

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA MRS ÖLÇÜMLERİ VE  
PSİKOMETRİK DEĞERLENDİRMELERLE İLİŞKİSİ

142165

UZMANLIK TEZİ

H Murat EMÜL  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Süheyla ÜNAL

MALATYA -- 2004

## GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüze kadar şizofreninin başlangıcını, klinik patolojisini ve gidişini açıklayabilecek kapsamlı bir kuram öne sürülememiştir. Çalışmalardan elde edilen veriler şizofreninin biliş, duygulanım ve motivasyonla ilgili kortikal ve subkortikal bölgelerin yapısal ve işlevsel olarak etkilendiği kronik bir beyin hastalığı olduğunu göstermektedir.

Kraepelin'in (1896) erken bunama kavramı ile başlayan nörodejeneratif kuram, aşırı glutamaterjik iletinin nöron dejenerasyonu ile sonuçlanacağı görüşünün ileri sürüldüğü eksitotoksite kuramı ile günümüze kadar varlığını sürdürmüştür. 1980'lerde ise şizofreninin gelişimsel bir yanının olduğu görüşü belirmeye başlamış, bozukluğun doğumdan önce veya doğum sırasında ortaya çıkan gelişimsel anormalliklere bağlı olduğu ileri sürülmeye başlanmıştır (1-6). Yaşamın çok erken döneminde gerçekleşen nöronal göçün bozulması altta yatan patolojiyle ilişkilendirilmiştir(7). Etkilenmiş bu nöronal sistemlerin olgunlaştığı erken erişkin dönemde psikopatoloji ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda bu iki kuramı birleştiren görüşler ağırlık kazanır olmuştur. Bu düşünceye göre, şizofreni nörogelişimsel bir bozuklukla başlamakta ve beyin dejenerasyonu ile ilerlemektedir (8,9).

'Bağlantı Modeli'nde ise şizofreni, beynin farklı bölgeleri arasındaki bağlantı anormallikleriyle ilişkilendirilmektedir (10). Çalışmalarda özellikle fronto-temporal yolaklar (11), fronto-singulat bağlantılar (12) ve transkallozal sinir lifleri (13) üzerinde durulmaktadır. Son zamanlarda yapılan klinik çalışmalarda prefrontal korteks ve

nukleus akkübens arasındaki etkileşim araştırılmaktadır. Prefrontal korteks beyinde dopaminerjik aktivitenin birincil kontrol merkezi gibi durmaktadır. Prefrontal kortekste düzenlenen yüksek bilişsel işlevlerin bozulması, prefrontal korteksten başlayıp hipokampus, ventral striatum ve amigdala gibi stresle ilişkili bölgeleri de etkileyerek davranış bozukluklarına yol açmaktadır (14). Stresle ventral tegmental alandan nukleus akkübense ve medial prefrontal kortekse dopaminerjik etkilerin olduğu uzun zamandır bilinmektedir(15). Şizofren hastalarda yapılan prefrontal korteks çalışmalarında Brodman'ın 9. ve 10. alanlarındaki hücre yoğunluğunda artış saptanmıştır (16,17).

Hayvanlarda deneysel şizofreni oluşturma modellerinden birisi “Yalıtılarak Büyütme Modeli”dir. Çevresel uyaranlardan yalıtılarak büyütülmüş sıçanlarda nukleus akkübense amfetaminle dopamin düzeyinin daha fazla arttığı bulunmuştur (18).

Yaşayan beyinde istenilen bölgelerindeki kimyasal değişiklikleri araştırmak son yirmi yılda <sup>1</sup>H-MRS ile olanaklı hale gelmiştir. Bu teknikle saptanan N-asetil aspartat (NAA) ve kolin (Cho) konsantrasyonları nöronlar ve işlevleri hakkında bilgi vermektedir.

Bu çalışmada şizofreni tanısı alan olgularda bilateral medial prefrontal korteks ve sol nukleus akkübensedeki nöronal etkilenme araştırıldı. Şizofrenik bozukluğun patofizyolojisinde önemli rolü olduğu ileri sürülen bu bölgelerin hastalık seyri ve ilaç alımından bağımsız olarak etkilendiği varsayımımızı test edecek bir çalışma deseni hazırlandı. Bu bölgelerdeki nöronların etkinlikleri proton manyetik rezonans görüntüleme (<sup>1</sup>H-MRS) tekniğinde NAA ve Cho ölçümleri aracılığı ile değerlendirilirken, hastalığa ve hastaya ilişkin özellikler sosyodemografik veri formu ve psikometrik yöntemlerle belirlendi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Tarihçe

Beynin işlemlerini anlamaya yönelik çabalar başka bir organdan başlamıştır. Zihinsel yaşamın kalp ve diyaframdan kaynaklandığına inanan Mısırlılar, milattan önce (M. Ö. ) 3500 yıllarında travma sonrası beyin hasarı olanlarda afazi tanımlamış olmalarına karşın, kalp ve diyafram odaklı görüşlerini de sürdürmüşlerdir. Zihnin işleyişine beyin merkezli ilk bakışın Yunanlılara ait olduğunu söylenebilir. M. Ö. 5. yüzyılda yaşamış olan Alemaeon'a göre duygulanım ve düşünme yetisinden beyin sorumludur. Alemaeon'dan yüzyıl sonra Hipokrat zekadan, hislerden, bilgiden, duygulanımlardan ve zihinsel hastalıklardan beynin sorumlu olduğunu ileri sürmüştür. Ancak yüzyıl sonra Aristoteles geleneksel bakış açısı olan kalp merkezli görüşe geri dönmüştür. M. Ö. 3. yüzyılda yaşamış olan Herofilus dördüncü ventrikül başta olmak üzere beyin ventriküllerinin zekanın kaynağı olduğunu söylemiştir. Galen ise milattan sonra 131-201 yılları arasında kalp merkezli bakışı reddedip, sadece ventriküllerin değil beyin dokusunun da zihnin işleyişinde rolü olabileceğini vurgulamıştır. Yedinci yüzyılda Descartes ventriküllerdeki sıvının beyin dokusu ve ventriküller arası etkileşiminin zekanın işleyişinde rolü olabileceğini öne sürmüştür. 17. yüzyılda Thomas Willis, Albert von Haller anatomofizyolojik lokalizasyonlar üzerinde durmaya başlamıştır. Örneğin von Haller algılama ve motor yanıtın yollarını anlamak için canlı hayvanların sinirlerini uyararak nörofizyolojide deneysel metodu başlatmıştır. 19. yüzyıl başlarında beyaz ve gri cevheri birbirinden ayırarak fonksiyonel nöroanatomiyeye büyük katkı sağlayan Gall hafızayı, uzaysal ilişkileri, Allah, din, aşkı içeren ve beynin şeklini etkilediğine inandığı 27 temel beyin fakültesi tanımlamıştır. 1860'lı yıllarda Paul

Broca, bir hastasının corpus striatumunu da içine alan beyin görüntülerini yayınlamış, daha sonra da sol hemisfer lezyonlu sekiz olgu sunumu ile lateralizasyonun önemli olabileceğini vurgulamıştır. Edward Hitzig ve Gustav Fritsch köpeklerle yaptıkları bir seri deneyle motor işleyişin anterior kortekste lokalize olduğunu söylemişlerdir. Bu arada lokalize merkezler düşüncesine karşıt olarak beyin işleyişinin yolakların birleşmesi ile oluşmuş bir dizi merkezin hiyerarşik organizasyonu ve bunların üst düzeyde birbirleriyle etkileşiminden kaynaklandığını öne süren bütünlükçü bakışlar ortaya çıkmaya başlamıştır (19).

Şizofreninin organik bir hastalık olduğu konusundaki ilk düşünceler Kraepelin'e aittir. Spiroket infeksiyonu sonrası sifilitik delilik diye adlandırılan bir olguda şizofreniye çok benzeyen belirtiler ortaya çıkması Kraepelin'i şizofreninin organik bir rahatsızlık olduğu düşüncesine götürmüş, Alzheimer'i takip ederek yaptığı nöropatolojik çalışmalarla da düşüncesini yargıya dönüştürmüştür (20). Ancak 50 yılı aşkın bir süre ölüm sonrası çalışmalardan herhangi bir ses çıkmamış ve şizofreni nöropatologların mezarlığı haline gelerek unutulmuştur (21). Gelişen yeni teknik metodlarla 1970'li yıllarda şizofreni olgularındaki sapkın davranışlarda beynin rolünü anlamaya yönelik ilgi tekrar artmıştır. Bu bölümde nörogelişimsel süreç içinde şizofreni bozukluğunu anlamaya, hastalık öncesi ve sonrası beyindeki olası değişiklikleri lokalize etmeye yönelik çalışmalar özetlenecektir.

## **2. 2. Şizofreni Bozukluğunda Ölüm Sonrası Çalışmalar**

Daha önce yayınlanmış olan sınırlı sayıdaki ölüm sonrası inceleme ve pnömoensefolografi bulgularını saymazsak makroskopik değişikliklerin gösterilmesine yönelik ölüm sonrası çalışmalar nörogörüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte hız kazanmıştır (21).

### **2. 2. 1. Şizofreni Bozukluğunun Moleküler ve Histolojik Patolojisi**

Stevens ve arkadaşları (22) şizofrenide özellikle 3. ventrikül civarındaki diensefalon bölgesinde yoğunlaşan gliosis saptamış, ancak daha sonra yapılan çalışmalar bu bulguyu desteklememiştir (23). Gliozisin yokluğu şizofreninin prenatal nörogelişimsel bozukluk olduğunu destekleyen bir kanıt olarak görülmektedir.

Alzheimer Hastalığı'nda saptanan bilişsel belirtilerin, uzun dönem şizofreni hastalarında gözlenen belirtilerdeki benzerliğe bakılarak patolojilerinin de ortak olabileceği düşünülmüş, ancak yapılan çalışmaların meta-analizleri şizofreni olgularında Alzheimer Hastalığı'na özgü patolojik bulgularının nadir olduğunu göstermiştir (24).

Nörodejeneratif süreçlerin şizofrenide rolünü açıklamak üzere yapılan çalışmaların sonuçları (21) aşağıdaki tablolarda özetlenmeye çalışılmıştır (Tablo1).

**Tablo1: Şizofreni olgularında histopatolojik bulgular**

|   | <b>Kanıt gücülüğü</b> |
|---|-----------------------|
| Alzheimer Hastalığına benzer nörodejeneratif lezyonların yokluğu                        | +++++                 |
| Gliosis yokluğu   | ++++                  |
| Kortikal ve hipokampal piramidal nöronların daha küçük olması                           | +++                   |
| Kortikal ve hipokampal sinaptik işaretlerde azalma                                      | +++                   |
| Azalmış dentrit yoğunluğu   | ++                    |
| Dorsal talamusta nöron kaybı  | ++                    |
| Beyaz cevher nöron anormallikleri   | +                     |
| Entorinal korteks displazisi  | +                     |
| Hipokampal ve entorinal korteks nöron organizasyon ve oryantasyonunda yöneysel bozukluk | + / -                 |
| Hipokampal ve kortikal nöronlarda kayıp   | 0                     |

0:iyi kanıt yok, +/-eşit destekleyen ve desteklemeyen kanıtlar, +'dan ++++'ya artan destekleyen kanıtlar

Şizofreni rahatsızlığı olanlarda entorinal kortekste anormal organizasyon (25), hipokampal nöronlarda yönelimsel bozukluk (26), subkortikal nöron dağılım değişiklikleri (27) beyin hücre yapılanmasında oluşumsal ve göçe bağlı bozukluklar ileri sürülmektedir. Bunlar şizofreni bozukluğunun zemininde erken nörogelişimsel bozuklukların olabileceği varsayımını güçlendirmektedir (28,29). Ölüm sonrası çalışmalardan elde edilen bulguların çoğu hipokampal oluşuma, dorsolateral prefrontal kortekse ve singulat girusa aittir (30).

### 2. 2. 2. Şizofreni bozukluğunun nörokimyası

Şizofrenide ölüm sonrası çok fazla nörokimyasal parametre (31,32) çalışılmıştır. Ancak saptanan bulguların ölüm sırasındaki değişikliklere mi, antipsikotik tedaviye ya da antipsikotik dışı tedavilere mi bağlı olduğu açık değildir. Aşağıdaki tabloda ölüm sonrası nörokimyasal çalışma sonuçları özetlenmiştir (21).

**Tablo2: Şizofreni olgularında ölüm sonrası bulgular**

| Transmitter                         | Ölüm sonrası bulgular  |
|-------------------------------------|--|
| Dopamin ( DA)                       | Artmış D2 reseptör yoğunluğu<br>Azalmış kortikal D inervasyonu<br>D3 reseptör yapısında değişiklikler<br>D4 benzeri reseptör bağlamasında artma  |
| Glutamat                            | Presinaptik azalma<br>Singulat korteks glutamat yapısında değişiklik<br>Hafif frontal korteks NMDA reseptör değişiklikleri   |
| Serotonin ( 5-HT )                  | Azalmış frontal 5-HT <sub>2A</sub> reseptör oluşumu<br>Artmış frontal 5-HT <sub>1A</sub> reseptörü<br>5-HT'in gelişimsel ve trofik rolü  |
| Gama amino butirik asit<br>( GABA ) | Azalmış frontal GABAerjik terminaller<br>Limbik alanda artmış GABA A reseptör bağlama<br>Frontal korteks glutamik asit dekarboksilazında azalma<br>Singulat GABAerjik hücre yoğunluğunda değişme |

### 2. 3. Şizofreni Bozukluğunda Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemesi Çalışmaları

1970'li yıllarda bilgisayarlı tomografi (BT) yaşayan beyni görüntüleme olanağı vermesi açısından çalışmalara ivme kazandırmıştır. Johnstone ve arkadaşlarının (33) şizofreni hastalarında beyin anormalliklerini BT ile ilk kez göstermelerinden bu yana, en

tutarlı bulgu lateral ventriküllerde genişleme olmuştur (34,35). Kortikal sulkus genişlemeleri ikinci sıklıkta bildirilen bulgudur (34,36). Bazı çalışmalarda ise sağ frontal ve sol oksipital lobda karşı tarafa oranla göreceli genişleme saptanmıştır (37-39).

