

Şizofreni Hastalarında Beyin Yarıküreleri Arasındaki Bozulmuş Bağlantı Bütünlüğü: Bir Diffüzyon Görüntüleme Çalışması



Dr. Ömer KİTİŞ¹, Dr. M. Çağdaş EKER², Dr. Burçak ZENGİN³, Dr. Dinçer Aydın AKYILMAZ⁴,
Dilek YALVAÇ⁵, Dr. Halil İbrahim ÖZDEMİR⁴, Dr. Damla İŞMAN HAZNEDAROĞLU²,
Dr. Mustafa Melih BİLGİ⁶, Dr. Ali Saffet GÖNÜL⁷

ÖZET

Amaç: Şizofrenide iki beyin yarıküresi arasındaki iletişimin bozukluğuna işaret eden pek çok veri olmasına rağmen, iletişim bozukluğu anatomik açıdan net olarak gösterilememiştir. Bu çalışmada difüzyon tensor görüntüleme (DTG) yöntemi kullanılarak iki yarıküreyi birbirine bağlayan temel yol olan korpus kallosumun yapısal bütünlüğü ve bu bütünlüğü etkileyen değişkenler araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmaya katılan gönüllülerin tanıları SCID-1 ile değerlendirilmiş ve 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.

Bulgular: Hastaların genu bölgelerindeki fraksiyone 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.

Sonuç: 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.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, korpus kallosum, difüzyon tensor görüntüleme, bağlantı, pozitif ve negatif belirtiler ölçeği (PANSS)

SUMMARY

The Disrupted Connection Between Cerebral Hemispheres in Schizophrenia Patients: A Diffusion Tensor Imaging Study

Aim: In schizophrenia, the disruption of the communication between two brain hemispheres has not been shown clearly in the anatomical aspect despite other studies with different modalities suggested so. In this study, the structural integrity and the variables affecting the structural integrity of the corpus callosum, which is the main connection between two hemispheres, was investigated via diffusion tensor imaging (DTI).

Methods: The participants were evaluated by SCID-I and symptoms of the patients were assessed with PANSS. DT images of 25 schizophrenia patients and 17 healthy volunteers were acquired via 1.5 T MR. Fractioned Anisotropy (FA) values of two groups, measured on the DT images, were compared.

Results: It was found that fractioned anisotropy (FA) values were lower in the genu of the patients than the healthy controls; however, there was no difference between the FA values of the patients and the controls in the splenium. Moreover, a significant negative correlation between the splenium FA values and the antipsychotic medication doses; and a trend level negative correlation of splenium FA and PANSS scores were found.

Conclusion: Corpus callosum is the most important structure that connects two frontal lobes. The hypothesis that posits the fundamental role of the disconnection of frontal lobes in schizophrenia is supported by the findings of this study.

Key Words: Schizophrenia, corpus callosum, diffusion tensor imaging, connectivity, positive and negative symptoms scale (PANSS)

Geliş Tarihi: 22.11.2010 - **Kabul Tarihi:** 15.04.2011

¹Doç., ⁴Dr., Ege Üniv. Tıp Fak., Nöroradyoloji Bilim Dalı, ²Uzm., ⁶Dr., Ege Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., ³Uzm., Özel Çankaya Tıp Merkezi, ⁵Uzm., Menemen Devlet Hastanesi, ⁷Prof., Ege Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., İzmir. Mercer Üniv. Tıp Fak., Psikiyatri ve Davranış Bilimleri Bölümü, Macon, Georgia, ABD.

