

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**İLK ATAK PSİKOZDA KORPUS KALLOZUM HACMİ İLE NEGATİF BELİRTİLER
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: GERİYE DÖNÜK MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMASI**

ONUR AĞDANLI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2015

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**İLK ATAK PSİKOZDA KORPUS KALLOZUM HACMİ İLE NEGATİF BELİRTİLER
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: GERİYE DÖNÜK MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMASI**

UZMANLIK TEZİ

ONUR AĞDANLI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. KÖKSAL ALPTEKİN

I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER.....	i
II. TABLO LİSTESİ.....	iii
III. ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
IV. KISALTMALAR.....	v
V. TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2. 1. Korpus Kallozum.....	6
2.2. Nörogelişim ve Nörogelişim Hipotezi.....	8
2.3. İlk Atak Psikozda Beyin Volümetrik Çalışmaları ve Volüm Kayıpları.....	13
2.4. Korpus Kallozum Topografisi ve Psikoz.....	14
2.5. İlk Atak Psikoz ve Korpus Kallozum Değişiklikleri.....	16
3. HİPOTEZLER.....	20
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4.1. Araştırmanın Tipi.....	20
4.2. Katılımcılar.....	20
4.3. Veri Toplama Araçları.....	20
4.3.1. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS).....	20
4.3.1.1. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANS) Negatif Sendrom Ölçeği Alt Başlıkları.....	21
4.3.1.1a. Pozitif Belirtiler Ölçeği Alt Başlıkları.....	21
4.3.1.1b. Negatif Belirtiler Ölçeği Alt Başlıkları.....	23
4.4. Korpus Kallozum Büyüklüğü Ölçümü.....	26
4.5. Yapılacak işlemler.....	26
4.6. İstatistiksel Analizler.....	27
4.7. Araştırmanın Yapıldığı Yer.....	27
5. BULGULAR.....	28
6. TARTIŞMA.....	39

7. SONUÇ	44
8. KAYNAKLAR.....	45

II. TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. İlk atak psikoz olgularının tanımlayıcı sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı.	28
Tablo 2. İlk atak psikoz olgularının alkol kullanımı, sigara kullanımı, ailede psikiyatrik hastalık görülmesi ile ilgili özelliklerine göre dağılımı.	28
Tablo 3. İlk atak psikoz olgularının duygudurum-duygulanım, algı durumu, ajitasyon varlığı, içgörü, gibi hastalık özelliklerine göre dağılımı.....	29
Tablo 4. İlk atak psikoz olgularının pozitif ve negatif sendrom (PANS) ölçeği skorlarının dağılımı.....	31
Tablo 5. Korpus kallozum (KK) volümü ile PANS ölçeği skorları arasındaki ilişkinin korelasyon katsayıları (Rho), ve anlamlılık düzeyleri.....	32
Tablo 6. Korpus kallozum (KK) volümü ile PANS ölçeği pozitif sendrom skorları arasındaki ilişkinin korelasyon katsayıları (Rho), ve anlamlılık düzeyleri.....	33
Tablo 7. Korpus kallozum volümü ile varsanı skorlarının yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş sonuçları.....	34
Tablo 8. Korpus kallozum (KK) volümü ile PANS ölçeği pozitif sendrom skorları arasındaki ilişkinin korelasyon katsayıları (Rho), ve anlamlılık düzeyleri.....	35
Tablo 9. Korpus kallozum volümü ile PANS negatif sendrom ölçeği duygusal içe çekilme skorlarının değişimi.....	36
Tablo 10. İlk atak psikoz olguları ile sağlıklı kontrollere, cinsiyete göre korpus kallozum volümü arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	37
Tablo 11 Korpus kallozum volümü ile ilk atak psikoz ve sağlıklı kontrollerin yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş sonuçları.....	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Korpus kallozum radial olarak 5 bölgeye ayrılmış.....	16
Şekil 2. Korpus kallozum volümü ile PANS pozitif sendrom ölçeği varsanı skorlarının değişimi.....	34
Şekil 3. Korpus kallozum volümü ile PANS negatif sendrom ölçeği duygusal içe çekilme skorlarının değişimi	36
Şekil 4. Olgü ve kontrol grubuna göre korpus kallozum total volümünün dağılımı.	38

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
APA	: American Psychiatric Association
DEÜTF	:Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual
KK	: Korpus Kallozum
OO	: Olasılıklar oranı
SS	: Standart sapma
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
PANSS	: Positive and negative syndrome scale

TEŞEKKÜR

Tez ve eğitim danıőmanım Prof. Dr. Kőkosal Alptekin'e, Yrd. Doğ. Dr. Nuri Karabay'a , Doğ. Dr. Ahmet Topuzoğlu'na, katkıları ve verdikleri destek için teşekkür ederim.

Eğitim sürecim boyunca yetiőmemde katkıları olan hocalarım Prof.Dr. Zeliha Tunca, Prof.Dr. Tunę Alkın, Prof.Dr. Ayőegül Özerdem, Prof.Dr. Berna Binnur Akdede, Prof.Dr. Can Cimilli, Prof. Dr. Ayőegül Yıldız, Prof.Dr. Beyazıt Yemez, Prof.Dr. Elif Onur Aysevener, Doğ.Dr. Halis Ulaő'a ve servis uzmanım Dr. İbrahim Tolga Binbay'a teőekkürü bir borę bilirim. Dostluklarını esirgemeyen ve ęalıőmaktan keyif aldığım asistan doktor arkadaşlarıma ve her zaman beni destekleyen sevgili anneme, ablama ve eőime teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: İlk atak psikozda her iki hemisferin iletişiminin bozulması ile psikoz arasında ilişki olabilir. Bu çalışmanın amacı ilk atak psikoz olgularının korpus kallozum hacmi ile psikoz semptomatolojileri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Yöntem: Çalışma bir olgu kontrol çalışmasıdır. Çalışma grubundaki ilk atak psikoz olguları ve kontroller DEÜTF Psikiyatri anabilim dalı yatan hasta servisi arşivi ve radioloji arşivinden elde edilmiştir. Geriye dönük bir çalışmadır. Olgular PANS ölçeği ile değerlendirildi. İki hemisfer arasında ana bağlantıyı oluşturan korpus kallozum manyetik rezonans görüntüleme ile incelendi. İlk atak psikozu olan 27 olgu ve 29 sağlıklı gönüllü 1,5T MR ile değerlendirildi. her iki grubun korpus kallozum hacimleri ölçülerek karşılaştırıldı. PANS ölçeği skorları ve korpus kallozum hacmi korelasyonları Spearman Rho korelasyonu ile incelendi.

Bulgular: Korpus kallozum hacmi ilk atak psikoz hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşüktü. Korpus kallozum hacmi ile emosyonel geriçekilme arasında negatif korelasyon saptandı. Üstelik halüsinasyonlarla korpus kallozum hacmi arasında pozitif korelasyon vardı.

Sonuç: Frontal lobların bağlantısında korpus kallozum en önemli rolü üstlenmektedir. İlk atak psikozda da korpus kallozum bağlantılarının bozuk olduğu hipotezi doğrulandı. Korpus kallozum hacmi ile emosyonel geriçekilme arasında negatif korelasyon saptandı. Üstelik halüsinasyonlarla korpus kallozum hacmi arasında pozitif korelasyon vardı. Korpus kallozum hacmi ile varsanılar ve emosyonel geri çekilme semptomları ilişkilidir. Bu semptomların oluşumunda korpus kallozum bağlantılarındaki değişiklikler rol oynuyor olabilir.

Anahtar Kelimeler: İlk atak psikoz, korpus kallozum, bağlantılılık, pozitif ve negatif sendrom ölçeği (PANS)

ABSTRACT

Aim: In first attack psychosis, the disruption of the communication between two brain hemispheres and psychosis symptomatology relation has not been investigated clearly. In this study, the corpus callosum volume measured and analyzed with first attack psychosis symptomatology.

Methods: Study was a case-control research. First attack psychosis cases and controls recruited from Dokuz Eylül university Medical Faculty Department of psychiatry inpatient clinic and radiology archives. Study was a retrospective research. Patients were assessed with PANSS. Corpus callosum, which is the main connection between two hemispheres, was investigated via magnetic resonance imaging. 27 first attack psychosis patients and 29 healthy volunteers were acquired via 1.5 T MR. Corpus callosum volumes of two groups, measured on the magnetic resonance images, were compared. PANSS scores and corpus callosum volume correlations investigated with Spearman Rho correlation.

Results: It was found that corpus callosum volume was lower in the first attack psychosis patients than the healthy controls. Moreover, a significant negative correlation between the corpus callosum volume and emotional withdrawal scores were found. Also a significant positive correlation between the corpus callosum volume and hallucinations were found.

Conclusion: Corpus callosum is the most important structure that connects two frontal lobes. The hypothesis that showed the fundamental role of the disconnection of frontal lobes in first attack psychosis is supported by the findings of this study. Emotional withdrawal related with corpus callosum decreased volume even in first attack psychosis, and hallucinations related with increased corpus callosum volume. Corpus callosum volume changes may related with first attack psychosis symptomatology.

Key words: First attack psychosis, corpus callosum, connectivity, positive and negative symptoms scale (PANSS)

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Şizofrenide anormal beyin gelişimi, beyaz cevherin incelenmesi sonucunda, farklı beyin bölgelerinin bağlantısının bozulması ile ilgili bulunmuştur. (1). Geçmiş yıllarda post-mortem çalışmalarla ortaya konmaya çalışılan beyin patolojileri uzun süren hastalık periyodunun sonunda beynin morfolojik olarak değerlendirilmesini mümkün kılıyordu. Son yıllarda artan şekilde manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinin ileri düzeyde kullanımı ilk atak psikoz sırasında hastalar üzerinde çalışmayı olanaklı kılmaktadır. Böylelikle hastalık etkilerinin kafa karıştırıcı rol oynamasının önüne geçmek mümkün olabilmektedir. Şizofreninin etyolojisinde beyinde hangi volumetrik değişikliklerin olduğunu inceleme olanağı doğmuştur (2).

İlk görüntüleme çalışmaları bilgisayarlı tomografinin (BT) kullanıma girmesi ile Johnstone ve diğ. (3) 17 kronik şizofreni hastasında ilk beyin görüntüleme çalışmasını yapmışlar ve 15 hastada lateral ventriküllerde genişleme olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma, şizofrenide makroskopik düzlemde de nöropatolojilerin olabileceğini göstererek sonraki çalışmalara önayak olmuştur. Günümüze kadar gelen gelişmiş MRG çalışmalarında da en sık tekrarlanan bulgular; lateral ve 3. ventrikül'de genişlemeye bağlı olduğu düşünülen temporolimbik değişimler, serebral hacim kaybı (özellikle frontal lobda) ve kortikal sulklarda silinme olarak sayılabilir (4,5).

Bu yapısal değişikliklerle birlikte modern biyolojik görüş (6); 1950'li yıllarda Bleuler'in işaret ettiği —fikir elemanlarını, koheran düşünceye bağlayan liflerde bir kesinti olduğu görüşü üzerine kurulmuştur. Bu lifler kortikal ve subkortikal lifleri ve bunların oluşturduğu ağları birbirine bağlayarak kompleks bilişsel fonksiyonlara aracılık etmektedir (7). Andreasen NC. (1999), kortiko-serebellar-talamik-kortikal devreyi (KSTKD) tanımlamış ve bu devredeki aksaklıkların neden olduğu —bilişsel dismetri modelinden bahsetmiştir (8). Bu durum kortiko-(sub)kortikal bağlantıların ve lateralizasyonun oluşturulmasında en önemli göreve sahip olan korpus kallozumu (KK) KSTKD'deki bağlantı bozukluklarını

test etmek için seçilecek ilk aday bölge haline getirmektedir. Histopatolojik çalışmalar korpus kallozumdaki aksonal fibrillerin yoğunluğunda farklılık bulmakta başarısız olmuştur. Kortikal bölgeyle bağlantısı olan korpus kallozundan geçen aksonal fibrillerin şizofrenide daha küçük oldukları düşünülmektedir. Bu yaklaşım "bağlantısızlık hipotezi" ya da hastalıkta görülen "azalmış bağlantı" ile tutarlıdır. Şizofreni olgularında anormal sinyal yoğunluğunun gözlenmesi bunun kanıtıdır. Güncel diffüzyon tensor ve magnetizasyon transfer görüntüleme çalışmaları şizofrenide azalmış fraksiyonel anizotropinin spleniumda gözlendiği yanısıra genuda magnetizasyon transfer oranının düşük olduğu bilinmektedir. Şizofrenide fokal olarak anormal beyaz cevher yapısı korpus kallozumda gözlenmektedir. Korpus kallozumun beyaz cevher bütünlüğünün değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Korpus kallozum değişikliklerinin ilk atak psikozda bile gözlenmesi buradaki yapı bozukluklarının nörogelişimsel olduğunu düşündürmektedir (9).

Geniş çapta nörogörüntüleme çalışmaları şizofrenide morfolojik beyin patolojilerini ortaya koymuştur. Korpus kallozum (KK) bu beyin bölgelerinden biridir. Bu bölge beyaz cevher liflerinden oluşan, hemisferlerin neokortikal ilişkilerini oluşturan aksonal geçişlerden oluşan bir bölgedir. Anormal hemisferler arası yapı bağlantıları şizofrenide beyin asimetrisinin değişkenliğini ortaya koymaktadır. Bir çok çalışma şizofrenide kontrollere göre daha küçük KK ya da KK beyin oranını ortaya koymaktadır (10). Korpus kallozum boyutlarında azalma ilk atak şizofreni olgularında psikotik ve normal kontrollere göre daha fazla gözlenmektedir. Şizofreni olgularında daha küçük anterior genu, anterior gövde, isthmus, ve anterior spleniumda azalmalar söz konusudur. Bu azalma hücre kaybı ve hücre büyüklüğünde azalmaya bağlıdır. Bununla birlikte KK'daki azalma genu anterior ve gövdede (prefrontal korteks bağlantıları), isthmus (inferior parietal korteks bağlantıları), ve anterior spleniumda (süperior temporal korteks bağlantıları) gözlenmektedir (9).

Prefrontal korteks, superior temporal korteks ve inferior parietal korteksten oluştuğu bilinen heteromodal asosiyasyon neokorteksinin karmaşık yürütücü işlevlerden sorumlu olduğu bilinmektedir (11). Prefrontal korteksten gelen ağ bağlantılarının KK'un genu bölgesini, temporoparietal ağ bağlantılarının ise splenium bölgesini seçmesi KK'un önemini bir kez daha açığa çıkartmaktadır (12). KK'a ait liflerin topografik organizasyonu,

buradaki olası bir patolojinin spesifik kortikal bölgeler ile ilişkilendirilebilmesini sağlaması açısından da önemlidir. KK hemisferler arası bağlantıları sağlaması nedeniyle yüksek bilişsel işlevler için temel bir role sahiptir (13). KK'nın myelinizasyonu, assosiasyon korteksinin gelişimini yansıtır, şizofrenide çeşitli prefrontal korteksteeki assosiasyon korteksi yetersizlikleri gösterilebilmiştir. Nörogelişimsel hipotez yoğun şekilde prefrontal korteksin budanması ile ilgili olduğunu öne sürmektedir. KK'nın ön bölgesi ile prefrontal korteks arasındaki bağlantılardaki yetersizlik özellikle şizofrenide ilk sırada sorumlu tutulmaktadır (14).

Hastalığın kronik seyri sırasında ve uygulanan tedavilere bağlı meydana gelebilecek değişimlerin, hastalığın ilk kez ortaya çıkışında olması beklenen değişimlerden ayırt edilmesini sağlamak açısından ilk atak ve daha önce hiç tedavi almamış hastalarla yapılan çalışmalar önem kazanmaktadır.

Korpus kallozum (KK) beyaz cevher liflerinden oluşan, hemisferlerin neokortikal ilişkilerini oluşturan aksonal geçişlerden oluşan bir bölgedir. Anormal hemisferler arası yapı bağlantıları şizofrenide beyin asimetrisinin değişkenliğini ortaya koymaktadır. Bir çok çalışma şizofrenide kontrollere göre daha küçük KK ya da KK beyin oranını ortaya koymaktadır, bu bulguların şizofreninin negative semptomatolojisi ile bağlantısı bugüne kadar incelenmemiştir. Negatif belirtiler ile nöronal bağlantılar açısından kayıpların ilişkilendirilmesine yönelik kanıtlara ulaşılabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Korpus Kallosum

Korpus kallozum (KK), bir hemisfere ulaşan bilginin diğer hemisfere iletilmesinde rol oynayan en büyük ve en önemli yoldur. KK sağ ve sol beyin hemisferlerindeki ilgili merkezleri birbirine bağlar ve kalın miyelinli liflerden oluşur. Fissura longitudinalis serebri'nin tabanını ve ventrikulus lateralislerin büyük kısmının tavanını oluşturan KK yaklaşık 8 cm uzunluğundadır. İnsanda KK içerisindeki akson sayısı tam olarak bilinmemektedir. KK'nın üzeri indusium griseum (gyrus supra callosi) adı verilen ince bir gri cevher tabakası ile örtülüdür (15).