#### 2. 4. Şizofreni Bozukluğunda Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sulkus değişikliklerine daha duyarlı olması, daha iyi çözünürlüğe sahip olması, yumuşak dokuyu daha iyi göstermesi, doğrudan çok yönlü çekim olanağı vermesi, kemik artefaktının olmaması, gri-beyaz cevher ayırımında BT'ye oranla daha iyi olması ve iyonize radyasyon almama gibi avantajları nedeniyle şizofreni araştırmalarında tercih edilen bir teknik olmuştur. Son yıllarda MRG ile yapılan şizofreni çalışmalarının bulguları aşağıdaki tablolarda sunulmuştur.

**Tablo 3: Şizofrenide hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait MRG ile temporal bölgeye ait değişiklikler**

| Yazarlar               | Örneklem Hasta/kontrol | Hastalardaki bulgular ve yorumları  |
|------------------------|------------------------|---|
| Andreasen ve ark, (40) | 54/47                  | Temporal lob anomalisi yok  |
| Barta ve ark, (41)     | 15/15                  | İşitsel halüsinasyonlarla korele superior temporal girusta azalma   |
| Barr ve ark, (42)      | 32/39/42               | İlk epizod şizofreni ve temporal lob epilepsili hastalarda daha küçük sol hipokampal hacim. Temporal lob epilepsili hastalarda bilateral hipokampal kayıp |
| Turetsky ve ark, (43)  | 71/77                  | Negatif semptomlu alt grupta anormal temporal lob asimetrisi  |
| Wible ve ark, (44)     | 14/15                  | Sadece pozitif semptomlu altgrupta temporal lob hacim azalması  |
| Jacobsen ve ark, (45)  | 21/41                  | Erken başlangıçlı şizofrenide çok büyük temporal lob değişiklikleri saptanmamış   |



**Tablo 4: Şizofreni ve kontrol grubu frontal kortekslerinin MRG ile karşılaştırılması**

| Yazarlar                | Örneklem<br>Hasta/kontrol | Hastalardaki<br>bulgular ve yorumları           |
|-------------------------|---------------------------|---|
| Andreasen ve ark, (46)  | 38/49                     | Daha küçük frontal loblar                       |
| Andreasen ve ark, (40)  | 54/47                     | Normal  |
| Schlaepfer ve ark, (47) | 46/60                     | Seçici gri cevher kaybı                         |
| Nopoulos ve ark, (48)   | 24/24                     | İlk epizod şizofrenlerde daha küçük frontal lob |
| Frazier ve ark, (49)    | 21/33                     | Prefrontal farklılık yok                        |

Beynin diğer bölgeleri ile ilgili çalışmalar tablo 5'te özetlenmiştir.

**Tablo 5:Şizofreni bozukluğunda öteki yapılara ait MRG çalışmaları sonuçları**

|                          | Örneklem<br>Hasta/kontrol | Hastalardaki bulgular   |
|--------------------------|---------------------------|---|
| <b>Bazal Ganglionlar</b> |                           |   |
| Jernigan ve ark, (50)    | 42/24                     | Hastalığın erken başlaması ile ilişkili genişlemiş kaudat çekirdek                                |
| Breier ve ark, (51)      | 44/29                     | Genişlemiş kaudat çekirdek  |
| Chakos ve ark, (52)      | 8/0                       | Klasik antipsikotikten klozapine geçiş sonrası tekrarlanan görüntülemelerde kaudat hacimde azalma |
| <b>Talamus</b>           |                           |   |
| Andreasen ve ark, (53)   | 52/90                     | Normallere göre ortalama talamus daha küçük   |
| <b>Korpus Kallosum</b>   |                           |   |
| DeQuardo ve ark, (54)    | 14/14                     | Orta hat yapı düzensizlikleri   |
| <b>Serebellum</b>        |                           |   |
| Rossi ve ark, (55)       | 23/16                     | Gruplar arasında fark yok   |
| Aylward ve ark, (56)     | 36/51                     | Anormal serebellum  |

Şizofreni bozukluğunun klinik görünümü ile yapısal patolojiyi ilişkilendirme çabasında BT ile saptanan yapısal anormalliklerin nörodejeneratif süreçlerden kaynaklandığı düşünülmüştür. Ancak daha sonra MRG ile gizli kalmış nörogelişimsel

bulguların saptanması, ventriküler genişlemenin şizofreni başlamadan önce bulunup hastalığın ilk birkaç yılında ilerleme göstermemesi, şizofrenide nörogelişimsel bir patolojinin de olduğu düşündürmeye başlamıştır.

## **2. 5. Şizofreni Bozukluğunda Pozitron Emisyon Tomografi Görüntülemeleri (PET) Bulguları**

PET şizofrenide beyin kan akımını, metabolik glukoz oranını ve nöroreseptör işlevini ölçmekte kullanılmaktadır (57). Yaklaşık 40 saniyede beyinde biriken radyoaktivite kan akımının görüntülenmesine izin vermektedir. Çoğu PET çalışmasında 18-fluorodeoksiglukoz radionüklid gibi kullanılmaktadır. Beyin kan akımı için oksijenize kana ve nöroreseptör için karbonize monoamin ligantlarına bakılmaktadır.

Bölgesel metabolize edilmiş glukoz oranı sinaptik nöronal aktivite ile ilişkilendirilmiştir (58). PET'le yapılan öncül çalışmaların birinde dinlenme anında kontrol grubuna oranla şizofren hastaların frontal loblarında azalmış 2-deoksiglukoz alımı (hipofrontalite) saptanmıştır (59). Ancak daha sonraki çalışmaların yarısında bu bulguyu destekleyen sonuçlara ulaşılmıştır (60). PET ile yapılan lateralizasyon araştırmalarında şizofrenlerde kontrollere göre sol temporal alanlarda artmış metabolizma veya kan akımı bulunmuştur (61,62).

İzleyen dönemde görüntüleme sırasında hastalara bir işlem yaptırılmasıyla fronto-talamik-serebellum döngüsü gibi nöral sinir ağlarının daha iyi görüntülenebileceği düşünülmüştür (63). Kortikal aktivasyon daha çok işitsel, görsel algıları ve motor duyuları hedef almıştır. Cohen ve arkadaşları (64) süreklilik performans testinin (SPT) işitsel kısmını şizofrenlerde ve affektif bozukluğu olan hastalarda kullanmış ve kontrol grubuna göre her iki hastalığı olanlarda orta prefrontal bölgelerde azalmış metabolize glukoz oranı bulmuştur. Buschbaum ve arkadaşları (65) ise şizofrenlerde SPT boyunca azalmış temporo-parietal bölge metabolize glukoz oranı saptamıştır. Andreasen ve arkadaşları (66) hastalara daha önce okunmuş karışık bir hikayeyi hatırlama esnasında PET çalışmış ve prefrontal-talamik-serebellar döngüde bozukluk göstermişlerdir. Bir başka şizofreni PET çalışmasında halüsinasyon sırasında subkortikal bölgeler, limbik ve paralimbik bölgelerde beyin kan akımı aktivasyonu saptanmıştır (67).

PET aynı zamanda reseptör afinitelerini ölçmek, ilaçların etkilediği reseptörleri saptamak ve fonksiyonel olarak ilaç kullanırken ya da ilaç almazken oluşan farklılıkları bulmak için de uygulanmaktadır. Ancak sinyalin kesin lokalizasyonunu tam olarak saptamak için başka yöntemlerle birlikte kullanılması gerekmektedir. Bu amaçla PET, 3 boyutlu görüntü almaya olanak tanıyan MRG ile birlikte kullanılmaya başlanmıştır.

## 2. 6. Şizofreni Bozukluğunda Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) Çalışmaları

Bir radyoizleyicisinden vücuda gönderilen tek fotonların emisyonuna uğradığı bir tomografik tekniktir. Çözünürlüğü PET'e oranla daha azdır. Ingvar ve Franzen (68) şizofrenide ilk kez SPECT kullanarak frontal lob hipoperfüzyonunu tespit etmişlerdir. Aşağıdaki tabloda bazı SPECT çalışmalarından örnekler sunulmuştur.

**Tablo 6: Şizofreni olgularda SPECT çalışma bulguları**

| Yazarlar             | Çalışma grupları   | Temel bulgular   |
|----------------------|--|--|
| Bajc ve ark, (69)    | 28 tedavi alan, 11 sağlıklı kontrol; dinlenirken                                     | Kronik ve negatif belirtili hastaların birkaç beyin bölgesinde hipoperfüzyon |
| Musalek ve ark, (70) | 28 psikotik hasta  | Bazal bölgelerde hiperaktivite   |
| Ebmeier ve ark, (71) | 20 ilaçsız ve 20 kontrol   | Dinlenirken frontal hiperaktivite  |
| McGuire ve ark, (72) | 12 erkek hasta; halüsinasyonlar süresince ve remisyon sonrası                        | Broca'nın alanında halüsinasyon süresince hiperperfüzyon                     |
| Busatto ve ark, (73) | 10 ilaçsız hasta ve 10 sağlıklı kontrol; dinlenirken ve sözel bellek testi süresince | Gruplar arasında perfüzyon açısından fark yok                                |
| Vital ve ark, (74)   | 9 hiç ilaç kullanmamış, 8 ilaçsız ve 12 sağlıklı kontrol                             | Hipofrontalite gözlenmiş   |
| Klemm ve ark, (75)   | 17 şizofrenik ve 12 depresif hasta   | Pozitif semptomlarla korele temporal lob hipoperfüzyonu                      |
| Erkwoh ve ark, (76)  | 24 hiç ilaç kullanmamış şizofreni hastası  | Sadece negatif belirtiler hipoperfüzyonla ilişkili                           |

## 2. 7. Şizofreni Bozukluğunda Manyetik Rezonans Spektroskopik Görüntüleme (MRS) Çalışma Sonuçları

1945 yılında Purcell ve Bloch (19) tarafından keşfedilen, son yıllarda hızla gelişen, doku metabolizmasının belirlenmesine olanak tanıyan, MRG ve fonksiyonel MRG ile birlikte kullanılabilen ve değerlendirilebilen bir yöntemdir. Şizofreni patofizyolojisini anlamada yeni ufuklar açmıştır.

İn vivo MRS Ackerman ve arkadaşları (77) öncülüğüyle geliştirilmiş canlı ve yaşantılayan beynin biyokimyası hakkında bilgiler edinebildiğimiz bir tekniktir. Beynin invazif olmayan kimyasal biyopsisi olarak da tanımlanabilir. MRS'de görüntü yerine beyin metabolitlerine ait rezonans pikleri elde edilir. Her metabolitin incelenen spektrumda karakteristik yere sahiptir. Piklere ait rezonans frekans pozisyonu metabolitlerdeki protonların durumuna bağlıdır (78).

### 2. 7. 1. Fosfor MRS (<sup>31</sup>P MRS)

İn vivo <sup>31</sup>P MRS şizofreni patofizyolojisinin nörogelişimsel özelliklerini araştırmak için yaygın olarak kullanılmıştır. Bu nörogelişimsel olaylar sinaps gelişiminde dendritik çıkıntılarının çoğalması gibi membran oluşumunu ve sinaptik dalların budanması gibi membranların yıkımını kapsamaktadır. <sup>31</sup>P MRS ile membran sentez ve yıkımını gösteren metabolitlerinin yanında bu süreçler boyunca oluşan enerji değişimini gösteren yüksek enerjili fosfat düzeyleri ölçülebilmektedir. <sup>31</sup>P MRS spektrumunda fosfomonoesterler (FME), fosfodiesterler (FDE); yüksek enerjili metabolit inorganik ortofosfat (İF), fosfokreatin (FKr) ve nükleozit fosfatlar (NF) ölçülebilmektedir. (79).

Serbest dolaşan FME büyük oranda fosfokolin ve fosfo etanolaminlerden, çok az miktarda inozitol 1 fosfat, alfa gliserol fosfat, L-fosfoserinden oluşmaktadır (80). Serbest dolaşan FDE ise gliserofosfokolin, gliserofosfetanolinlerden oluşmaktadır. Bunlar myelin, hücre membranı dış yüzeyi, büyük organel membranlarının parçalarını oluşturmaktadırlar (81,82). FME baskın olarak fosfolipid yapımında kullanılır. Bu

nedenle FME'lerin konsantrasyon ölçümü aktif membran sentezinin ölçümüdür. Suda çözünen FDE ise fosfolipid yıkımının ana ürünleridir (83).

Şizofrenide perifer hücrelerdeki membran fosfolipid değişiklikleri olduğuna dair varsayımlar (84) <sup>31</sup>P MRS kullanarak yapılan beyin membran fosfolipid değişiklikleri ile ilgili çalışmalara zemin hazırlamıştır. Şizofrenide bu hipotez membran yapımında azalma (FME), membran yıkım ürünlerine artma (FDE) ve adenin dinükleotid trifosfat (ATP), FK<sub>r</sub> gibi yüksek enerjili bileşiklerin kullanımında anormallik üzerine kuruludur. Aşağıdaki tabloda <sup>31</sup>P MRS ile yapılan çalışmalardan örnekler sunulacaktır.

