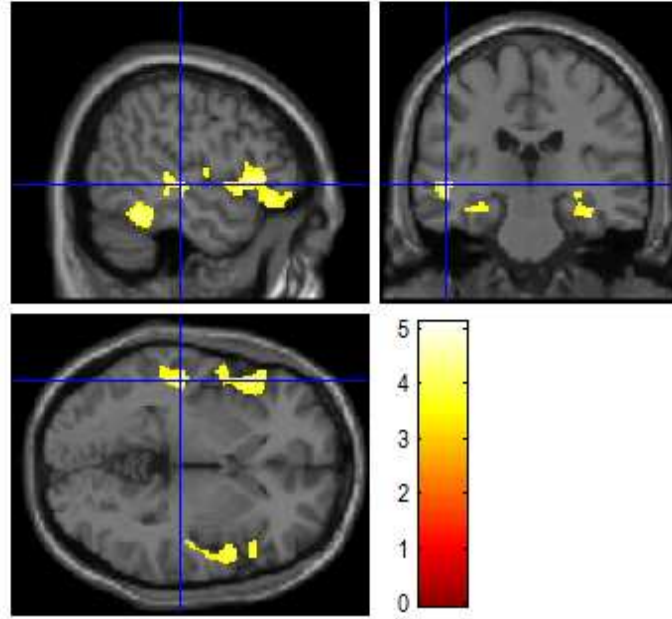
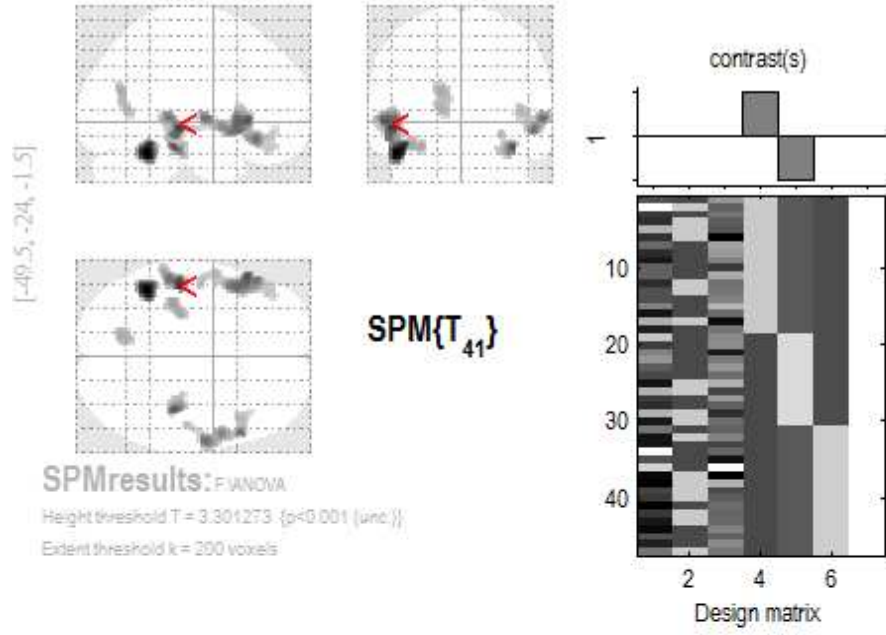
Şekil 24. Kontrol ve defisit şizofrenlerde eksiklik alanları (siyah renkte).

control vs deficit (masked [incl.] by control vs deficit at $p=0.05$)

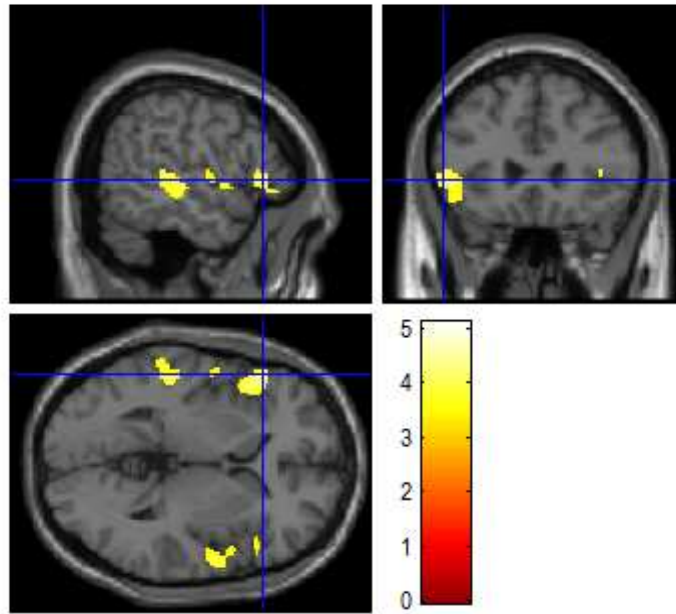
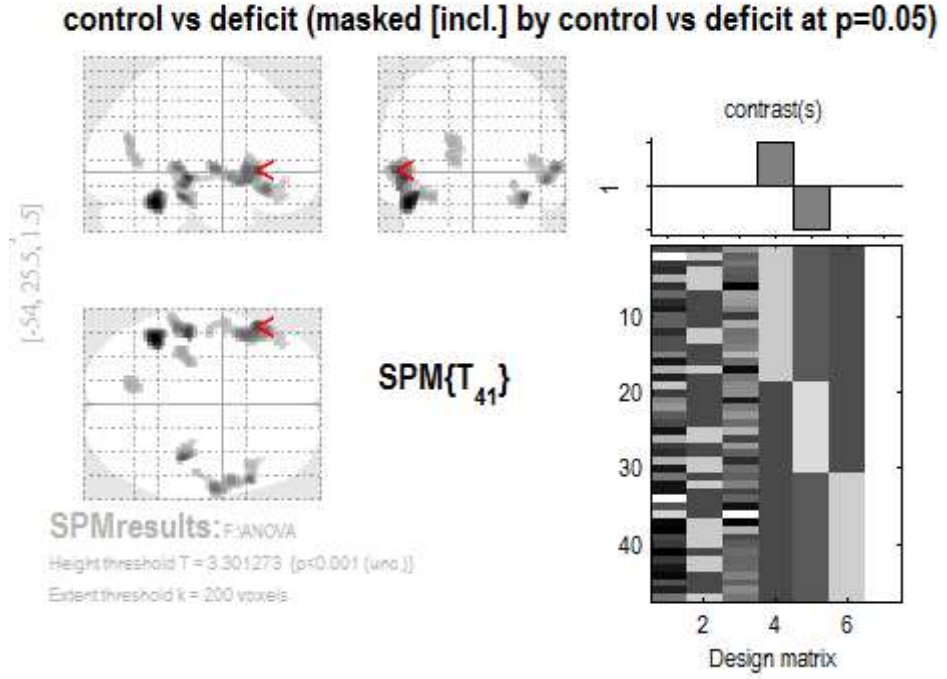


Şekil 25. Temporal lob orta füziform girusunda yoğun gri madde kaybı.

control vs deficit (masked [incl.] by control vs deficit at p=0.05)



Şekil 26. Temporal lob primer işitme korteksinde yoğun gri madde kaybı.



Şekil 27. Frontal lob Broca alanında yoğun gri madde kaybı.

4. 4. Kontrol ve Nondefisit Şizofreni Gri Madde SPM analizi

Kontrol ve nondefisit şizofren grubu farklılığı için SPM t testi yapıldı ve $t=3,301$, $p=0,05$ bulundu. Sonuçlara göre 13 farklı alanda 30 fark olduğu gözlemlendi (Tablo 7). Nondefisitlerde gri madde eksiklikleri özellikle frontal lobda ve temporal

lobda yoğunlaşmaktaydı. Pariyetal lobda ise primer duysal korteks ve Wernicke alanı ile sınırlı idi (Şekil 28).

Frontal lobda gri madde eksikliği olan alanlar: Dorsolateral prefrontal korteks (Brodmann 9), anterior singulat korteks (Brodmann 24), Broca alanı (Brodmann 44, 45) ve primer motor korteks.

Temporal lobda gri madde eksikliği saptanan alanlar: Primer işitme korteksi (Brodmann 41, 42), singulat korteks (Brodmann 30) ve füziform girus (Brodmann 37).

Pariyetal lobda gri madde eksikliği saptanan alanlar: Primer duysal korteks (Brodmann 3, 1, 2) ve Wernicke alanı (Brodmann 39).

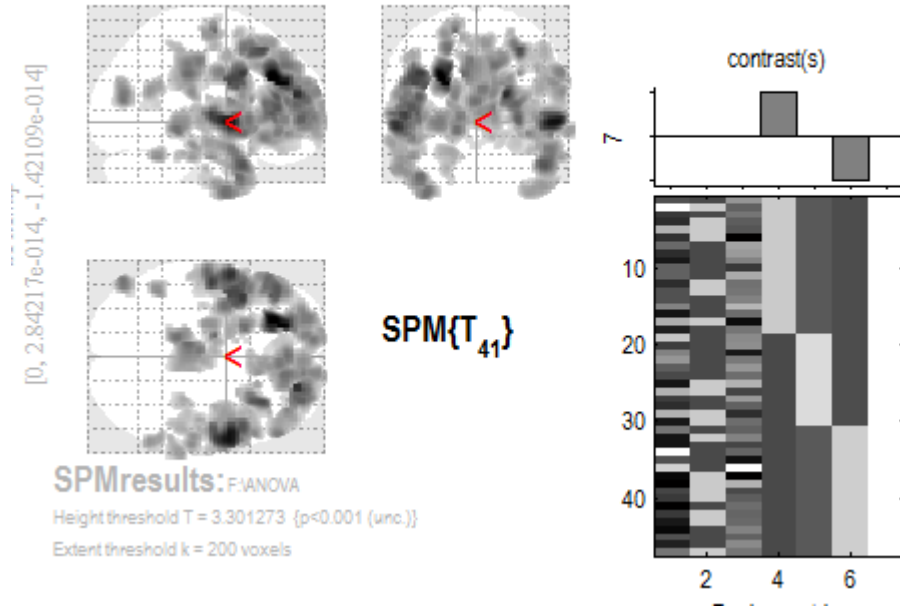
Nondefisit ve kontrol karşılaştırması da yapıldı fakat fark bulunmadı ($t=3,466$, $p=0,05$).

Tablo 7. Kontrol ve nondefisit şizofren grubu gri madde SPM analizi.