KK önden arkaya doğru rostrum, genu, trunkus ve splenium olmak üzere 4'e ayrılır. Topografik olarak KK'un önünde ve üstünde singulat girus, daha yukarda singulat sulkus bulunur. Arka kısımda singulat girusun istmusu yer alır. İnsula ile de komşuluğu vardır. Alt kısımda lateral ventriküller, septum pellucidum ve otonomik merkezler yer alır. Çevresini hemen hemen hipotalamus, hipokampus, girus singuli, forniks, amigdala ve mamillar cisimciklerden oluşan limbik sistem sarar. KK'un limbik sistem ile indirekt ilişkisi olduğu düşünülmektedir (16). KK'un lokalizasyonuna bakıldığında önemli bilgiler içerdği görülmektedir. Bu bilgiler kallozal lezyonların değerlendirilmesinde gereklidir.

Kortikal bölgedeki Nöronların veya serebral beyaz cevherin hasarında KK morfolojisi de dolaylı olarak etkilenir. Etkilenme gelişimi tamamlanmadan önce gerçekleşirse agenezi veya hipogenezi olarak adlandırılır. Etkilenme eğer gelişimini tamamladıktan sonra gerçekleşirse atrofi adını alır. KK etkilenmesi ile hemisferler arasındaki nöronsal aktarım da zayıflayacak ve hastalar da bilişsel olarak etkilenecektir. (17).

Ön bölgesi olan genu ve rostrum, ön (minör) forseps lifleri ile frontal lobun ön bölgelerini (FK, PFK, orbital, medial ve dorsal) bağlar. Bu bölge kognitif iletim yolları ve beden görüntüsü ile ilişkilidir. KK'un gövde kısmı, premotor ve presentral frontal lob bölgeleri ile pariyetal ve temporal lob bölgelerini birbirine bağlar. İpsilateral motor yollar ile

dokunma duyusu yolları burada çaprazlaşır ve somatostetik bağlantı gerçekleşir. Splenium ise major forseps lifleri ile oksipital, temporal ve superior temporal korteksleri birbirine bağlayarak interhemisferik görsel, sensori motor, sözel ve işitsel bilgi akışını sağlar. Splenium lezyonlarında görsel motor beceriksizlik ve görsel agnozi gelişir. Son olarak tapetum kısmı lateral ventriküllerin alt ucundan ilerleyerek temporal lobları birbirine bağlar. Tüm bu bağlantıların, KK' a özel bir kod ile sağlandığı kabul edilir (18,19).

Şizofreni ile KK anormallikleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların çıkış noktaları şu şekilde sıralanabilir:

- 1) KK'un miyelinizasyonu erken erişkinlik dönemine kadar devam ettiği bilinmekte olup, bu şizofreninin başlangıç yaşı ile ilişkili olabilir,
- 2) Şizofreni hastalarında kallozal iletimde yetersizlikler bildirilmektedir,
- 3) KK'un yapısal anormallikleri ile ilişkili etyolojik faktörler şizofrenidekilerle benzerlikler göstermektedir,
- 4) Lateral ventriküllerin tavanını oluşturan KK' un dismorfojenezinde ve şizofrenide lateral ventriküllerde genişleme görülebilmektedir (20).

Şizofreni hastalarında KK patolojileri ile çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. İlk olarak Rosenthal ve Bigelow'un kronik şizofren hastalar üzerinde yaptıkları postmortem otopsi çalışmasında, KK'da kalınlık artışı olduğunu bulunmuştur. Fakat daha sonra yaptıkları bir çalışmada bu bulguların yalnızca erken yaşta başlayan olgular için geçerli olduğunu belirtmişlerdir (21).

Daha sonra yapılan çalışmalarda Günther ve arkadaşları KK/beyin alanı oranının tip 1 şizofreni grubunda belirgin ölçüde arttığını, ancak tip 2 şizofrenide artmadığını belirtmişlerdir (22). Woodruff ve arkadaşları ise şizofrenide KK uzunluğunda azalma olduğunu, 1995 yılında yaptıkları MR çalışmalarının metaanalizinde ise şizofrenide KK boyutlarının küçülmüş olduğunu bildirmişlerdir (23).

Shenton ve arkadaşları, 1983'ten 2000 yılına kadar şizofreni hastalarında subkortikal anormallikleri araştıran çalışmaların metaanalizini yapmışlar ve çalışmaların %92'sinde

kavum septum pellucidumda, %68'inde bazal ganglionlarda, %92'sinde talamusta ve %63'ünde de KK ile ilgili anormallik olduğunu belirtilmişlerdir (24). Frumin ve arkadaşları tarafından ilk atak şizofreni hastalarında yapılan bir başka çalışmada, KK' da hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamda belirgin farklılık olmadığı ancak şekil farklılıkları olduğu saptanmıştır. Bu şekil farklılığının KK'un orta hattındaki gelişimsel anormallikler ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (25).

KK embriyolojik olarak septum pellucidum, singulat girus, forniks ve hipokampal formasyon ile ilişki içerisinde gelişmektedir. KK anormalliği bulunan kişilerde, şizofrenideki nöronal devrelerle ilgili olduğu bilinen subkortikal limbik yapıların gelişmesinde de anormalliklerin görüldüğü bilinmektedir (26).

2.2. Nörogelişim ve Nörogelişim Hipotezi

Psikotik bozukluklar arasında önemli yeri olan şizofreni gerçeği değerlendirme, duyu, düşünce, biliş ve davranış gibi birçok beyin işlevinde bozukluklar gösteren bir beyin hastalığıdır. Etiyolojisi yeterince anlaşılammıştır (27, 28). Bir çok varsayım öne sürülmüştür, bununla birlikte şizofreni nörogelişimsel bozukluk olarak kavramsallaştırılmaktadır, beynin farklı bölgelerinde özellikle de bağlantı korteksinde gelişimin bozulduğu düşünülmektedir. Korpus kallozum bağlantı korteksinde en geniş interhemisferik traktusu oluşturmaktadır. Bu bölgede uygun nörogelişimin olmadığı, hastalıklarda etkilendiği gösterilmiştir. Bir çok çalışmada korpus kallozum bozukluklarının şizofreni ile ilgisi gösterilmiştir, gelişimsel bozuklukların da (örneğin agenezis) psikozla ilişkisi bilinmektedir.

Nörogelişim sırasında öne çıkan çeşitli yapısal elemanlar mevcuttur. Bu yapısal elemanlar başlıca bölgeler içi ve bölgeler arası bağlantılar ile özellikle bölgeler arası bağlantıları desteklediği bilinen ve beyaz cevher bileşeni olan aksonlar ve nöropildir (glial hücrelerce desteklenen nöronal bağlantılar ile denritik ağ ve sinaptik bağlantılar).

Fetal yaşamın yaklaşık 15. gününde, embriyo yüzeyindeki ektodermal hücreler nöral plak dokusunu yapmak üzere çoğalarak primitif çukuru oluştururlar. Sonrasında nöral tüp

boğumlanarak 3 vezikül oluşur. Bunlar prozonsefalonda, mezensefalonda ve rombonsefalondadır. Prozonsefalondan telensefalonda ve diensefalonda gelişir. Telensefalondan neokorteks, striatum, hipokampus ve korpus kallozum (KK) gelişir. Diensefalondan talamus, subtalamus, epitalamus, ve hipotalamus gelişir. Tektum, pretektum, serebral pedinküllerde mezensefalondan gelişir. Rombonsefalonda, miyelensefalonda ve metensefalona bölünür. Metensefalondan, pons ve serebellum, miyelensefalondan da medulla oblongata gelişir (29).

Telensefalonda gelişim döneminde nöral göç, başlatıcı hücre proliferasyonu sonrasında gebeliğin 8. haftası civarında başlar (30). Hücre göçü ve sinaps oluşumu ile aksonal bağlantıların temel yapılıması başlamış olur. Göç eden hücreler hedeflerine vardıklarında diğer nöronlarla ile bağlantılarını sağlayacak uzantılar oluşturmaya başlar. Bu bağlantılar, komşu neokortikal bölgeler arasında olduğunda arkuat lifler, aynı hemisferin farklı 15 bölgeleri arasında assosiasyon lifleri, iki hemisfer arasında olduğunda ise komissüral lifler adını alır. Bu komissüral liflerin ana iletim yolunu gelişimi doğumdan sonra da devam eden KK oluşturmaktadır. KK'un lifleri, önce rostrum ardından gövde ve son olarak da splenium yönünde gelişir. Gövdesi gebeliğin yaklaşık 16. haftasında, splenium ise 20. haftada belirlemeye başlar. KK'un hacminin %42'sinin doğum sonrası ilk 12 ay içinde geliştiği, tam gelişmesinin ise yıllarca sürebildiği ve yaklaşık 180 milyar liften oluştuğu belirtilmektedir (29).

İlk kez Ramon Y. Cajal akson üzerinde büyüme ucu (growth cone) (BU) denilen bir yapı tanımlamıştır. Bu yapı, kemosenitif büyüme elemanlarını içeren, nöronun uzak veya yakın hedefine yönelmesini sağlayan akson uzantısıdır. Akson ucundaki sivri veya küt bir çıkıntıdan çok, aktin filamentlerden zengin sürekli değişen membranöz bir yapılanmadır. Aksonal BU'nun yönelmesinde glikozaminoglikan keratin sülfat gibi, seçici olarak çekim etkisi veya uzaklaştırıcı etkisi olan bazı moleküller yer alır. Bu yapılar o bölgede aksonların bağlanacakları hücreleri belirler. İlk bağlantı —pioner akson- (öncü akson) olarak isimlendirilir. Öncü aksonlar epitel hücrelerinde yer alan tanıyıcı molekülleri kullanarak kendi yolunu bulur ve hedefine doğru ilerler. Bundan sonra gelen aksonlar, akson demetleri halinde bu bağlantı çevresinde gelişir (31).

Sonradan gelen aksonların çaprazlaşmadan en uygun bölgede kalmaları gerekmektedir. BU'ları tarafından fark farkedilen her yolun belirgin moleküler etiketleri mevcut olup, bu etiketler göç esnasında potansiyel ayırım noktalarına geldiklerinde onlara rehberlik ederler. Ayrıca radial glial hücrelerden migrasyon yapan nöronların hangi seviyede ayrılacağı, nöron henüz germinal zonda iken, son mitotik siklus sırasında diğer hücreler ile girdiği kısa süreli etkileşim sırasında belirlendiği düşünülmektedir.

Bu ayrılış için reelin denilen 1. tabakadaki öncü nöron (Cajal- Retzius Hücreleri) tarafından salgılanan bir proteine gerek vardır. Reelin göç eden nöronun bir alt tabakada iken radial glial hücreden ayrılmasını ve ilgili tabakaya yerleşmesini sağlar. Membran proteinlerinden kadherin ailesi de akson eşleşmelerinde ve birbirine bağlanmasında rol oynar. Merkezi sinir sisteminde (MSS) otuzbinin üzerinde gen ifade bulmaktadır. MSS morfogenezinde ve gelişim boyunca hücre bölünme hızını, hücre şekil ve büyüklüğünün düzenlenmesini vücut kısımlarının nasıl şekilleneceğini ve kalıba sokulacağını morfogen adı verilen homeotik genler tarafından sağlanır. Bu genler nöral plak oluşur oluşmaz, nöral plak ve notokordda açığa çıkarlar (32). Bu genler homeobox (Hox) denilen ortak bölgeler içerirler. Bununla birlikte fetal gelişimin ileri evresinde Otx2 ve pax6 genleri kortikal laminasyon oluşumunda, otx1 ve Emx 1-2 Hox genleri ise hipokampus başta olmak üzere ön beyin ve orta beyin oluşumunda düzenleyici rol oynamaktadırlar. Otx1 genin yokluğunda serebral korteks küçük kalır ve anormal laminasyon oluşumu gösterir. Ayrıca paranoid şizofreni hastalarında pax6 gen polimorfizmi de gösterilmiştir (32).

Bu yüksek düzeyde organize edilmiş işlemde gelişebilecek herhangi bir sorun kolaylıkla yanlış rehberlikle ya da bağlantılardaki başarısızlıkla sonuçlanabilir. Büyüme yapıları hedeflerine bir kere ulaştıklarında sinaptik bağlantılar formal bir yapı alır ve gittikçe güçlenirler. Eğer aksonlar bağlanacak bir bölge lokalize edemezlerse gelişigüzel bağlanırlar. İlk olarak Jackson tarafından öne sürülen nörogelişimsel modele göre, beyin evrimi filoge-netik olarak daha genç ve daha karmaşık olan frontal korteks gibi bölgeleri işlevsel bozukluklara daha yatkın kılar. Bu daha karmaşık beyin bölgelerindeki işlev kaybı şizofreninin negatif belirtilerine yol açmasının yanı sıra daha basit beyin bölgelerinde de disinhibisyona neden olarak pozitif belirtilere de neden olur. Şu anda nörogelişimsel hipotez şizofreninin temporolimbik-frontal ağın erken yaşamda ortaya çıkan işlev

bozukluğunun negatif belirtilere ve bununla ilişkili olarak subkortikal ağlarda ortaya çıkan disinhibisyonun striatumdan dopamin salınımına neden olarak pozitif belirtilere neden olduğunu ileri sürmektedir (33). Başoğlu ve arkadaşlarının çalışması da bu hipotezin öngörülerini ile uyumlu olarak, ilk atak ve kronik hastalarda nöronal integrite farkı olmadığını göstermiştir (34).

Şizofrenik hastaların beyinlerinde yapılan postmortem çalışmalarda kortikal nöron göçünde ve reelin içeren kortikal ara nöronlarda hafif anormallikler olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle şizofrenide reelin geninde mutasyon olduğu vurgulanmış diğer önemli bir bulgudur (35).

Temel bağlantılar gerçekleştikten sonra aksonların miyelinizasyonu ile giden beyaz cevherin ikinci maturasyon fazı başlamış olur. Bu faz sadece erken gelişimsel değil aynı zamanda geç gelişimsel değişikliklerde de rol oynar. Kortikal yolların miyelinizasyonu farklı zamanlarda gerçekleşir. İlk miyelinizasyon spinal kordda yaklaşık 10. haftada başlar. Doğumda pons ve serebellar pediküllerin miyelinizasyonu tamamlanmıştır. İnternal kapsül, KK'un spleniumu, internal kapsülün ön bacağı ve genu ile frontal, temporal ve parietal loblarının bir kısmı doğumdan sonra 1. yıla kadar miyelinizasyonunu tamamlarlar (36). Hipokampus ve frontal lobun miyelinizasyonunun büyük bir kısmı ise ergenlik dönemine hatta erken erişkinliğe kadar sürer (37).

Serebral kortikal gri cevher ortalama 12 yaşta en büyük hacmine ulaşır. Erken ergenlik döneminde artan sinaptik budanma ve azalan nöropillerden dolayı gri cevher hacmi azalır fakat aynı zamanda beyaz cevher hacmi artma eğilimindedir. Sonraki dönemde ise sadece azalma olur (38). Temporal lobun pik hacime ulaşması (18 yaş), frontal ve parietal loblardan daha geç olur. KK'un ön kısmında ergenliğe kadar genişlediği görülmektedir. Bu nedenle kortikal hacimdeki artış çocukluk, ergenlik ve bazen de erken erişkinliğe kadar devam edebildiği görülmektedir. Bu gelişim sürecinde kortikal bölgeler arasında nöronal haberleşmeyi mümkün kılan erken gelişen uzun bağlantı liflerine ek olarak, kısa mesafeli bölgesel sinaptik bağlantılar da yapısal bağlantıların önemli bir yüzünü oluşturur. Bununla birlikte şizofreninin genel gidişatına bakıldığında, bağlantı yapılarının geç ergenlik döneminde meydana gelen olaylar tarafından daha fazla etkilendiği söylenebilir (39).

Genel anlamda, postnatal gelişim döneminde beyin hacmindeki artma ya da azalma ile ilgili iki tip nörogelişimsel olay tanımlanmaktadır:

- (1) Hücre proliferasyonu, denritik dallanma ve miyelinizasyon şeklinde seyreden progresif fenomen,
- (2) Apoptozis, sinaptik, aksonal budanma ve atrofik olaylar şeklinde seyreden regresif fenomen (40).

Hayatın ilk 5-10 yılında meydana gelen gri cevher hacmindeki artış, hücre büyümesi, dallanması ve sinaptogenez ile ilişkilidir. Sinapsların yanı sıra aksonlar, dendritler ve denritik çıkıntılar başlangıçta fazla üretilir (41).