Dr. Mustafa Melih Bilgi, e-posta: melibilgi@yahoo.com

GİRİŞ

Şizofrenideki anormal beyin gelişiminin beynin farklı bölgelerinin bağlantısında aksaklığa yol açtığı ve bu bağlantı bozukluğunun beyaz madde incelemesi ile ortaya konabileceği öne sürülmektedir (Peters ve ark. 2008). Aslında “bağlantı bozukluğu” düşüncesi yeni değildir ve geçen yüzyılın başında hem Wernicke hem de Kraepelin tarafından ortaya atılmıştır (Kubicki ve ark. 2005). Beyin bölgeleri arasındaki bağlantıların en büyüğünü de iki beyin yarıküresini birbirine bağlayan korpus kallosum (KK) oluşturmaktadır ve Wernicke ile Kraepelin’in öngörülerini doğrular şekilde şizofreni hastalarının KK’larında anormallik saptayan çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Foong ve ark. 2000, Ardekani ve ark. 2003, Kubicki ve ark. 2005, Kanaan ve ark. 2005, Caan ve ark. 2006, Price ve ark. 2007, Rotarska-Jagiela ve ark. 2008, Friedman ve ark. 2008, Kubicki ve ark. 2008, Cheung ve ark. 2008, Camchong ve ark. 2009, Rotarska-Jagiela ve ark. 2009, Gasparotti ve ark. 2009, Davenport ve ark. 2010, Pomarol-Clotet ve ark. 2010, Whitford ve ark. 2010). Bununla birlikte, difüzyon tensor görüntüleme ile şizofreni hastalarının KK’larının sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını gösteren çalışmalar (Price ve ark. 2005, Kanaan ve ark. 2006, Peters ve ark. 2008, Mandl ve ark. 2010) da bulunmaktadır.

Korpus kallosum, beyaz maddeden oluştuğu için konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) teknikleri bu yapının incelenmesinde yetersiz kalmaktadır. KK’daki bağlantıların gerek yoğunluğunu gerekse bütünlüğünü incelemede Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) adı verilen yeni bir MRG tekniği daha iyi sonuçlar vermektedir. DTG görüntülemesinde elde edilen verilerden biri su moleküllerinin hareket yeteneği hakkında bilgi veren fraksiyonel anizotropidir (FA). Su moleküllerinin, akson boyunca ve miyelin kılıfına paralel hareket etmesi beklenir. Akson zarı veya mikrotübül yapısında ya da miyelin kılıfında bozukluk olması durumunda su moleküllerinin akson uzanımına paralel hareketi bozulur. Belirli bir bölgede ne kadar çok sayıda su molekülü aynı doğrultuda hareket ediyorsa FA değeri o kadar yükselir. Sıfır ile bir arasında değer alan FA’nin tüm su molekülleri aynı doğrultuda hareket ediyorsa alacağı değer 1’dir. Su moleküllerinin aynı doğrultuda hareket etmemeleri halinde FA’nin değeri 0’a yaklaşır (Kyriakopoulos ve ark. 2008).

Şizofreni hastalarının KK yapısını araştıran DTG çalışmalarının çoğunluğu hastaların FA değerlerini sağlıklı bireylere göre daha düşük bulmuştur. Bununla birlikte çalışmalara alınan hasta gruplarının çalışmadan çalışmaya farklılık göstermesi sonuçların genelleştirilmesi ile ilgili bazı tartışmaları da beraberinde getirmiştir (Kyriakopoulos ve ark. 2008). Ayrıca, KK’un anteriorunda yer alan genu ve posteriorunda yer alan splenium bölgeleri nörogelişimsel olarak farklı yapılardan köken aldığı ve farklı zamanlarda olgunlaştığından (Mihirshahi 2006) KK’u bir bütün olarak ele almak doğru bir yaklaşım

olmayacaktır. Dahası, KK’un genu ve splenium bölgelerinden geçen yolaklar (traktlar) beynin farklı bölgelerini bağlamak-tadır (Whitford ve ark. 2010). Nitekim, çoğu çalışmada KK alt bölgelerine ayrılmış ve altbölgeler de ayrı ayrı incelemelere tabi tutulmuştur (Foong ve ark. 2000, Ardekani ve ark. 2003, Price ve ark. 2005, Caan ve ark. 2006, Price ve ark. 2007, Cheung ve ark. 2008, Rotarska-Jagiela ve ark. 2008, Friedman ve ark. 2008, Kubicki ve ark. 2008, Gasparotti ve ark. 2009, Peters ve ark. 2008, Camchong ve ark. 2009, Davenport ve ark. 2010, Pomarol-Clotet ve ark. 2010, Mandl ve ark. 2010, Whitford ve ark. 2010).