Sıra	Anatomik Lokalizasyon	Voksel	T	P	X	Y	Z
1	Sağ serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 9	36550	6,35	0,000	60	2	1
2	Sağ serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 9	36550	6,40	0,000	-44	39	9
3	Sol serebrum, Frontal lob, Broca alanı, Brodmann 44, 45	36550	6,23	0,000	-24	35	33
4	Sol serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 9	1067	5,37	0,000	-12	-34	-5
5	Sol serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 9	1067	4,40	0,000	-6	-33	1
6	Sol serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 9	1067	4,13	0,000	2	-16	1
7	Sol serebrum, Temporal lob, Primer işitme korteksi, Brodmann 41, 42	3768	5,23	0,000	23	-16	64
8	Sol serebrum, Temporal lob, Primer işitme korteksi, Brodmann 41, 42	3768	4,75	0,000	-47	-39	49
9	Sol serebrum, Temporal lob, Primer işitme korteksi, Brodmann 41, 42	3768	4,48	0,000	-36	-39	37
10	Sağ serebrum, Frontal lob, Primer motor korteks, Brodmann 4	3236	4,93	0,000	-48	-72	21
11	Sağ serebrum, Frontal lob, Anterior singulat korteks, Brodmann 24	3236	4,92	0,000	-2	9	-8
12	Sağ serebrum, Frontal lob, Anterior singulat korteks, Brodmann 24	3236	4,74	0,000	-47	-49	-23

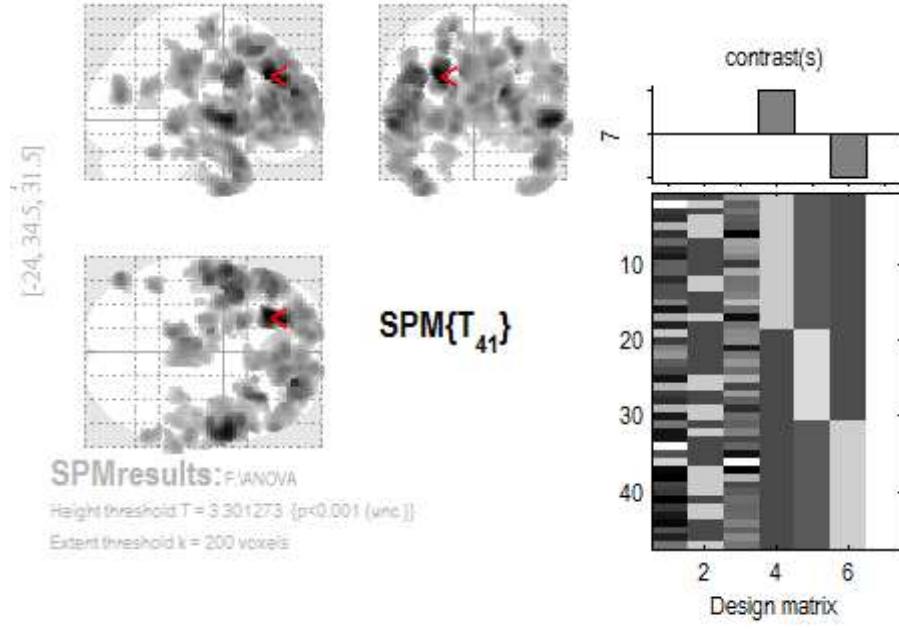
13	Sağ serebrum, Temporal lob, Singulat korteks , Brodmann 30	1267	4,85	0,000	-65	-40	4
14	Sağ serebrum, Temporal lob, Singulat korteks , Brodmann 30	1267	4,20	0,000	44	-60	-21
15	Sağ serebrum, Pariyetal lob, Wernicke alanı, Brodmann 39	635	4,78	0,000	42	-48	-24
16	Sağ serebrum, Temporal lob, Füziform girus, Brodmann 37	245	4,47	0,000	36	-39	-20
17	Sol serebrum, Pariyetal lob, Primer duysal korteks, Brodmann 3, 1, 2	305	4,47	0,000	-9	-64	19
18	Sol serebrum, Pariyetal lob, Primer duysal korteks, Brodmann 3, 1, 2	565	4,35	0,001	-11	-60	9
19	Sol serebrum, Pariyetal lob, Primer duysal korteks, Brodmann 3, 1, 2	565	3,54	0,001	-8	-72	33
20	Sol serebrum, Pariyetal lob, Primer duysal korteks, Brodmann 3, 1, 2	565	3,45	0,000	-63	-48	22
21	Sol serebrum, Temporal lob, Primer işitme korteksi, Brodmann 41, 42	336	4,26	0,000	45	-55	3
22	Sol serebrum, Temporal lob, Primer işitme korteksi, Brodmann 41, 42	336	3,94	0,000	-36	-16	-35
23	Sağ serebrum, Temporal lob, Singulat korteks, Brodmann 30	623	4,10	0,000	50	-63	-45
24	Sağ serebrum, Temporal lob, Cingulate korteks, Brodmann 30	623	3,93	0,000	33	-79	-5
25	Sağ serebrum, Temporal lob, Singulat korteks, Brodmann 30	623	3,71	0,000	-18	-75	-9
26	Sol serebrum, Temporal lob, Singulat korteks, Brodmann 30	297	4,05	0,000	9	5	45
27	Sol serebrum, Temporal lob, Primer işitme korteksi, Brodmann 41, 42	297	3,64	0,000	14	-6	-36
28	Sol serebrum, Temporal lob, Singulat korteks, Brodmann 30	297	3,52	0,001	24	-10	-42
29	Sol serebrum, Frontal lob, Broca alanı korteks, Brodmann 44, 45	298	3,88	0,000	-47	-67	-17
30	Sol serebrum, Frontal lob, Broca alanı korteks, Brodmann 44, 45	298	3,74	0,000	29	20	-12

control-nondeficit (masked [incl.] by control-nondeficit at $p=0.05$)



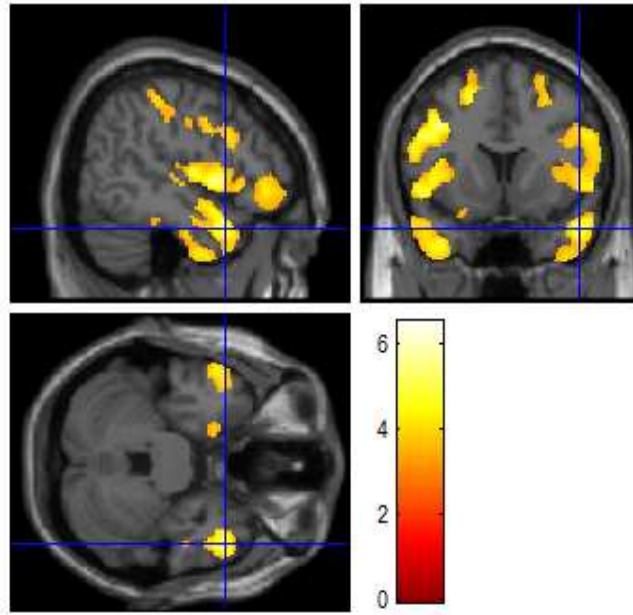
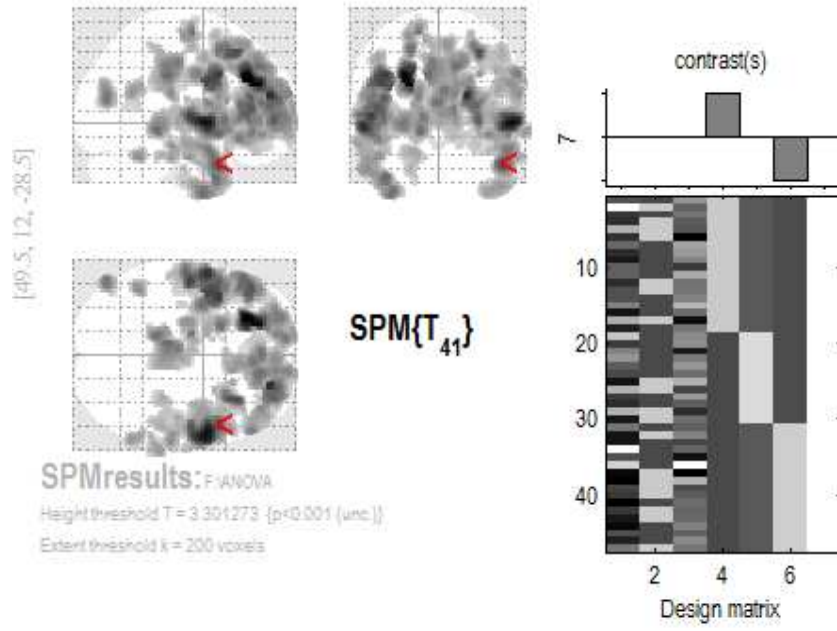
Şekil 28. Kontrol ve nondefisit şizofrenilerde eksiklik alanları (siyah renkte).

control-nondeficit (masked [incl.] by control-nondeficit at $p=0.05$)



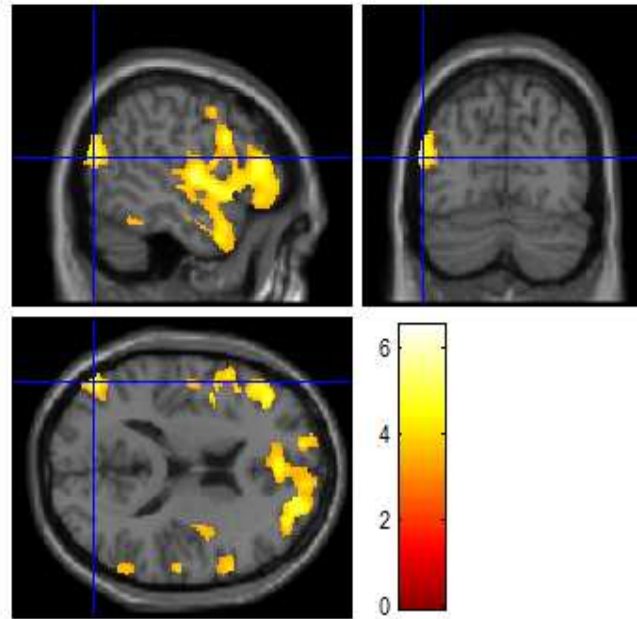
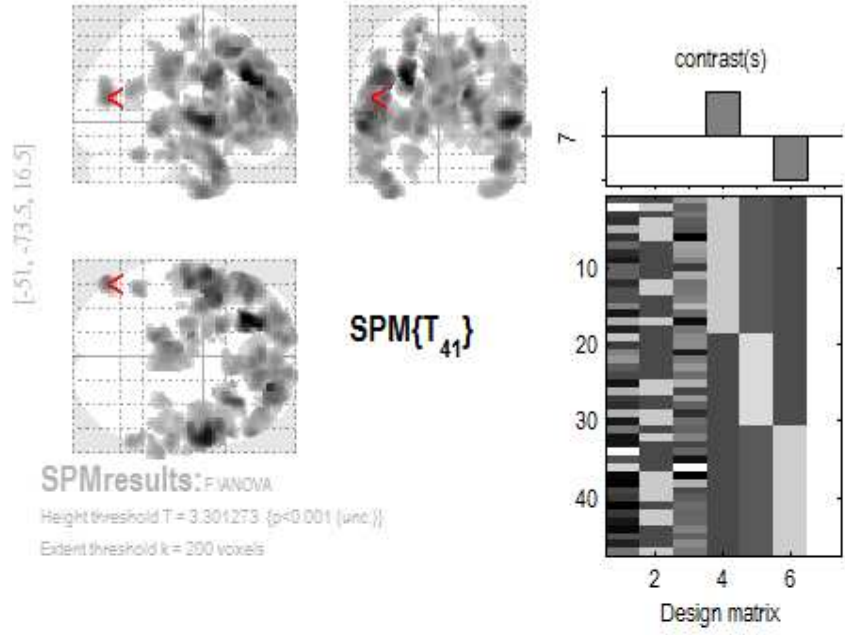
Şekil 29. Frontal lob dorsolateral prefrontal kortekste yoğun gri madde kaybı.