Sinaps gelişimi beyin bölgeleri arasında farklılıklar göstermekte olup gebeliğin 27. haftası civarında başlar. Örneğin; vizüel korteksin sinaptik dansitesi doğum sonrası 3. Ayda pik yaparken frontal korteksin gelişimi daha yavaştır ve 3-5 yaşlarına kadar pik yapmaz (42).

Sinapslar erken dönemde gelişmesine ve beyin yetişkin ağırlığının %75' ine 2 yaşına kadar ulaşmasına rağmen, en azından hayatın 2. dekadına kadar beyin yapısında önemli değişiklikler meydana gelmeye devam etmektedir (43,44,45). Bu geç gelişimin bir parçası olarak, ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde devam eden beyin matürasyonu sırasında gerçekleşen sinaptik budanmaya bağlı olarak, gri cevher hacminde büyük oranda azalma olur (46). Bu işlem, gelişim sürecinde fazla oluşan kortikal sinapsların yaklaşık %40'ının eliminasyonu ile sonuçlanan normal bir süreçtir (47).

İnsanlarda beynin farklı bölgeleri farklı zaman ve oranlarda sinaptik budanmaya maruz kalır. Örneğin, vizüel korteksdeki budanma 1-12 yaşları arasında meydana gelirken, PFK'deki budanma 5-16 yaşları arasında gerçekleşmektedir (48). Beyin yetişkin dönemdeki sinaptik dansitesine ise 16 yaş civarında ulaşmaktadır (49).

Denritik budanma süreci, ya hüresel materyal içeriğinin korunduğu ve geri çevrime uğradığı aksonal büzülme ile ya da bütün aksonun fagositoz aracılığı ile yok edildiği aksonal dejenerasyon ile meydana gelir. (50). Bunları başlatan olaylar eksitator ve inhibitör nörotransmitterlerin seviyesi ve dağılımındaki değişiklikler ve nörotrofik faktörlerin etkisi ile oluşmaktadır (51).

Şizofrenide ayrıca kortikal hücre göçü ve GABAerjik ara nöronlardaki defisitler ile ilgili patolojilerin varlığı da gösterilmiştir (52).

Prefrontal kortikal bölgelerdeki budanma işleminin, bitişik kortiko-kortikal bağlantıların büyümesi ile birlikte nörotransmisyonun da artması ile bilişsel işlevlerin ve yürütücü işlevlerin kontrolünü artırdığı düşünülmektedir (53). Şizofreni hastalarında bu gelişimsel budanmanın bozulduğu ve gereğinden fazla gerçekleştiği öne sürülmektedir (54). Prefrontal kortekste -en geç olgunlaşan korteks- bir çok bağlantı korteksi yetersizliği şizofrenide ortaya konmuştur (55).

Şizofreni ile ilgili hasarlanmış bağlantı sorunlarını tanımlayan birçok farklı model ileri sürülmüştür. Örneğin, Friston ve Frith şizofreninin farklı beyin bölgeleri arasındaki bağlantı sorunlarının neden olduğu bir hastalık olduğunu ileri sürmüşlerdir (56). Bu anormalliklerin beyinde belirgin anatomik değişimlerden çok, sinaptik oluşumlardaki işlevsel bağlantı bozukluklarına bağlı olduğu belirtilmiştir (57). Bullmore ve arkadaşları ise şizofrenideki temel bağlantı bozukluğu teorisine yapısal anormallikleri de eklemişler ve —displastik ağ hipotezini ileri sürmüşlerdir. Bu hipotezde; şizofreni nedenlerinden en azından bir bölümünün prenatal gelişim aşamasında ortaya çıktığı ve anatomik bağlantılarda bir kesilme olduğu ileri sürülmüştür (58).

Şizofreninin ortaya çıkışı ile ilgili bir üçüncü model ise, geç ergenlik ve erken erişkinlik döneminde gerçekleşen anormal sinaptik budanma ile ilgili olduğudur (59). Sağlıklı kontrollerle karşılaştırılan şizofreni hastalarında, piramidal nöronlarda denritik yapılanma ve diken-sinaps dansitesinin düşük olarak bulunması bu hipotezi destekler niteliktedir (60).

2.3. İlk Atak Psikozda Beyin Hacimsel Çalışmaları ve Hacim Kayıpları

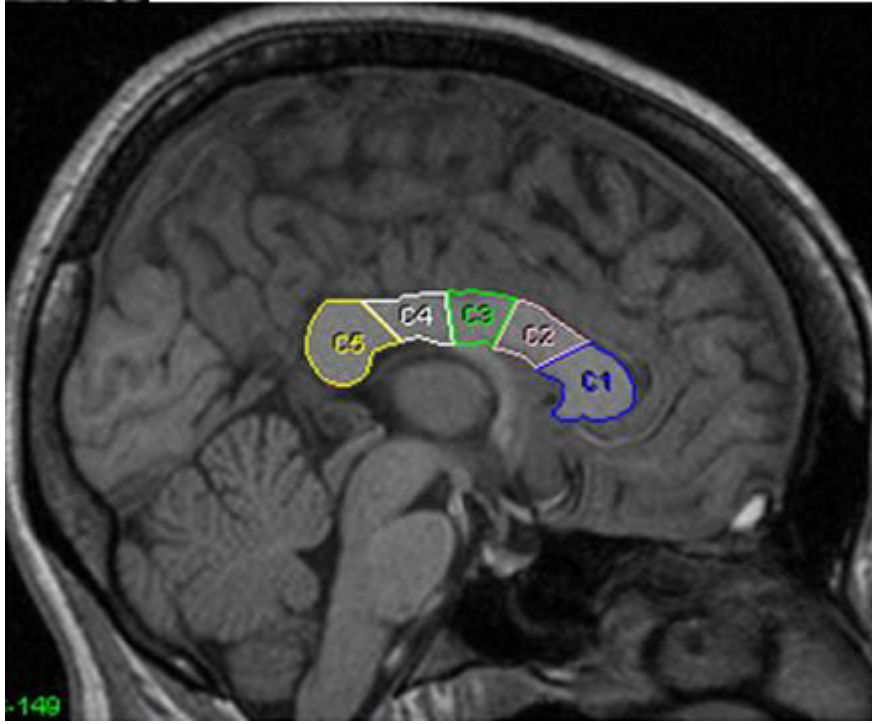
Kesitsel çalışmalarda tüm beyin hacminde ortalama %3 kayıp bildirilmektedir. Bu sonuçlar otopsi çalışmaları ile tutarlılık göstermektedir. İlk epizod tanısı sırasında bazı beyin değişiklikleri zaten oluşmuştur ve ilerlemeye adaydır. Örneğin lateral ventriküllerde genişleme tanısı anında anlamlıdır ve üstelik ilerleyici bir doğası vardır. Hipokampusta,

kortikal gri maddede ve Heschl'in girusunda ve temporal gri maddede hacimsel kayıp tanısında gözlenir ve zaman içinde devam eder. başlangıçta thalamusta saptanan hacimsel kayıp ilerlemez bu durumun ortaya konması ile ilgili izlem çalışmalarında yetersizlik olabilir (61, 62).

2.4. Korpus Kallozum Topografisi ve Psikoz

Korpus kallozumun işlevlerinin topografik organizasyonu tam olarak anlaşılmış değildir. Primatlarda frontal kortikal bölgelerden gelen fibriller korpus kallozumun rostrum ve genu bölgelerinde geçerler, birincil sensorimotor, posterotemporal, parietal ve oksipital kortikal bölgelerden gelenler ise truncus ve spleniumdan geçerler (63). İnsanlarda inferior frontal korteks ve anterior inferior parietal bölgeler korpus kallozumun rostrum ve genu bölgelerinden geçen fibriller ile karşı beyinle etkileşirler. parietookspital bölge fibrilleri ise posterior trunkus ve spleniumdan geçer (64). Rostrum, genu ve anterior trunkus frontal ve posterotemporal lobu projekte etmektedir, geri kalan korpus kallozum gövdesi ve splenium parietal ve oksipital korteks liflerinin geçiş noktasıdır. Bu bilgiler epilepsi hastalarının intraoperatif elektrofizyolojik çalışmalarından elde edilmiştir (65). Korpus kallozum ve anterior komissür, memeli beyinde direkt olarak iki hemisferin neokorteksini bağlamak suretiyle algılama, kognisyon, öğrenme ve istemli motor hareketlerin koordinasyonunu sağlamaktadır. İnsan beyinde bu komissürlerde ortalama 109 akson bulunduğu tahmin edilmektedir. Bunların yaklaşık yarısı geniş ve miyelinli liflerden, geri kalanı ise miyelinsiz, bir kısmı sayılamayacak kadar küçük çaplı liflerden oluşmaktadır. Komissüral sistemler, her iki hemisferdeki aynı projeksiyon alanlarını birleştirmek üzere düzenlenmiştir (66). Bununla birlikte insan korpus kallozumunun topografik yapısından geçen fibrillerin organizasyonu ile ilgili kesin bir konsensus yoktur. Korpus kallozum anterior alt bölgeleri (CC1, CC2) anterior trunkus olarak lokalize edilir. Korpus kallozum bağlantıları homolog prefrontal ve temperoparietal ilişkili bölgeler çoğunlukla korpus kallozumun anterior alt bölgesinde yer alır (Şekil 1) (67). Korpus kallozumun anterior alt bölgelerinde hacim artışı görülmesi de prefrontal ve temperoparietal bağlantı bölgeleri açısından kortikal anormalliğin bir işareti olabilir. CC1 bölgesinde anlamlı sonuçların bulunmaması prefrontal korteksten ziyade temporal bağlantı korteksi ile ilgili bir patolojiyi düşündürmektedir. Bu bulgu tutarlı şekilde superior temporal girus hacim

azalması ile bağlantılı pozitif semptom birlikteliği ile birlikte rapor edilmektedir (2). Anterior korpus kallozum alanında artış "anormal fonksiyonel hiperbağlantı" olarak belirlenebilir (68), bu bölgenin tutulması şizofrenide seçici ve geçerli bilgi işlemenin zorlaşması ile ilgili bulunmaktadır (69). Anterior truncus alanında artış ile ilişkili bulgular sol temporal girustaki kortikal anormalliklerle ilişkilendirilebilir. bu anormal hiperbağlantı patolojisi daha önce şizofrenide pozitif semptomların altında yatan azalmış lateralizasyon ile ilişkilendirilmiştir (70). Bununla birlikte korpus kallozumda fokal artışlar gibi benzer bulguların süreklilik arz edip etmediği ya da psikotik belirtilerin şiddetli olduğu döneme ait bulgular olarak değerlendirilmesi gerektiği konusunda bir tartışma söz konusudur (71).



Şekil 1. Korpus kallozum radial olarak 5 bölgeye ayrılmış.

2.5. İlk Atak Psikoz ve Korpus Kallozum Değişiklikleri

Psikotik hastalık geliştirebilecek kişilerin önceden saptanması ve prepsikotik aşamada müdahale edilebilmesi hastalığın gelişimini geciktirebilir ya da durdurabilir (72). Bu erken müdahalenin rolü hastalık gidişinde belirleyici olabilir ki bu da psikotik hastalık için yüksek risk grubu olan kişilerin belirlenmesinin önemini ortaya koymaktadır (73). Avustralya'da Kriz Yönetimi ve Kişisel Değerlendirme Kliniği (PACE) Melbourne'de

psikotik hastalığın gelişiminin izlenmesini mümkün kılan bir uygulama olmuştur, bu klinik bünyesinde bir yıl içinde psikotik hastalık geliştirme riski %40 olan bir popülasyon toplanmıştır. Ultra yüksek risk tanımının oluşturulduğu risk faktörleri yakın şekilde gözlenebilmiştir (73,74,75). Bu gruba MR beyin görüntüleme çalışmaları yapılmış, en az bir yıl boyunca izlenmişler ve nörobiyolojik belirleyiciler başlangıçta ve izlem boyunca incelenmiştir. Bu izlem sürecinde ultra yüksek riskten psikoza geçiş süreci de izlenebilmiştir. Ultra yüksek riskli bu grubun kohort şeklinde izlenmesi sonucunda olfaktor tanımlama, verbal hafıza, uzaysal çalışan hafıza işlevi (76,77), ve hipotalamik-pitüiter aks psikoza geçiş için öngörücü olarak bulunmuştur (78). Ek olarak bir dizi nörogörüntüleme bulgusu da ultra yüksek riskli grupta farklılaşma göstermiştir ki bu kişiler daha sonra psikotik hale gelmişlerdir. Bu nörogörüntüleme belirleyicileri pitüiter hacim ve anterior singulat korteksi içerir (79,80).

Ultra yüksek riskli grupta sağ medial ve lateral temporal, sağ inferior frontal, ve bilateral cingulate cortex azalması ve prefrontal kortikal bölgede artmış gri cevher kaybı prepsikotik dönemden psikoza geçiş sırasında saptanmıştır (81,82). Bu nöroanatomik belirleyicilerin anterior kortekste güçlü birer psikotik hastalık belirleyicisi oldukları bildirilmektedir (83, 84). Korpus kallozumun genu bölgesinde ki bu bölge kontrilateral inferior frontal ve prefrontal bölgeden gelen lifleri taşımaktadır, bunda azalma hem ilk atak psikoz ve şizofreni hastalarında izlenmiştir (85).

Şizofrenide kallozal çapta azalma iyi tanımlanmıştır (86). Prepsikotik, ultra yüksek psikoz geliştirme riski taşıyan kişilerde de ilk atak psikoz geliştirmeyen yüksek riskli grupla ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldıklarında korpus kallozumun genu bölgesinin kalınlığında bir azalma saptanmıştır, genu bölgesinde küçülme gözlenen bu kişiler daha sonra ilk atak psikoz geliştirmişlerdir. Bu ilişki daha sonra şizofreni spekturumunda hastalık geliştiren kişiler için de geçerli olarak bulunmuştur. Ek olarak prepsikotik kişilerin posterior genu bölgesinde kontrollerle karşılaştırıldığında bir azalma gözlenmiştir. Daha ileri düzeyde anlamlılık ultra yüksek riskli prepsikotik olguların psikoza dönüşmesinde anterior genu kalınlığında azalmanın gözlenmesinde saptanmıştır. Bilateral orbitofrontal korteksi birleştiren liflerin geçtiği anterior genu bölgesinde azalma, kokuları ayırma ile ilgili işlevlerin kaybı ile de uyumlu bulunmuştur (87). Prepsikotik durumdan psikoza dönüşüm

ile ilgili çok az nörogörüntüleme belirleyicisi söz konusudur, olfaktor tanımlama becerisi ve genu kalınlığı orbitofrontal gri madde ile ilişkilidir bu her iki özellik psikoz başlangıcını öngörebilmektedir (88). Daha öncesinde pitüiter hacim (79) sağ anterior angulat girus kalınlığı (80) psikoza dönüşüm açısından önemli nöroanatomik değişiklikler olarak saptanmıştır, ve bir diğer önemli öngörücü değişiklik ise medial temporal yapılarda genetik olarak yüksek riskli olgularda saptanan değişikliklerdir (89). Bu öngörücülerdeki değişim adolesan ve erken erişkin dönemdeki ya da hemen psikozun öncesindeki dönemde meydana gelen değişimlerdir (88). Buna en iyi örnek daha geniş pitüiter çapa sahip olmak psikoza dönüşüm için daha az risk oluşturmaktadır (79). Bu bulgular bir dizi beyin bölgesinin ve nöro-gelişimsel sürecin psikoz gelişiminde rol oynadığını göstermektedir (84, 90). Kesitsel ya da olgu kontrol çalışmaları, kallozal değişikliklerin zamanı hakkında bilgi verememektedir. Bu çalışmalar daha çok erken dönem değişiklikleri açıklıyor olabilir. korpus kallozum diğer yapılara göre gestasyonun görece geç dönemlerinde gelişir. Gövde 12. haftada belirginleşir, genu ise yaklaşık olarak 16.haftada gelişimini tamamlar (91). İkinci trimesterin başında intrauterin beyin hasarı oluştuğunda korpus kallozumun, genu ve korpus bölgesinin gelişimi etkilenebilir. İkinci trimesterdeki hasarlanmalar şizofrenideki lateral yapısal anormalliklerin açıklanmasında rol oynamaktadır (92,93). Bu sonuç maternal influenza enfeksiyonu ile ilişkili olabilir (94, 95, 96). Hayvan deneyleri gebelik orta döneminde insan influenza virüsü ile ölümcüle yakın enfekte olmanın akson yönlendiren genlerde ve beyaz cevher gelişiminde değişikliklere yol açtığını göstermektedir. Takip eden nesilde genişlemiş ventriküller, azalmış beyin hacmi ve korpus kallozumda incelmeye gözlenmektedir (97,98). Bu hayvan çalışmaları prenatal hasarın -influenzanın yol açtığı gibi- erken callosal hasarın oluşumunda rol oynadığını göstermektedir.