**Tablo7: Şizofren ve sağlıklı kontrollerde <sup>31</sup>P MRS ile bulguların karşılaştırılması**

| Yazarlar                 | Çalışılan populasyon  | Beyin bölgesi                     | Bulgular   |
|--------------------------|---|-----------------------------------|--|
| Pettegrew ve ark, (85)   | 11 hiç ilaç kullanmamış ilk atak şizofreni 10 sağlıklı                | Dorsal prefrontal korteks         | Azalmış FME ve İF, artmış FDE ve ATP                       |
| O'Callaghan ve ark, (86) | 18 ilaç alan şizofreni, 10 sağlıklı                                   | Sol temporal lob                  | Ortalama pH hastalarda daha yüksek başka anlamlı bulgu yok |
| Fujimoto ve ark, (87)    | 16 kronik şizofreni 20 sağlıklı                                       | Sol frontal lob Bazal ganglionlar | Azalmış FK <sub>r</sub> ve FDE, artmış FME                 |
|                          |   | Sol temporal lob                  | Artmış FDE   |
| Deicken ve ark, (88)     | 20 kronik şizofreni, 16 sağlıklı                                      | Frontal loblar                    | Artmış FDE, azalmış PK <sub>r</sub>                        |
| Fukuzako ve ark, (89)    | 16 ilaçlı kronik şizofreni, 16 sağlıklı                               | Medial temporal loblar            | İki taraflı artmış FDE, sol tarafta azalmış ATP            |
| Kato ve ark, (90)        | 27 ilaçlı kronik şizofreni, 26 sağlıklı                               | Frontal loblar                    | İki taraflı azalmış FME, artmış ATP ve sol FC <sub>r</sub> |
| Stanley ve ark, (91)     | 11 hiç ilaç almamış, 8 yeni ilaç başlanmış, 10 kronik ilaçlı şizofren | Frontal loblar                    | Azalmış FME, artmış FDE ve Mg <sup>2+</sup>                |
| Voltz ve ark, (92)       | 13 ilaçlı kronik şizofreni, 14 sağlıklı                               | Dorsal pre frontal korteks        | Azalmış FDE  |

Bir vakada sağlıklı dönemde ve iki yıl sonra ilk atağını yaşadığında  $^{31}\text{P}$  MRS ölçümleri yapılmış, sağlıklı görüldüğü dönemdeki bulguları şizofrenlerde görülen bulgulara benzer bulunmuştur. Buradan yola çıkarak bu bulguların (azalmış FME, artmış FDE) bir hastalık mizaç (trait) belirteci olup olamayacağı sorusu sorulmuştur (93).

## 2. 7. 2. Proton MRS ( $^1\text{H}$ MRS)

Enerji metabolizması, nörotransmitter düzeyi ve nöronal bütünlük hakkında bilgi sağlar. Beyindeki  $^1\text{H}$  çekirdek konsantrasyonu  $^{31}\text{P}$  çekirdeğinden daha fazla olduğundan  $^1\text{H}$  MRS ile daha küçük beyin hacmi (yaklaşık 1 santimetreküp) araştırılabilir.

### 2. 7. 2. 1. $^1\text{H}$ MRS'de Temel İlkeler

Temel fizik kural klasik (konvansiyonel) MRG ile aynıdır. Manyetik alan gücü bilinen bir ortamda farklı çekirdekler rezonans frekansları ile tanınabilirler. Gönderilen radyo frekansı (RF) iletisi protonlar ile aynı frekansta ise protonlar radyo dalgalarından enerji alıp ortama geri verirler. Larmor denkleminde göre hidrojen için rezonans frekansı 1,5 Tesla'da 63. 89 megahertz (MHz)'tir. Protonların rezonans frekansı eksternal manyetik alan gücünün yanı sıra kimyasal molekül yapılarına da bağlıdır. Bu nedenle su ve yağ bileşiminde hidrojen farklı rezonansa sahiptir. Kimyasal değişim MRG'de artefakt nedeni iken MRS'de veri kaynağıdır. Son yıllarda donanım ve yazılım alanında gelişmeler nedeniyle MRS biyokimyasal olayları inceleme olanağı tanıyan bir analiz tekniği haline gelmiştir. Toplanan veriler Fourier transformasyon ile değişik Larmor frekanslarına sahip pikler olarak bir spektrumda gösterilir. Spektrumda oluşan pikler, metabolitlerdeki protonların rezonans frekans farklarını göstermektedir (94).

İn vivo MRS klinik kullanımı olan bir tekniktir. MRS'de tek sayıda proton ve nötron içeren çekirdekler manyetik momente sahip oldukları için kullanılabilirler. En çok hidrojen çekirdekleri ( $^1\text{H}$ ) kullanılır. Bunun nedeni diğer manyetik momente sahip çekirdeklere göre yüksek duyarlılıkları ve organik yapılarda bol miktarda bulunmalarındır.



### **2. 7. 2. 2. Proton MRS Yöntemleri ve Sekanslar**

Single voksel (ilgilenilen tek hacim), 3D-proton, multi voksel (farklı ilgilenilen hacimler), 2D-chemical shift imaging ( 2D-kimyasal değişim görüntülemesi, 2D-KDG) gibi değişik yöntemler vardır. 2D-KDG yöntemi ile geniş doku hacmi değerlendirilebilir. Rutin uygulamalarda 2D-KDG'de sinyal gürültü oranı (SGO) düşük olduğundan single voksel proton MRS uygulanır. MRS'de daha çok point resolved surface coil spectroscopy (PRESS), stimulated echo acquisition method (STEAM) kullanılır. STEAM sekans harekete duyarlıdır. Ancak echo time (TE) süresi kısa olduğundan spektrumda daha çok metabolit gösterir. PRESS sekans harekete daha az duyarlı ve SGO daha büyüktür, uzun T2 sekanslarında daha iyi sonuçlar verir (95).

### **2. 7. 2. 3. Manyetik Alan Homojenizasyonu ve Su Baskılaması**

Protonların salınım frekansları magnetin gücü ile orantılı olduğundan 1. 5 Tesla ve üzerindeki MR sistemleri kullanılır. Spektrum kalitesi doğrudan manyetik alan homojenitesine bağlı olduğundan MRS'de shimming (ortamı homojenleştirme) oldukça önemlidir (96).

MRS'de metabolitleri göstermek için su ve yağdan gelen sinyaller ortamdaki uzaklaştırılmalıdır. Bunu için su baskılamada chemical shift selective (CHESS) yöntemi kullanılır. Voksel içerisinde su yetersiz ya da aşırı baskılandığında spektrum bozulabilmektedir. Yağın spektruma etkisini azaltmak için TE değeri uzun tutulabilir (97).

### **2. 7. 2. 4. <sup>1</sup>H MRS'de Metabolitler**

N-Asetil Aspartat (NAA) normal spektrumda en geniş pike sahiptir. NAA 2. 02 ppm'de rezonansa erişir. Görece inaktif bir aminoasittir. NAA nöronal belirleyici olup, inceleme alanındaki canlı nöron miktarı ile ilgili veri sağlar. Konsantrasyonu olgunlaşma ile artar. Nöronal mitokondride üretilir. Yaş, cinsiyet ile ve beynin farklı lokalizasyonlarında değişiklik gösterir (98).

**Glutamat ve Glutamin (Glx)** nörotransmitter olup benzer kimyasal yapılara sahiptirler. MRS'de Glx küçük kompleks pikler şeklinde 2.1-2.5 ppm aralığında izlenir. Kısa TE (TE: 30 milisaniye) MRS ile saptanabilir.

**Kreatin (Cr)** böbrek ve karaciğerde sentezlenir; nöronlarda, kas dokusunda ve kanda bulunur. Kreatin ve fosfokreatinden oluşan total kreatin enerji metabolizmasında belirleyicidir. Gri maddede beyaz cevherden daha fazla bulunur. MRS'de kreatin piki genellikle stabil kaldığından referans değer olarak alınır. Kreatin piki 3.02 ppm'de rezonansa erişir ve 3.94 ppm'de ikinci bir rezonans yapar.

**Kolin (Cho)** oldukça önemli klinik veriler sağlar. Total kolin fosforilkolin ve gliserofosforilkolin toplamından oluşan komplekstir (99). Beyin metabolizması için gerekli kolin diyetten alınır. MRS'de 3.2 ppm'de rezonansa erişir. Kolin piki myelinizasyon, hücre yoğunluğu ve proliferasyonu hakkında bilgi verir. Serbest kolin kolin pikine çok fazla etki yapmaz. Kolin pikinin çok azı asetilkolinden elde edilir (100).

Basit şeker benzeri bir molekül olan miyoinozitol, 3.56 ppm'de rezonansa erişir. Glial hücre belirteçidir. Fonksiyonu iyi bilinmeyen alanin MRS'de 1.5 ppm'de pik yapar. Ayrıca normal beyin MRS'de izlenmeyen ancak çekime beyin omurilik sıvısı (BOS) girmişse saptanan ve beyinde anaerobik metabolizmayı, hipoksiyi gösteren laktat gibi metabolitler de bakılabilmektedir.

### 2. 7. 3. Diğer MRS kullanım alanları

<sup>7</sup>Li MRS ile ilk defa Renshaw ve Wicklud (101) kan beyin lityum düzeylerini gösterdiler.

Birçok psikiyatri ilaçlarının fluorine-19 (<sup>19</sup>F) içerdiği ve MRS duyarlılığının %83 olduğu saptandı. Fluorinli ilaçların başında serotonin geri alım inhibitörleri gelmektedir. Serum terapötik düzeyleri 1-20 mikro mol/litredir. Lipofilik özelliklerine bağlı olarak beyinde serumdakinden daha fazla birikir ve MRS ile saptanır hale gelirler (102). <sup>19</sup>F MRS hedef organda beyin konsantrasyonu ile ilişkili fluvoksamin, fluoksetin,



paroksetinin farmakokinetiği ile klinik yanıt ilişkisini anlamada etkin kullanılabilecektir (103, 104).

<sup>13</sup>C atomu ise GABA sentezinin ve glutamat metabolitlerinin tespitinde kullanılmıştır (105).

## **2. 8. Şizofreni Bozukluğunda Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)**

Fonksiyonel MRG noninvazif olarak beyin kan akımını ölçen yeni bir tekniktir. Beyin tarafından tüketilmeyen oksijen miktarını ölçerek beyindeki kanlanma miktarını ölçmeye dayanan bir tekniktir. Yani fMRG ile BOLD olarak bilinen beyin oksijen seviyesi ölçümü yapılmaktadır. Yüksek çözünürlüklü görüntüler sağlamaktadır.

Sekiz şizofreni tanısı konmuş hasta ve dokuz kişilik sağlıklı kontrol grubunda resimle uyarma ile yapılan bir fMRG çalışmasında primer görsel korteks yanıtında şizofren olgularının oksipital loblarında sağlıklı bireylere oranla resim uyarısına verdiği yanıtın arttığı saptanmıştır (106). Başka bir çalışmada 10 şizofren ve 10 sağlıklı kişinin duysal ve motor aktivasyonları değerlendirilmiş, şizofren olgularda global aktivasyonda azalma saptanmıştır (107). Ancak motor korteksin değerlendirildiği dokuz şizofreni olgusu ve dokuz sağlıklı kişide herhangi bir motor disfonksiyon bulunamamıştır (108). Bilişsel sözel testin verildiği tedavi altındaki 12 hastada 11 kişilik kontrol grubuna oranla sol frontal korteks kan akımında azalma, sol temporal bölge kan akımında artma kaydedilmiştir (109). Bu son bulgu daha önceki şizofreni olgularında hipofrontaliteye vurgu yapan PET ve SPECT çalışmaları ile de uyumludur.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışmada şizofreni olgularında medial prefrontal korteks ve sol nukleus akkümbeşte gözlenen değişikliklerin tedavide kullanılmış olan ilaçlardan ya da hastalığın süresinden bağımsız olduğu varsayımını test etmek amaçlanmıştır.

#### **3. 1. Örneklem Oluşturulması**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan ve Araştırma Fonu tarafından desteklenen çalışma, 11 şizofreni tanılı hasta ile yaş, eğitim ve sosyodemografik özellikleri uyuşan 11 kişilik sağlıklı kontrol grubunda gerçekleştirildi. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniği Şizofreni alt birimine 1 Ocak 2003-30 Haziran 2003 tarihleri arasında başvuran hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi. Çalışma kriterlerini karşılayan ve MR spektroskopisi çekilmesini kabul eden hasta ve kontrollerle örneklem oluşturuldu. Hastaların ve kontrol grubundaki bireylerin hepsi aktif olarak sağ ellerini kullanıyordu. Şizofreni tanılı olguların tümü antipsikotik tedavisi görmekte idi. Bir hastaya agorafobisinden dolayı çekimden yaklaşık 20 dakika önce 1 miligram lorezapam verildi.

#### **3. 1. 1. Olguları Çalışmaya Alma Koşulları**

Çalışmayı yapan hekim dışında bir psikiyatr tarafından yapılan yarı yapılandırılmış bir görüşmede Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

(DSM IV;110) tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı konan hastalar arasından seçildi. Hastalar çalışma konusunda bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamları alındı.

### 3. 1. 2. Örneklem Oluşturulurken Dışlama Şartları

Hastalık öncesi mental retardasyonu öyküsü olanlar, son 6 aydır sigara dışında alkol veya madde kötüye kullanımı/bağımlılığı öyküsü olanlar, daha önce bilincini kaybedecek şekilde kafa travması yaşayanlar, nörolojik bir hastalığı olanlar, herhangi bir tıbbi hastalığı olanlar, komorbid psikiyatrik hastalık tanısı almış olanlar ve vücudunda herhangi bir metal parçası olanlar veya kalp pili taşıyanlar çalışmaya alınmadı.

### 3. 1. 3. Hastaların Semptomlarının Değerlendirilmesi

Hastaların psikopatolojik semptomları MRS çekildiği gün şizofreni için pozitif semptomları değerlendirme skalası (PSDS), negatif semptomları değerlendirme skalası (NSDS) ve kısa psikiyatrik ölçüm skalası (KPÖS) ile değerlendirildi. Değerlendirme MRS sonuçları hakkında bilgi sahibi olmayan bir psikiyatri doktoru tarafından yapıldı.

**KPÖS**, psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetini ölçmek için kullanılır (111). Orijinalinde 16 madde varken daha sonra 18'e çıkarılmıştır. Her madde 0-6 arasında puanlandırılır.