control-nondeficit (masked [incl.] by control-nondeficit at $p=0.05$)



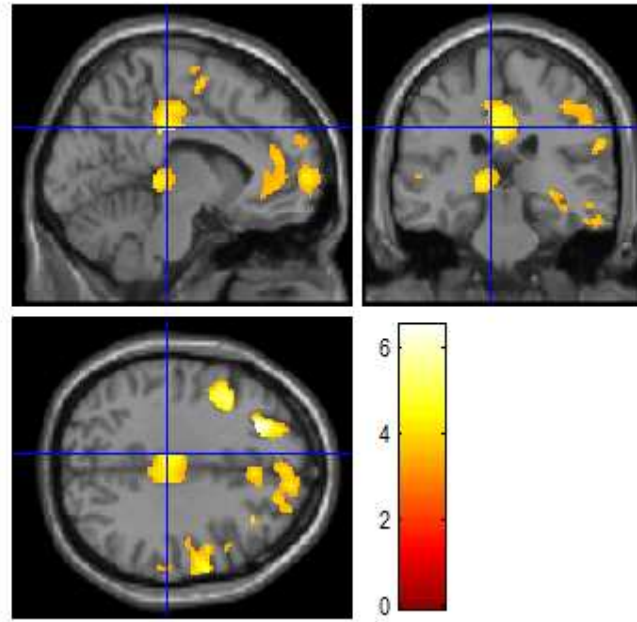
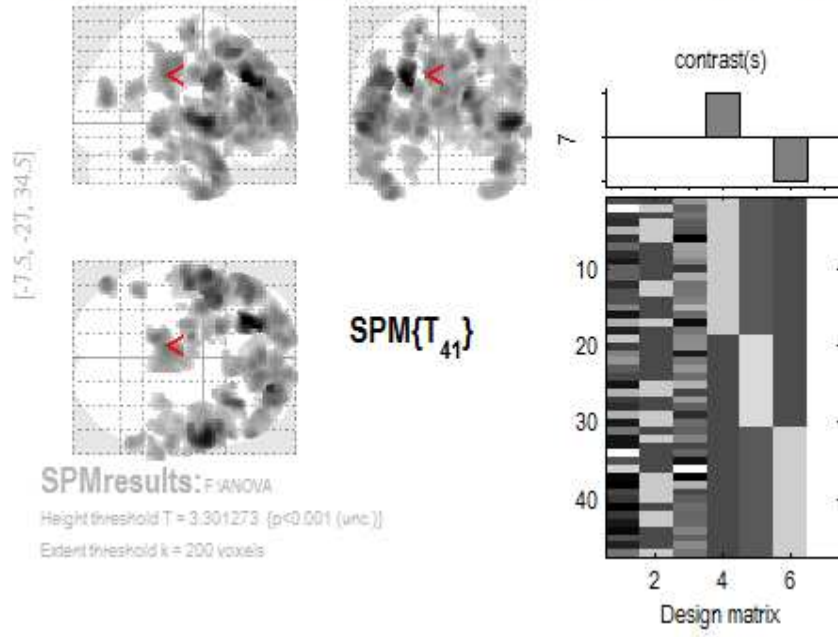
Şekil 30. Temporal lobun alt ve üst kortekslerinde, Broca alanında ve diğer alanlarda yoğun gri madde kaybı.

control-nondeficit (masked [incl.] by control-nondeficit at $p=0.05$)



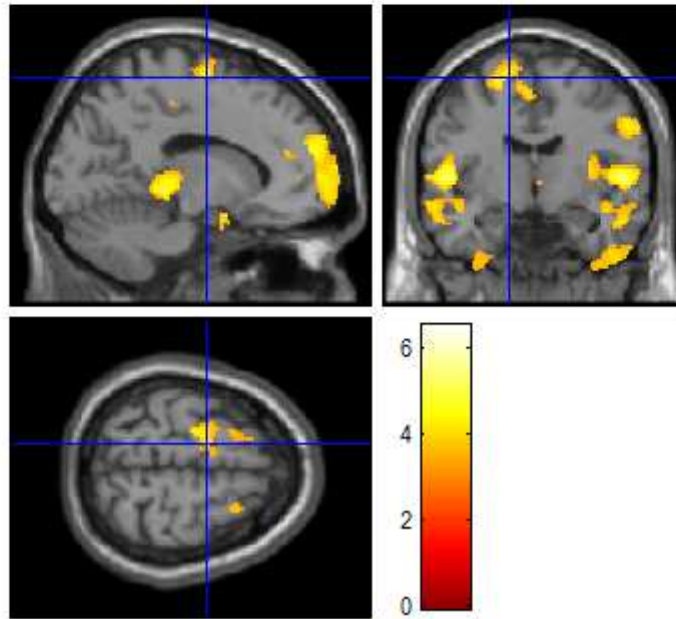
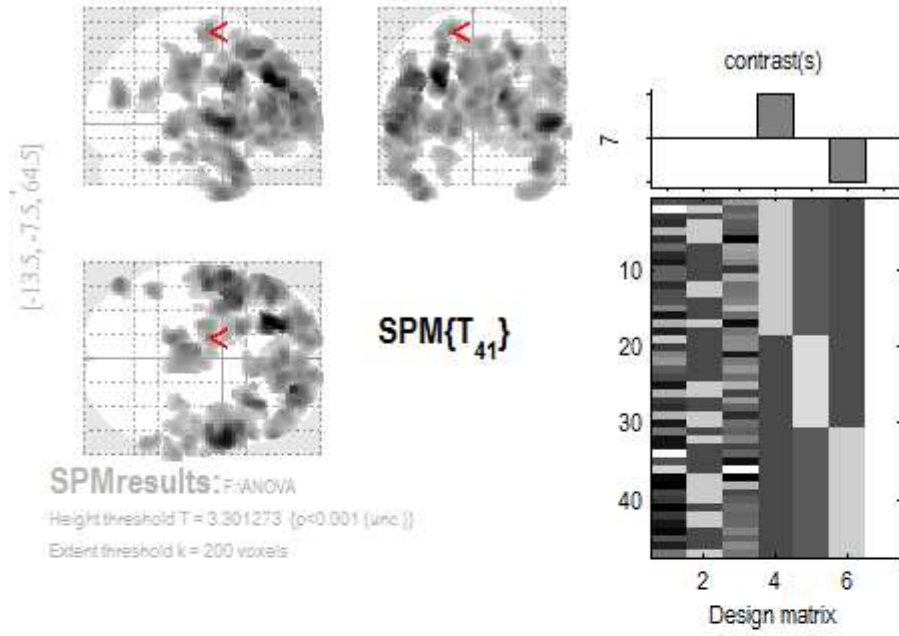
Şekil 31. Pariyetal lob Wernicke alanı ve diğer Broca, temporal, frontal alanlardaki yoğun gri madde kaybı.

control-nondeficit (masked [incl.] by control-nondeficit at $p=0.05$)



Şekil 32. Frontal lob singulat korteks ve diğer alanlardaki yoğun gri madde kaybı.

control-nondeficit (masked [incl.] by control-nondeficit at $p=0.05$)



Şekil 33. Frontal lob primer motor korteks ve diğer alanlardaki yoğun gri madde kaybı.

4. 5. Defisit ve Nondefisit Şizofreni Gri Madde SPM Analizi

Defisit ve nondefisit şizofren grubu farklılığı için SPM t-testi yapıldı ($p=0,05$ ve $t=3,301$). Sonuçlara göre 3 farklı alanda 4 fark olduğu gözlemlendi (Tablo 8). Farklılıklar frontal ve temporal loblarda görüldü (Şekil 34).

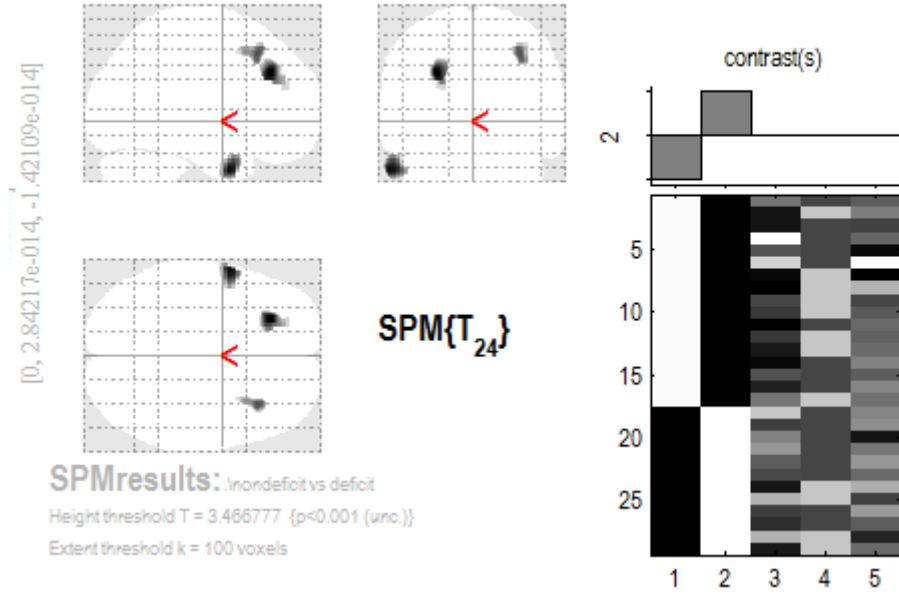
Nondefisit şizofrenlerin beyinlerinde, defisit şizofrenlere göre daha çok gri madde eksikliği olduğu saptandı. Eksiklik, frontal lob dorsolateral prefrontal korteks (Brodmann 9, 46) ve temporal lob inferior temporal girusta (Brodmann 20) görüldü.