Alternatif olarak olasılıkla post-natal olarak da kallosal azalmanın gelişimi gözlenebilir. Job ve arkadaşları yüksek riskli pre-psikotik olgularda 3 yıl içinde psikoz başlamadan önce ilerleyici azalmayı göstermişlerdir (99). Aynı grup ilerleyici sürecin nörogelişimsel açıdan adolesan döneme denk düştüğünü saptamıştır. Nöro-görüntüleme ve postmortem analiz beyaz cevherin bu periyod sırasında kortikal bölgelerde ve frontal lobda artmaya devam ettiği, beyaz cevher artarken, gri madde hacminin azaldığı gözlenmiştir (100). Bu korpus kallosumu da kapsayacak şekilde uzun bağlantı traktuslarını da kapsayacak şekilde iyi

düzyeyde tanımlanmıştır (101,102). Callosum mid-saggital bölgede üçüncü dekada kadar artar (103, 104), artmış büyüklük, axonal boyutun artmasından çok, baskın şekilde artmış myelinizasyona yol açar (105). Kallosumun gelişimi rostrokaudal şekilde olur, genu spleniumdan sonra olgunlaşır (106,107), bunun gelişimsel siklusu posterior bölgelerinkinden de uzun sürer. Bu gelişimsel süreç aksar ya da kesilirse, ergen ve erken erişkin myelinizasyon profilleri kallosal kalınlıkta bölgesel değişiklikler ortaya çıkarır.

Farklı hastalık dönemlerindeki olgular incelendiğinde yapısal değişiklikler açısından farklı ipuçları verir. Ventral genudaki kalınlık azalması, hem ilk atak şizofreni spekturumu psikozda hem de şizofreni gelişen olgularda gözlenmektedir (85). Bununla birlikte posterior genuda gözlenen azalmalar ve ilerleyici extragenual değişiklikler daha şiddetli kronik hastalık sürecine işaret eder. Uzunlamasına çalışmalarda bu olasılıklarda incelenmelidir. Uzunlamasına çalışmalarda korpus kallozum gelişimi ile ilgili bu olasılıkları inceleyen hipotezler henüz test edilmemiştir. Uzunlamasına çalışmalarda ultra yüksek risk grubunda voxel tabanlı incelemelerle pre-psikotik fronto-temporal gri madde azalması ortaya konmuştur (81). Gri maddedeki azalmaya aynı bölgelerdeki beyaz cevher azalması eşlik etmemektedir. Hatta beyaz cevher daha fazla bilateral olarak genişlemektedir. (85). Bununla birlikte beyaz cevherdeki traktuslarda bir azalma gözlenmektedir (108). Bu çalışmaların doğası gereği nedensellik açısından gösterdiği yön belirsizlikler içermektedir. Korpus kallozumdaki yapısal değişikliklerin spesifik değişiklikler olduğunu söylemek güçtür. Genudaki kalınlıktaki azalma akson miyelinizasyonundaki azalma ile ya da akson büyüklüğündeki azalma ile açıklanabilir (akson sayısından bağımsız olarak akson fibrillerinin yoğunluğunda artış), genudaki akson sayısındaki azalma da bu duruma eşlik edebilir. önceki çalışmalarda T2 relaksasyon zamanı ve n-asetilaspartat konsantrasyonları şizofrenide miyelinizasyonun azaldığına dair bazı kanıtlar sunmaktaydı (109,110). Postmortem çalışmalarda fibrillerin sayısı ya da yoğunluğu konusunda şizofrenide bir fark bildirmemektedir (111). Yanısıra kadınlarda fibril yoğunluğu erkeklere göre daha fazladır, ancak şizofrenide kadınlarda fibril sayısında azalma daha fazla gözlenmektedir (112). Diğer çalışmalarda her zaman fibril sayısı ile cinsiyet arasında bir ilişki gösterilememektedir. prepsikotik dönemde korpus kallozum genu kalınlığında azalma, ilk atak psikoz olgularında gözlenen azalma ile uyumludur (bu durum affektif doğalı ataklarda gözlenmemektedir). bu durum anterior beyin bölgelerinin nörogelişimsel hasarlanması ile gerçekleşen bir psikotik hastalık öncülü olarak

değerlendirilip bir marker olarak kullanılabilir. Genu kalınlığı ölçülerek ve pitüiter hacim ve singulat korteks kalınlığı da dahil edilerek kimin psikoza dönüşeceği konusunda daha fazla öngörüle bulunarak hastalık sürecine müdahalede bulunabileceği düşünülmektedir (113).

3. HİPOTEZLER

İlk atak psikoz olgularında korpus kallozum hacmi azaldıkça negatif semptom skorlarında artış gözlenir.

İlk atak psikoz olgularında korpus kallozum hacmi azaldıkça pozitif semptom skorlarında artış gözlenir.

İlk atak psikoz olgularında sağlıklı kontrollere göre korpus kallozum hacmi daha küçüktür.

İlk atak psikoz olgularında sağlıklı kontrollere göre PANS ölçeği toplam skor şiddeti arttıkça korpus kallozum hacmi küçülür.

Korpus kallozum hacmi yaş ile değişkenlik gösterir.

Korpus kallozum hacmi cinsiyete göre değişkenlik gösterir.

İlk atak psikoz olgularında sağlıklı kontrollere göre yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş korpus kallozum hacmi daha küçüktür.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma geriye dönük bir olgu kontrol araştırmasıdır.

4.2. Katılımcılar

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri servisinde 2009-2013 arasında yatan ilk atak psikoz tanılı olgular arşiv taraması ile seçilerek alındı.. Bunlardan ilk atak psikoz tanısını DSM IV' e göre alanlar olgu grubunu oluşturdu, kontrol grubu sağlıklı kontrollerin Radyoloji A.D. elektronik arşivinde yer alan MR görüntülerinden oluşturuldu.

Çalışmanın örneklem büyüklüğünü belirlemek için ilk atak psikoz olan grupta KK hacmi 639.8 ± 112.9 , sağlıklı kontrollerde KK hacmi 746.5 ± 102.9 olarak alındığında¹³, buna göre tip 1 hata 0,05, güç %80 olduğunda olgu sayısının 13 kontrol sayısının 25 kişi olarak alınabileceği hesaplanmıştır.

4.3. Veri Toplama Araçları:

1. Sosyodemografik veri derleme formu
2. PANNS puanları
- 3.Korpus Kallosum volumetrik ölçüm sonuçları

4.3.1. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Kay ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. PANSS tarafından değerlendirilen 30 psikiyatrik parametreden yedisi pozitif sendrom altölçeğine, yedisi negatif sendrom altölçeğine ve geri kalan onaltısı genel psikopatoloji altölçeğine aittir.

Ölçek 1987'de yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeği olarak geliştirilmiştir. Bu 30-40 dakikalık yarı yapılandırılmış görüşmede son 1 haftayı içeren tanımlanmış bir süre göz önüne alınmaktadır. Bilgi hem klinik görüşme, hem de aile üyeleri veya hasta hastanede yatıyorsa hastadan birinci derecede sorumlu sağlık personelinin sağlanmaktadır.

Her madde yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içermektedir. Puanlama her maddenin puanlarının toplanmasıyla yapılmaktadır. Pozitif ve negatif sendrom altölçekleri için puan aralığı 7-49, genel psikopatoloji alt ölçeği için ise 16-112'dir. Toplam puan 7-210 arasında değişmektedir. Ölçeğin yorumlanmasında Leucht ve arkadaşlarının çalışmasında Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği'nin Klinik Genel İzlenim Şiddet Ölçeği ile yapılan karşılaştırmasında altı haftalık izlem sürecinde 57-61 puanın hafif, 73-78 puanın orta, 93-96 puanın belirgin, 115-118 puanın ağır ve 143-149 puanın çok ağır hastalık şiddeti ile kesiştiği saptanmıştır (114).

Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlik çalışması Kostakoğlu A. ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Türkçe formun güvenilirliğinin iç tutarlılığı incelendiğinde pozitif ve negatif sendrom ile genel psikopatoloji alt ölçeklerinin toplam Cronbach alfa değerleri orjinal çalışmadakine benzer bulunmuştur (0,75, 0,77, 0,71) (115,116).

4.3.1.1.Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANS) Negatif Sendrom Ölçeği Alt Başlıkları

4.3.1.1a. Pozitif Belirtiler Ölçeği Alt Başlıkları

P1. Sanrılar

Temeli olmayan, gerçekdışı, alışılmamış ve garip inançlardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede hastanın kendisinin ifade ettiği düşüncelerin içeriği ve bu düşüncelerin tedavi ekibi veya aileninaktardığı üzere, sosyal ilişkiler ve davranış üzerindeki etkisidir.

P2. Düşünce Dağınıklığı

Hedefe yönelik işleyişin bozulduğu dağınık düşünce süreci ile karakterizedir; önçevresellik, teğetsellik, çağrışımlarda kopukluk, sonuca bağlanamama, belirgin anlamsızlık veya düşünce blokları. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel-sözel süreçtir.

P3. Varsanılar

Dış uyarımlarla oluşturulmayan algıların varlığının sözel olarak bildirilmesi veya davranışlarla ortaya konmasıdır. Bu algılar işitme, görme, koku varsanıları veya bedensel varsanılar olabilir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibinin veya ailenin bildirdiği davranışların yanısıra görüşme sırasında hastanın bu algıları sözel olarak ifade etmesi ve bu algılara göre davrandığının gözlenmesidir

P4. Taşkınlık

Hareketler ve davranışlarda hızlanma, çevresel uyarımlara karşı olan tepkilerde artma (aşırı uyarılmışlık) ve duygudurumda hızlı değişimler (oynaklık) ile kendini gösteren aşırı hareketlilik durumudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği davranışlardır

P5. Büyüklük Duyguları

Olağanüstü yeteneklere, servete, bilgiye, üne, güce ve ahlaki değerlere sahip olma gibi abartılmış şekilde kendini algılama ve gerçek dışı üstünlük duygusudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında ifade edilen düşünceler ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

P6. Şüphencilik/kötülük görme

Savunuculuk, güvensiz tutum, kuşkular nedeniyle tetikte olma veya birilerinin kendisine zarar vermeye çalıştığına dair bariz sanrılardan anlaşıldığı üzere gerçekdışı veya abartılmış kötülük görme düşünceleri vardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede ifade edilen düşünce içeriği ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

P7. Düşmanca Tutum

İğneleyici konuşma, pasif agresif davranış, sözel saldırı veya saldırganlık gibi sözel veya sözel olmayan öfke ve küskünlük ifadelerdir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği kişilerarası ilişkilerdeki davranışlarıdır.

4.3.1.1b. Negatif Belirtiler Ölçeği Alt Başlıkları

N1. Duygulanımda Küntleşme

Duygusal yanıtta azalma yüz ifadesinde, duyguların ayarlanmasında ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerinde azalma ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında duygulanım ve duygusal yanıtın fiziksel ifade biçimlerinin gözlemidir.

N2. Duygusal İççekilme

Gündelik olaylara karşı ilgi eksikliğinin olması ve duygusal katılmanın olmamasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin hastanın işlevselliğiyle ilgili görüşleri ve hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.

N3. İlişki Kurmada Güçlük

Hastanın başkalarına empati yapamaması, görüşme sırasında açık olamaması, görüşmeciyile yakınlık kuramaması ve bu kişiye ilgisiz kalmasıdır. Bu durum hastanın mesafeli durması, sözel ve sözel olmayan iletişiminin az olması şeklinde gözlenebilir. Değerlendirmede temel alınacak veri hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.

Pasiflik ve kayıtsızlık, enerji azalması ve irade kullanamama nedeniyle toplumsal etkileşimlerde ilgi ve girişimlerin azalmasıdır. bu durum kişiler arası ilişkilerde azalmaya ve günlük aktivitelerde ihmale neden olmaktadır.

N4. Pasif/Kayıtsız Biçimde Kendini Toplumdan Çekme

Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği sosyal davranışlardır.

N5. Soyut Düşünme Güçlüğü

Soyut ve simgesel düşünmedeki bozulmadır; sınıflandırma, genellemeler yapma ve problem çözmeye yönelik işlerde benmerkezcil ve somut düşüncenin ötesine geçebilmede güçlütür. Değerlendirmede temel alınacak veriler, benzerlikler ve atasözleriyle ilgili sorulara verilen yanıtlar ve görüşme boyunca somuta karşı soyut düşüncenin kullanımının değerlendirilmesidir.

N6. Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcı Olmasının Kaybı

Kayıtsızlık, irade kullanamama, savunuculuk veya bilişsel yetilerdeki bozukluktan dolayı konuşmanın akışındaki yavaşlamadır. Sözel etkileşim sürecinde akıcılıkta ve üretkenlikteki azalmayla seyreder. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında izlenen bilişsel sözel süreçtir.

N7. Stereotipik Düşünme

Düşünmenin akıcılığı, kendiliğinden oluşu ve esnekliği azalmıştır ve değişmez, tekrarlayıcı veya sığ düşünce içeriği ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel sözel süreçtir.

4.4. Korpus Kallozum Büyüklüğü ölçümü

Bu çalışmada kullanılan MR görüntüleri, Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalında mevcut olan 1.5 Tesla gücündeki Achieva ve İntera (Philips, Hollanda) marka Manyetik Rezonans Ünitelerinde konvansiyonel baş koili kullanılarak elde edilmiştir.

Volumetrik ölçümler sagittal planda alınan SE T1 ağırlıklı görüntüler üzerinden gerçekleştirilmiştir (parametreler; 25 ardışık kesit, 5 mm kesit kalınlığı, TR, 600 ms, TE, 15 ms; FOV 24 cm; matriks 256 x 256).

Elde edilen DICOM formatındaki MR görüntüleri Easy Vision 4,4 iş istasyonunda (Philips, Hollanda) analiz edilmiştir. Korpus kallozum segmentasyonu (volume of interest) ve volümetri işlemi, mouse-kılavuzlu cursor yardımı ile bölge-büyütme algoritması (region-growing algorithm) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Orta hattan geçen kesit ve bu kesitin her iki yanındaki kesitler (toplam 3 kesit) volumetri ölçümü için kullanılmıştır.

Ölçümler için orta sagittal düzlemde KK'un en iyi görüntülediği T1 ağırlıklı kesitlerden seçildi. KK çevresinden çizilen kapalı bir çizginin içinde kalan alan hesaplandı (Şekil 1). Alan ölçümleri cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı ve milimetre karenin yüzde biri kadar duyarlılığa sahipti. Ölçümler rutin beyin MRG protokolünde bulunan TSE/T1 sagittal sekansından geriye dönük olarak yapıldı. Bu ölçümler aynı araştırmacı tarafından yapıldı.

4.5. Uygulanan işlemler

Hastalara psikiyatri yatan hasta arşivindeki dosyalarından ve epikrizlerinden ulaşıldı, bu dosya ve epikrizlerden sosyodemografik veriler ve PANS puanları derlendi. Olguların ve

kontrollerin Korpus kallozum ölçümleri Radyoloji A.D. arşivindeki MR görüntülerinden hacim ölçümlerinin yapılması ile elde edildi.

4.6. İstatistiksel analizler:

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile tanımlandı. Sürekli değişkenler ortalama standart sapma ve çeyreklikler ile tanımlanacak, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi.

Kontrol grubu ile olguların korpus kallozum hacimleri ölçülerek verilerin dağılımına göre grupların karşılaştırılmasında t-testi ya da Mann-Whitney-U testi uygulandı. PANNS puanları ile korpus kallozum ölçümleri arasındaki korelasyon verilerin normal dağılıma uygunluğu test edildikten sonra eğer normal dağılım gözleniyorsa Pearson korelasyon, normal dağılım yoksa Spearman korelasyon ile incelendi.

Anlamli PANS ölçeği alt bileşeni korelasyonlarının, regresyon eğrileri dağılım grafiği üzerinde çizilerek sunuldu. Korpus kallozum ile ilişkili PANS ölçeği alt ölçeklerinden anlamli olanlar tek değişkenli lineer regresyon ve yaşa, cinsiyete göre düzeltilmiş alt ölçekler çoklu doğrusal regresyonla incelenmiş B katsayıları %95 Güven Aralığı ile birlikte ifade edildi.

4.7. Araştırmanın yapıldığı yer

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri A.D. yatan hasta dosya arşivi ve Radyoloji A.D. MR görüntüleme dijital arşivi.

5. BULGULAR

İlk atak psikoz olgularından 27'si sosyodemografik özellikler, hastalık özellikleri (PANSS), korpus kallozum hacmi açısından incelendi.

Çalışmaya katılan ilk atak psikoz olgularının yaş ortalaması $30,2 \pm 12,6$ 'ydı (Ortanca= $26,0$ $25p-75p=21,0-35,0$ En az= $18,0$ En çok= $57,0$). Çalışmaya katılanların %63,ü (n=17) erkekti, %70,4'ü (n=19) bekar, %25,9'u (n=7) evli, %3,7'si (n=1) duldu. Eğitim durumuna bakıldığında %18,5'i (n=5) ilkokul mezunuydu, ortaokul mezunu olan olgu yoktu, lise mezunu %25,9'du (n=7), üniversite mezunu %55,6'ydı (n=15), (Tablo 1).