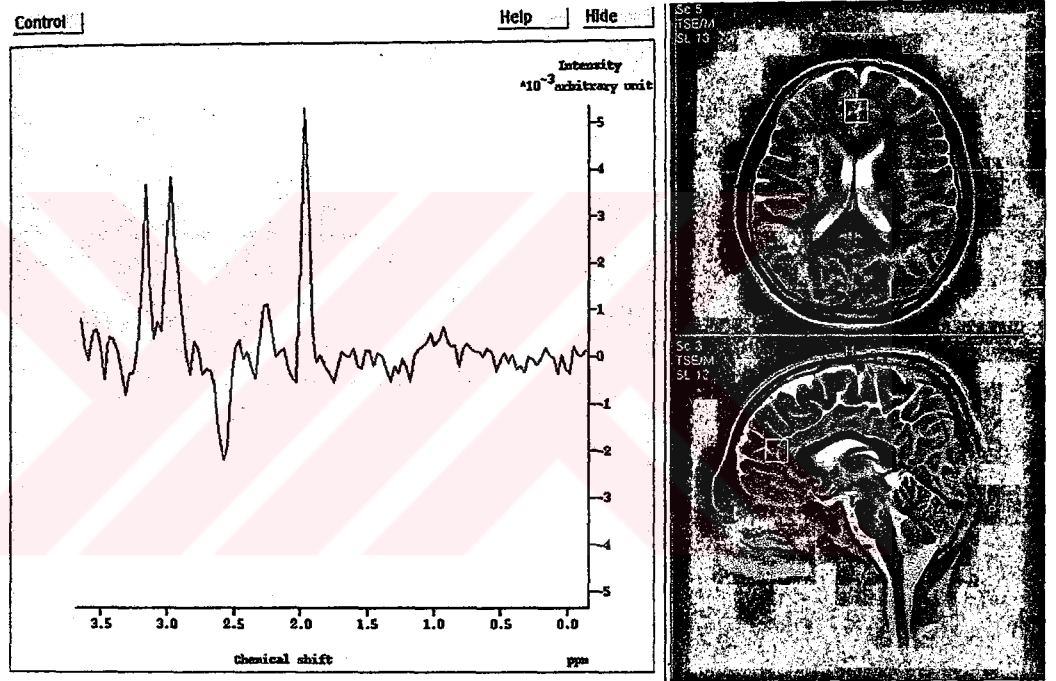
**PSDS**, şizofreni pozitif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla Andreasen tarafından geliştirilmiştir (112). Toplam dört alt ölçek ve 34 madde içermektedir. Türkçe formunun geçerliliği Erkoç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (113).

**NSDS**, şizofreni negatif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla Andreasen tarafından geliştirilmiştir (112). Toplam 5 alt ölçek ve 25 madde içermektedir. Türkçe formunun geçerliliği Erkoç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (114).

### 3. 2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Görüntülenmesi

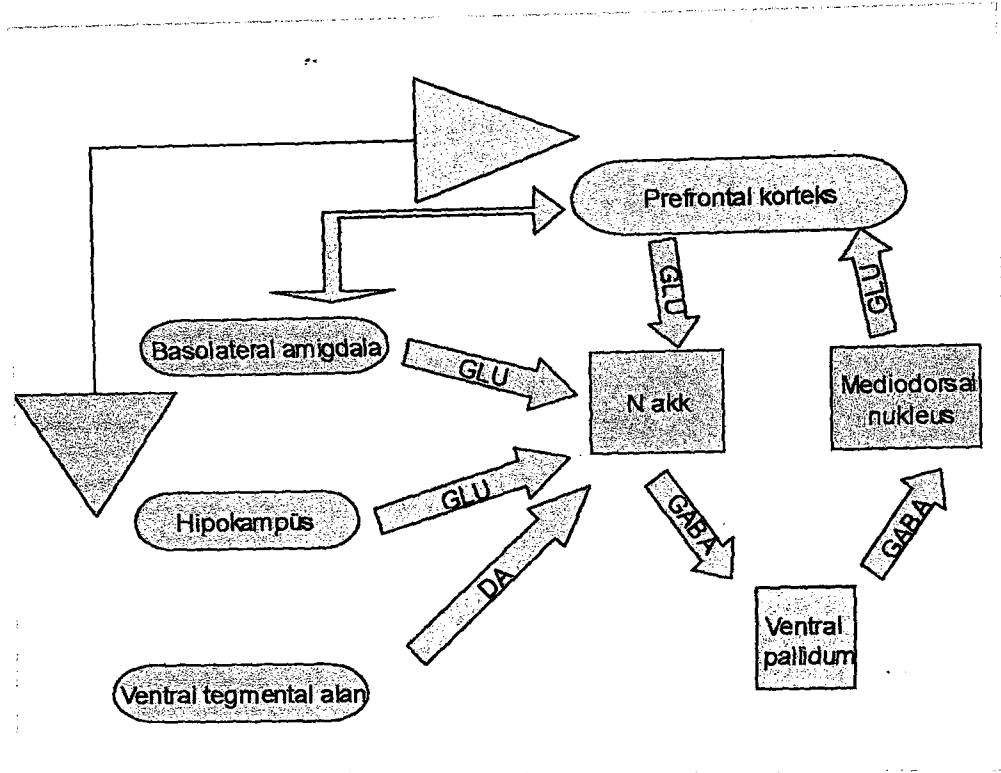
#### 3. 2. 1. Lokalizasyon

Birçok ölüm sonrası çalışmada prefrontal korteksle şizofreni arasında nedensel bir bağ kurmaya çalışılmıştır. Şizofreni hastalarında dopaminin birincil kontrol merkezi olarak düşünülen medial prefrontal korteksi (32. Brodman alanı) çalışacağımız alanlardan biri olarak belirledik



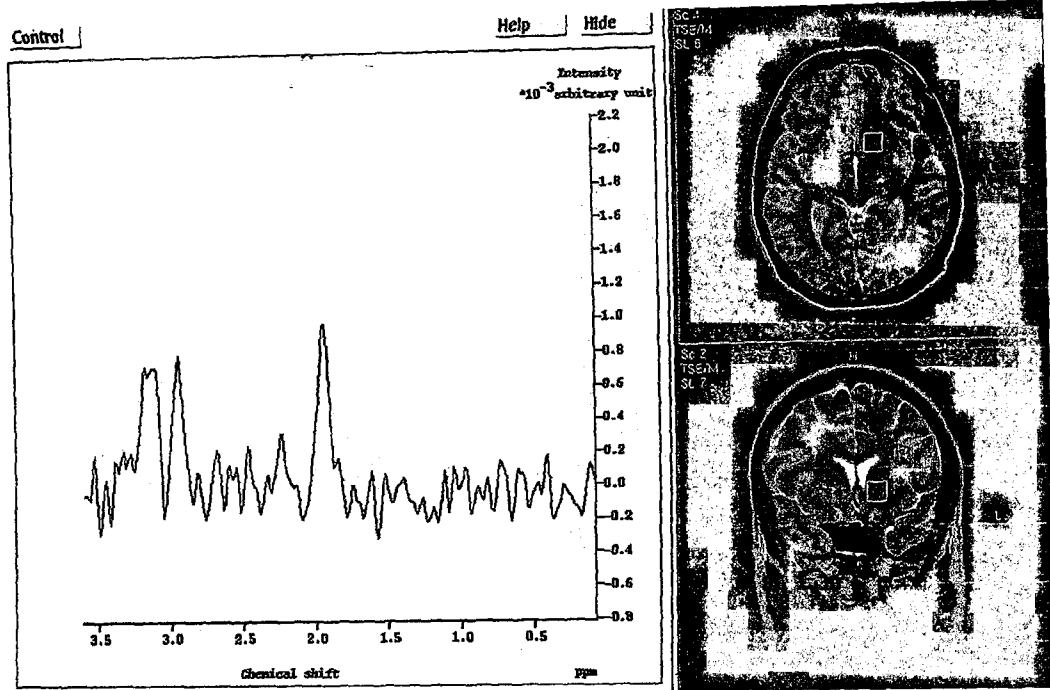
Şekil 1: Bir hastanın bilateral 32. Brodman alanı spektral görüntüsü

Dopaminerjik bir kavşak olan nukleus akkübensin şizofrenide önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (21) (şekil 2).



**Şekil 2:** Nucleus accumbens (Nakk) prefrontal korteksten, bazolateral amigdaladan, hipokampüsten çok fazla eksitator ve ventral tegmental alandan çok fazla dopaminerjik girdiler almaktadır. Nakk ventral palliduma ve talamusun mediodorsal nukleusuna girdiler gönderir. Mediodorsal nukleus tekrar prefrontal kortekse eksitator girdi gönderir. Nakk bu döngüde önemli rol oynamaktadır. Dopaminerjik aktivitenin bu döngü akışını bozduğu, bilginin hipokampus ve amigdala tarafından düzenlenmesine ve talamus tarafından duysal kapılanmasına engel olduğu öne sürülmektedir (21).

**Kısaltmalar:** DA: Dopamin, GLU: Glutamat, GABA: Gama amino bütirik asit,  
Nakk: Nucleus accumbens



**Şekil 3: Bir hastanın Nukleus akkumbens spektral görüntüsü**

### 3. 2. 2. MRS Prosedürü

Her iki grubun da MRS çekimleri günün aynı saatinde yapıldı. Bir hastaya MRS öncesi yoğun düzeyde anksiyesini azaltmak için 1miligram lorezapam verildi. Çekimde Philips 1.5 Tesla Gyroscan, Intera, Best kullanıldı. Manyetik alan homojenitesinin düzenlenmesi amacıyla otomatik shimming ve su baskılaması yapıldı. Su baskılaması manuel CHESS (chemical-shift selective saturation pulse) ile yapıldıktan sonra MRS uygulamasına geçildi. Referans görüntüler aksiyel, koronal ve sagittal olarak üç planda alındı. Olgulara PRESS sekansı kullanılarak single voksel MRS uzun eko teknik (spektral band genişliği 1000 Herzt, matriks 128x256, TR: 2000 milisaniye, TE: 136 milisaniye ) olarak uygulandı.

MRS uzun eko teknikten (136 milisaniye) NAA: 2.02 ppm, kreatin: 3.02 ppm ve kolin 3.2 ppm ölçüldü. Her bir voksel 13x13x13 milimetre küp hacimde incelendi. Her metabolit için pik alanları belirlendi. Standardizasyonun sağlanması ve farklı olgularda karşılaştırılabilme için genellikle sabit kaldığı düşünülen ve referans değer olarak kabul edilen kreatin kullanıldı. Metabolitlerin kreatine oranları hesaplandı.

### 3. 3. İlaç Değerlendirilmesi

Hastaların hepsi tipik, atipik veya depo antipsikotik tedavisi altındaydılar. İlaç dozları diğer çalışmalarda da uygulanan klorpromazine denk dozlar olarak hesaplandı (115).

### 3. 4. İstatistiksel Analiz

Gruplarda değişkenlerin dağılımını nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi ile incelendi. Gruplarda cinsiyet, eğitim değişkenleri normal dağılım gösterdiklerinden hasta-kontrol, erkek-kadın karşılaştırmalarında bağımsız değişkenler için Ki Kare Testi uygulandı. Korelasyon için Spearman's Korelasyon Analizi uygulandı. Sonuçlar korelasyon katsayısı ve ortalama  $\pm$  SD olarak verildi.  $p < 0.05$  olan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza kabul edilen hasta ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

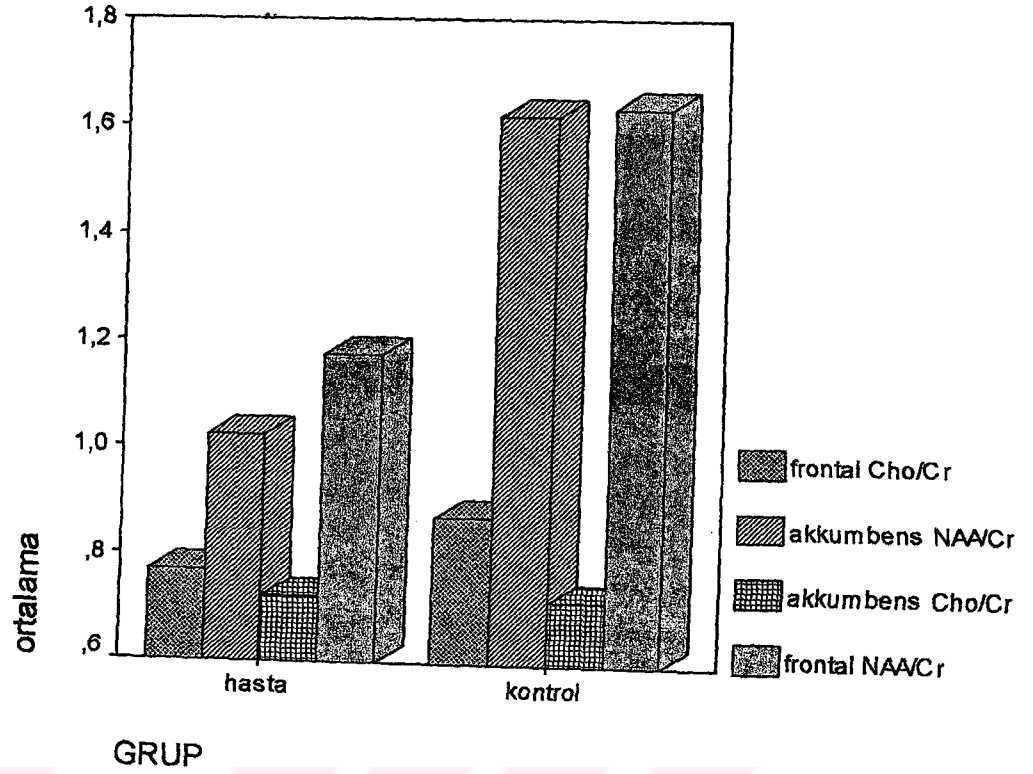
**Tablo 8: Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri**

|          |            | GRUPLAR |           |
|----------|------------|---------|-----------|
|          |            | Hasta n | Kontrol n |
| EĞİTİM   | ilköğretim | 6       | 5         |
|          | lise       | 3       | 3         |
|          | yüksekokul | 2       | 3         |
| CINSİYET | erkek      | 8       | 8         |
|          | kadın      | 3       | 3         |
| MEDENİ   | bekar      | 8       | 6         |
|          | evli       | 3       | 5         |
| Toplam   |            | 11      | 11        |

Hasta ve kontrol grubu yaş aralığı 23-45 idi. Hasta grubunda yaş ortalaması  $32,64 \pm 6,74$  iken kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $32,18 \pm 7,36$  idi.