Ayrıca nondefisit ve defisit şizofreni karşılaştırması da yapıldı fakat fark bulunmadı ($t=3,466$, $p=0,05$).

Tablo 8. Defisit ve nondefisit şizofren grubu gri madde SPM analizi.

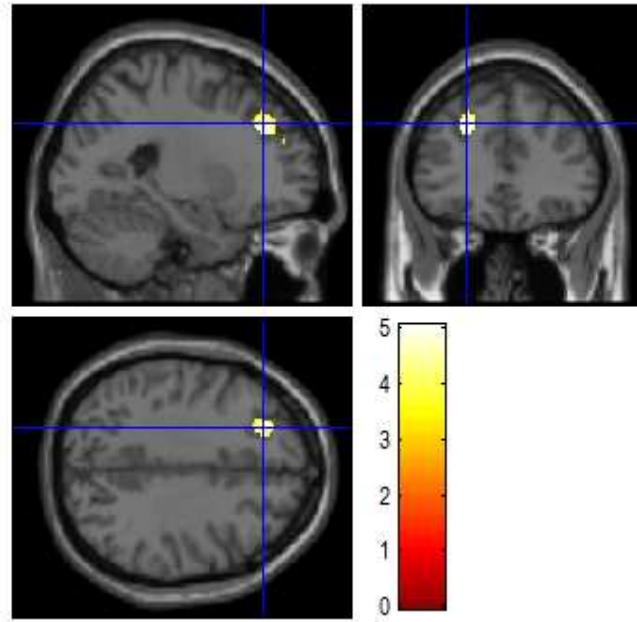
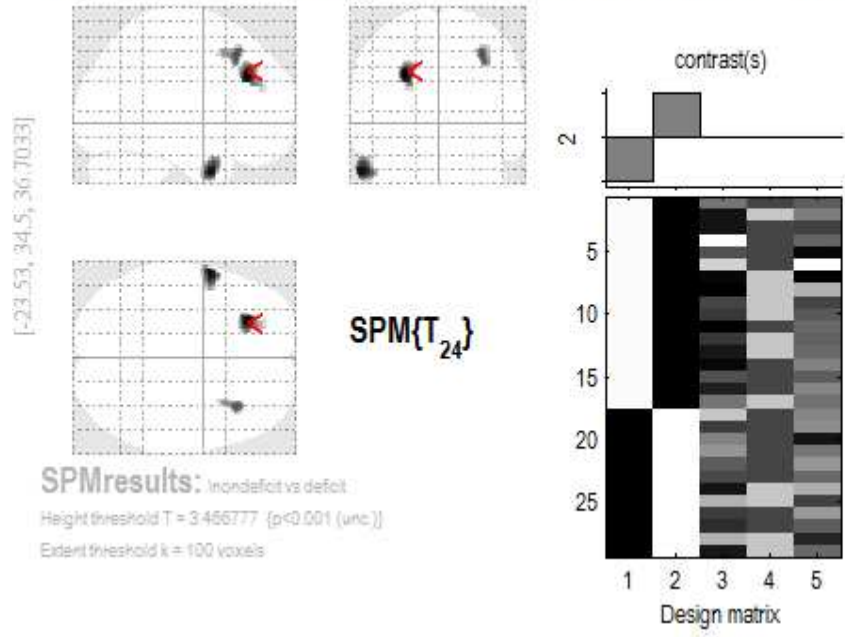
Sıra	Anatomik Lokalizasyon	Voksel	T	P	X	Y	Z
1	Sağ serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 46	377	5,05	0,000	-26	35	34
2	Sağ serebrum, Temporal lob, Inferiyor temporal girus, Brodmann 20	365	4,91	0,000	-59	6	-33
3	Sol serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 9	199	4,44	0,000	35	26	48
4	Sol serebrum, Frontal lob, Dorsolateral prefrontal korteks, Brodmann 9	199	4,03	0,000	32	18	49

deficit - nondeficit (masked [incl.] by deficit - nondeficit at $p=0.05$)



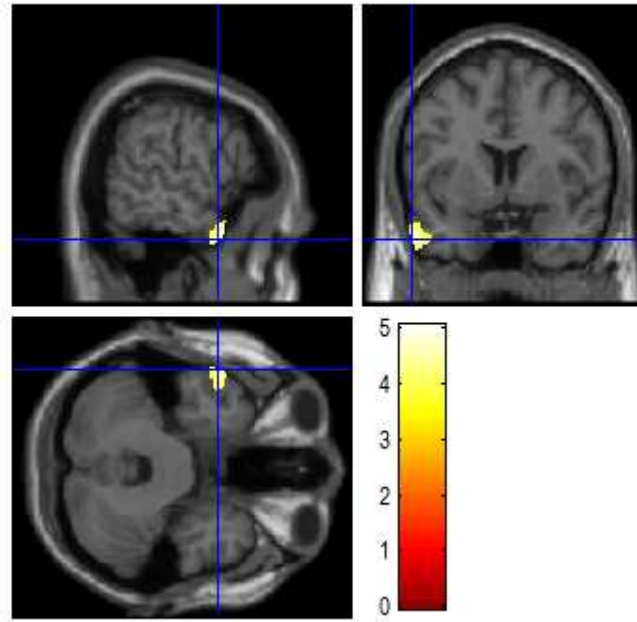
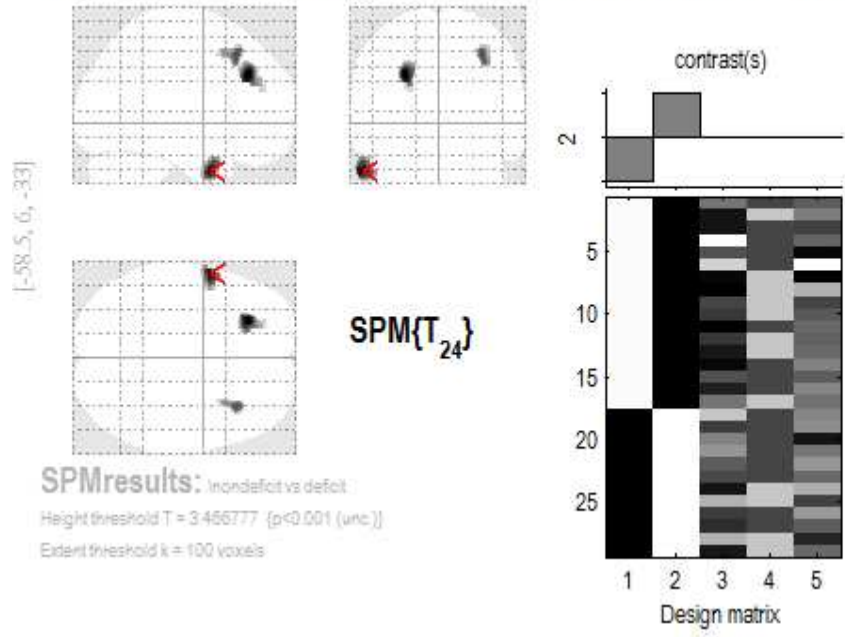
Şekil 34. Defisit ve nondefisit şizofrenilerde eksiklik alanları (siyah renkte).

deficit - nondeficit (masked [incl.] by deficit - nondeficit at $p=0.05$)



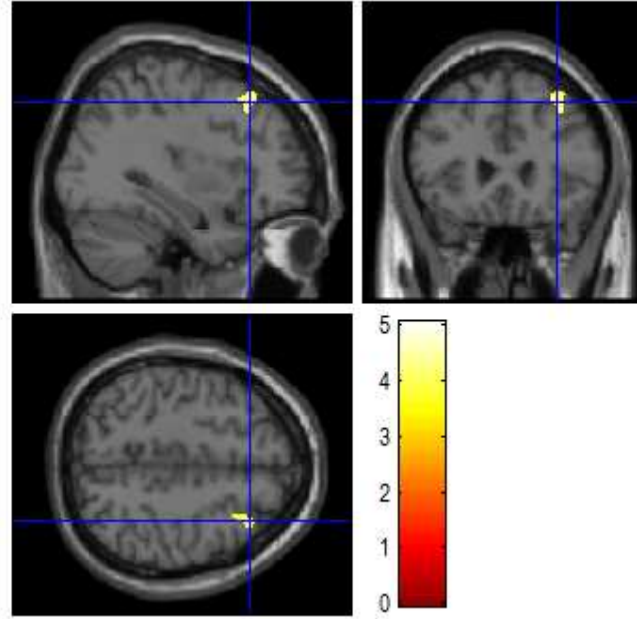
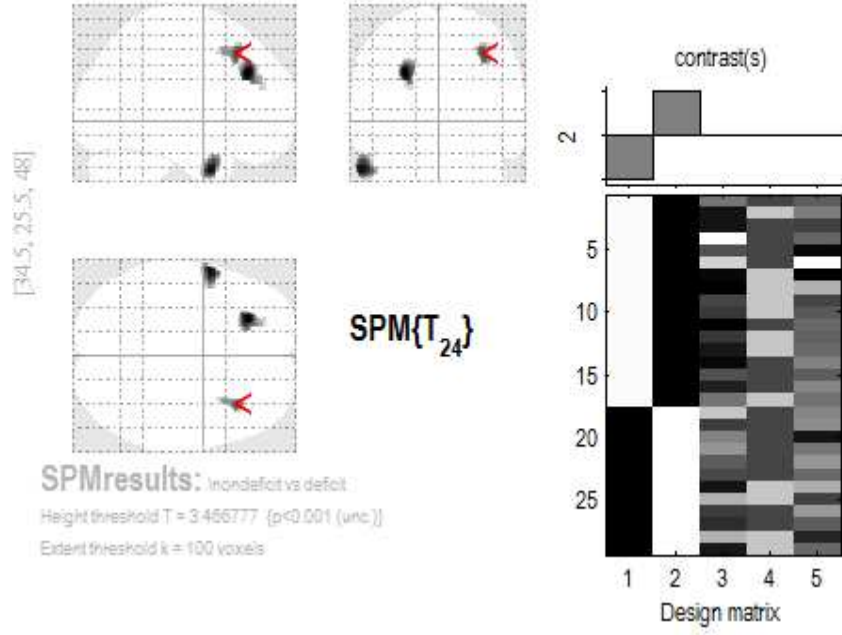
Şekil 35. Frontal lob dorsolateral prefrontal korteksteki yoğun gri madde kaybı.

deficit - nondeficit (masked [incl.] by deficit - nondeficit at $p=0.05$)



Şekil 36. Temporal lob inferior temporal girusta yoğun gri madde kaybı.

deficit - nondeficit (masked [incl.] by deficit - nondeficit at $p=0.05$)



Şekil 37. Frontal lob dorsolateral prefrontal kortekste ki yoğun gri madde kaybı.