Tablo 1. İlk atak psikoz olgularının tanımlayıcı sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı.

		n(27)	%
Cinsiyet	Kadın	10	37,0
	Erkek	17	63,0
Medeni durum	Bekar	19	70,4
	Evli	7	25,9
	Dul	1	3,7
Eğitim	İlkokul	5	18,5
	Ortaokul	-	-
	Lise	7	25,9
	Üniversite	15	55,6

Çalışma grubunda alkol kullanımı ilk atak psikoz olgularında çok düşüktü (Kullanmayan %92,6 n=25, bırakan %53,7 n=1, kullanan %3,7 n=1). Sigara kullanımı %22,2'iydi (n=6). İlk atak psikoz olgularının yalnızca %11,1'i (n=3) madde kullanıyordu. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olan ilk atak psikoz olgularının sıklığı %40,7'iydi (n=11), (Tablo 2).

Tablo 2. İlk atak psikoz olgularının alkol kullanımı, sigara kullanımı, ailede psikiyatrik hastalık görülmesi ile ilgili özelliklerine göre dağılımı.

		n(27)	%
Alkol kullanımı	Yok	5	92,6
	Bıraktı	1	3,7
	İçiyor	1	3,7
Sigara kullanımı	Yok	21	77,8
	İçiyor	6	22,2
Madde kullanımı	Kullanmıyor	24	88,9
	Kullanıyor	3	11,1
Ailede psikiyatrik hastalık	Yok	16	59,3
	Var	11	40,7

İlk atak psikoz olgularının duygudurumu incelendiğinde, olguların %40,7'sinin (n=11) depresif, %25,9'unun (n=7) irritabl, %18,5'inin (n=5) künt, %7,4'ünün (n=2) ötimik, %3,7'sinin (n=1) anksiyöz, %3,7'sinin uygunsuz duygurumda olduğu gözlenmekteydi.

İlk atak psikoz olgularının duygulanım özellikleri incelendiğindeyse, %40,7'sinin (n=11) künt, %15,5'inin (n=5) irritabl, %14,8'inin (n=4) uygunsuz, %11,1'inin (n=3) depresif, %11,1'inin (n=3) anksiyöz, olduğu gözlenmekteydi.

Algı incelendiğinde, ilk atak psikoz olgularının %37,0'ı (n=10) görsel-işitsel varsanılara sahipti. Olguların %33,3'ünde (n=9) varsanı gözlenmiyordu. İlk atak psikoz olgularının %11,1'inde işitsel (n=3), %7,4'ünde (n=2) görsel, ayrı ayrı olarak olguların %3,7'sinde (n=1) koku-görsel, koku-görsel-işitsel, işitme-dokunma-görsel varsanılar mevcuttu.

Dışavuran davranış incelendiğinde olguların %55,6'sında (n=15) psikomotor retardasyon, %18,5'inde (n=5) ajitasyon, %25,9'unda (n=7) olağan davranışlar gözlenmekteydi ya da ne retardasyon ne de ajitasyon varlığı söz konusuydu.

İlk atak psikoz olgularının %70,4'ünde (n=19) içgörü yoktu, %25,9'unda (n=7) kısıtlıydı, yalnızca %3,7'sinde (n=1) içgörü vardı (Tablo 3).

Tablo 3. İlk atak psikoz olgularının duygudurum-duygulanım, algı durumu, ajitasyon varlığı, içgörü, gibi hastalık özelliklerine göre dağılımı.

		n(27)	%
Duygudurum	Ötimik	2	7,4
	Depresif	11	40,7
	Anksiyöz	1	3,7
	Künt	5	18,5
	İrritabl	7	25,9
	Uygunsuz	1	3,7
Duygulanım	Ötimik	1	3,7
	Depresif	3	11,1
	Anksiyöz	3	11,1
	Künt	11	40,7
	İrritabl	5	18,5
	Uygunsuz	4	14,8
Algı	Varsanı yok	9	33,3
	Görsel	2	7,4
	İşitsel	3	11,1
	Görsel-işitsel	10	37,0
	Koku-görsel	1	3,7
	Koku-görsel-işitsel	1	3,7
	İşitsel-dokunma-görsel	1	3,7
Psikomotor davranış	Olağan	7	25,9
	Ajitasyon	5	18,5
	Retardasyon	15	55,6
İçgörü	Yok	19	70,4
	Var	1	3,7
	Kısıtlı	7	25,9

Tablo 4. İlk atak psikoz olgularının pozitif ve negatif sendrom (PANS) ölçeği skorlarının dağılımı.

	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	25. persentil	75. persentil
PANS pozitif	23,8	7,0	24,0	19,0	30,0
P1. Sanrılar	5,1	1,6	6,0	5,0	6,0
P2. Düşünce dağınıklığı	4,3	1,4	4,0	4,0	5,0
P3. Varsanılar	3,1	1,9	3,0	1,0	5,0
P4. Taşkınlık	2,2	1,7	1,0	1,0	4,0
P5. Büyüklük duyguları	2,1	1,6	1,0	1,0	3,0
P6. Şüphencilik/kötülük görme	4,5	1,7	5,0	3,0	6,0
P7. Düşmanca tutum	2,6	1,6	2,0	1,0	4,0
PANS negatif	24,3	7,6	25,0	19,0	30,0
N1.Duygulanımda küntleşme	4,1	1,3	4,0	3,0	5,0
N2.Duygusal içeçekilme	4,0	1,3	4,0	3,0	5,0
N3.İlişki kurmada güçlük	3,8	1,7	3,0	3,0	5,0
N4.Toplumdan çekilme	4,0	1,3	4,0	3,0	5,0
N5.Soyut düşünme güçlüğü	2,4	1,4	2,0	1,0	3,0
N6.Konuşmanın bozulması	3,1	1,8	3,0	1,0	5,0
N7.Stereotipik düşünme	3,0	1,7	2,0	2,0	4,0
PANS Genel Psikopatoloji	46,5	11,3	46,0	38,0	56,0
PANS Toplam	94,4	22,3	94,0	79,0	112,0

İlk atak psikoz olgularında PANS toplam skoru ortalaması $94,4 \pm 22,3$ 'tü. PANS pozitif ortalaması $23,8 \pm 7,0$ 'dı. Pozitif belirtilerden en yüksek ortalama sırasıyla sanrılar ($5,1 \pm 1,6$), şüphencilik/kötülük görme ($4,5 \pm 1,7$), düşünce dağınıklığı ($4,3 \pm 1,4$) ve varsanılardan oluşmaktaydı ($3,1 \pm 1,9$). Bunları düşmanca tutum, taşkınlık ve büyüklük duyguları izlemekteydi.

PANS negatif ortalaması $24,3 \pm 7,6$ 'ydı. Negatif belirtilerden en yüksek ortalama sırasıyla duygulanımda küntleşme ($4,1 \pm 1,3$), duygusal içeçekilme ($4,0 \pm 1,3$), pasif kayıtsız şekilde toplumdan çekilme ($4,0 \pm 1,3$), ilişki kurmada güçlük ($3,8 \pm 1,7$) ve konuşmanın kendiliğinde ve akıcı olmasının kaybından oluşmaktaydı ($3,1 \pm 1,8$). Bunları stereotipik düşünme, soyut düşünme güçlüğü izlemekteydi (Tablo 4). PANS genel psikopatoloji ortalaması $46,5 \pm 11,3$ 'tü. PANS toplam skoru ortalaması $94,4 \pm 22,3$ 'tü.

İlk atak psikozlu olgularda korpus kallozum hacmi $22,0 \pm 2,3 \text{cm}^3$ 'tü (En az-En çok=16,2-25,9).

Tablo 5. Korpus kallozum (KK) hacmi ile PANS ölçeği skorları arasındaki ilişkinin korelasyon katsayıları (Rho), ve anlamlılık düzeyleri.

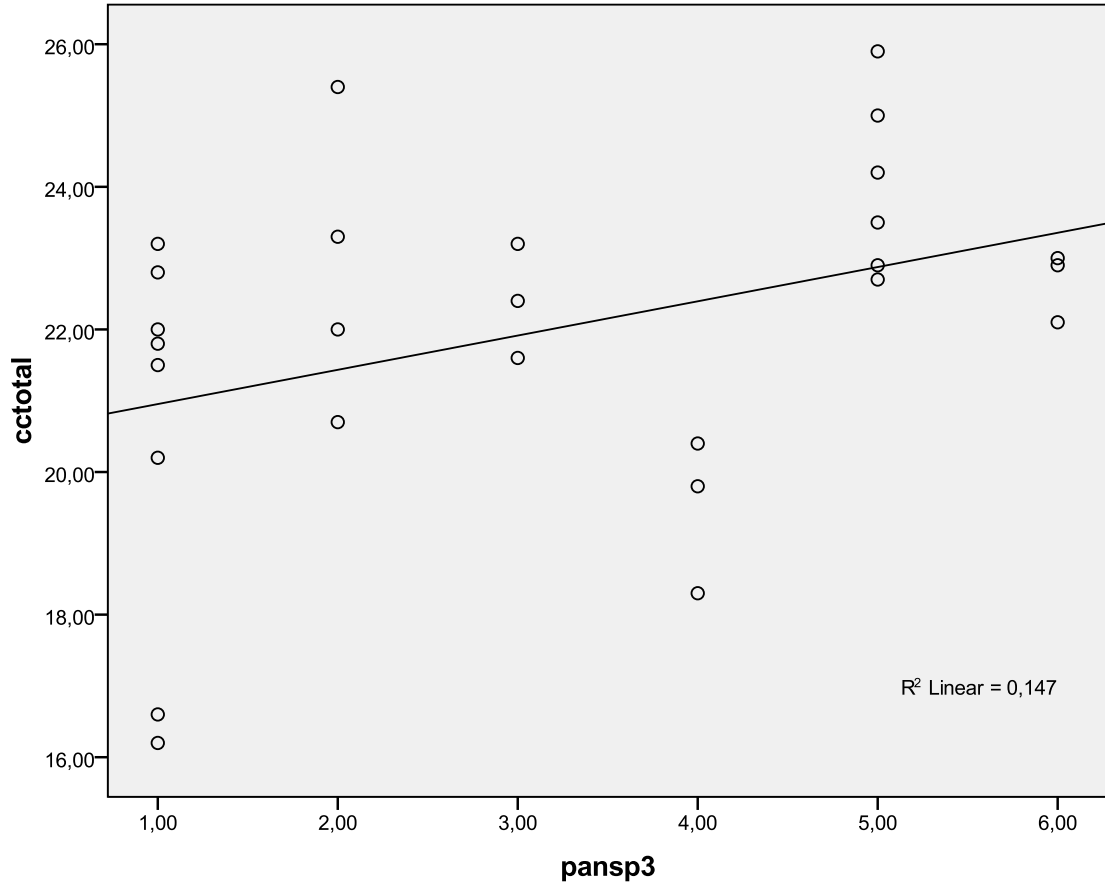
			KK hacmi
Spearman's rho	Pans negatif	Korelasyon katsayısı	-0,385*
		p	0,048
		n	27
	Pans pozitif	Korelasyon katsayısı	0,011
		p	0,955
		n	27
	Pans genel	Korelasyon katsayısı	-0,235
		p	0,238
		n	27
	Pans toplam	Korelasyon katsayısı	-0,250
		p	0,208
		n	27
Pans şiddet	Korelasyon katsayısı	-0,164	
	p	0,413	
	n	27	

Korpus kallozum hacmi ile PANS ölçeği alt ölçeklerinden negatif sendrom ölçeği toplam skoru arasında negatif istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde korelasyon vardır. Korpus kallozum hacmi azaldıkça negatif sendrom ölçeğinden alınan puanlar artmaktadır (-%38,5, $p=0,048$). PANS ölçeği pozitif sendrom altölçeği, genel psikopatoloji alt ölçeği, genel toplam ve PANS ölçeği skorlarının şiddetine göre gruplandığı değişkenle Korpus Kallozum hacmi arasında bir ilişki saptanmadı.

Tablo 6. Korpus kallozum (KK) hacmi ile PANS ölçeği negatif sendrom skorları arasındaki ilişkinin korelasyon katsayıları (Rho), ve anlamlılık düzeyleri.

		KK hacmi	
Spearman rho	P1. Sanrılar	Korelasyon katsayısı	-0,122
		P	0,546
		N	27
	P2. Düşünce dağınıklığı	Korelasyon katsayısı	-0,233
		P	0,242
		N	27
	P3. Varsanılar	Korelasyon katsayısı	0,427*
		P	0,026
		N	27
	P4. Taşkınılık	Korelasyon katsayısı	0,009
		P	0,965
		N	27
	P5. Büyüklük duyguları	Korelasyon katsayısı	0,051
		P	0,799
		N	27
	P6. Şüphencilik/kötülük görme	Korelasyon katsayısı	0,023
		P	0,910
		N	27
	P7. Düşmanca tutum	Korelasyon katsayısı	0,167
		P	0,404
		N	27

Korpus kallozum hacmi ile PANS ölçeği alt ölçeklerinden pozitif sendrom ölçeği altbaşlıklarından varsanılar altölçeğinden elde edilen puan arasında pozitif istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde korelasyon vardır. Korpus kallozum hacmi arttıkça varsanı altölçeğinden gelen puanlar artmaktadır (%42,7, p=0,026) (Şekil 2). PANS ölçeği pozitif sendrom altölçeklerinin diğer bileşenleri ile korpus kallozum hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (Tablo 6). Yaş ve cinsiyet etkisi kontrol edildiğinde, her bir puan varsanı skoru arttığında korpus kallozum hacminde 0,781 birim artış gözlenmektedir (p=0,002, %95 GA=0,308-1,251) (Tablo 7).



Şekil 2. Korpus kallozum hacmi ile PANS pozitif sendrom ölçeği varsanı skorlarının değişimi

Tablo 7. Korpus kallozum hacmi ile varsanı skorlarının yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş sonuçları.

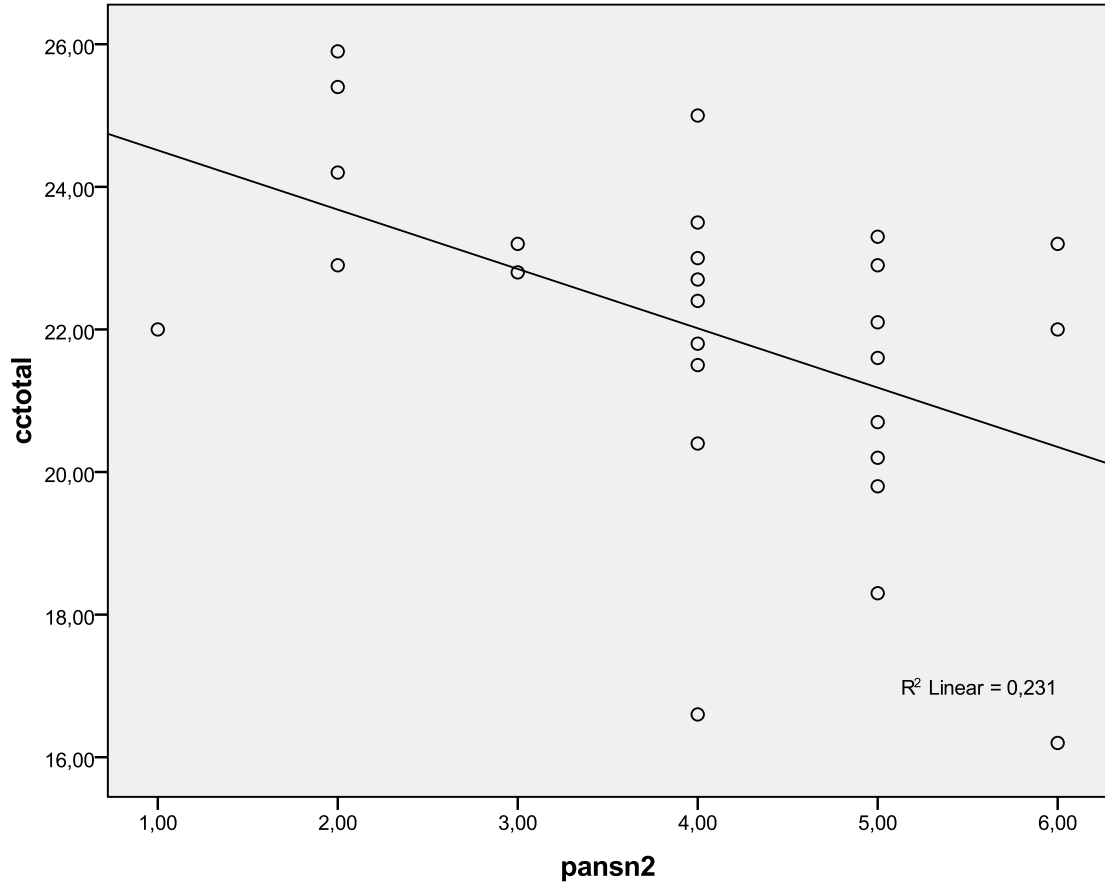
Model*	Katsayı		P	B katsayısı için %95 Güven aralığı	
	B	Std. Hata		En az	En çok
Yaş	0,106	0,035	0,005	0,035	0,178
Cinsiyet	0,804	0,832	0,344	-0,917	2,525
Varsanılar	0,781	0,228	0,002	0,308	1,253

*Modelde; Yaş cinsiyet, varsanı test edilmiştir.