Hasta ve kontrol gruplarının bilateral Brodman'ın 32. alanları ve sol nukleus akkübens MRS metabolit eğimleri şekil 4'te gösterilmiştir.





**Şekil 4: Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının MRS ortalama değerlerinin eğimleri**

Her iki lokalizasyonda da hastalarda NAA/Cr oranı düşük bulundu. Bu düşüklük medial prefrontal ( $p=0,001$ ) ve nukleus akkumbens için NAA/Cr oranları ( $p=0,000$ ) için istatistiksel olarak anlamlıydı.

**Tablo 9: Hasta ve sağlıklı kontrol grubu MRS bulgularının karşılaştırılması**

|                                | HASTA<br>Ortalama $\pm$ standart<br>sapma | KONTROL<br>Ortalama $\pm$ standart<br>sapma | P      |
|--------------------------------|---|---|--------|
| Frontal<br>naa/cr              | 1,17 $\pm$ 0,18                           | 1,63 $\pm$ 0,25                             | 0,001* |
| Frontal<br>cho/cr              | 0,76 $\pm$ 0,27                           | 0,87 $\pm$ 0,31                             | 0,554  |
| Nukleus<br>akkumbens<br>naa/cr | 1,02 $\pm$ 0,23                           | 1,61 $\pm$ 0,24                             | 0,000* |
| Nukleus<br>akkumbens<br>cho/cr | 0,72 $\pm$ 0,21                           | 0,71 $\pm$ 0,35                             | 0,718  |

**Tablo 10: Hasta ve sağlıklı kontrol grubu MRS bulgularının minimum, maksimum ve ortanca değerlerinin karşılaştırılması**

|                                | HASTA       |         | KONTROL     |         |
|--------------------------------|-------------|---------|-------------|---------|
|                                | (min-maks)  | ortanca | (min-maks)  | ortanca |
| Frontal<br>naa/cr              | (0,77-1,40) | 1,24    | (1,18-1,97) | 1,68    |
| Frontal<br>cho/cr              | (0,38-1,12) | 0,72    | (0,15-1,42) | 0,91    |
| Nukleus<br>akkumbens<br>naa/cr | (0,48-1,36) | 1,12    | (1,21-1,97) | 1,68    |
| Nukleus<br>akkumbens<br>cho/cr | (0,42-1,12) | 0,69    | (0,09-1,13) | 0,78    |

Daha sonra hastalarda her iki lokalizasyon MRS parametreleri ile psikometrik ölçümler arasında Spearman's rho testi ile korelasyon bakıldı (Tablo 11). Hastalarda her iki lokalizasyonda MRS bulguları ve psikometrik ölçümlerden PSDÖ, KPDÖ puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Tablo 11: Hasta grubundaki frontal korteks ve nukleus akkübens metabolitleri ile psikometrik ölçümler arasındaki ilişki**

|                             | KPÖS   |        | NSDS   |        | PSDS   |       |
|-----------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
|                             | r      | p      | r      | p      | r      | p     |
| Frontal naa/cr              | -0,048 | -0,889 | 0,087  | 0,799  | -0,333 | 0,316 |
| Frontal cho/cr              | 0,009  | 0,979  | 0,142  | 0,678  | 0,141  | 0,679 |
| Nukleus<br>akkumbens naa/cr | 0,014  | 0,968  | 0,274  | 0,415  | 0,328  | 0,325 |
| Nukleus akkumbens<br>cho/cr | -0,219 | 0,518  | -0,662 | 0,026* | 0,187  | 0,582 |

\*Spearman's rho testine göre 0,05 düzeyinde korelasyon anlamlıdır

Tablodan da anlaşıldığı üzere hastaların nukleus akkübens Cho/Cr oranı ile NSDS skorları arasında negatif korelasyon saptandı.

Hastalarda cinsiyet, medeni durum ve eğitimlerine göre KPÖS, NSDS, PSDS skorları, klorpromazine denk ilaç dozları, hastalık süresi ve MRS sonuçları açısından Ki kare testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Hastalık süresine göre, klorpromazine denk ilaç dozları, psikometrik ölçümlerden KPÖS, NSDS, PSDS skorları ve MRS sonuçları arasında Spearman's rho testi ile istatistiksel olarak bir anlamlı korelasyon saptanmadı. (Tablo 12)

**Tablo 12: Hastaların MRS bulguları ve hastalık süresi, ilaç dozu arasında korelasyon aranması**

|                            | İlaç dozu |       | Hastalık süresi |       |
|----------------------------|-----------|-------|-----------------|-------|
|                            | r         | p     | r               | p     |
| Frontal naa/cr             | -0,141    | 0,680 | -0,111          | 0,746 |
| Frontal cho/cr             | -0,065    | 0,848 | 0,028           | 0,936 |
| Nukleus akkübens<br>naa/cr | 0,019     | 0,956 | -0,418          | 0,200 |
| Nukleus akkübens<br>cho/cr | 0,140     | 0,681 | 0,386           | 0,241 |

## TARTIŞMA

Son zamanlarda Nukleus akkübensin dopamin regülasyonundaki rolüne ilişkin çalışmalar artış göstermiştir. Nukleus akkübensindeki dopamin düzenlenmesinin ventral tegmental alana prefrontal korteks taşıyıcıları (efferentleri) sayesinde olduğu düşünülmektedir. Prefrontal korteksin postsinaptik iyonotropik glutamat reseptörü AMPA'nın, antagonisti ile devre dışı bırakılmasından sonra nukleus akkübensin stres yanıtına bakıldığı bir çalışmada nukleus akkübens dopamin salınımında azalma saptanmıştır. Yani prefrontal korteks stres boyunca nukleus akkübensinde sadece aşırı dopamin salınımını sağlamamakta, aynı zamanda karşıt inhibitör mekanizmalara da engel olmaktadır (14). Kemirgenlerde prepulse inhibisyon dolaylı veya doğrudan dopamin agonistleri ile bozulmaktadır. Sıçanlarda nukleus akkübense 6-hidroksi dopamin verilerek dopaminin tüketilmesinin ardından dopamin agonisti olan amfetamin verildiğinde gelişmesi beklenen prepulse inhibisyon bozukluğu ortaya çıkmamaktadır (18). Bu verilerden yola çıkılarak son yıllarda şizofreni patofizyolojisinde prefrontal korteks nukleus akkübens etkileşimi araştırılmaya başlanmıştır.

Kaynaklarda çok çeşitli bölgelerde MRS çalışılmış ve birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilmiştir. Yirmidört şizofreniform bozukluklu hasta ve 24 kişilik kontrol grubu dorsolateral hipokampuslerinin değerlendirildiği bir çalışmada NAA/Cr oranı her iki bölgede kontrol grubundan istatistiksel olarak düşük saptanmıştır. Bu çalışmada en azından bu iki bölge için NAA azalmasının kronik hastalığa ve ilaç tedavisine bağlı olmadığı gösterilmiştir (116). Başka bir çalışmada ilk atak hiç ilaç kullanmamış ve kronik şizofreni hastalarının her ikisinde de azalmış frontal NAA saptanmıştır (117). On

şizofreni hastası ve 10 sağlıklı kontrol grubunun frontal bölgeleri ilk atakta ve 1 yıllık haloperidol veya ketiapin tedavisi sonrası MRS görüntüleme yapılan bir çalışmada ilk атаğa göre azalmış frontal NAA saptanmıştır (118). Hiç ilaç kullanmamış 11 şizofreni tanılı ve 11 sağlıklı bireyde kaudat nukleus değerlendirilmiş, NAA konsantrasyonu gruplar arasında farklı bulunmazken Cho konsantrasyonu şizofrenik bireylerin sol kaudat nukleusunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (119). Bir çalışmada 17 erkek şizofreni hastasının bilateral talamusunda anlamlı düzeyde azalmış NAA saptanmıştır (120). Putamenin karşılaştırıldığı 4 farklı çalışmada ise tedavi altında olsun veya olmasın MRS metabolitleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (117). Bir çalışmada striatumda azalmış NAA saptanmışken (121) başka bir çalışmada anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (122). Çalışmaların çoğunda prefrontal NAA oranlarında azalma saptanmışken birkaçında saptanamamıştır. Temporal lob çalışmalarının çoğunda azalmış NAA oranları bulunmuştur (123). Örneğin toplam 40 dezorganize ve paranoid tip şizofreni hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubunun sol medial temporal lobları bir çalışmada karşılaştırılmış ve dezorganize şizofrenlerde NAA/Cr ve Cho/Cr oranları anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır (124). Çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesindeki en önemli etken tedavi konusudur. Birkaç çalışmada ilk atak, hiç ilaç kullanmamış şizofreni hastalarında düşük hipokampal ve dorsolateral prefrontal korteks NAA saptanması bu bulgunun ilaç etkisinden bağımsız olduğunun öne sürülmesine yol açmıştır(125). Onbeş şizofreni ve onbeş sağlıklı kişinin hipokampal bölgelerinin değerlendirildiği bir çalışmada NAA azalması şizofrenlerde anlamlı olarak düşük bulunmuşken diğer metabolitler açısından iki grup arasında bir fark bulunamamıştır (126).

NAA azalması hastalığın genetik yanı ile ilişkili gibi görünmektedir. Başka bir çalışmada 64 şizofren ve 51 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve aile öyküsünde şizofreni olanlarda temporal lob NAA'sı anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur (127). Diğer bir çalışmada ise etkilenmemiş kardeşlerin hipokampusünde de anlamlı düzeyde düşük NAA saptanmıştır. Bu sonuç NAA azalmasının ailesel genetik özellik gösterdiğini, önceki tedaviyle veya kronik psikotik hastalıkla ilişkisiz olduğunu düşündürmektedir (128).

NAA'nın fizyolojik rolü kesin olarak bilinmemektedir. Olgunlaşmış beyinde, glial ve nöron hücreleri tam olarak ayrıştığında en fazla nöronlarda bulunmuştur. NAA

özellikle piramidal hücrelerde bulunur. NAA sentezi mitokondride, ATP bağımlı olarak ve N-asetilglutamattan ortama glutamat vererek gerçekleşmektedir. Glikoz metabolizmasıyla yakından ilişkilidir. Bir mol NAA beyinde 40 mol glikoz yıkımıyla elde edilir. NAA glutamerjik NMDA reseptörleri aracılığıyla hücre içi kalsiyumu artırır. Çoğu çalışmada NAA değişimlerinin geri dönüşlü olduğunu ve nöronların metabolik durumlarına göre farklı konsantrasyonlara sahip olabileceği iddia edilmektedir (116). Düşük NAA hücre büyüklüğü, hücre sayısında azalma gibi nöronal kayba veya nöron içi metabolik işlev bozukluğuna bağlı olabilir. 6 ay atipik veya tipik antipsikotik verilen maymunların beyinleri ölüm sonrası incelenmiş fakat nöronal kayıp gözlenmemiştir (129). Birçok ölüm sonrası çalışma şizofrenide nörodejeneratif patolojiyi desteklememektedir (130). Metabolik işlev bozukluğu PET çalışmalarında antipsikotik ilaç sonrası azalmış glikoz metabolizmasından destek alınarak iddia edilmiştir (118). Çalışmamızda prefrontal korteks ve sol nukleus akkumbens NAA/Cr oranları açısından hasta ve sağlıklılar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunması gözden geçirilen kaynaklardaki bulguların çoğu ile uyumluydu. NAA/Cr oranı hasta grubunda düşük bulunurken, Cho/Cr oranları arasında istatistiksel fark olmaması, NAA/Cr ile KPÖS arasında bir ilişki saptanmaması şizofreninin nörogelişimsel bir bozukluk olduğu görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda medial prefrontal korteks ve nukleus akkumbens gri madde patolojilerini araştırdık. Oysa şizofreni bozukluğu hem beyaz hem de gri maddeyi tutan bir hastalıktır. Saptadığımız düşük NAA/Cr oranları incelenen bölgedeki gri ve beyaz madde değişikliklerinden kaynaklanıyor olabilir. Bazı çalışmalarda azalmış NAA bulgusunun prefrontal korteks ve temporal bölge genişlemiş beyaz cevher hacmine ikincil olduğu ileri sürülmektedir (131). İki çalışmada NAA azalması frontal ve temporal lob beyaz maddeye lokalize bir bulgu olarak önerilmiştir (132).

Kolin rezonansında değişim nöron içi sinyal iletişiminden, lokal glikoz metabolizmasından ve endokrinolojik durumlardan (132), diyetten (133) veya normalden farklı asetil kolin nörotransmisyonundan (119) etkilenir. Ancak asetil kolinin kolin pikine çok az katkısı olduğu bilinmektedir (119). Artmış kolin piki membran matürasyonunda, artmış membran dönüşümlerinde ve demiyelinizasyon süreçlerinde görülür (134). Proton MRS deki artmış kolinin temel kaynağı gliserofosfokolindir. Fosfor ve proton MRS nin bir arada yapıldığı çiftleme çalışmaları ve fosfor MRS



bulguları proton MRS'deki gliserofosfokolinin fosfor MRS'deki fosfodiesterlere karşılık geldiğini düşündürmektedir. Şizofreni olgularında bunlar birlikte değerlendirildiğinde artmış kolin pikinin artmış membran katabolizmasını gösterdiği söylenebilmektedir (135).

Çalışmamızda proton MRS ile nukleus akkübens ve medial prefrontal kortekste Cho/Cr oranları açısından hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuç çalışmaların çoğu ile uyumluydu. Sol temporal lob ve bazal ganglionlarda artmış Cho/Cr oranı (134,136) ve bir çalışmada azalmış frontal NAA ile birlikte artmış Cho düzeyi (133) saptanmasına karşın çalışmaların çoğunda bir fark bulunamamıştır.