4. 6. Hasta ve Kontrol Gruplarında Beyaz Madde Karşılaştırması

Hastaların beyaz madde miktarları $357.085 - 632.520 \text{ mm}^3$ arasında (ortalama 490.148 mm^3) bulunurken, kontrol grubundaki 18 kişinin beyaz madde miktarları $438.723 - 631.722 \text{ mm}^3$ arasında (ortalama 497.282 mm^3) bulundu. Hasta alt gruplarına bakıldığında ise, defisit şizofrenlerin beyin beyaz madde miktarı

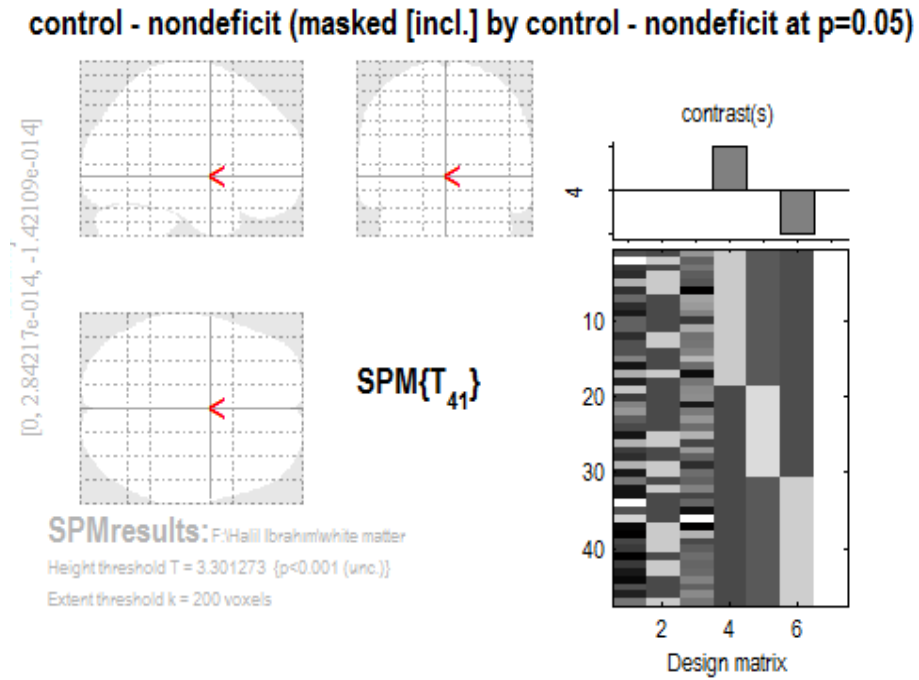
404.773 – 548.112 mm³ (ortalama 486.434 mm³), nondefisit şizofrenlerin beyaz madde miktarı 357.085 – 632.520 mm³(ortalama 492.770 mm³) arasında bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Olgu gruplarının minimum, maksimum ve ortalama BM miktarları (mm³).

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Hasta	29	357.085	632.520	490.148	54.966
Defisit	12	404.773	548.112	486.434	50.928
Nondefisit	17	357.085	632.520	492.770	59.046
Kontrol	18	438.723	631.722	497.282	47.632

4. 7. Beyaz Madde SPM Analizi

Her iki yönde kontrol-şizofreni (defisit ve nondefisit) karşılaştırmalarında beyaz maddede fark bulunmadı (t=3,301, p=0,05) (Şekil 38).



Şekil 38. Kontrol ve şizofrenilerde beyaz madde yönünden fark bulunmadığından, boyalı herhangi bir alan yok.

Yine her iki yönde kontrol-defisit şizofreni ve kontrol-nondefisit şizofreni gruplarının SPM analizinde beyaz madde miktarlarının karşılaştırmasında fark bulunmadı (t=3,30, p=0,05).

Ayrıca her iki yönde defisit-nondefisit karşılaştırmaları da yapıldı fakat yine beyaz madde miktarlarında fark bulunmadı ($t=3,30$, $p=0,05$).

4.8. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Beyin-Omurilik Sıvısı Karşılaştırması

Hasta ve kontrol gruplarındaki beyin-omurilik sıvısı (BOS) miktarlarına bakıldığında, hastaların beyin omurilik sıvısı 245.205 – 825.900 mm³ arasında (ortalama 574.039 mm³), kontrol grubunun BOS miktarı 236.858 – 666.639 mm³ (ortalama 513.538 mm³) arasında bulundu. Hasta alt gruplarındaki BOS miktarları ise defisit şizofrenilerde 414.191 – 763.215 mm³ (ortalama 578.315 mm³) arasında, nondefisit şizofrenilerde 245.205 – 825.900 mm³ (ortalama 571.021 mm³) arasında bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Olgu gruplarının minimum, maksimum ve ortalama BOS miktarları (mm³).

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Toplam	47	236.858	825.900	550.868	118.339
Hasta	29	245.205	825.900	574.039	116.416
Defisit	12	414.191	763.215	578.315	88.366
Nondefisit	17	245.205	825.900	571.021	135.372
Kontrol	18	236.858	666.639	513.538	114.805

4.9. Beyin Omurilik Sıvısı SPM Analizi

Her iki yönde kontrol-şizofreni (defisit ve nondefisit) ve defisit-nondefisit karşılaştırmalarında beyin-omurilik sıvısında herhangi bir fark saptanmadı ($t=3,301$, $p=0,05$).

4.10. Hasta ve Kontrol Gruplarının Toplam Kafaiçi Hacim (Total Intracranial Volume - TIV) Karşılaştırması

Hasta ve kontrollere ait saptanmış olan beyin GM, BM ve BOS miktarları toplanarak, olgulara ait ayrı ayrı toplam intrakraniyal hacimler (TIV) elde edildi. Bu bulgulara göre tüm olgulara ait TIV miktarının $1332.393 - 2217.491 \text{ mm}^3$ (ortalama 1725.704 mm^3) arasında, hasta TIV miktarının $1352.576 - 2217.491 \text{ mm}^3$ (ortalama 1723.194 mm^3) arasında olduğu saptandı. Hasta alt grupları TIV miktarları ise defisit şizofrenlerde $1438.820 - 1956.660 \text{ mm}^3$ (ortalama 1733.584 mm^3) arasında, nondefisit şizofrenlerde $1352.576 - 2217.491 \text{ mm}^3$ (ortalama 1715.860 mm^3) arasında bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Olgu gruplarının minimum, maksimum ve ortalama TIV değerleri (mm^3).

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Total	47	1332.393	2217.491	1725.704	173.449
Hasta	29	1352.576	2217.491	1723.194	177.631
Defisit	12	1438.820	1956.660	1733.584	158.231
Nondefisit	17	1352.576	2217.491	1715.860	194.592
Kontrol	18	1332.393	1981.696	1729.746	171.489

4.11. Toplam Kafaiçi Hacim SPM Analizi

Her iki yönde kontrol-şizofreni (defisit ve nondefisit) ve defisit-nondefisit karşılaştırmalarında TIV farklılığı saptanmadı ($t=3,301$, $p=0,05$).

5. TARTIŞMA

Şizofreni çok eski zamanlardan beri bilinen, psikiyatrinin önemli hastalıklarından biridir. Şizofreninin tanısı için objektif kriterler yoktur; hastalığa özel bir laboratuvar bulgusu, bilinen bir etken, tutarlı bir anamnez ve prognoz yoktur.

Şizofreni ile ilgili olarak son yıllarda yapılan araştırmalarda birçok yeni bilgiye ulaşılmışna karşın, bu gelişmeler klinik uygulamalara henüz uygun şekilde yansıtamamaktadır. Gelişmeler daha çok şizofreninin genetik özellikleri, görüntüleme ile ilgili bulguları ve hastalığın prodromal dönemine ait biyolojik belirteçleri ile ilgili alanları içermektedir. Şizofreni hastalarında ilk görüntüleme çalışmaları 1976 yılında Johnstone'un yaptığı bilgisayarlı tomografi (BT) çalışması ile başlamıştır. 1980'lerden sonra ise yerini manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarına bırakmıştır. MRG'nin üstünlüğü, özellikle beyin gibi yumuşak dokuları BT'ye göre çok daha iyi göstermesidir. Elde edilen MRG bulgularının doğruluğu post mortem çalışmalarla teyid edilmiştir.

Şizofreni patogenezi için öne sürülen ve yaygın olarak kabul gören nörogelişimsel kurama göre hastalar üzerindeki radyolojik çalışmalarda değişiklik bulunması beklenen alanlar gri maddedir (GM). Beyin gelişimi ve olgunlaşmasında BM'de fazla değişim olmadığı için, BM değişikliği beklenmemektedir.

Bu çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında beyaz madde (BM), beyin-omurilik sıvısı (BOS) ve toplam kafa içi hacim (TIV) karşılaştırmalarında anlamlı hiçbir fark bulunmamıştır.

Toplam kafa içi hacimde değişiklik saptanmaması nörogelişimsel hipotezi destekler niteliktedir. Buna karşın, yapılan bazı voksel temelli morfometrik analizlerde şizofreni hastalarında BM ve TIV değişiklikleri bulunmuştur (21).

Bu çalışmada saptanan, şizofrenler ile normaller arasında özellikle beynin frontal ve temporal lob bölgelerindeki GM eksikliklerinin şizofrenilerde sık görülen halüsinasyon, hezeyan ve kişilik bozukluğu gibi emosyonel şikayetlerin temelini oluşturduğu düşünülmektedir. Diğer bazı çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir (49, 51).

Witthaus ve arkadaşları şizofreni olma riski yüksek 30, ilk epizot 23 ve sağlıklı 29 kişiyle yaptıkları çalışmada sağ superior temporal lobda BM azalması bulmuşlardır. İlk epizot şizofreni hastalarında ise, aynı bölgede bilateral BM azalması saptamışlardır (48).

Chua ve arkadaşlarının şizofreni hastalarında yaptıkları GM, BM ve BOS çalışmasında, hastalarda TIV oranlarını küçük bulmuşlardır. Aynı çalışmada hastaların daha az miktarda GM ve BM'ye sahip oldukları, buna karşılık BOS hacimlerinin kontrol grubundan yüksek olduğu gözlenmiştir (11).