Çalışmalarda yer alan hasta örnekleme ve seçilen inceleme bölgesine ek olarak ölçüm yöntemi de önem taşımaktadır. Deneyimli bir araştırmacının bilgisayar programı üzerinden elle yaptığı çizimlere dayanan ölçümler ilgi alanı (İA) analizi olarak geçmektedir ve seçilen bölge için en güvenilir bilgiyi vermektedir. İstatistiksel modelleme kullanılarak yapılan voksel tabanlı analiz (VBA) yönteminde ise tüm beyin, her hangi bir alan seçilmeden incelenmektedir. VBA, tüm beyni değerlendirdiği için patoloji araştırmasında daha genel bir bilgi verebilmektedir ancak; çözünürlük ve modelleme sorunları nedeniyle VBA’in güvenilirliği daha düşüktür (Kanaan ve ark. 2005).

Hastaların ilaç kullanımı ve hastalık şiddeti ile DTG verilerinin ilişkisi değerlendirildiğinde ise çalışma verilerinden kesin bir sonuca ulaşmak mümkün görünmemektedir. Kaldı ki Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası Ölçeği (PANSS) gibi nesnel değerlendirmelerin KK’a ait DTG verileri ile ilişkisinin araştırıldığı çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (Rotarska-Jagiela ve ark. 2008, 2009, Michael ve ark. 2008, Whitford ve ark. 2010).

Şizofreni hastalarının DTG görüntülerinden elde edilen FA değerlerini sağlıklı kontrollerle karşılaştıran çalışmaların çoğunda KK anormallikleri saptanmış olmakla birlikte (Kyriakopoulos ve ark. 2008), KK’un altbölgeleri ayrı ayrı ele alındığında yapılmış olan çalışmaların sonuçları bir tutarlılık göstermemektedir. Gerek KK’un gelişimi gerekse KK’dan geçen yolakların yönelimi dikkate alındığında şizofrenideki genu ve splenium bütünlüğünün aydınlatılması şizofreni patofizyolojisinde önemli veriler sağlayacaktır. Bu çalışmada, KK’un altbölgeleri İA analizleri ile ayrı ayrı ele alınarak FA değerlerinin ölçülmesinden hareketle şizofreni hastaları ile sağlıklı bireylerin KK yapılarının karşılaştırılması ve hasta grubunda FA üzerine etki edebilecek klinik değişkenlerin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem

Örneklem

Çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD’nda ayaktan tedavi gören ve çevre merkezlerden yönlendirilen 25 şizofreni hastası (11’i kadın) ile 17

TABLO 1. Sağlıklı Gönüllüler İle Hastaların Yaş, Cinsiyet ve DTG Verilerinin Karşılaştırması.

	Sağlıklı gönüllüler (N=17)	Hasta gönüllüler (N=26)	İstatistiksel sonuç
Yaş	33,4 (SD= ±10,4)	38,1 (±12,0)	t=1,32; df=40; p>0,05 ⁽¹⁾
Cinsiyet (erkek/kadın)	9 / 8	14 / 11	X ² = 0,04;p>0,05 ⁽²⁾
FA Genu	0,84 (SD= ±0,04)	0,80 (SD= ±0,04)	t= 2,38; df= 40; p= 0,02 ⁽¹⁾
Genu hacmi (mm ³)	18,0 (SD= ±4,5)	17,5 (SD= ±4,1)	t= 4,1; df= 40; p> 0,05 ⁽¹⁾
Uyarlanmış* FA Genu	0.837 (SD= ±0,008)	0.804 (SD= ±0,007)	F= 9,5; df= 1,42; p= 0,004 ^{(3)**}
FA Splenium	0,84(SD= ±0,05)	0,83 (SD= ±0,03)	t= 0,37; df= 40; p>0,05 ⁽¹⁾
Splenium hacmi (mm ³)	10,8 (SD= ± 2,3)	9,6 (SD= ± 2,3)	t= 1,09; df=40; p>0,05 ⁽¹⁾
Uyarlanmış* FA Splenium	0.83 (SD= ±0,01)	0.83 (SD= ±0,008)	F= 0; df= 1,42; p> 0,05 ⁽³⁾
PANSS pozitif altölçek puanları		12,8 (SD= ± 5,7)	
PANSS negatif altölçek puanları		21,0 (SD= ± 10,2)	
PANSS genel psikopatoloji altölçek puanları		35,8 (SD= ± 9,0)	
PANSS toplam puanları		70,1 (SD= ± 20,2)	
Klorpromazin eşdeğer ilaç dozları(mg)		437,30 (SD= ± 400,30)	

* İlgili alanın hacmi karıştırıcı etken olarak alınmıştır.