Sağlıklı birey ve şizofreni grupları arasında nukleus akkübens ve medial prefrontal kortekste Cho/Cr oranları bakımından fark bulunamamız gri madde patolojisini araştırmamızla ilgili olabilir. Bir çalışmada kolin miktarının gri madde yüzdesi ile ters orantılı olduğu öne sürülmüştür (134). Başka bir çalışmada şizofreni proton MRS 'sindeki Cho pikinin beyaz cevherde fazla olduğu öne sürülmüştür (136). Bu bulgulara ters başka bir çalışmada ise şizofrenlerde frontal gri cevher azalmasının %7 olduğu ancak fosfodiester miktarındaki %13'lük artışın sadece %1,5'ini karşılayabileceği hesaplanmıştır. Bu çalışmada fosfodiesterin olası başka kaynaklarına vurgu yapılmıştır (137).

MRS çalışmalarının bazılarında psikolojik testler ve metabolitler arasında ilişki kurulmuşken bazılarında ilişki bulunamamıştır (138). Örneğin dorsolateral prefrontal kortekste ve hipokampüste NAA azalması ile şizofreni negatif belirtileri arasında bir bağ kurulması başarısız kalmışken; dorsolateral prefrontal korteksle ilişkili talamus ve anterior singulat kortekste NSDS ölçümleri ve NAA arasında negatif korelasyon saptanmıştır (139). Temporal lobda fosfodiester azalması ile KPÖS toplam skoru ve KPÖS içindeki pozitif belirti skorunun azalması arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (140). Bir fosfor MRS çalışmasında frontal ATP ile negatif belirtiler arasında negatif korelasyon saptanmış ve şizofrenideki hipofrontalite hipotezine vurgu yapılmıştır (141). Onbir şizofreni ve 11 sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada sol parietooksipital bölge gliserofosfokolin ile NSDS arasında negatif korelasyon saptanmıştır (142). Şizofrenide erken dönemde halüsinasyonlar ve sanrılar

baskın iken kalıcı güçlükler daha çok künt duygu dışavurum, sosyal iletişim azlığı ve motivasyon kaybı gibi negatif semptom alanlarında ve zaman geçtikçe oluşmaktadır. Çalışmamızda sol nukleus akkübens Cho/Cr oranı ile NSDS skorları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Sinaptik budama gibi yapısal değişiklikler membran dönüşümü ile <sup>1</sup>H MRS'te daha çok kolin düzeylerine yansımaktadır (125). Çalışmamızdaki sol nukleus akkübens NAA/Cr oranı düşüklüğünü de akılda tutarak; sinaptik budamanın gerçekleşmiş olduğu ve hastalığın belirtilerinin yerleştiği dönemde, kolin düzeyleri ile SANS skorları arasında negatif korelasyon gerçekleşmesi, şizofreninin hem nörogelişimsel, hem de nörodejeneratif bir hastalık olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastalar kendi içinde erkek-kadın, eğitim düzeyleri, hastalık süresi, kullandığı ilaç dozları açısından değerlendirilmiş ancak hiçbir ölçülen parametrede anlamlı bir farklılık ya da ilişki saptanamamıştır. Hiç tedavi almamış şizofreni çalışmaları henüz ikna edicilikten uzak görünmektedir. Çalışmaların birisinde frontal NAA istatistiksel olarak farklı bulunmazken (143), iki çalışmada düşük frontal NAA/Cr oranları (144, 145) saptanmıştır. Anterior singulat korteksin değerlendirildiği bir çalışmada hastalık süresi, ilaç kullanma süresi ile NAA düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (146).

Çalışmamızın birkaç kısıtlılığı bulunmaktadır. İlk sınırlılık teknikle ilgilidir. MRS tekniği ile beyaz madde ile gri madde ayrımı veya çekim sonuçlarına BOS etkisinin dışlanması tam olarak yapılamamış olabilir. Çalışılan alanın küçüklüğü de alınan sinyalin tam olarak o alandan geldiğini gösteremeyebilir. Metabolit konsantrasyonları MR relaksasyon zamanlarından etkilenebilmektedir ve çalışmalarda metabolit oranlarının kullanılması gerçekte neler olduğunu anlamamızı zorlaştırıyor olabilir. Denek sayısının azlığı nedeniyle şizofreni alt tiplerini metabolitler bakımından birbirleriyle karşılaştırmak olası olmamıştır.



## SONUÇ ve ÖNERİLER

Özet olarak çalışmamızda 11 antipsikotik tedavi alan hasta ile 11 kontrol grubu karşılaştırıldı. NAA/Cr oranı bilateral medial prefrontal korteks ve sol nukleus akkübenste istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Her iki bölgede de hastalık etkilerinin başlamış olduğu düşünüldü. Hastalık süresi, psikometrik test değerlendirmeleriyle NAA/Cr oranları arasında bir ilişki saptanmaması hastalığın nörogelişimsel yönüne, sol nukleus akkübens Cho/Cr oranı ile NSDÖ skorları arasında negatif korelasyon saptanması ise hastalığın nörodejeneratif yönüne dikkat çekmektedir.

Daha sonraki çalışmalarda şizofreni hastalarında, hiç ilaç kullanmamışken, ilaç kullanırken ve ilaçsız dönemlerde MRS metabolitlerine bakılması, buradaki değişikliklerin hastalığın bir mizaç göstergesi mi olduğunu, durumsal bir gösterge mi veya ilaç değişikliklerine mi bağlı olduğunu anlamada daha faydalı olacaktır.

## ÖZET

### ŞİZOFRENİ HASTALARINDA MRS ÖLÇÜMLERİ VE PSİKOMETRİK DEĞERLENDİRMELERLE İLİŞKİSİ

**Amaç:** Bu çalışmada şizofreni tanısı alan olgularda bilateral medial prefrontal korteks ve sol nukleus akkübendeki nöronal etkilenmenin hastalık seyri ve ilaç kullanımıyla ilişkisi araştırıldı.

**Gereç ve yöntem:** Şizofreni tanısı almış ve halen tedavi görmekte olan 11 hasta ve 11 sağlıklı bireyde belirtilen bölgelere MRS uygulandı. MRS ölçümlerinde nöronal olaylara duyarlı NAA, Cho ve kreatine oranları değerlendirildi. Hasta ve sağlıklı grup arasındaki farklılık Mann-Whitney U testi ile araştırıldı. Hastaların hastalık sürecinden etkilenme derecesi, var olan belirtilerin şiddeti psikometrik Kısa Psikiyatrik Ölçüm Skalası, Pozitif Semptom Derecelendirme Ölçeği, Negatif Semptom Derecelendirme Ölçeği testleriyle ölçüldü. MRS ölçümleri ve psikometrik skorlar arasında korelasyon Spearman's rho testi ile bakıldı.

**Bulgular:** Şizofreni tanısı alan olgularda bilateral medial prefrontal korteks ve sol nukleus akkübens MR spektroskopisi N-asetil aspartat/kreatin ölçüm değeri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı ( $p<0,005$ ). Şizofreni bozukluğu tanılı grupta Negatif Semptom Derecelendirme Ölçeği skorları ile sol nukleus akkübens MR spektroskopisi kolin/kreatin ölçüm değeri arasında negatif korelasyon saptandı ( $p<0,005$ ).

**Sonuç:** Sağlıklı bireylere göre hastalarda bilateral medial prefrontal korteks ve sol nukleus akkmbens N-asetil aspartat/kreatin oranının düşük olması her iki bölgede de hastalığın nöronal etkilerinin başlamış olduğunu göstermektedir. Hastalık süresi ve psikometrik test değerlendirmeleriyle N-asetil aspartat/kreatin oranları arasında bir ilişki saptanmaması hastalığın nrogeleşimsel yönüne, sol nukleus akkmbens kolin/kreatin oranı ile Negatif Semptom Derecelendirme lçeği skorları arasında negatif korelasyon saptanması ise hastalığın nörodejeneratif yönüne dikkat çekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** şizofreni, MR spektroskopisi, N-asetil aspartat, kolin, medial prefrontal korteks, nukleus akkmbens

## SUMMARY

### RELATIONSHIP BETWEEN MRS MEASUREMENT AND PSYCHOMETRIC EVALUATION IN SCHIZOPHRENIC DISORDER

**Aim:** In this study, relationship between illness process, medication and neuronal influence is aimed to be investigated in the left nucleus accumbens and bilateral medial prefrontal cortex of schizophrenic patients.

**Material and Method:** Eleven healthy volunteers and 11 patients with schizophrenia have undergone MR spectroscopy. N-acetyl aspartate and choline which are proposed to be sensitive to neuronal processes, were measured via MR spectroscopy. Difference between healthy and patient groups were analysed by Mann-Whitney U test. Influences of the ongoing process and symptom severity of the disorder were evaluated by psychometric Brief Psychiatric Rating Scale, Positive Symptoms Rating Scale, Negative Symptoms Rating Scale. Correlation between MR spectroscopy values and psychometric scores was analysed by Spearman's rho test.

**Results:** N-acetyl aspartate/Creatine metabolite ratios were found significantly lower both in bilateral medial prefrontal cortex and left nucleus accumbens of schizophrenic group than healthy group ( $p < 0,005$ ). There was a negative correlation

between Negative Symptoms Rating Scale scores and left nucleus accumbens Choline /Creatine ratio in schizophrenic group ( $p < 0,005$ ).

**Conclusion:** Decrease in N-acetyl aspartate/Creatine ratio in both bilateral medial prefrontal cortex and left nucleus accumbens of schizophrenic group, compared with healthy group, could show the initiation of neuronal influences. Determining any correlation between duration of illness, psychometric evaluations and N-acetyl aspartate/Creatine ratio made us consider the neurodevelopmental aspect of the disorder; on the other hand, determining a negative correlation between Negative Symptoms Rating Scale scores and left nucleus accumbens made us consider the neurodegenerative aspect of the schizophrenic disorder.

**Key Words:** Schizophrenia, MR spectroscopy, N-acetyl aspartate, choline, medial prefrontal cortex, nucleus accumbens

## KAYNAKLAR

1. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 1982–1983; 17: 319–334
2. Church SM, Cotter D, Bramon E, Murray RM. Does schizophrenia result from developmental or degenerative processes? *J Neural Transm Suppl.* 2002; 63: 129–47.
3. McGrath J, Murray RM. Risk factors for Schizophrenia: from conception to birth. In: Hirsch SR, Weinberger DR eds. *Schizophrenia*. Oxford, UK: Blacwell Science 1995; 187–205.
4. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1987; 44: 660–669.
5. Schulsinger F, Parnas J, Petersen ET, Schulsinger H, Teasdale TW, Mednick SA, Moller L, Silverton L. Cerebral ventricular size in the offspring of schizophrenic mothers. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41(6): 602–606.
6. Murray RM. Neurodevelopmental schizophrenia: the rediscovery of dementia praecox. *Bri J Psychiatry* 1994; 165 25: 6–12.
7. Raedler TJ, Knable MB, Weinberger DR. Schizophrenia as a developmental disorder of the cerebral cortex. *Current Opinion in Neurobiology* 1988; 8 1: 157–161.
8. Lieberman JA. Schizophrenia: comments on genes, development, risk factors, phenotype, and course. *Biol Psychiatry.* 1999; 46 7: 869–70.
9. Henn FA, Braus DF. Structural neuroimaging in schizophrenia. An integrative view of neuromorphology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249 Suppl 4: 48–56.
10. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. Cognitive 'dysmetria' as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical–subcortical–cerebellar circuitry?. *Schizophrenia Bulletin* 1998; 24 2: 203–218.
11. Woodruff PW, Wright IC, Shuriquie N, Russouw H, Rushe T, Howard RJ, Graves M, Bullmore ET, Murray RM. Structural brain abnormalities in male schizophrenics reflect fronto–temporal dissociation. *Psychological Medicine* 1997; 27 6: 1257–1266.

12. Fletcher P, McKenna PJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ. Abnormal cingulate modulation of fronto-temporal connectivity in schizophrenia. *Neuroimage* 1999; 9 3: 337-342.
13. Crow TJ. Schizophrenia as a transcallosal misconnection syndrome. *Schizophrenia Research* 1998; 30 2: 111-114.
14. Moghadam B. Stress activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex: indicated with dopamine-associated psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2002; 51; 775-787.
15. Stevenson CW, Sullivan RM, Gratton A. Effects of basolateral amygdala dopamine depletion on the nucleus accumbens and medial prefrontal cortical dopamine responses to stress. *Neuroscience* 2003; 116 1: 285-293.
16. Benes FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 996-1001.
17. Selemon L, Rajowska G, Goldman-Rakic PS. Abnormally high neuronal density in schizophrenic cortex: a morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 805-818.
18. Powella SB, Geyera MA, Preeceb MA, Pitchera LK, Reynoldsb GP, Swerdlow NR. Dopamine depletion of the nucleus accumbens reverses isolation-induced deficits in prepulse inhibition in rats. *Neuroscience* 2003;119 1: 233-240.
19. Feinberg TE, Farah MJ. *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. McGraw Hill Company, USA 1997; 1-20.
20. Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*; 7th ed. Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins 2000: 1096.
21. Macher JP, Crocq MA. Schizophrenia: General Findings. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2000;2 (4).
22. Stevens JR. Neuropathology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:1131-1139.
23. Roberts GW, Harrison P J. Gliosis and its implications for the disease process. In: Roberts GW, Harrison P J, eds. *The Neuropathology of Schizophrenia. Progress and Interpretation*. Oxford, UK: Oxford University Pres; 2000 : 137-150.
24. Baldessarini RJ, Hegarty JD, Bird ED, Benes FM. Meta-analysis of postmortem studies of Alzheimer's disease-like neuropathology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:861-863.
25. Jakob H, Beckmann H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm* 1986; 65:303-326.
26. Kovelman JA, Scheibel A. A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1984;19:1601-1621.
27. Akbarian S, Bunney WE Jr, Potkin SG ve ark. Altered distribution of nicotineamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arc Gen Psychiatry* 1993; 50:169-177.
28. Roberts GW. Schizophrenia: a neuropathological perspective. *Br J Psychiatry* 1991;158: 8-17.
29. Bloom FE. Advancing a neurodevelopmental origin for schizophrenia. *Arc Gen Psychiatry* 1993; 50: 224-227.
30. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999;122: 593-624.
31. Owen F, Simpson MDC. The neurochemistry of schizophrenia. In: Hirsch S, Weinberger DR, eds. *Schizophrenia*. Oxford, UK: Blacwell Science 1995: 358-378.