Tablo 8. Korpus kallozum (KK) hacmi ile PANS ölçeği negatif sendrom skorları arasındaki ilişkinin korelasyon katsayıları (Rho), ve anlamlılık düzeyleri.

		KK hacmi	
Spearman rho	N1.Duygulanımda küntleşme	Korelasyon katsayısı	-0,342
		P	0,081
		N	27
	N2.Duygusal iççekilme	Korelasyon katsayısı	-0,468*
		P	0,014
		N	27
	N3.İlişki kurmada güçlük	Korelasyon katsayısı	-0,214
		p	0,284
		n	27
	N4.Toplumdan çekilme	Korelasyon katsayısı	-0,225
		p	0,258
		n	27
	N5.Soyut düşünme güçlüğü	Korelasyon katsayısı	-0,258
		p	0,194
		n	27
	N6.Konuşmanın bozulması	Korelasyon katsayısı	-0,170
		p	0,396
		n	27
	N7.Stereotipik düşünme	Korelasyon katsayısı	-0,247
		p	0,214
		n	27

Korpus kallozum hacmi ile PANS ölçeği alt ölçeklerinden negatif sendrom ölçeği altbaşlıklarından duygusal iççekilme altölçeğinden elde edilen puan arasında negatif istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde korelasyon vardır. Korpus kallozum hacmi azaldıkça duygusal iççekilme altölçeğinden gelen puanlar artmaktadır (-%46,8, p=0,014) (Şekil 3). PANS ölçeği negatif sendrom altölçeklerinin diğer bileşenleri ile korpus kallozum hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur.



Şekil 3. Korpus kallozum hacmi ile PANS negatif sendrom ölçeği duygusal içe çekilme skorlarının değişimi.

Tablo 9. Korpus kallozum hacmi ile duygusal içe çekilme skorlarının yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş sonuçları.

Model*	Katsayı		p	B katsayısı için %95 Güven aralığı	
	B	Std. Hata		En az	En çok
Yaş	0,033	0,036	0,366	-0,041	0,107
Cinsiyet	-0,111	0,882	0,901	-1,934	1,713
Duygusal içe çekilme	-0,752	0,321	0,028	-1,416	-0,088

*Modelde; Yaş cinsiyet, duygusal içe çekilme test edilmiştir.

Yaş ve cinsiyet etkisi kontrol edildiğinde, her bir puan duygusal içe çekilme skoru arttığında korpus kallozum hacminde -0,752 birim azalma gözlenmektedir (p=0,028, %95 GA=-1,416--0,088) (Tablo 9).

Tablo 10. İlk atak psikoz olguları ile sağlıklı kontrollere, cinsiyete göre korpus kallozum hacmi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

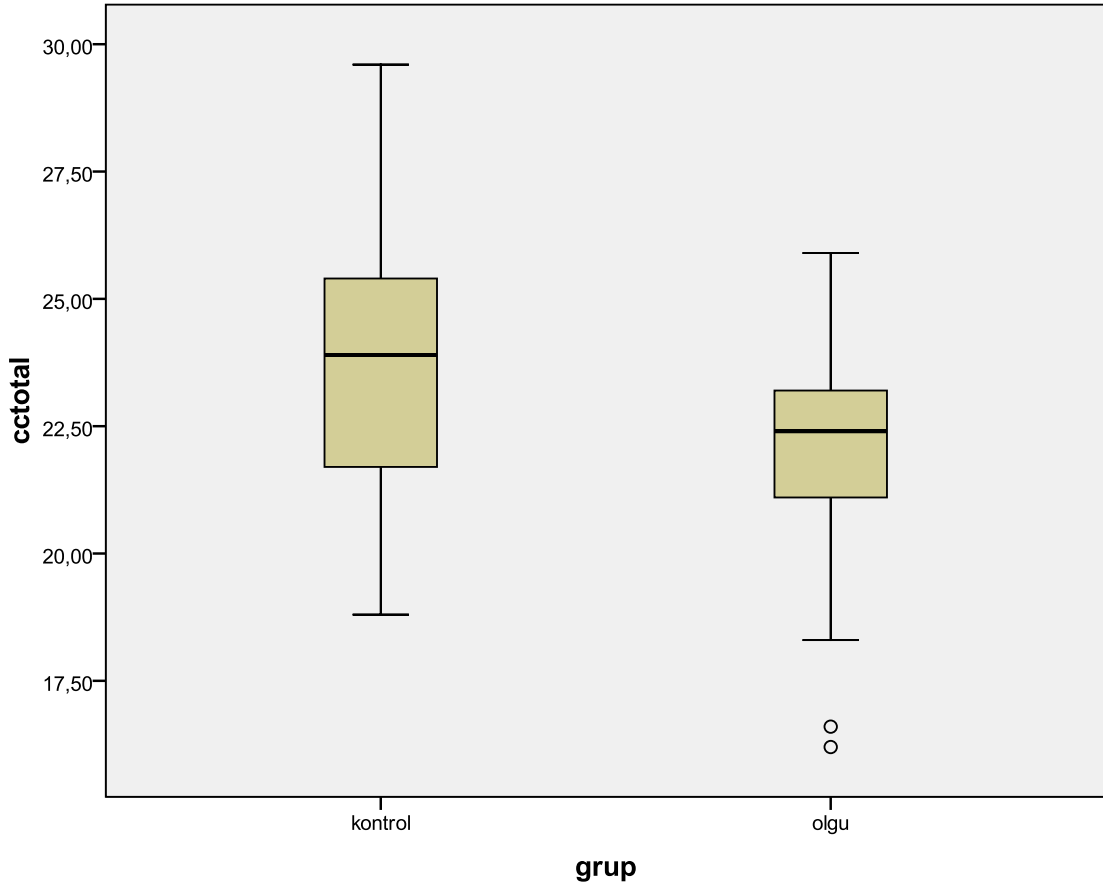
		Kontrol (n=28)	İlk atak psikoz (n=27)	p
Cinsiyet	Kadın	%60,0 (15)	%40,0 (10)	0,218
	Erkek	%43,3 (13)	%56,7 (17)	
Yaş		30,2±12,6	35,7±7,3	0,018
Korpus kallozum hacmi		24,0±3,0	22,0±2,3	0,008

Çalışmaya katılan ilk atak psikoz olgularının yaş ortalaması 30,2±12,6 yıl, sağlıklı kontrollerde ise yaş ortalaması 35,7±7,3 yıldır, iki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,018). Çalışmaya katılan kadınların % 40,0'ı (n=10) ilk atak psikoz olgu iken, erkeklerin %56,7'si ilk atak psikozdu (n=17). Cinsiyete göre olgu ve sağlık kontroller arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,218). İlk atak psikoz olgularının korpus kallozum hacmi ortalaması 22,0cm³±2,3cm³, sağlıklı kontrollerde ise korpus kallozum hacmi 24,0cm³±3,0cm³'tü (Tablo 10). Korpus kallozum hacmi ile olgu ve kontrollerin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu (Spearman Rho=0,22, p=0,100).

Tablo 11. Korpus kallozum hacmi ile ilk atak psikoz ve sağlıklı kontrollerin yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş sonuçları.

Model*		Katsayı		p	B katsayısı için %95 Güven aralığı	
		B	Std. Hata		En az	En çok
	Yaş	0,019	0,036	0,598	-,054	,092
	Cinsiyet	-0,479	0,742	0,521	-1,969	1,010
	Sağlıklı kontrol (r)	-1,791	0,764	0,023	-3,324	-,258

*Modelde; Yaş cinsiyet, ilk atak psikoz ve sağlıklı olmanın korpus kallozum ile ilişkisi test edilmiştir.



Şekil 4. Olgu ve kontrol grubuna göre korpus kallozum total hacminün dağılımı.

İlk atak psikoz olgularında korpus kallozum hacmi, sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı bir farkla daha küçüktü ($p=0,008$) (Tablo 10, Şekil 4).

Yaş ve cinsiyet kontrol edildiğinde sağlıklı kontrol olmaya göre ilk atak psikoz olma ile korpus kallozum hacmi 1,7cm daha azalmaktaydı ($B=-1,7$, $p=0,023$, %95 GA=-3,3--0,3) (Tablo 11).

6. TARTIŞMA

Bir çok çalışma korpus kallozumun şizofrenide küçüldüğünü rapor etmiştir, bununla birlikte bazı çalışmalarda farklılık bulunmamış ya da daha büyük korpus kallozum varlığı saptanmıştır (117, 83). Bu tutarsızlıklar olgu karakteristiklerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir (cinsiyet, dominant el kullanımı, hastalık başlangıç yaşı gibi) ve bunlar kadar korpus kallozum ölçüm yöntemi de etkili olmaktadır (118). Antipsikotik tedavi bir başka kafa karıştırıcı faktördür ki antipsikotik tedavinin beyaz cevher hacminde değişiklikler oluşturduğu rapor edilmiştir (119). Örneğin olanzapin ile tedavi şizofrenide beyaz cevher miktarını arttırmaktadır (120). Benzer şekilde risperidon tedavisi beyaz cevherde miyelinizasyon miktarını arttırmaktadır (121). Olasılıkla antipsikotik tedavi potansiyel olarak artmış korpus kallozum büyüklüğü ile sonuçlanır. Bununla birlikte çok az çalışma antipsikotik kullanılmayan hastalarda korpus kallozumu incelemiştir (117).

Hastalığın başlangıç yaşı, nörogelişimsel farklılaşmalar açısından önemlidir, korpus kallozum ölçümlerini etkileyen bir başka önemli faktördür (122,123). Gelişimsel açıdan korpus kallozum en geç olgunlaşan beyin yapısıdır. Gelişimi geç adolesan, erken erişkinliğe kadar devam eder (124).

Şizofreni ile ilgili bir çok nörogörüntüleme çalışmasında morfolojik beyin patolojisi ile ilgili kanıtlar geniş ölçüde elde edilmiştir (125). Korpus kallozum majör interhemisferik kommisür de etkilenen beyin bölgelerinden biridir (86). Korpus kallozum en büyük beyaz madde fibriller ile neokorteksten gelen aksonların her iki hemisfer için geçişini oluşturur. Anormal interhemisferik bağlantılar şizofrenide beyin asimetrisinin değişkenliği üzerinden kanıtlanmıştır (126,127,128). Şizofrenide bir çok çalışma daha küçük KK ya da daha küçük KK ve beyin oranını kontrollere göre göstermektedir (129). Yalnızca iki grup araştırmacı ilk atak psikoz olgularını incelemiş bir grup olgu ve kontrollerde cinsiyet farklılığı saptamış (130) bir diğeri olgularda şekil deformasyonları saptamıştır (131).

Şizofrenide iki beyin yarıküresi arasındaki iletişimin bozukluğuna işaret eden pek çok veri olmasına rağmen, iletişim bozukluğu anatomik açıdan net olarak gösterilememiştir. Fokal olarak ilişkinin komissural bağlantılarda bozulduğu diffüzyon tensor görüntüleme çalışmalarında ortaya konabilmektedir (132).

Tedaviye başlanmamış şizofreni olgularında sağlıklı kontrollere göre daha küçük korpus kallosum varlığı saptanmıştır, bununla birlikte kadınlarda erkeklere göre daha büyük korpus kallosum varlığı gözlenmektedir. cinsiyet açısından kanıtlar normal insan beynin ile uyumlu bulgulardır (13). Bizim çalışmamızda yaş ve cinsiyet ile korpus kallosum hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. İlk atak psikoz olgularında istatistiksel olarak anlamlı bir farkla korpus kallosum hacmi, önceki çalışmalara uyumlu şekilde, daha küçük bulundu.

Difüzyon tensor görüntüleme (DTG) yöntemi kullanılarak iki yarıküreyi birbirine bağlayan temel yol olan korpus kallosumun yapısal bütünlüğü ve bu bütünlüğü etkileyen değişkenlerin araştırıldığı bir çalışmada hastaların belirti düzeyleri PANSS ile belirlenmiştir. Çalışmaya katılan 25 şizofreni hastası ile 17 sağlıklı gönüllünün DT görüntüleri 1,5 Tesla gücündeki MR cihazı ile alınmıştır. İki grubun, DT görüntülerinden elde edilen fraksiyonel anizotropi (FA) değerleri karşılaştırılmıştır. Buna göre hastaların genu bölgelerindeki fraksiyonel anizotropi (FA) değerlerinin kontrollerden düşük olduğu; spleniumda ise iki grup arasında fark olmadığı saptanmıştır. Ayrıca, splenium FA değerleri ile antipsikotik ilaç dozları arasında eksi yönde anlamlı ilişki saptanırken; PANSS skorları için bu ilişki eğilim düzeyinde kalmıştır anlamlılık saptanmamıştır, bu durum ilişkinin gücü ile ilgili olabilir. Korpus kallosumun genu bölgesi her iki frontal lobu birbirine bağlayan en önemli yapıdır. Bu çalışmanın sonuçları ile şizofreni patogenezinde frontal lobların iletişim bozukluğunu temel alan yaklaşıma koşut bir kanıt daha elde edilmiştir (133). Güncel çalışmamızda da korpus kallosum hacmindeki azalma ile PANSS negatif skorlarından duygusal içe çekilme ile ilişki bulunmuştur. Pozitif belirtilerden varsanılar da korpus kallosum hacmi ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Bu durum korpus kallosum hacim değişiklikleri ile semptomatolojinin ayrışabildiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte korpus kallosumun alt bölgelerinin hacminin hesabı bu durumu daha iyi açıklayabileceği tahmin edilmektedir.

Şizofreni olgularında negatif semptomlarla beyin bölgelerindeki gri madde kaybı daha önce araştırılmıştır. En belirgin şekilde prefrontal, temporal, limbik ve subkortikal bölgelerde değişiklikler gözlenmektedir. Negatif semptomatolojinin belirgin olduğu şizofreni grubunda yer alan olgularda bilateral limbik ve prefrontal gri cevher azalması

saptanmıştır (134). Bu sonuçlar başlangıçta ve süregiden negatif semptomların yol açtığı kötüleşmiş sosyal işlevselliği olan olguları açıklamaktadır. Bu yetmezlik semptomları negatif belirtilerin çekirdek negatif semptom içeriğiyle uyumlu yüksek faktör yüklerini içeren “emosyonel geri çekilme” ya da “künt affekt” gibi PANSS başlıkları ile tutarlılık göstermektedir. Bu PANSS başlıkları sosyal ve emosyonel işlev bozukluğunu yansıtmaktadır (134).

Limbik sistem şizofreni araştırmalarında ilk postmortem çalışmalardan başlayarak nörobiyolojik araştırmalara konu olmaktadır (135). Hipokampüsün bellek üzerine etkilerinin yanında, amigdala ve diğer beyin bölgeleri emosyonel işleme yapması gelişen bir bilimsel dikkati üzerine çekmektedir. Belki de bu bölgeler şizofrenide daha az iş görmeye başlamaktadır (136). Bu emosyonel beyin anterior insula, anterior singulat, medial prefrontal ve temporal yapıları da kapsamaktadır. Bu bölgeler tekrarlayan şekilde beyinde şizofrenide etkilenen bölgeler olarak rapor edilmiştir (137,138,139). Kirkpatrick ve arkadaşları şizofrenide PANSS sonuçlarına göre negatif semptomatolojinin belirgin olduğu olgularda sağlıklı kontrollere göre medial prefrontal, perisylvian, limbik ve paralimbik beyin bölgelerinde gri madde değişiklikleri olduğunu saptamışlardır. Bununla birlikte foksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında tutarlı bir şekilde dorsolateral prefrontal korteks aktivasyonunda bilişsel görevler verildiğinde bir azalma olduğu gözlenmektedir (140). Sadece çok az yapısal çalışmada bilişsel yetersizlik gözlenen olgularda daha küçük total prefrontal hacim rapor edilmektedir (141). Lateral prefrontal korteks, medyal prefrontal, perisylvian ve limbik bölgelerde gri maddede azalma negatif bulguların belirgin olduğu olgularda fronto-temporo-limbik yapısal değişikliklerle birliktelik göstermektedir (134).