⁽¹⁾ t-testi uygulanmıştır.

⁽²⁾ Ki-kare testi uygulanmıştır.

⁽³⁾ ANOVA uygulanmıştır.

** İstatistiksel fark saptanmıştır.

sağlıklı gönüllünün (8'i kadın) katılımı ile gerçekleştirilmiştir. Gönüllüler, iki adımda değerlendirilmiştir: İlk adımda gönüllülerin deneyimli bir psikiyatr tarafından psikiyatrik bakısı yapılmış, ardından farklı bir psikiyatr tarafından Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV) (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994) tanı kriterlerine göre yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I) uygulanmıştır. SCID-I, bir yönerge üzerinden tanı konulmasını hedefleyen ve yönergede yazıldığı şekilde soruların sorulması ve değerlendirilmesini gerektiren bir görüşme olduğundan ve gereğinde çevreden alınan bilgiler de sürece dahil edildiğinden tanı koyma sürecinin güvenilirliği oldukça yüksektir (First ve ark. 1997, Çorapçıoğlu ve ark. 1999). Hasta grubuna her iki adımdan sonra şizofreni dışında başka bir birinci eksen tanısı almamış olan ve bilgilendirilmiş onam verebilen gönüllüler alınmıştır. Fizik bakı, laboratuvar bulguları ve kişilerden alınan öyküsünde sürekli sistemik ya da nörolojik kökenli bir hastalığı bulunan veya özgeçmişinde bilinç kaybıyla sonuçlanan kafa travması saptanan bireyler çalışma dışı kalmıştır. Ayrıca, tüm şizofreni hastaları tip II diyabet açısından izlenmekteydi ve metabolik sendrom tanısı alan hasta bulunmamaktaydı. Şizofreni tanısı alan bir hastanın çalışma sırasında alınan MR görüntüsünde tümör saptandığından bu hasta çalışma

dışında bırakılmıştır. Çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Kontrol grubu, hastanın tıbbi işlemler dışında çalışan personeli ile yakınlarından ve yerel imkanlar kullanılarak ulaşılan sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur.

Araçlar

Aydınlatılmış onam veren hastaların DTG çekimleri ile eş zamanlı hastalık şiddetini değerlendirmek amacıyla, hastalara Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PANSS) uygulanmıştır. PANSS, pozitif ve negatif belirtilerin varlığı ve şiddetini değerlendiren yedişer ve genel psikopatolojiyi değerlendiren 16 maddelik altölçeklerden oluşmaktadır. Hastanın değerlendirmesine ait bilgiler hem kendisinden hem de çevresinden alınabilir (Kay ve ark. 1987, Kostakoğlu ve ark. 1999). MRG incelemeleri 1,5 Tesla MR sisteminde (Siemens Symphony, Vision to Symphony Upgrade, Erlangen, Germany) yapılmıştır. DTG sekans özellikleri ve parametreleri: Spin-echo single shot echoplanar sekans, voksel boyutu: 2x2x2.2 mm, FOV: 256x256, Matris: 128x128, TR/TE: 10070/103 msn, b: 0, 700 s/mm², yön sayısı: 60. Çalışma esnasında çekilen MR görüntüleri hastaların tanılarını bilmeyen deneyimli iki radyolog tarafından değerlendirilmiştir.

TABLO 2. Hastaların PANSS ve antipsikotik ilaç dozu ile DTG verilerinin ilişkisi.

Korelasyon	Sonuç
FA Genu-PANSS	$r = -0,14$; $p > 0,05$
FA Genu-Antipsikotik ilaç dozu#	$r = -0,32$; $p > 0,05$
FA Splenium-PANSS	$r = -0,37$; $p = 0,07$
FA Splenium-Antipsikotik ilaç dozu#	$r = -0,47$; $p = 0,03^*$

#Klorpromazin eşdeğer dozu ile hesaplanmıştır.

*Bağıntı saptanmıştır.