32. Reynolds GP. Neurotransmitter systems in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol.* 1995; 38: 305-339.
33. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976; 924-926.
34. Chua SE, McKenna PJ. Schizophrenia--a brain disease? *Br J Psychiatry* 1995; 166: 563-582.
35. Gur RE, Pearlson GD. Neuroimaging in schizophrenia research. *Schizophr Bull* 1993; 19: 337-353
36. Raz S, Raz N. Structural brain abnormalities in the major psychoses: A quantitative review of the evidence from computerized imaging. *Psychol Bull* 1990; 108: 93-108.
37. Luchins DJ, Weinberger DR, Wyatt RJ. Schizophrenia: Evidence of a subgroup with reversed cerebral asymmetry. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36:1309-1311.
38. Falkai P, Schneider T, Greve B, et al. Reduced frontal and occipital lobe asymmetry on the CT-scans of schizophrenic patients: Its specificity and clinical significance. *J Neural Transm [Gen Sect]* 1994; 99:63-77.
39. Bilder RM, Wu H, Bogerts B, et al. Absence for regional hemispheric volume asymmetries in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1437-1447.
40. Andreasen NC, Ehrhardt JC, Swayze VW, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia: The pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 35-44.
41. Bartha PE, Pearlson GD, Powers RE, et al. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1457-1462.
42. Barr WB, Ashtari M, Bilder RM, et al. Brain morphometric comparison of first-episode schizophrenia and temporale lobe epilepsy. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 515-519.
43. Turetsky B, Cowell PE, Ruben CG, et al. Frontal and temporale lobe brain volumes in schizophrenia: Relationships to symptoms and clinical subtype. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:1061-1070.
44. Wible CG, Shenton ME, Hokama H, et al. Prefrontal cortex and schizophrenia: A quantitative magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 279-288.
45. Jacobsen LK, Giedd JN, Vaituzis AC, et al. Temporal lobe morphology in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 355-361.
46. Andreasen NC, Nasrallah HA, Dunn V, et al. Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:136-144.
47. Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, et al. Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 842-848.
48. Nopoulos P, Torres I, Flaum, et al. Brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1721-1723.
49. Frazier JA, Giedd JN, Hamburger SD, et al. Brain anatomic magnetic resonance imaging in childhood-onset schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 617-624.
50. Jernigan TL, Zisook S, Heaton RK, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 881-890.
51. Breier A, Buchanan RW, Elkashef A, et al. Brain morphology and schizophrenia: A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 921-926.



52. Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM, et al. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1430-1436.
53. Andreasen NC, Arndt S, Swayze V, et al. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science* 1994; 266: 294-298.
54. DeQuardo JR, Bookstein FL, Green WDK, et al. Spatial relationships of neuroanatomic landmarks in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuro* 1996; 67: 81-95.
55. Rossi A, Stratta P, Mancini F, et al. Cerebellar vermal size in schizophrenia: A male effect. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 354-357.
56. Aylward EH, Reiss A, Barta PE, et al. Magnetic resonance imaging measurement of posterior fossa structures in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1448-1452.
57. Kotrla KJ, Weinberger DR. Brain imaging in schizophrenia. *Annu Rev Med* 1995; 46: 113-122.
58. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. The (<sup>14</sup> C)-deoxyglucose method of measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977; 28: 897-916.
59. Buchsbaum MS, Ingvar DH, Kessler R, et al. Cerebral glucography with positron tomography. Use in normal subjects and in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 251-259.
60. Swanson CL Jr, Mozley LH, Gur RE. Positron emission tomography studies of cerebral metabolism and blood flow in schizophrenia. In Krishnan KRR, Doraiswamy PM (eds): *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. Marcel Dekker, 1997: 401-424.
61. Gur RE, Mozley PD, Resnick SM. Resting cerebral glucose metabolism in first-episode and previously treated patients with schizophrenia relates to clinical features. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 657-667.
62. Mozley LH, Gur RC, Gur RE, et al. Relationships between verbal memory performance and the cerebral distribution of fluorodeoxyglucose in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 443-451.
63. Buchsbaum MS. The frontal lobes, basal ganglia, and temporal lobes as sites for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990; 16: 379-389.
64. Cohen RM, Semple WE, Gross M, et al. Evidence for common alterations in cerebral glucose metabolism in major affective disorders and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1989; 2: 241-254.
65. Buchsbaum MS, Nuechterlein KH, Haier RJ, et al. Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the Continuous Performance Test assessed by positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 216-227.
66. Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, et al. Schizophrenia and cognitive dysmetria: A positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 9985-9990.
67. Silbersweig DA, Stern E, Frith C, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995; 378: 176-179.
68. Ingvar DH, Franzen G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand* 1974; 50: 425-462.
69. Bajc M, Medved V, Basic M, et al. Cerebral perfusion inhomogeneities in schizophrenia demonstrated with single photon emission computed tomography and <sup>99m</sup>Tc-hexamethylpropyleneamineoxim. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80: 427-433.
70. Musalek M, Podreka I, Walter H, et al. Regional brain function in hallucinations: A study of regional cerebral blood flow with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-SPECT in patients

- with auditory hallucinations, tactile hallucinations, and normal controls. *Compr Psychiatry* 1989; 30: 99-108.
71. Ebmeier KP, Blackwood HR, Murray C, et al. Single-photon emission computed tomography with <sup>99m</sup>Tc-exametazime in unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 487-495.
  72. McGuire PK, Shah S, Murray RS. Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 1993; 342: 703-706.
  73. Busatto GF, Costa DC, Ell PJ, et al. Regional cerebral blood flow (rCBF) in schizophrenia during verbal memory activation: A <sup>99m</sup>Tc-HMPAO single photon emission tomography (SPECT) study. *Psychol Med* 1994; 24: 463-472.
  74. Vita A, Bressi S, Perani D, et al. High-resolution SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free and drug-naive schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 876-882.
  75. Klemm E, Danos P, Grunwald F, et al. Temporal lobe dysfunction and correlation of regional cerebral blood flow abnormalities with psychopathology in schizophrenia and major depression--a study with single photon emission computed tomography. *Psychiatry Res (Neuroimaging)* 1996; 68: 1-10.
  76. Erkwow S, Schreckenberger M, Cremerius U, et al. Regional cerebral blood flow and negative/positive symptoms in 24 drug-naive schizophrenics. *J Nucl Med* 1997; 181-188.
  77. Ackerman JH, Grove TH, Wong GG, et al. Mapping of metabolites in whole animals by <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Nature* 1980; 283: 167-170.
  78. Sole AD, Falini A, Ravasi L, Ottorbrini L, Marchis DD, Bombardieri E, Lucignani G. Anatomical and biochemical investigation of primary brain tumors. *Eur J Nucl Med* 2001; 28 12: 1851-1872.
  79. Petroff OAC, Prichard JW, Behar KL, et al. Cerebral intracellular pH by <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 1985; 35:781-788.
  80. Glonek T, Kopp SJ, Kot E, et al. P-31 nuclear magnetic resonance analysis of brain: The perchloric acid extract spectrum. *J Neurochem* 1982; 39: 1210-1219.
  81. Kilby PM, Bolas NM, Radda GK. <sup>31</sup>P-NMR study of brain phospholipid structures in vivo. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1085: 257-264.
  82. McNamara R, Arias-Mendoza F, Brown TR: Investigation of broad resonances in <sup>31</sup>P NMR spectra of the human brain in vivo. *NMR Biomed* 1994;7: 237-242.
  83. Vance DE. Phospholipid metabolism and cell signalling in eucaryotes. In Vance DE, Vance J (eds): *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*, vol 20. New York, Elsevier Science Publishers 1991: 205-240.
  84. Horrobin DF, Glen AIM, Vaddadi K. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res* 1994; 13: 195-207.
  85. Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K, et al. Alterations in brain high-energy phosphate and phospholipid metabolism in first episode, drug-naive schizophrenia: A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo <sup>31</sup>P NMR spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 563-568.
  86. O'Callaghan EO, Redmond O, Ennis R, et al: Initial investigation of the left temporoparietal region in schizophrenia by <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 1149-1152.
  87. Fujimoto T, Nakano R, Takano T, et al. Study of chronic schizophrenics using <sup>31</sup>P magnetic resonance chemical shift imaging. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 455-462.

105. Shulman RG. Functional imaging studies: linking mind and basic neuroscience. *Am J Psychiatry* 2001;158: 11-20.
106. Renshaw PF, Yurgelun-Todd DA, Cohen BM. Greater hemodynamic response to photic stimulation in schizophrenic patients: An echo planar MRI study. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1493-1495.
107. Wenz F, Schad LR, Knopp MV, et al. Functional magnetic resonance imaging at 1.5 T: Activation pattern in schizophrenic patients receiving neuroleptic medication. *Magn Reson Imaging* 1994; 12: 975-982.
108. Buckley PF, Friedman L, Wu D, et al. Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia: Initial methodology and evaluation of the motor cortex. *Psychiatry Res (Neuroimaging)* 1997; 74:13-23.
109. Yurgelun-Todd DA, Wateraux CM, Cohen BM, et al. Functional magnetic resonance imaging of schizophrenic patients and comparison subjects during word production. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 200-205.
110. American Psychiatric Association. *American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)* (4th edition. ed. ), APA, Washington, DC 1994.
111. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports* 1962; 10: 799-812.
112. Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1990; 24: 73-88.
113. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 4: 20-24.
114. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 4: 16-19.
115. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 6: 663-7.
116. Bertolino A, Sciota D, Brudaglio F, Altamura M, Blasi G, Bellomo A, Antonucci A, Callicott JH, Goldberg TE, Scarabino T, Weinberger DR, Nardini M. Working Memory Deficits and Levels of N-Acetylaspartate in Patients With Schizophreniform Disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 483-489.
117. Keshavan MS, Stanley JA, Pettegrew JW. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings—part II. *Biol. Psychiatry* 2000; 48: 369-380.
118. Bustillo JR, Lauriell J, Rowland LM, Thomson LM, Petropoulos H, Hammond R, Hart B, Brooks WM. Longitudinal follow-up of neurochemical changes during the first year of antipsychotic treatment in schizophrenia patients with minimal previous medication exposure. *Schizophrenia Res* 2002; 58 2-3: 313-321.
119. Bustillo JR, Rowland ML, Lauriello J, Petropoulos H, Hammond R, Hart B, Brooks WM. High Choline Concentrations in the Caudate Nucleus in Antipsychotic-Naive Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159: 130-133.
120. Deicken RF, Johnson C, Eliaz Y, Schuff N. Reduced concentrations of thalamic N-acetylaspartate in male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 644-647.
121. Fujimoto T, Nakano T, Takano T, Takeuchi K, Yamada K, Fukuzako T, Akimoto H. Proton magnetic resonance spectroscopy of basal ganglia in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1996; 40: 14-18 Abstract.
122. Shioiri T, Hamakawa H, Kato T, Murashita J, Fujii K, Inubushi T, Takahashi S. Proton magnetic resonance spectroscopy of the basal ganglia in patients with

88. Deicken RF, Calabrese G, Merrin EL, et al. <sup>31</sup> Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the frontal and parietal lobes in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 503-510.
89. Fukuzako H, Takeuchi K, Ueyama K, et al. <sup>31</sup> P magnetic resonance spectroscopy of the medial temporal lobe of schizophrenic patients with neuroleptic-resistant marked positive symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994; 244: 236-240.
90. Kato T, Shioiri T, Murashita J, et al. Lateralized abnormality of high-energy phosphate and bilateral reduction of phosphomonoester measured by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobes in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1995; 61:151-160.
91. Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, et al: An *in vivo* study of the prefrontal cortex of schizophrenic patients at different stages of illness via phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 399-406.
92. Volz H-P, Rzanny R, May S, et al: <sup>31</sup> P Magnetic resonance spectroscopy in the dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenics with a volume selective technique--preliminary findings. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 644-648.
93. Keshavan MS, Pettegrew JW, Panchalingam K, et al. Phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy detects altered brain metabolism before onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 1112-1113.
94. Zimmerman RA, Wang Z. Proton Magnetic resonance spectroscopy. *Crit Rev Neurosurg* 1999; 9: 161-166.
95. Wiederman D, Schuff N, Matson GB, Soher BJ, Du AT, Maudsley A, Weiner MW. Short echo time multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging in human brain: metabolite distributions and reliability. *Magnetic Resonance Imaging* 2001; 19: 1073-1080.
96. Kizu O, Yamada K, Nishumura T. Proton chemical shift imaging in pick complex. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1387-1392.
97. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, Kitajima M, Shigematsu Y, Liang L, Ushio Y, Takashi M. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiol* 2002; 44: 656-666.
98. Angelie E, Bonmartin A, Boudraa A, Gonnaud P-R, Mallet J-J, Sappey-Mariner D. Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: Proton MR spectroscopic imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 119-127.
99. Danielsen ER, Ross B. *Magnetic Resonance Spectroscopy Diagnosis of Neurological Diseases*. California: Marcel Dekker 1995.
100. Miller BL. A review of chemical issues in <sup>1</sup>HNMR spectroscopy: N-acetyl- L-aspartate, creatine and choline. *NMR Biomedicine* 1991; 4: 47-52.
101. Renshaw PF, Wicklund S. In vivo measurement of lithium in humans by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 465-475.
102. Renshaw PF, Guimaraes AR, Fava M, Rosenbaum JF, Pearlman JD, Flood JG et al. Accumulation of fluoxetine and norfluoxetine in human brain during therapeutic administration. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1592-1594.
103. Strauss WL, Layton ME, Hayes CE, Dager SR. <sup>19</sup>F magnetic resonance spectroscopy investigation in vivo of acute and steady-state brain fluvoxamine levels in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 516-522.
104. Bolo NR, Hode Y, Nedelec J, Laine E, Wagner G, Macher J. Brain pharmacokinetics and tissue distribution. In vivo of fluvoxamine and fluoxetine by fluorine magnetic resonance spectroscopy. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 428-438.