Walterfang'ın çalışmasında, şizofreni tanılı, ilk epizod psikotik atak olgularında ve benzer spektrum bozukluklarında PANSS ile saptanan pozitif semptomlarla korpus kallozum ölçümleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Negatif semptomlar ise kallosumun büküm açısı ile negatif olarak koreledir ($r=-0,215$, $p=0,013$). Aynı çalışmada incelenen gruplarda korpus kallozum ile ilgili değişkenlerle ilişki bulunamazken ilk epizod grubunda negatif semptomlarla kallosal alan, ($r=0,307$, $p=0,018$) ve kalınlık ($r=0,288$, $p=0,027$) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu ilişkiler regresyon analizinde gözlenememiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada sağlıklı kontrollere göre korpus kallozum şizofrenide

anlamli şekilde farklıdır, hatta bazı değişiklikler ilk epizod olgularda dahi bulunmaktadır. Hacimdeki azalma akson sayısındaki azalma ile ilişkili olabilir, akson çapında azalma ya da myelin kılıf kaybı ile ilgili olabilir. Bağlantı korteksi ile ilgili liflerde genu ve isthmusta azalmadan bahsedilebilir (85).

şizofreni olgularında PANSS ölçeğinden elde edilen semptom şiddeti skorları ile korpus kallosum ölçümleri arasında yapılan korelasyon analizlerinde, artmış superior genu hacmi pozitif semptomların artmış şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (142,143).

Pozitif semptomlarla korpus kallozumun rostrum ve posterior genu orta gövde ve isthmusta fraksiyonel anizotropinin artmış ve isthmusta ortalama yayınının azaldığı gözlenmiştir. Artmış negatif semptom şiddeti anterior orta gövde, orta gövde ve isthmusta azalmış ortalama yayınının ile ilişkili bulunmuştur (143). Benzer bulgular Whitford ve arkadaşlarının çalışmasında pozitif belirtiler alt ölçeğinin varsanı ve sanrı şiddeti skorlarının toplamı ile korpus kallozum frontal fibrillerin geçtiği bölgesinde fraksiyonel anizotropi görülmesi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Aynı çalışmada soyut düşünme güçlüğü şiddeti (N5) ile aynı bölgede fraksiyonel anizotropi görülmesi arasında negatif korelasyon bulunmuştur (144).

şizofrenide işitsel halüsinasyonlar dil ile ilgili bağlantı ağında işlevsel yetmezlikle ilişkilendirilmiştir. Özellikle sol hemisfer fronto-temporal bağlantılarda ve frontal bölgenin hemisferler arası bağlantılarında bir bozukluk olduğu düşünölmüştür. Diffüzyon tensör görüntöleme sonucunda elde edilen traktusa dayalı verilerden elde edilen sonuçlara göre şizofreni olgularında azalmış bilateral fraksiyonel anizotropinin; anterior thalamus, korpus kallosumun gövdesi (forseps minor), cingulum, superior longitudinal fasciculusun temporal bölgesi, frontooksipital fasikulusun küçük bir bölgesi ve sağ hemisferde, görsel korteks, forseps major, korpus kallozumun gövdesi (posterior parça) ve inferior parietal kortekste gözlendiği saptanmıştır. Halüsinasyonu olmayan olgularla karşılaştırıldığında azalmış fraksiyonel anizotropinin sol inferior fronto-oksipital fasiköüste, uncinat fasiköüde, arkuat fasiköüste, korpus kallozumda (posterior bölge -forseps majörde), singulat, kortikospinal traktus ve anterior thalamus gözlendiği saptanmıştır. Halüsinasyonların şiddeti, sol frontal lob, temporal bölgeler ile birlikte (uncinat fasiköüsü, inferior fronto-oksipital fasiköüsü, cingulum, arkuat fasiköüsü anterioru, frontal bölgede superior uzun fasiköüsü) ve

interhemisferik bağlantılarda (anterior korona radiata) beyaz cevher bütünlüğü ile negatif koreledir. Bu bulgular halüsinasyonların dil, duygulanım ve dikkat/algılama ağlarını beyaz cevher değişiklikleri ile etkilediği ile ilgili varsayımları desteklemektedir (145).

Tedavi gören şizofreni olgularında sağlıklı kontroller ve sağlıklı akrabalarla yapılan çalışmada PANSS halüsinasyon şiddeti alt ölçeğinin skorları ile korpus kallozum hacmi arasında negatif ilişki bulunmuştur. PANSS halüsinasyon alt ölçeğinin fraksiyonel anizotropi değerleri ile korpus kallozum posterior genu bölgesi için negatif korelasyon gösterdiği de saptanmıştır. Bu çalışmada ilaç tedavisinin sonuçlara etkisi istatistiksel olarak incelenmiş ve sonuçların ilaç tedavisi etkilerinden bağımsız olduğu rapor edilmiştir (146). Bununla birlikte halüsinasyonlar ile korpus kallozum hacmi arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır, ancak difüzyon görüntüleme çalışmalarında anormal difüzyon anormallikleri halüsinasyonla ilişkilendirilebilmektedir (147). Bizim çalışmamızda korpus kallozum hacmi ile PANS ölçeği alt başlığından elde edilen halüsinasyon şiddeti skorları arasında pozitif istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu durum tedavi başlanmamış atak sırasında görüntüleme ile değerlendirilen ilk epizod psikoz olgularına özgü olabilir. Beyaz cevherdeki hacim artışı korpus kallozum bağlantılı yolaklardaki etkinlik artışı ile ilgili olabilir. Öte yandan duygusal içe çekilme ile korpus kallozum hacminin azalması arasındaki ilişki bu yolaklardaki etkinlik azalması ile bağlantılı olabilir. Daha ayrıntılı bilginin elde edilmesi için korpus kallozumunu bölgesel düzeyde incelenmesi gereklidir.

Çalışma olgu kontrol çalışması olduğu için neden sonuç ilişkisi zaman boyutu açısından değerlendirilememektedir. Bununla birlikte ilk atak psikoz olguları incelendiği için kronik değişiklikler açısından korpus kallozum etkilenmeleri dışlanabilmiştir. Dominant el belirlenememiştir. Kontrol grubu ile ilk atak psikoz olguları yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilememiştir. Sonuçlar yaşa ve cinsiyete göre istatistiksel olarak düzeltilerek incelenmiştir.

7. SONUÇ

Beynin her iki hemisferindeki iletişim bilişsel ve duysal motor işlevlerin yerine getirilmesi için büyük önem taşımaktadır. Korpus kallozum her iki hemisferin iletişiminde önemli rol oynayan beynin ana bağlantı bölgelerinden biridir. Bilgi taşıyan yolların bozulması şizofreni patogeneğinde önemli rol oynamaktadır.

Korpus kallozumun hacimsel değişiklikleri bu bölgedeki akson yapısı, hücre değişiklikleri, fibrillerin sayısı ile bağlantılıdır. İlk atak psikoz olguları tedavinin başlamadığı patolojinin ilaç tedavisi ile modifiye olmadığı olgulardır. Bu grup hastada korpus kallozum hacimsel değişimleri, nörogelişimsel hipotez ve bağlantının bozulması hipotezini desteklemektedir. Frontal lobdan gelen liflerin desteklediği farklı bilişsel işlevlerin korpus kallozum hacmi ile korele olarak ilk atak psikozlu olgularda değiştiği gözlenmektedir.

İlk atak psikozda gözlenen pozitif belirtilerden varsanılar korpus kallozum hacmi artışı ile ilişkili bulunmuştur. Etkinlik artışı ile beyaz cevher hacminin artışı birliktelik gösteriyor olabilir. Korpus kallozum hacmindeki azalma ise negatif belirtilerden duygusal içe çekilme ile ilişkilidir.

8. KAYNAKLAR

1. Siever L. J., Davis K. L., The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum. *American Journal of Psychiatry*
2. Shenton M. E., et al. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2001; 4: 1-52.
3. Johnstone, EC., Crow, TJ.,Frith, CD., Husband, J., Kreel, L., Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia *Lancet* 1976; Oct 30, 2(7992):924-6.
4. Andreasen NC, Neuroimaging. Teaching and learning about schizophrenia. Module 2, 10-19.WPA, 1994.
5. Goldfrey D.,Pearlson, Larra Marsh., Magnetic resonance imaging in psychiatry. *Review Of Psychiatry* 1993:vol.12,chapter 13; 347-381.
6. Bachman, P. & Cannon, T. D., Cognitive and neuroscience aspects of thought disorder. In *The Cambridge handbook of thinking and reasoning*. New York:Cambridge University Press., 2005.
7. Karlsgodt Kh, Sun D,Jimenez Am,Lutkenhoff Es, Willhite R, Van Erp Tgm, Cannon Td. Developmental disruptions in neural connectivity in the Pathophysiology of schizophrenia *Development and Psychopathology* 2008; 20; 1297–1327.
8. Andreasen, N.C., A unitary model of schizophrenia: Bleuler's —fragmented phrenell as schizencephaly. *Archives of General Psychiatry* 56, 781–787, 1999.
9. Keshevan M. S. et al. Abnormalities of the corpus callosum in first episode, treatment naive schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:757–760
10. Bachmann S., Pantel J., Flender A., Bottmer C., Essig M., Schro J. Corpus callosum in first-episode patients with schizophrenia a magnetic resonance imaging study. *Psychological Medicine* 2003; 33:1019–1027.
11. Christopher A., Ross ve Godfrey D, Pearlson Schizophrenia, The heteromodal association neocortex and development: potential for a neurogenetic approach *Trends in Neurosciencses* 1996; 19: 171-176.
12. Hofer, S., Frahm, J., Topography of the human corpus callosum revisited: comprehensive lif tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2006; 32; 989–994.

13. Taylor WD, Hsu E, Ranga Rama Krishnan K, MacFall JR., Diffusion tensor imaging: background, potential and utility in psychiatric research. *Biol Psychiatry*; 55:201-207, 2004.
14. Venkatasubramanian G., Jayakumar J. N., Reddy V.V., Reddy U. S., Gangadhar B. N., Keshavan M. S. Corpus callosum deficits in antipsychotic-naïve schizophrenia: Evidence for neurodevelopmental pathogenesis. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 182 (2010) 141–145.
15. Toga AW, Thompson PM: Maps of the brain. *Anat Rec* 2001; 265; 37-53.
16. Njikokitjien CH. *Pediatric Behavioural Neurology*. Remaekers G, Njikokitjien CH (eds). Amsterdam: Suyi Publication; 1991.
17. Narr KL, et al., Mapping morphology of the corpus callosum in schizophrenia. *Cereb Cortex* 2000; 10: 40-49.
18. Devinsky O, Laff R., Callosal lesions and behavior: history and modern concepts. *Epilepsy Behav* 2003;4:607-617.
19. Gazzaniga MS. Cerebral specialization and interhemispheric communication. Does the corpus callosum enable the human condition? *Brain* 2000;123:1293-326.
20. Narr KL, et al., Mapping morphology of the corpus callosum in schizophrenia. *Cereb Cortex* 2000; 10:40-49.
21. Bigelow LB, Nasrallah HA ve Rauscher FP, Corpus callosum thickness in chronic schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 1983: 142; 284-287.
22. Günther W, Petsch R, Steinberg R, Moser E, et al., Streck P, Heller H, Kurtz G, Hippis H. Brain dysfunction during motor activation and corpus callosum alterations in schizophrenia measured by cerebral blood flow and magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*. 1991; 15; 29(6):535-55.
23. Woodruff, P.W., et al., Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995; 58: 457–461.
24. Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., McCarley, R.W., A review of MRI findings in schizophrenia, 2001. *Schizophr. Res* 2001; 49: 1–52.
25. Frumin M, et al., Shape Differences in the Corpus Callosum in First-Episode Schizophrenia and First-Episode Psychotic Affective Disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 866–868.

26. Swayze, V.W. II, et al., 1994. Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: magnetic resonance imaging study, *Biological Psychiatry* 1999; 31: 221-240.
27. Austin, J., Schizophrenia: an update and review. *J Genet Couns*, 2005; 14-5: 329-40.
28. Işık, E., Güncel Şizofreni, 2. Baskı, Ankara, G.M. Matbaacılık ve Tic.A.Ş., 2007: 18-50.
29. Tomasch J, Mac Millan A., The number of lufs in the corpus callosum in the white Mouse. *J Comb Neurol* 1957; 100: 165-8.
30. Monk, C.S., et al., Prenatal neurobiological development: Molecular mechanisms and anatomical change. *Developmental Neuropsychology* 2001;19; 211–236.
31. Patterson, P. H., Process outgrowth and the specificity of connections. In Z. W. Hall (Ed.), *An introduction to molecular neurobiology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1992: 388–427.
32. Price J., Roberts GW., Kortikal Gelişme ve Şizofreni. Harrison JP, Roberts WG, Şizofreninin nöropatolojisi: ilerlemeler ve yorum (çeviri editörü M.E. Ceylan), Turgut yayıncılık A.Ş. 2006: 213-230.
33. Heinz A, Romero B, Gallinat J et al. Molecular brain imaging and the neurobiology and genetics of schizophrenia. 2003. *Pharmacopsychiatry*, 36:152-157.
34. Basoglu C. et al., İlaç Kullanmamış İlk Psikotik Atak Hastaları ile Kronik Şizofreni Hastalarında Sağ Talamus ve Temporal Korteks Metabolit Seviyelerinin MRS ile Karşılaştırılması *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006; 17(2):85-92.
35. Impagnatiello F, et al., A decrease of Reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proceedings of the national academy of science USA*, 1998; 95: 15718-15723.
36. Paus, T., Collins, et al., Maturation of white matter in the human brain: A review of magnetic resonance studies. *Brain Research Bulletin* 2001; 54: 255–266.
37. Arnold, S. E., & Rioux, L., Challenges, status, and opportunities for studying developmental neuropathology in adult schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2001; 27; 395–416.
38. Paus, T., Collins, D. L., Evans, A. C., Leonard, G., et al., Maturation of white matter in the human brain: A review of magnetic resonance studies. *Brain Research Bulletin* 2001; 54; 255–266.

39. Karlsgodt Kh, et al., Developmental disruptions in neural connectivity in the Pathophysiology of schizophrenia. *Development and Psychopathology* 2008; 20: 1297–1327
40. Pfefferbaum, A., Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Rawles, J. M., et al. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Archives of Neurology* 1994; 51: 874–887.
41. Webb, S. J., et al., Mechanisms of postnatal neurobiological development: Implications for human development. *Developmental Neuropsychology*, 2001; 19: 147–171.
42. Huttenlocher, P. R., Dabholkar, A. S., Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology* 1997; 387: 167–178.
43. Huttenlocher, P. R., Dabholkar, A. S. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology* 1997; 387: 167–178.
44. Giedd, J. N., Snell, J. W., Lange, N., Rajapakse, J. C., Casey, B. J., Kozuch, P. L., ve diğ., Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: Ages 4–18. *Cerebral Cortex* 1996; 6: 551–560.
45. Blows, W. T., Child brain development. *Nursing Times*, 2003; 99: 28–31.
46. Thompson, P. M., et al., Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature* 2000: 404, 190–193.
47. Huttenlocher, P. R., Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia* 1990; 28: 517–527.
48. Pfefferbaum, A., et al., A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Archives of Neurology*, 1994; 51: 874–887.
49. Huttenlocher, P. R., Dabholkar, A. S., Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology* 1997; 387: 167–178.
50. Saxena, S., Caroni, P., Mechanisms of axon degeneration: From development to disease. *Progress in Neurobiology* 2007; 83: 174–191.
51. Webb, S. J., et al., Mechanisms of postnatal neurobiological development: Implications for human development. *Developmental Neuropsychology* 2001; 19: 147–171.

52. S. Akbarian, A. et al., Distorted Distribution of Nicotinamide-Adenine Dinucleotide Phosphate--Diaphorase Neurons in Temporal Lobe of Schizophrenics Implies Anomalous Cortical Development. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 178-187.
53. Feinberg, I., Schizophrenia: Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of Psychiatric Research* 1982; 17: 319–334.
54. Hoffman, R. E., McGlashan, T. H., Synaptic elimination, neurodevelopment, and the mechanism of hallucinated —voices in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 1997; 154: 1683–1689.
55. Goldman-Rakic, P.S., Selemon, L.D., 1997. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1997; 23: 437–458.
56. Friston, K. J., Frith, C. D., 1995. Schizophrenia: A disconnection syndrome? *Clinical Neuroscience*, 3, 89–97.
57. Friston, K. J., The disconnection hypothesis. *Schizophrenia Research* 1998; 30: 115–125.
58. Bullmore, E. T., Frangou, S., & Murray, R. M., The dysplastic net hypothesis: An integration of developmental and dysconnectivity theories of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1997; 28: 143–156.
59. McGlashan, T. H., Hoffman, R. E. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Archives of General Psychiatry* 2000; 57: 637–648.
60. Salomon, L. D., Rajkowska, G., Goldman-Rakic, P. S. Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: Application of a three-dimensional, stereologic counting method. *Journal of Comparative Neurology* 1998; 392: 402–412.
61. Steen R. G. et al., Brain volume in first-episode schizophrenia, systematic review and meta analysis of magnetic resonance imaging studies. *British Journal of Psychiatry* 2006; 188: 510-518.
62. Harrison, P. J., Freemantle, N., Geddes, J. R. Meta-analysis of brain weight in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2003; 64: 25-34.
63. Pandya, D.N., Karol, E.A., Heilbronn, D., 1971. The topographical distribution of interhemispheric projections in the corpus callosum of the rhesus monkey. *Brain Res.* 1971; 32: 31–43.