Son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada ise GM, BM ve BOS hacim değişikliklerinin voksel tabanlı morfometri yöntemi ile saptanabileceği öne sürülmüştür fakat tedaviden 40 gün sonra ve 12 hafta sonra MR'la araştırılan hastaların frontal ve temporal bölgelerindeki GM, BM ve BOS hacimlerinde değişiklik gözlenmemiştir (32).

Sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldığında, şizofrenlerin TIV ve BOS hacimlerinin küçüldüğünü bulan araştırmalar da vardır (21).

Steen ve arkadaşlarının toplam 1454 kişi üzerinde yaptıkları meta analiz çalışmasında şizofrenlerde TIV'in, sağlıklı kontrollere göre azaldığı sonucuna varmışlardır (44).

Bu çalışma, defisit şizofreni ve nondefisit şizofreni ile kontrol grubu arasında ve ayrıca defisit şizofreni ile nondefisit şizofreni arasında GM hacmi açısından anlamlı farklar olduğunu göstermiştir. Defisit ve nondefisit şizofrenilerde

kontrollere göre, özellikle frontal ve temporal bölgelerde GM miktarında azalma görülmüştür.

Başka çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Zipursky ve arkadaşları, yaşları 23-45 arasında değişen 22 erkek ve 20 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada, şizofreni hastalarındaki GM hacminin kontrollere göre anlamlı derecede azaldığını bildirmişlerdir (52).

Sullivan ve arkadaşlarının 128 şizofreni hastası ile yaptıkları bir çalışmada, hastaların GM hacminde azalma tespit edilmiştir (45).

Şizofreni sürecinde defisit ve nondefisit alt gruplarında başlangıç yaşı kadın/erkek oranı eşittir. Hastalık öncesi işlevsellik ise defisitlerde daha zayıf bulunmuştur (8, 16, 27, 28). Ayrıca defisit sendromu olanlarda, özellikle duyuşal bütünlükle ilgili olmak üzere daha çok patolojik bulgu saptanmıştır (9, 12, 18, 23). Benzer şekilde, defisit sendromlu bireylerin nörolojik yönden daha çok patolojik bulguya sahip oldukları, değişik elektrofizyolojik anormallikler (37) ve nörobilişsel testlerde daha zayıf performans gösterdikleri bildirilmiştir. Nondefisit hastaların sosyal beceri eğitimine defisitlere göre daha yatkın olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, defisit sendromlu hastalarda daha ağır nöroanatomik ve nörobiyolojik bozukluklar olabileceğini düşündürmektedir (50). Ayrıca defisit şizofrenilerin antipsikotik tedaviye daha dirençli olduğu da bilinmektedir (7). Yani klinik göstergelere bakıldığında, defisit şizofreni olgularında nondefisit olanlara göre yapısal beyin anormalliklerinin daha fazla olması beklenebilir. Bu çalışmadaki bulgularsa bunun tam tersini düşündürür nitelikte olup, nondefisit şizofrenilerde defisit şizofrenilere göre daha fazla gri madde kaybı saptanmıştır.

Şizofreni konusunda, defisit ve nondefisit alt grupları ile yapılan az sayıda çalışma vardır. Yapılan çalışmalar genellikle şizofreni hastaları ile kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalar üzerinedir ve bunlar genellikle manuel yöntemler

kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışmanın diğer çalışmalardan iki önemli farkı vardır:

1. Defisit ve nondefisit şizofreni alt grupları ele alınmıştır.
2. Manuel müdahale olmaksızın tam otomatik voksel temelli morfometrik analiz uygulanmıştır.

Analiz sonuçları değerlendirildiğinde, kontrol grubuna göre defisit şizofrenlerde, sağ tarafta daha fazla olmak üzere frontal Broca alanında, sağ temporal primer işitme korteksinde, sağ ve sol temporal füziform girusta ve sağ pariyetal posteriyor singulat kortekste GM azalması bulunmuştur. Neckelmann ve arkadaşları da benzer sonuçlar bulmuşlardır (38).

Kontrol grubu ile nondefisit şizofrenler karşılaştırıldığında, nondefisitlerde daha geniş bir alanda GM azalması olduğu görülmüştür. Sonuçlara göre nondefisit şizofrenilerde azalma saptanan alanlar, sağda daha çok olmak üzere sağ ve sol prefrontal korteks, sol frontal Broca alanı, sol temporal primer işitme korteksi, sağ ve sol singulat korteks, füziform girus ve Wernicke alanlarıdır.

En yeni çalışmalardan elde edilen sonuçlar ise şunlardır:

1. Nenadic ve arkadaşlarının DSM-IV kriterlerine göre seçtikleri 99 hasta ve 113 sağlıklı kontrol üzerinde yaptıkları çalışmada yapısal eksikliğin en çok prefrontal alanda olmak üzere temporal korteks, serebellum ve talamusta olduğunu tespit etmişlerdir. Bulgular bu çalışmadaki bulgularla uyumludur ancak söz konusu araştırmacılar tam olarak defisit ve nondefisit ayrımı yapmamışlardır (39).
2. Jacobson ve arkadaşlarının 11-13 yaşları arasındaki 11 hasta ve 14 sağlıklı okul çağı çocuğunda yaptığı bir çalışmada inferiyor temporal girusta GM azalması tespit edilmiştir (24).
3. Kawada ve arkadaşlarının 26 hasta ve 26 sağlıklı kontrol üzerinde yaptığı voksel tabanlı morfometrik analizde, şizofrenlerde bilateral dorsolateral

prefrontal korteks, bilateral mediyal prefrontal korteks, sol ventrolateral prefrontal korteks, bilateral anterior singulat korteks ve bilateral superiyor temporal girusta eksiklik saptanmıştır (26).

Bu çalışmada, sanılanın aksine nondefisit şizofreni hastalarında defisit şizofreni hastalarına kıyasla daha fazla gri madde kaybı olduğu saptanmıştır. Bunun sonucu olarak nondefisit şizofrenilerin daha ağır bir klinik tablo ile seyredebileceği kanısına varılmıştır. Dolayısıyla şizofreninin bir bütün olarak değil, alt gruplarına göre ayrı sendromlar olarak ele alınması tedavi açısından fayda sağlayacaktır.

Şizofreni hastalarında özellikle prefrontal korteks ve temporal korteks bölgelerindeki gri madde kayıplarının nedeninin ise çocukluk ve gelişim çağlarındaki serebral matürasyon eksikliği olduğu kanısına varılmıştır. Ayrıca çocukluk ve gençlik gelişim dönemlerinde görülen çevresel ve sosyal etkenlere bağlı olarak gelişen nöronal budanmadan da kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Defisit-nondefisit şizofreni alt gruplarına bakıldığında, nondefisit şizofreni alt grubunun defisite göre daha ağır nöroanatomik değişiklikler gösterdiği saptanmıştır.

Yukarıdaki çalışmalarla birlikte diğer çalışmalar (19, 21, 23) ve bu çalışmadaki bulgular, defisit şizofreninin şizofreni hastalığının ciddi bir formu olduğu düşüncesinden uzaklaştırmakta, defisit ve nondefisit alt tipleri arasında, etiyoloji ve patogeneze açısından farklılıklar olduğunu düşündürmektedir.

Ayrıca, nondefisit şizofreni hastalarında GM azlığının nedeninin, bu hastaların gelişim dönemlerinde beyindeki matürasyon yetersizliği olduğunu düşündürmektedir.

Bunun anlamlı yansımaları vardır. Şizofreninin tek bir hastalık olduğu varsayımına dayanan araştırmalar hem zayıf bulgular sunmuş, hem de doğrulama çalışmalarında teyid edilememiştir. Bu tanıyı alan hastalar arasında ciddi

heterojenlik söz konusudur. Bazı hastalar için geçerliği olan nedensel ve nöropatolojik bulgular diğerlerinde bulunmamaktadır. Hastalık özellikleri hastalar arasında belirgin farklılıklar göstermekte ve hastalığın semptomatik bileşenleri her birey içinde birbiriyle zayıf ilişkiler göstermektedir. Yani şizofreni homojen bir hastalık olmayıp, birbiriyle sadece zayıf ilişkiler içinde olan farklı patoloji alanlarıyla kendini gösterir. Bu nedenle daha çok bir sendrom olarak ele alınmalıdır.

Segmente edilmiş MR görüntüleri üzerinden, yersel normalizasyon sağlanarak yapılan voksel tabanlı morfometrik çalışmalar beyin analizi için ideal araçlardır (34-36). Bu yöntemle, zamanla gelişen yapısal değişiklikleri voksel voksel değerlendirmek mümkün olmaktadır. Yöntemin diğer bir önemli avantajı, neredeyse tam otomatik ya da yarı otomatik çalışması nedeniyle, kullanıcıya bağlı farklılıkların minimal olmasıdır (20, 25, 30). Bu yöntem sayesinde şizofrenik beyindeki yapısal değişiklikler voksel bazında değerlendirilerek şizofreni nöropatogenezi daha iyi anlaşılabilir (29).

Manyetik rezonans görüntüleme oldukça iyi anatomik ayrıntı verdiği için, bu tür yapısal araştırmalarda kullanılabilmektedir. MR görüntüleri üzerinde voksel tabanlı yapısal analizler yapmak mümkündür. Voksel tabanlı morfometri yönteminin üst versiyonlarını kullanmak başarıyı daha da artırmaktadır. Çünkü manuel alt versiyonlarda kişiye bağlı hatalar oluşabilmektedir. Bu nedenle, çalışmada voksel tabanlı morfometrinin üst versiyonu olan SPM-5 kullanılmıştır. Bu yöntemle özellikle beynin gri madde miktarı, ayrıca beyaz madde ve BOS miktarları da saptanabilmekte, bunlardan da toplam beyin hacmi hesaplanabilmektedir. SPM'nin kendisi zaten bir istatistiksel analiz programı olduğundan, ayrıca diğer istatistik programlarına gerek yoktur. Yöntemin en cazip yanı ise beyin alanlarını bölgesel olarak voksel voksel karşılaştırması ve sonuçları da stereotaksik bir harita üzerinde göstermesidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında beyaz madde (BM), beyin-omurilik sıvısı (BOS) ve toplam kafa içi hacim (TIV) açısından hiçbir fark bulunmamıştır. Beyin gelişimi ve olgunlaşmasında BM’de fazla değişim olmadığı için, BM değişikliği beklenmemiştir. BM değerlendirmelerinde *MR difüzyon tensör görüntüleme* bilgilerinin analizi daha doğru sonuçlar verecektir.