- schizophrenia: a preliminary report. *Schizophrenia Research* 1996; 22: 19–26 Abstract.
123. Bustillo JR, Lauriell J, Rowland LM, Jung RE, Petropoulos H, Hart BL, Blanchard J, Keith SJ, Brooks WM. Effects of chronic haloperidol and clozapine treatments on frontal and caudate neurochemistry in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2001; 107 3: 135-149.
  124. Fukuzako H, Kodama S, Fukuzako T, Yamada K, Doi W, Sato D et al. Subtype-associated metabolite differences in the temporal lobe in schizophrenia detected by proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res* 1999; 92: 45–56.
  125. Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Weidenhammer KM, Rakow R, Egan MF, Weinberger DR. The effect of treatment with antipsychotic drugs on brain *N*-acetylaspartate measures in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 49 1: 39-46.
  126. Weber-Fahr W, Ende G, Braus DF, Bachert P, Soher BJ, Henn FA, Büchel C. A Fully Automated Method for Tissue Segmentation and CSF-Correction of Proton MRSI Metabolites Corroborates Abnormal Hippocampal NAA in Schizophrenia. *Neuroimage* 2002; 16 1: 49-60.
  127. Fukuzako H. Heritability heightens brain metabolite differences in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 95–97.
  128. Bertolino A, Weinberger DR. Proton magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia. *European Journal of Radiology* 1999; 30 2 :132-141.
  129. Selemon LD, Lidow MS, Goldman-Rakic PS. Increased volume and glial density in primate prefrontal cortex associated with chronic antipsychotic drug exposure. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 161–172.
  130. Baldessarini RJ, Hegarty JD, Bird ED, Benes FM. Meta-analysis of postmortem studies of Alzheimer's disease-like neuropathology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 861–863.
  131. Lim KO, Adalsteinsson E, Spielman D, Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A: Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of cortical gray and white matter in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:346–352.
  132. Lyoo IK, Renshaw PF. Magnetic resonance spectroscopy: current and future applications in psychiatric research. *Biol Psychiatry* 2002; 51 3:195-207.
  133. Buckley PF, Moore C, Long H, Larkin C, Thompson P, Mulvany F, Redmond O, Stack JP, Ennis JT, Waddington JL. <sup>1</sup>H-Magnetic resonance spectroscopy of the left temporal and frontal lobes in schizophrenia: clinical, neurodevelopmental, and cognitive correlates. *Biol. Psychiatry* 1994; 36: 792–800.
  134. Auer DP, Wilke M, Grabner A, Heidenreich JO, Bronisch T, Wetter TC. Reduced NAA in the thalamus and altered membrane and glial metabolism in schizophrenic patients detected by <sup>1</sup>H-MRS and tissue segmentation. *Scizophr Res* 2001; 52 1-2: 87-99.
  135. Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Soher B, Maudsley AA, Henn FA. Effects of age, medication, and illness duration on the *N*-acetyl aspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2000; 41: 389–395.
  136. Omori M, Murata T, Kimura H, Koshimoto Y, Kado H, Ishimori Y, Ito H, Wada Y. Thalamic abnormalities in patients with schizophrenia revealed by proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2000; 98 3: 155-162
  137. Potwarka JJ, Drost DJ, Williamson PC, Carr T, Canaran G, Rylett WJ, Neufeld RWJ. A <sup>1</sup>H-decoupled <sup>31</sup>P chemical shift imaging study of medicated schizophrenic patients and healthy controls. *Biological Psychiatry* 1999; 45 6: 687-693.

138. Williamson PC, Drost DJ. <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy in the Assessment of Brain Phospholipid Metabolism in Schizophrenia. Marius Press 1999. Phospholipid Spectrum Disorder in Psychiatry.
139. Callicott JH, Bertolino A, Egan MF, Mattay VS, Langheim FJP, Weinberger DR. Selective Relationship Between Prefrontal N-Acetylaspartate Measures and Negative Symptoms in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1646-1651.
140. Fukuzako H, Fukuzako T, Kodama S, Hashiguchi T, Takigawa M, Fujimoto T. Haloperidol improves membrane phospholipid abnormalities in temporal lobes of schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 542-549.
141. Yacubian J, Campi de Castro C, Ometto M, Barbosa E, Pires de Camargo C, Tavares H, Cerri GG, Gattaz WF. <sup>31</sup>P-spectroscopy of frontal lobe in schizophrenia: alterations in phospholipid and high-energy phosphate metabolism. *Schizophrenia Research* 2002; 58 2-3: 117-122.
142. Jensen JE, Al-Salman YM, Williamson PC. Region-specific changes in phospholipid metabolism in chronic, medicated schizophrenia. *The British J Psychiatry* 2002; 180: 39-44.
143. Bartha R, Williamson PC, Drost DJ, Malla A, Carr TJ, Cortese L, Canaran G, Rylett RJ, Neufeld RWJ. Measurement of glutamate and glutamine in the medial prefrontal cortex of never-treated schizophrenic patients and healthy controls by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch. Gen. Psychiatry* 1997;54: 959-965.
144. Cecil KM, Lenkinski RE, Gur RE, Gur RC. Proton magnetic resonance spectroscopy in the frontal and temporal lobes of neuroleptic naïve patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 131-140.
145. Choe B, Kim K, Suh T, Lee C, Paik I, Bahk Y, Shinn K, Lenkinski R. H-magnetic resonance spectroscopy characterization of neuronal dysfunction in drug-naïve, chronic schizophrenia. *Acad Radiol* 1994; 1: 211-216.
146. Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W, Demirakca T, Tost H, Henn FA. Functioning and neuronal viability of the anterior cingulate neurons following antipsychotic treatment: MR-spectroscopic imaging in chronic schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 2002; 12 2: 145-152.

## EKLER

**EK 1: KISA PSİKİYATRİK ÖLÇÜM SKALASI (KPÖS)**

| Hasta adı soyadı  | 1.<br>Hafta | 2.<br>Hafta | 3.<br>Hafta | 4.<br>Hafta |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Somatik uğraş: Fiziki sağlıkla uğraş, fiziki hastalık korkusu, hipokondriazis                                     |             |             |             |             |
| Anksiyete: Şimdi ya da gelecek için üzüntü, korku, endişe   |             |             |             |             |
| Emosyonel Çekilme: Spontan etkileşim zayıflığı, izolasyon,  |             |             |             |             |
| Kavramsal Dağınıklık: Düşünce süreci karışık, bağlantısız, dezorganize, kesik                                     |             |             |             |             |
| Suçluluk Duyguları: Kendini suçlama, kötüleşme, geçmişteki davranışları için pişmanlık                            |             |             |             |             |
| Gerginlik: Sinirliliğin fizik ve motor belirtileri, aşırı hareketlilik, gerilim                                   |             |             |             |             |
| Manyerizm ve Posturing: İlave, tuhaf, gayri tabii motor davranış (tik değil)                                      |             |             |             |             |
| Grandiözite: Mübalağalı benlik anlayışı, kendini fazla önemseme, mutad dışı güç ve yeteneklerinin olduğuna inanma |             |             |             |             |
| Düşmanlık: Kin, aşağılama, kavgacılık, başkalarını hor görme  |             |             |             |             |
| Şüphencilik: Çarpıtma, başkalarının kasıtlılıklarına ve ayırım yapıcı davranışlara inanma                         |             |             |             |             |
| Hallüsinatuar Davranış: Normal uygun dış stimulus olmaksızın algılamalar  |             |             |             |             |
| Motor Retardasyon: Konuşma ve hareketlerde azalma, düşmüş vücut tonu  |             |             |             |             |
| Kooperasyonsuzluk: Direnç, savunmacılık, otoriteyi red etme   |             |             |             |             |
| Mutad Dışı Düşünce Muhtevası: Nadir, ilave, tuhaf, garip düşünce  |             |             |             |             |
| Künt Affekt: Azalmış emosyonel ton, duyguların normal yoğunluğunda azalma, düzleşme                               |             |             |             |             |
| Eksitasyon: Artmış emosyonel ton, ajitasyon, artmış reaktivite  |             |             |             |             |
| Depresif Mizaç: Üzüntü, mutsuzluk, çökkünlük, kötümserlik   |             |             |             |             |
| Dezoryantasyon: Kişi, zaman, yer bakımından bağlantıların yokluğu veya karışıklığı                                |             |             |             |             |

0: YOK 1: ÇOK HAFİF 2: HAFİF 3: ORTA 4: ORTA ŞİDDETLİ 5: ŞİDDETLİ 6: ÇOK ŞİDDETLİ



**EK 2: POZİTİF SEMPTOMLARI DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (PSDS)**

| Hastanın adı soyadı                        | 1.<br>hafta | 2.<br>hafta | 3.<br>hafta | 4.<br>hafta |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>VARSANILAR</b>                          |             |             |             |             |
| 1. İşitme varsanuları                      |             |             |             |             |
| 2. Yorumlayıcı sesler                      |             |             |             |             |
| 3. Aralarında Konuşan Sesler               |             |             |             |             |
| 4. Somatik veya taktil Varsanılar          |             |             |             |             |
| 5. Koku Varsanuları                        |             |             |             |             |
| 6. Görme Varsanuları                       |             |             |             |             |
| 7. Global varsanılar                       |             |             |             |             |
| <b>HEZEYANLAR</b>                          |             |             |             |             |
| 8. Kötülük görme hezeyanları               |             |             |             |             |
| 9. Kıskançlık hezeyanları                  |             |             |             |             |
| 10. Suçluluk ve günahkarlık hezeyanları    |             |             |             |             |
| 11. Büyüklük hezeyanları                   |             |             |             |             |
| 12. Dinsel Hezeyanlar                      |             |             |             |             |
| 13. Somatik hezeyanlar                     |             |             |             |             |
| 14. Alınma hezeyanları                     |             |             |             |             |
| 15. Kontrol edilme hezeyanları             |             |             |             |             |
| 16. Düşünce okuma hezeyanları              |             |             |             |             |
| 17. Düşünce yayılması                      |             |             |             |             |
| 18. Düşünce sokulması                      |             |             |             |             |
| 19. Düşünce çekilmesi                      |             |             |             |             |
| 20. Global olarak hezeyanlar               |             |             |             |             |
| <b>GARİP DAVRANIŞ</b>                      |             |             |             |             |
| 21. Giyim ve görünüş                       |             |             |             |             |
| 22. Sosyal ve cinsel davranış              |             |             |             |             |
| 23. Saldırgan ve taşkın davranış           |             |             |             |             |
| 24. Tekrarlayıcı veya stereotipik davranış |             |             |             |             |
| 25. Global olarak garip davranış           |             |             |             |             |
| <b>POZİTİF FORMAL DÜŞÜNCE</b>              |             |             |             |             |
| 26. Düşüncenin raydan çıkması              |             |             |             |             |
| 27. Teğetleme                              |             |             |             |             |
| 28. Dikişsizlik                            |             |             |             |             |
| 29. Mantıkdışılık                          |             |             |             |             |
| 30. Çevresel konuşma                       |             |             |             |             |
| 31. Basınçlı konuşma                       |             |             |             |             |
| 32. Çelinebilir konuşma                    |             |             |             |             |
| 33. Ses çağırışım                          |             |             |             |             |
| 34. Global olarak formal düşünce bozukluğu |             |             |             |             |

0= YOK 1= ŞÜPHELİ 2= HAFİF 3= ORTA 4= BELİRGİN 5= ŞİDDETLİ

**EK 3: NEGATİF SEMPTOMLARI DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (NSDS)**

| Hasta adı soyadı                       | 1.<br>hafta | 2.<br>hafta | 3.<br>hafta | 4.<br>hafta |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>AFFEKTİF DÜZLEŞME VEYA KÖRLEŞME</b> |             |             |             |             |
| 1. Değişmeyen yüz ifadesi              |             |             |             |             |
| 2. Azalmış kendiliğinden hareketler    |             |             |             |             |
| 3. Anlamlı jestlerin yokluğu           |             |             |             |             |
| 4. Affektif yanıtızlık                 |             |             |             |             |
| 5. Sesteki esnekliğin yokluğu          |             |             |             |             |
| 6. Global olarak affektif düzleşme     |             |             |             |             |
| <b>ALOJIA</b>                          |             |             |             |             |
| 7. Konuşma yoksulluğu                  |             |             |             |             |
| 8. Konuşma içeriğinin yoksulluğu       |             |             |             |             |
| 9. Blokaj                              |             |             |             |             |
| 10. Yanıt verme süresinin uzaması      |             |             |             |             |
| 11. Global olarak aloji                |             |             |             |             |
| <b>İSTEKSİZLİL - APATİ</b>             |             |             |             |             |
| 12. Üst baş özeni ve temizlik          |             |             |             |             |
| 13. İş ve okulda sebatsızlık           |             |             |             |             |
| 14. Fizik enerjinin azalması           |             |             |             |             |
| 15. Global olarak apati                |             |             |             |             |
| <b>ANHEDONİ - ASOSYALLIK</b>           |             |             |             |             |
| 16. Yaratıcı ilgi ve etkinlikler       |             |             |             |             |
| 17. Cinsel etkinlik                    |             |             |             |             |
| 18. Yakınlık ve dostluk kurma yeteneği |             |             |             |             |
| 19. Arkadaş ve akranlar ile ilişkiler  |             |             |             |             |
| 20. Global olarak anhedoni             |             |             |             |             |
| <b>DİKKAT</b>                          |             |             |             |             |
| 21. Sosyal dikkatsızlık                |             |             |             |             |
| 22. Testler esnasında dikkatsızlık     |             |             |             |             |
| 23. Global olarak dikkat               |             |             |             |             |

0= YOK 1= ŞÜPHELİ 2= HAFİF 3= ORTA 4= BELİRGİN 5= ŞİDDETLİ