İlgi Alanının Belirlenmesi ve Ölçümler

Ayrı bir iş istasyonuna (Leonardo Workstation) transfer edilen DT görüntüleri DTI Task Card yazılımı (MGH, Boston, USA) ile analiz edilmiştir. Kaynak DT görüntülerinden bu yazılım ile otomatik olarak FA ve görünür difüzyon katsayısı (ADC: apparent diffusion coefficient) haritaları oluşturulmuştur. FA ölçümleri için İA'ları sagittal düzlemdeki görüntüler üzerinde seçilmiştir. Anatomik segmentlerin belirlenmesinde Hofer ve Frahm (2006) tarafından fiber traktografi bulgularına göre modifiye edilmiş Witelson (1989) sınıflandırması kullanılmıştır. FA değerlerinin ortalamaları anatomik olarak korpus kallozumun genu (segment I) ve splenium (segment V) segmentlerinden alınmıştır. FA ölçümleri, anatomik detayı diğer haritalara göre daha iyi olan ADC haritaları (Şekil-1) üzerinden İA yöntemi ile manuel olarak yapılmıştır.

İstatistik

İstatistiksel değerlendirmede grup farkı için t testi kullanılmıştır. Değerlendirilen bölgenin hacminin karıştırıcı etkisi modele eklendiğinde ise univaryat varyans analizi uygulanmıştır. Bu analizde yaş ve cinsiyet FA değerleri ile bağlantı göstermediğinden karıştırıcı faktör olarak alınmamıştır. Klinik değişkenlerle FA arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile araştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen PANSS ve antipsikotik ilaç dozlarına korelasyon analizi için log10 tabanında logaritmik dönüşüm işlemi uygulanmıştır.

Sonuçlar

Örneklem grubunun demografik verileri ve demografik verilerin FA değerleri ile ilişkisi

Hasta (yaş ortalaması \pm SD= 38,1 \pm 12,0) ve sağlıklı gönüllü (yaş ortalaması \pm SD= 33,4 \pm 10,4) grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı (hasta kadın/ erkek sayısı = 11/ 14; sağlıklı kadın/ erkek sayısı= 8/9) açısından fark saptanmamıştır (sırasıyla $t=1,32$; $df=40$; $p>0,05$ ve $X^2=0,04$ $p>0,05$). Hastalığın başlangıç yaşı ortalaması 27,6 (\pm SD= \pm 12,0) yaş ve hastalık süresi ortalaması 125,8 (\pm SD= \pm 85,9) ay olarak hesaplanmıştır.

Hastalık başlangıç yaşı ile hastalık süresi ($r = -0,31$; $p > 0,05$), hastalık süresi ile PANSS skorları ($r = 0,07$; $p > 0,05$) hastalık başlangıç yaşı ile PANSS skorları ($r = -0,25$, $p > 0,05$) arasında bir ilişki saptanmamıştır.

FA değerleri her iki grupta da normal dağılım göstermiştir ve her iki ilgi alanı için de cinsiyet farkı (genu FA değerleri için $t = 0,59$; $df = 40$; $p > 0,05$ ve splenium FA değerleri için $t = -0,43$; $df = 40$; $p > 0,05$) ve yaş (genu FA değerleri için $r = -0,10$; $p > 0,05$ ve splenium FA değerleri için $r = 0,42$; $p > 0,05$) ile FA değerleri ilişkili bulunmadığı için sonraki analizlere bu değişkenler karıştırıcı etken olarak alınmamıştır.

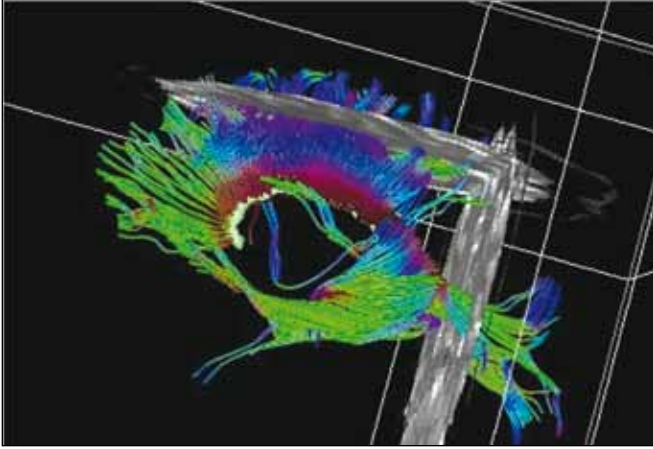
Korpus kallosum bölgelerine göre gruplar arasındaki FA karşılaştırmaları