Voksel tabanlı morfometri yöntemi MR, fonksiyonel MR ve PET görüntüleri üzerinde de yapılabilmektedir. Dolayısıyla bu çalışmaların çoğalması ile birçok hastalığın henüz bilinmeyen fizyopatolojisi ve anatomik patolojileri saptanabilecektir.

Gelecekteki şizofreni araştırmalarında, terapötik çalışmaların odağında şizofreniyi bir hastalık antitesi olarak ele almak değil, spesifik patoloji alanlarına yönelmek ağırlık kazanacak, bu da hedefe yönelik ilaç tedavilerinin önünü açacaktır. Genetik nedenselliği anlayabilmek için, genetik çalışmalar da sendrom olarak şizofreni genetiğinden, patolojik alanların genetiğine yönelecektir. Bu alanda özellikle MR spektroskopisi ve pozitron emisyon tomografisinin araştırmalara katkısı beklenmektedir.

7. ÖZET

Şizofrenide, Beyinde Görülen Yapısal Değişikliklerin Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Voksel Tabanlı Morfometrik Analizi

Şizofreni alanında beyin, gri madde, beyaz madde ve BOS hacmi ile ilgili önemli çalışmalar yapılmış olmakla birlikte, şizofreni alt gruplarında bu verileri inceleyen çalışma sayısı son derece yetersizdir. Bu çalışmanın amacı, şizofreninin alt tipleri olan eksiklik göstermeyen (nondefisit) ve daha ciddi bir formu olduğu düşünülen eksiklik gösteren (defisit) alt gruplarında beyin, gri madde ve BOS hacimlerini hesaplamak, sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak farklılıklar olup olmadığını belirlemek ve verileri şizofreni alt grupları ile ilgili hipotezler ışığında değerlendirmektir.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında şizofreni tanısıyla takip edilen 22-65 yaş aralığındaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Kriterleri uygun bulunan 29 şizofreni hastası (17 nondefisit şizofreni, 12 defisit şizofreni) ile 18 sağlıklı bireyin 3D FLASH sekansı ile beyin MR görüntüleri elde edildi.

Voksel Tabanlı Morfometri analizi için SPM-5 programı ile görüntülere sırasıyla; *oryantasyon ve koordinat ayarları, segmentasyon, yersel normalizasyon ve yumuşatma* işlemleri uygulanarak istatistiksel analizler uygulandı.

Kontrol-defisit karşılaştırmasında frontal lobda Broca alanı, temporal lobda füziform girus ve primer işitme korteksinde, pariyetal lobda singulat kortekste gri madde eksikliği saptandı. Kontrol-nondefisit karşılaştırmasında ise frontal lobda dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, Broca alanı ve primer motor korteks, temporal lobda primer işitme korteksi, singulat korteks, füziform girus ve pariyetal lobda primer duysal korteks ve Wernicke alanında gri madde eksikliği saptandı. Defisit-nondefisit karşılaştırmasında da frontal lobda dorsolateral

prefrontal korteks ve temporal lobda inferiyor girusta gri madde eksikliği saptandı.

Araştırılan hastalarda ve kontrollerde beyaz madde, BOS ve toplam kafaıçi hacimlerde farklılık bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: şizofreni, defisit şizofreni, nondefisit şizofreni, voksel tabanlı morfometri (VBM), manyetik rezonans görüntüleme (MRG).

8. ABSTRACT

Structural Brain Alterations in Schizophrenia: A Voxel Based Morphometric MRI Study

Although, numerous important studies related to brain, gray matter, white matter and BOS volume in schizophrenia have been performed to date, the number of studies evaluating the data with respect to the subtypes of schizophrenia is scarce. The aim of this study has been to calculate brain, gray matter, white matter and BOS volumes in patients belonging to *deficit* (thought to be the more serious form) and *nondeficit* subtypes of schizophrenia and compare them with those of age matched healthy individuals (deficit schizophrenia patients demonstrate deficiency whereas nondeficit patients do not). The study also aimed at evaluating the data in the light of current hypotheses regarding deficit and nondeficit schizophrenia subtypes.

Patients in the age range 22 to 65 years who were being followed-up with the diagnosis of schizophrenia in the Psychiatry Department of Ege University Medical Faculty, were included in the study. Brain MR images were obtained with the 3D FLASH sequence from 29 schizophrenic patients (17 non-deficit and 12 deficit) who met the criteria and from 18 age matched healthy individuals.

Statistical analysis was done on the images for voxel-based morphometry using the SPM-5 program. Analysis procedure consisted of the following steps respectively, *Orientation and Coordinate Adjustments, Segmentation, Spatial Normalization and Smoothing.*

In comparing deficit patients with control subjects, gray matter deficiency was detected in the frontal lobe Broca area, temporal lobe fusiform gyrus and primary auditory cortex and parietal lobe cingulate cortex. In comparing nondeficit patients with control subjects, gray matter deficiency was detected in frontal lobe

dorsolateral prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, Broca area and primary motor cortex, temporal lobe primary auditory cortex, cingulate cortex and fusiform gyrus and in the parietal lobe primary sensory cortex and Wernicke area. In comparing nondeficit patients with deficit patients, gray matter deficiency was observed in frontal lobe dorsolateral prefrontal cortex and temporal lobe inferior temporal gyrus in nondeficit patients. No differences were observed between patients and control subjects with respect to the quantity of white matter, BOS and total intracranial volume.

Voxel-based morphometry method can be implemented on MR, functional MR and PET images. Therefore, as the number of such studies accumulate it may become possible to understand the hitherto unknown abnormal central nervous system anatomy and function in various brain diseases.

Keywords: Schizophrenia, deficit and non-deficit schizophrenia, voxel-based morphometry (VBM), Magnetic Resonance Imaging (MRI).

9. KAYNAKLAR

1. Aker, T., Erkoc, Ş. (1998). Şizofrenide Belirti ve Bulgular. Şizofreni, cilt 1, Erkoc Ş ve Oral T (Ed), İstanbul, Okyanus yayın, s: 93-102.
2. Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 2007: 95-113.
3. Ashburner, J., Friston, K.J. (2000). Voxel-Based Morphometry - The Methods. *Neuroimage*, 11: 805-821.
4. Ashburner, J., Friston, K.J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26: 839-851.
5. Ashburner, J., Friston, K.J. (2009). Computing average shaped tissue probability templates. *Neuroimage*, 45: 333-341.
6. Bergouignan, L., Chupin, M., Czechowska, Y., Kinkingnehun, S., Lemogne, C., Le Bastard, G., Lepage, M., Garnero, L., Colliot, O., Fossati, P. (2008). Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression? *Neuroimage*, 45: 29-37.
7. Buchanan, R.W., Breier, A., Kirkpatrick, B., Ball, P., Carpenter, W.T. (1998). Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am J Psychiatry*, 155: 751–760
8. Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B., Heinrichs, D.W., Carpenter, W.T. (1990). Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 147: 290–294.
9. Buchanan, R.W., Strauss, M.E., Kirkpatrick, B., Holstein, C., Breier, A., Carpenter, W.T. (1994). Neuropsychological impairments in deficit vs nondeficit forms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 51: 804–811.
10. Ceylan, E., Çetin, M. (2005). Şizofreni – I, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık, İstanbul, s: 83-796.

11. Chau, S.E., Cheung, V., Tsang, J.T., Chen, E.Y., Wong, J.C., Cheung, J.P., Yip, L., Tai, K.S., Suckling, J., McAlonan, G.M. (2007). Cerebral grey, White matter and csf in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.*, 89: 12-21.
12. Cohen, A.S., Saperstein, A.M., Gold, J.M., Kirkpatrick, B., Carpenter, W.T., Buchanan, R.W. (2006). Neuropsychology of the deficit syndrome: new data and meta-analysis of findings to date. *Schizophr Bull*, 10: 1066-1093.
13. Cutting, J. (1997). Descriptive psychopathology In: *Schizophrenia Blackwell Science Ltd.*, 784-789.
14. Davidson, M., Reichenberg, A., Rabinovitz, J. at al. (1999). Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry*, 156: 1328-1335.
15. Daviss, S. R., lewis, D. A., (1995). Local circuit neurons of the prefrontal cortex in schizophrenia: slective increase in the density of calbindin-immunoreactive neurons. *Psychiatry Res.*, 59: 81-96.
16. Fenton, W.S., McGlashan, T.H. (1994). Antecedents, symptom progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 151: 351–356
17. Galderisi, S., Quarantelli, M., Volpe, U., Mucci, A., Cassano, G.B., Invernizzi, G., Rossi, A., Vita, A., Pini, S., Cassano, P., Daneluzzo, E., De Peri, L., Stratta, P., Brunetti, A., Maj, M. (2008). Patterns of structural MRI abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Bull.*, 34: 393-401.
18. Galderisi, S., Maj, M., Mucci, A., et al. (2002). Historical, psychopathological, neurological, and neuropsychological aspects of deficit schizophrenia: a multicenter study. *Am J Psychiatry*, 159: 983–990.
19. Garcia-Marti, G., Aguiler, E.J., Lull, J.J., Marti-Bonmati, L., Escarti, M.J., Manjon, J.V., Moratal, D., Robles, M., Sanjuan, J. (2008). Schizophrenia with auditory hallucinations: a voxel-based morphometry study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32: 72-80.

20. Giuliani, N.R., Calhoun, V.D., Pearlson, G.D., Francis, A., Buchanan, R.W. (2005). Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophr Res.*, 74: 135-147.
21. Gur, R.E., Mozley, P.D., Shtasel, D.L., et al. (1994). Clinical subtypes of schizophrenia: differences in brain and CSF volume. *Am J Psychiatry*, 151: 343–350.
22. Gülsoy, U.K., Oyar, O. (2003). Tıbbi Görüntüleme Fiziği, Rekmay Ltd. Şti., Ankara, s: 277-372.
23. Herold, R., Feldmann, A., Simon, M., Tenyi, T., Köver, F., Nagy, F., Varga, E., Fekete, S. (2009). Regional gray matter reduction and theory of mind deficit in the early phase of schizophrenia: a voxel based morphometric study. *Acta Psychiatr Scand.*, 119: 199-208.
24. Jacobson, S., Kelleher, I., Harley, M., Murtagh, A., Clarke, M., Blanchard M., Connolly, C., O’Hanlon, E., Garavan, H., Cannon, M. (2009). Structural and functional brain correlates of subclinical psychotic symptoms in 11-13 year old schoolchildren. *Neuroimage*, 49: 1975-1985.
25. Job, D.E., Whalley, H.C., McConnell, S., Glabus, M., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M. (2002). Structural gray matter differences between first episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry, *Neuroimage*, 17: 880-889.
26. Kawada, R., Yoshizumi, M., Hirao, K., Fujiwara, H., Miyata, J., Shimizu, M., Namiki, C., Sawamoto, N., Fukuyama, H., Hayashi, T., Murai, T. (2009). Brain volume and dysexecutive behavior in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33: 1255-1260.
27. Kirkpatrick, B., Amador, X.F., Yale, S.A., Bustillo, J.R., Buchanan, R.W., Tohen, M. (1996). The deficit syndrome in the DSM-IV Field Trial, part II: depressive episodes and persecutory beliefs. *Schizophr Res.*, 20: 79–90.