64. Lacoste, M.C.D., Kirkpatrick, J.B., Ross, E.D., Topography of the human corpus callosum. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1985; 44: 578–591.
65. Tan, Y.L., Chen, B.H., Yang, J.D., Zhang, J., Wang, Y.C., Chai, S.H., Wang, Z.Y., Li, Q.H., Localization of functional projections from corpus callosum to cerebral cortex. *Chin. Med. J. (Engl.)* 1991; 104: 851–857.
66. Eser O., ve ark. Korpus Kallozumun Morfometrik Ölçümleri. 2011. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 2011; 21: 14-17.
67. Aboitiz, F., Scheibel, A.B., Fisher, R.S., Zaidel, E., Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res.* 1992; 598: 143–153.
68. David, A.S., Callosal transfer in schizophrenia: too much or too little? *J. Abnorm. Psychology* 1993; 102: 573–579.
69. Braff, D., Geyer, M., Sensorimotor gating and the neurobiology of schizophrenia: human and animal model studies. In: Schultz, S., Tamminga, C. (Eds.), *Schizophrenia: Scientific Progress*. Oxford University Press, New York, 1989; 124–136.
70. Gruzelier, J., Functional neuro-psychophysiological asymmetry in schizophrenia: a review and reorientation. *Schizophr. Bull.* 1999; 25: 91–120.
71. John J. P., et al., Corpus callosal area differences and gender dimorphism in neuroleptic-naïve, recent-onset schizophrenia and healthy control subjects. *Schizophrenia Research* 2008; 103: 11–21.
72. Wyatt, R., Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1991; 17: 325–351.
73. McGorry, P., Phillips, L., Yung, A., 2001. Recognition and treatment of the pre-psychotic phase of psychotic disorders: frontier or fantasy? In: Johanssen, J. (Ed.), *Early Intervention in Psychiatric Disorders*. Kluwer, Amsterdam.
74. Yung, A., McGorry, P., McFarlane, C., et al., The PACE clinic: development of a clinical service for young people at high risk of psychosis. *Aust. Psychiatry* 1995; 3: 345–349.
75. Yung, A., Phillips, L., Yuen, H., et al., 2003. Psychosis prediction: 12 month follow-up of a high risk ('prodromal') group. *Schizophr. Res.* 2003; 60: 21–32.
76. Brewer, W., Francey, S., Wood, S., et al., 2005. Memory impairments identified in people at ultra high-risk for psychosis who later develop first episode psychosis. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 71–78.

77. Wood, S., Pantelis, C., Proffitt, T., et al., Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psychosis. *Psychol. Med.* 2003; 33: 1239–1247.
78. Thompson, K., Phillips, L., Komesaroff, P., et al., Stress and HPA-axis functioning in young people at ultra high risk for psychosis. *J. Psychiatr. Res.* 2007; 41: 561–569.
79. Garner, B., Pariante, C., Wood, S., et al., 2005. Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Biol. Psychiatry* 2005; 58: 417–423.
80. Fornito, A., Phillips, L., Yucel, M., et al., Anatomical abnormalities of the anterior cingulate cortex and paracingulate cortex prior to the onset of schizophrenia or affective psychosis. *NeuroImage* 2007; 36: 77.
81. Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P., et al., 2003. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003; 361: 281–288.
82. Sun, D., Phillips, L., Velakoulis, D., et al., 2007. Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in ‘at risk’ individuals. *Schizophr. Res.* 2009; 108: 85–92.
83. Brewer, W., Wood, S., Phillips, L., et al. (2006) Generalized and specific cognitive performance in clinical high-risk cohorts: a review highlighting potential vulnerability markers for psychosis. *Schizophr Bull.* 2006; 32:538-555.
84. Pantelis, C., Velakoulis, D., Wood, S., et al., Neuroimaging and emerging psychotic disorders: the Melbourne ultra-high risk studies. *Int. Rev. Psychiatry* 2007; 19: 371–379.
85. Walterfang, M., Wood, A., Reutens, D., et al., Morphology of the corpus callosum at different stages of schizophrenia: a cross-sectional study in first-episode and chronic illness. *Br J Psychiatry.* 2008; 192: 429–434.
86. Woodruff, P., McManus, I., David, A., Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995; 58: 457–461.
87. Brewer, W., Wood, S., McGorry, P., et al., Impairment of olfactory identification ability in individuals at ultra-high risk for psychosis who later develop schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 1790–1794.
88. Pantelis, C., Yucel, M., Wood, S., et al., 2008. Neurobiological endophenotypes of psychosis and schizophrenia: are there biological markers of illness onset? In: Jackson, H., McGorry, P. (Eds.), *Recognition and Management of Early Psychosis: a Preventive Approach.* Cambridge University Press, Cambridge.

89. Lawrie, S., Whalley, H., Abukmeil, S., et al., 2002. Temporal lobe volume changes in people at high risk of schizophrenia with psychotic symptoms. *Br. J. Psychiatry* 2002; 181: 138–143.
90. Pantelis, C., Yucel, M., Wood, S., et al., 2005. Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2005; 31: 672–696.
91. Kier, E., Truwit, C., The normal and abnormal genu of the corpus callosum: an evolutionary, embryologic, anatomic, and MR analysis. *AJNR* 1996; 17: 1631–1641.
92. Avila, M., Sherr, J., Valentine, L., et al., Neurodevelopmental interactions conferring risk for schizophrenia: a study of dermatoglyphic markers in patients and relatives. *Schizophr. Bull.* 2003; 29: 595–605.
93. Marenco, S., Weinberger, D., The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev. Psychopathol.* 2000; 12: 501–527.
94. Brown, A., Begg, M., Gravenstein, S., et al., Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 2004; 61: 774–780.
95. Limosin, F., Rouillon, F., Payan, C., et al. Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 2003; 107: 331–335.
96. Shi, L., Fatemi, S., Sidwell, R., et al., Maternal influenza infection causes marked behavioural and pharmacological changes in the offspring. *J. Neurosci.* 2003; 23: 297–302.
97. Fatemi, S., Pearce, D., Brooks, A., et al. Prenatal viral infection in mouse causes differential expression of genes in brains of mouse progeny: a potential animal model for schizophrenia and autism. *Synapse* 2005; 57: 91–99.
98. Fatemi, S., Reutiman, T., Folsom, T., et al. Maternal infection leads to abnormal gene regulation and brain atrophy in mouse offspring: implications for genesis of neurodevelopmental disorders. *Schizophr. Res.* 2008; 99: 56–70.
99. Job, D., Whalley, H., Johnstone, E., et al. Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *Neuro-Image* 2005; 25: 1023–1030.
100. Sowell, E., Thompson, P., Holmes, C., et al. In-vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nat. Neurosci.* 1999; 2:859–861.
101. Benes, F., Turtle, M., Khan, Y., et al., Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994; 51: 477–484.

102. Paus, T., Zijdenbos, A., Worsley, K., et al. Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: an in-vivo study. *Science* 1999; 283: 1908–1911.
103. Giedd, J., Blumenthal, J., Jeffries, N., et al. Development of the human corpus callosum during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1999; 23: 571–588.
104. Pujol, J., Vendrell, P., Junque, C., et al. When does human brain development end? *Evidenc Aboitiz, F., Scheibel, A., Fisher, R., et al., Fiber composition of the human corpus callosum. Brain Res.* 1992; 598: 143–153.
105. LaMantia, A., Rakic, P. Axon overproduction and elimination in the corpus callosum of the developing rhesus monkey. *J. Neurosci.* 1992; 10: 2156–2175.
106. Lebel, C., Walker, L., Leemans, A., et al. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *NeuroImage* 2008; 40: 1044–1055.
107. Thompson, P., Giedd, J., Woods, R., et al. Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature* 2000; 404: 190–193.
108. Douaud, G., Smith, S., Jenkinson, M., et al. Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain* 2007; 130: 2375–2386.
109. Aydin, K., Uçok, A., Cakis, S., Quantitative proton MRS spectroscopy findings in the corpus callosum of patients with schizophrenia suggest callosal disconnection. *Am. J. Neuroradiol.* 2007; 28: 1968–1974.
110. Flynn, S., Lang, D., Mackay, A., et al., 2003. Abnormalities of myelination in schizophrenia detected in vivo with MRI, and post-mortem with analysis of oligodendrocyte proteins. *Mol. Psychiatry* 2003; 8: 811–820.
111. Casanova, M., Sanders, R., Goldberg, T., et al., Axonal counts of the corpus callosum of schizophrenic patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1990; 53: 416–421.
112. Highley, J., Esiri, M., McDonald, B., et al. The size and fiber composition of the anterior commissure with respect to gender and schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 1120–1127.
113. Walterfang et al., Corpus callosum shape alterations in individuals prior to the onset of psychosis, 2008. *Schizophrenia Research* 2008; 103: 1–10.
114. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does PANSS mean? *Schizophr Res*, 2005; 79: 231-238.

115. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1987; 13: 261K276.
116. Kostakoglu AE, Batur S, Tiryaki A ve ark. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe Uyarlamasının Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*, 1999; 14: 23-32.
117. Arnone, D., McIntosh, A.M., Tan, G.M., Ebmeier, K.P., Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2008; 101: 124–132.
118. Keshavan, M.S., Diwadkar, V.A., Harenski, K., Rosenberg, D.R., Sweeney, J.A., Pettegrew, J.W., Abnormalities of the corpus callosum in first episode, treatment naive schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2002; 72: 757–760.
119. Christensen, J., Holcomb, J., Garver, D.L., State-related changes in cerebral white matter may underlie psychosis exacerbation. *Psychiatry Research* 2004; 130: 71–78.
120. Okugawa, G., Nobuhara, K., Takase, K., Saito, Y., Yoshimura, M., Kinoshita, T., Olanzapine increases grey and white matter volumes in the caudate nucleus of patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2007; 55: 43–46.
121. Bartzokis, G., Lu, P.H., Nuechterlein, K.H., Gitlin, M., Doi, C., Edwards, N., Lieu, C., Altshuler, L.L., Mintz, J., Differential effects of typical and atypical antipsychotics on brain myelination in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2007; 93: 13–22.
122. Karp, B.I., Garvey, M., Jacobsen, L.K., Frazier, J.A., Hamburger, S.D., Bedwell, J.S., Rapoport, J.L., Abnormal neurologic maturation in adolescents with early-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158: 118–122.
123. Vourdas, A., Pipe, R., Corrigan, R., Frangou, S., Increased developmental deviance and premorbid dysfunction in early onset schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2003; 62: 13–22.
124. Pujol, J., Vendrell, P., Junque, C., Marti-Vilalta, J.L., Capdevila, A. When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood. *Annals of Neurology* 1993; 34: 71–75.
125. McCarley, R. W., et al. MRI anatomy of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1999; 45: 1099–1119.

126. Crow, T. J. Origins of psychosis and the evolution of human language and communication. In *New Generation of Antipsychotic Drugs : Novel Mechanisms of Actions* (ed. S. Langer, R. Mendlewicz and J. Racagni), 1993; pp. 39–61. Karger : Basel.
127. Crow, T. J. Schizophrenia is a transcallosal misconnection syndrome. *Schizophrenia Research* 1998; 30: 111–114.
128. Crow, T. J., Ball, J., Bloom, S. R., Brown, R., Bruton, C. J., Colter N., Frith, C. D., Johnstone, E. C., Owens, D. G. C. & Roberts G. W. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. A postmortem study and a proposa concerning the genetic basis of the disease. *Archives of General Psychiatry* 1989; 46: 1145–1150.
129. Rossell, S. L., Shapleske, J., Fukuda, R., Woodruff, P. W., Simmons, A., David, A. S. Corpus callosum area and functioning in schizophrenic patients with auditory-verbal hallucinations. *Schizophrenia Research*. 2001; 50: 9–17.
130. Hoff, A. L., Neal, C., Kushner, M. & DeLisi, L. E. Gender differences in corpus callosum size in first-episode schizophrenics. *Biological Psychiatry* 1994; 35: 913–919.
131. DeQuardo, J. R., Keshavan, M. S., Bookstein, F. L., Bagwell, W. W., Green, W. D., Sweeney, J. A., Haas, G. L., Tandon, R., Schooler, N. R. & Pettegrew, J. W. Landmark-based morphometric analysis of first-episode schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1999; 45: 1321–1328.
132. Foong, J., Maier, M., Clark, C. A., Barker, G. J., Miller, D. H. & Ron, M. A. Neuropathological abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2000; 68: 242–244.
133. Kitiş O, et al., The disrupted connection between cerebral hemispheres in schizophrenia patients: a diffusion tensor imaging study. *Turk Psikiyatri Derg.* 2011; 22:213-21.
134. Koutsouleris N. Et al., Structural correlates of psychopathological symptom dimensions in schizophrenia: A voxel-based morphometric study. *NeuroImage* 2008; 39: 1600–1612.
135. Bogerts, B., The temporolimbic system theory of positive schizophrenic symptoms. *Schizophr. Bull.* 1997; 23: 423–435.

136. Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R. Neurobiology of emotion perception: II. Implications for major psychiatric disorders. *Biol. Psychiatry* 2003; 54: 515–528.
137. Makris, N., et al., Decreased volume of left and total anterior insular lobule in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2006; 83: 155–171.
138. Suzuki, M., et al. Morphological brain changes associated with Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia: a MRI study. *Psychol. Med.* 2008; 35: 549–560.
139. Shurman, B., Horan, W.P., Nuechterlein, K.H., 2005. Schizophrenia patients demonstrate a distinctive pattern of decision-making impairment on the Iowa gambling task. *Schizophr. Res.* 2005; 72: 215–224.
140. Glahn, D.C., et al. Beyond hypofrontality: a quantitative metaanalysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum. Brain Mapp.* 2005; 25: 60–69.
141. Turetsky, B.I., Cowell, P.E., Gur, R.C., Grossman, R.I., Shtasel, D.L., Gur, R.E., 1995. Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia. Relationship to symptoms and clinical subtype. *Arch. Gen. Psychiatry* 1995; 52: 1061–1070.
142. Downhill Jr., J.E., Buchsbaum, M.S., Wei, T., Spiegel-Cohen, J., Hazlett, E.A., Haznedar, M.M., Silverman, J., Siever, L.J., 2000. Shape and size of the corpus callosum in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophr. Res.* 2000; 42: 193–208.
143. Rotarska-Jagiela A. et al. The corpus callosum in schizophrenia—volume and connectivity changes affect specific regions. *NeuroImage* 2008; 39: 1522–1532.
144. Whitford T. J. et al., Corpus Callosum Abnormalities and their Association with Psychotic Symptoms in Patients with Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2010;68:70–77.
145. Blake B. C. et al., Not on speaking terms: hallucinations and structural network disconnectivity in schizophrenia. *Brain Struct Funct* 2015; 220:407–418.
146. Knöchel C. et al., Interhemispheric hypoconnectivity in schizophrenia: Fiber integrity and volume differences of the corpus callosum in patients and unaffected relatives. *NeuroImage* 2012; 59: 926–934.
147. Tol M. J. V. et al., Voxel-based gray and white matter morphometry correlates of hallucinations in schizophrenia: The superior temporal gyrus does not stand alone. *NeuroImage: Clinical* 2014; 4: 249–257.

EK-1

OLGU VERİ KAYIT FORMU

Olgunun Adı - Soyadı: _____ Olgunun Yaşı: ____ Cinsiyeti: K E

Olgunun Adresi (Şehir): _____ Ev/İş Tel: _____ Cep Tel: _____

Medeni durum: Evli Bekar Dul Boşanmış

Eğitim durumu: İlkokul Ortaokul Lise Üniversite

Çalışma durumu: Çalışıyor Çalışmıyor

Sosyal güvence: Emekli-Sandığı SSK Bağ-kur Özel sigorta

Meslek: _____ SCID 1 Tanısal Görüşme Sonucu: _____

Ailede Psikiyatrik Bozukluk Öyküsü:

Sigara: İçiyor.....(p/yıl) Bıraktı.....(p/yıl) Yok Alkol: İçiyor.....(b/hafta) Bıraktı.....(b/hafta) Yok

Madde: İçiyor.....(p/yıl) Bıraktı.....(p/yıl) Yok

Psikomotor ajitasyon: Var Yok

Duygudurum-Duygulanım:

Varsanı: Var Yok Tipi:.....