28. Kirkpatrick, B., Buchanan, R. W., Mc Kenney, P. D., et al. (1989). The Schedule for the Deficit Syndrome: An instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 30: 119-123.
29. Koutsouleris, N., Gaser, C., Jöger, M., Bottlender, R., Frodl, T., Holzinger, S., Schmitt, G.J., Zetzsche, T., Burgermeister, B., Scheuerecker, J., Born, C., Reiser, M., Möller, H.J., Meisenzahl, E.M. (2008). Structural correlates of psychopathological symptom dimensions in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage*, 39: 1600-1612.
30. Kubicki, M., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Hirayasu, Y., Kasai, K., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W. (2002). Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *Neuroimage*, 17: 1711-1720.
31. McCarley, R.W., Wibble, C. G., Frumin, M., et al. (1999). MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 45: 1099-1119.
32. McClure, R.K., Carew, K., Greeter, S., Maushauer, E., Sten, G., Weinberger, D.R. (2007). Absence of regional brain volume change in schizophrenia associated with short-term atypical antipsychotic treatment. *Schizophr Res.*, 98: 29-39.
33. Mechelli, A., Price, C.J., Friston, K.J., Ashburner, J. (2005). Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications, *Current Medical Imaging Reviews*, 2: 105-113.
34. Meda, S.A., Giuliani, N.R., Calhoun, V.D., Jagannathan, K., Schretlen, D.J., Pulver, A., Cascella, N., Keshavan, M., Kates, W., Buchanan, R., Sharma, T., Pearlson, G.D. (2008). A large scale (N=400) investigation of gray matter differences in schizophrenia using optimized voxel-based morphometry. *Schizophr Res.*, 101: 95-105.
35. Meisenzahl, E.M., Koutsouleris, N., Bottlender, R., Scheuerecker, J., Jäger, M., Teipel, S.J., Holzinger, S., Frodl, T., Preuss, U., Schmitt, G., Burgermeister, B., Reiser, M., Born, C., Möller, H.J. (2008). Structural brain

alterations at different stages of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Schizophr Res.*, 104: 44-60.

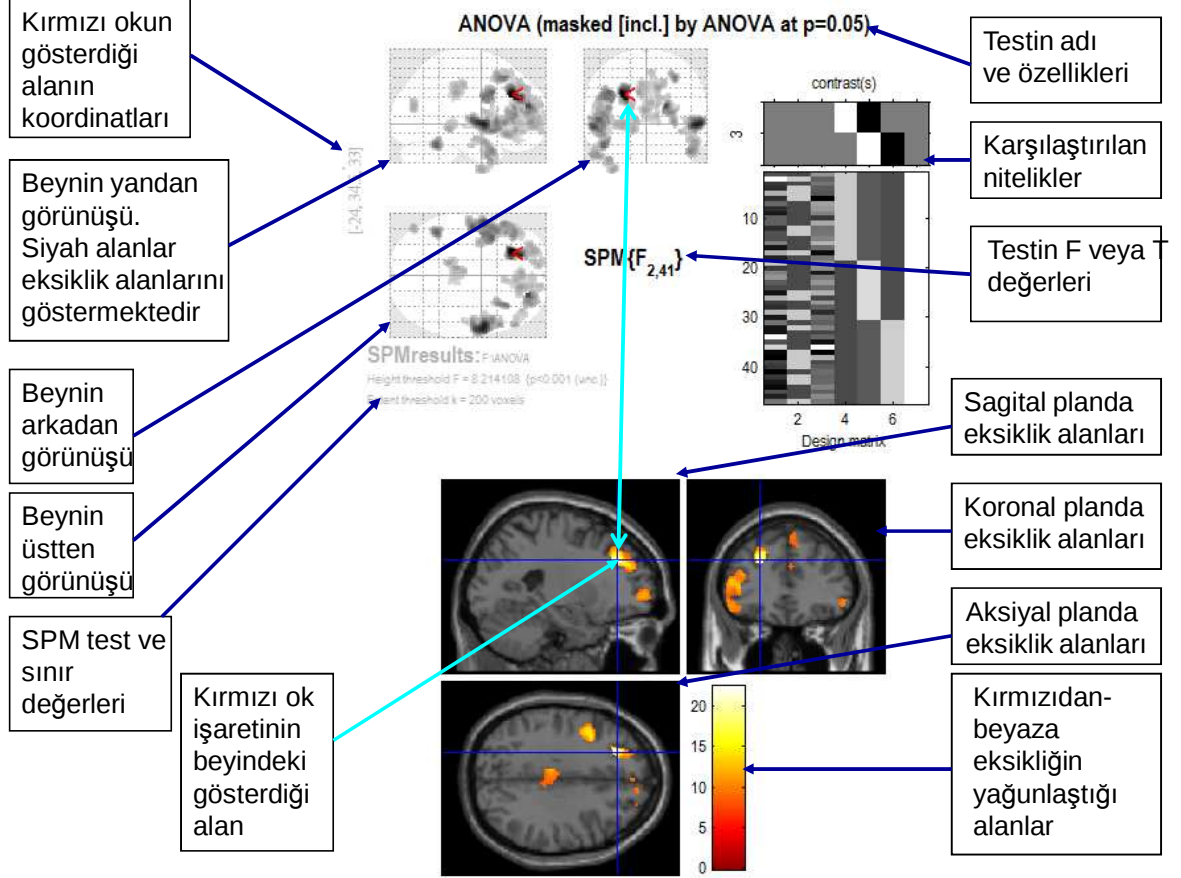
36. Modinos, G., Mechelli, A., Ormel, J., Groenewold, N.A., Aleman, A., McGuire, P.K. (2009). Schizotypy and brain structure: a voxel-based morphometry study. *Psychol Med.*, 17: 1-9.
37. Mucci, A., Galderisi, S., Kirkpatrick, B., et al. (2007). Double dissociation of N1 and P3 abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res.*, 92: 252–261.
38. Neckelmann, G., Specht, K., Lund, A., Ersland, L., Smievoll, A.I., Neckelmann, D., Hugdahl, K. (2006). MR morphometry analysis of gray matter volume reduction in schizophrenia: association with hallucinations. *Int J. Neurosci.*, 116: 9-23.
39. Nenadic, I., Sauer, H., Gaser, C. (2009). Distinct pattern of brain structural deficits in subsyndromes of schizophrenia delineated by psychopathology. *Neuroimage*, 49: 1153-1160.
40. Öztürk, L., Üçerler, H., (2005). İşlevsel Nöroanatomi. İzmir Güven Kitabevi, İzmir, s: 1-22
41. Öztürk, M. O., (2004). Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Nobel Tıp kitabevleri, Ankara. s: 217-280
42. Selemon, L. D., Rajkowska, G., Goldman-Rakic, P. S., (1995). Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex: a morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry*, 52: 805-818.
43. Stahl, S. M., Taneli, B., Taneli, Ş., (2003). Psikofarmakolojinin Temelleri, Yelkovan, İstanbul, s: 74-89.
44. Sten, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, M. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *The British Journal of Psychiatry*, 188: 510-518

45. Sullivan, E.V., Lim, K.O., Mathalon, D., Marsh, L., Beal, D.M., Harris, D. Hoff, A.L., Faustman, W.O., and Pfefferbaum, A. (2001). CA profile of cortical gray matter volume deficits characteristic of schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 8: 117-124.
46. Taylor, S.F., (1996). Cerebral blood flow activation and functional lesions in schizophrenia. *Schiz Res.*, 19: 129-140.
47. Tuncel, E., (2008). Klinik Radyoloji. Nobel & Barış Tıp Kitabevi, Bursa, s: 106-151.
48. Witthaus, H., Brüne, M., Kaufmann, C., Bohner, G., Ozgürdal, S., Gudlowski, Y., Heinz, A., Klingebiel, R., Juckel, G. (2008). White matter abnormalities in subjects at ultra high-risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patient. *Schizophr Res.*, 102: 141-149.
49. Wolf, R.C., Höse, A., Frasch, K., Walter, H., Vasic, N. (2008). Volumetric abnormalities associated with cognitive deficits in patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 23: 541-549.
50. Yager, J. (1989). Clinical manifestations of Psychiatric Disorder içinde Comprehensive Textbook of Psychiatry/IV Vol. 1 HI Kaplan. BJ, Sadock (Ed), Williams and Wilkins Baltimore.
51. Yamada, M., Hirao, K., Namiki, C., Hanakawa, T., Fukuyama, H., Hayashi, T., Murai, T. (2007). Social cognition and frontal lobe pathology in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage*, 35: 292-300.
52. Zipursky, R. B., Lim, K.O., Sullivan, E.V., Brown, B.W. (1992). Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia. *General Psychiatry*, 49: 195-205.
53. <http://www.brainmap.wisc.edu/pages/8-Normalizing-DARTEL-Templates-to-MNI-Space>
54. <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>

- 55. <http://www.umich.edu/~cogneuro/jpg/Brodmann.html>
- 56. <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/vbm-news/>
- 57. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- 58. <http://nifti.nimh.nih.gov/>

9. EKLER

Ek 1: SPM Program Çıktısı Bilgilendirme Tablosu



ÖZGEÇMİŞ

1968 yılında Kütahya’da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Manisa’da tamamladım. 1987 yılında Uludağ Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksekokulunu bitirdim. Aynı yıl Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesinde işe alındım. 1989 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalına tayin oldum. 1989-1993 yıllarında Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesinde lisans eğitimimi tamamladım. 1998 yılında Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde Yüksek Lisansımı bitirdim. 1999 yılında askerliğimi yedek subay olarak yaptım. 1987 yılında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesinde başlayan memuriyet hayatım Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde devam etti. 2004 yılında Öğretim Görevlisi olarak akademik kadroya atandım. 2004 yılından beri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında Öğretim Görevlisi olarak görev yapmaktayım. 2005 yılında Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalında doktora öğrenimime başladım.

1991 yılından beri Türk Medikal Radyoteknoloji Derneğine ve 2006 yılından beri de Türk Biyofizik Derneğine üyeyim. Evliyim ve Kemal, N. Can, H. Elif isimlerinde üç çocuğum var.