Korpus kallozumun genu bölgesinde şizofreni hastalarının FA değerleri (ortalama \pm SD = 0,80 \pm 0,04) sağlıklı kontrol grubuna (ortalama \pm SD = 0,84 \pm 0,04) göre daha düşük olarak saptanmıştır ($t = 2,38$; $df=40$; $p = 0,02$). İlgi alanının genişliği gruplar arasında farklılık göstermemiştir (hasta ortalaması \pm SD = 17,5 \pm 4,1 mm³; sağlıklı ortalaması \pm SD = 18,0 \pm 4,5 mm³; $t = 4,1$; $df = 40$; $p > 0,05$). Ancak, ilgi alanının genişliği, univaryat analizde karıştırıcı etken olarak alındığında iki grup arasındaki FA değerlerinin farkı daha belirgin hale gelmiştir ($F = 9,5$; $df = 1,42$; $p = 0,004$).

Spleniumdaki FA değerleri açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır (hasta ortalama FA \pm SD = 0,83 \pm 0,03 ile sağlıklı kontrol ortalama FA= 0,84 \pm 0,05 ve $t = 0,37$; $df = 40$; $p > 0,05$). Splenium ilgi alanı hacmi açısından şizofreni hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında fark bulunmamıştır (hasta ortalaması \pm SD = 9,6 \pm 2,3; sağlıklı ortalaması \pm SD = 10,8 \pm 2,3; $t = 1,09$; $df=40$; $p > 0,05$) ve splenium hacminin karıştırıcı etken olarak istatistiksel modele eklenmesi de sonucu değiştirmemiştir ($F = 0$; $df = 1,42$; $p > 0,05$).

Klinik değişkenlerle FA değerleri arasındaki ilişkiler

Hastalıkla ilişkili değişkenler değerlendirildiğinde hasta grubunda splenium FA değerleri ile PANSS sonuçları arasında eğilim düzeyinde ($r = -0,37$; $p = 0,07$) ve klorpromazin eşdeğer dozları hesaplanarak kullanılan antipsikotik ilaç dozları anlamlılık düzeyinde ($r = -0,47$; $p = 0,03$) negatif korelasyon göstermiştir. Splenium FA değerleri ile hastalık başlangıç yaşı ($r = -0,04$; $p > 0,05$) ve hastalık süresi ($r = -0,04$; $p > 0,05$) arasında ise bir ilişki saptanmamıştır. Spleniumun aksine genudaki FA değerleri ile hastalıkla ilişkili değişkenler arasında hiç bir ilişki saptanmamıştır (PANSS sonuçları için $r = -0,14$; $p > 0,05$; antipsikotik ilaç dozları için $r = -0,32$; $p > 0,05$; hastalık başlangıç yaşı için $r = 0,01$; $p > 0,05$; hastalık süresi için $r = -0,20$).



ŞEKİL 1. FA Ölçümlerinin Yapıldığı ADC Haritası. Bordo Görülen Alan Korpus Kallosuma Denk Gelmektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, şizofreni hastalarının her iki beyin yarımküresini birbirine bağlayan KK'un genu bölgesinde sağlıklı kontrollerden daha düşük FA değerleri saptanmıştır. Splenium bölgesindeki FA değerleri, şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında farklılık göstermese de spleniumdaki FA değerleri ile hastaların PANSS sonuçları ve antipsikotik ilaç dozları arasında ters yönde bir ilişki saptanmıştır.

Aksonların yönelimi, yoğunluğu ve kalınlığı ile aksonun içindeki hücre mimarisi FA değeri üzerine etkili olsa da, FA değerinin daha çok akson ve miyelin kılıf bütünlüğü ile daha yüksek bir doku organizasyonunu yansıttığı genel olarak kabul görmektedir (Kubicki ve ark. 2008, Mandl ve ark. 2010, Camchong ve ark. 2009). Bununla birlikte, FA düşüklüğü her iki durum için birbirinden farklı anlamlar taşımaktadır. Eğer FA düşüklüğü aksonların sayısındaki azalmadan kaynaklanıyorsa KK üzerinden daha az bilgi taşınması söz konusudur ve durum karşı tarafta daha az etkinliğe yol açacaktır. Miyelinizasyondaki bozukluk FA düşmesine yol açıyor ise, aksonların bilgi iletimi yavaşlayacak bu durum da bilgi işlenmesinde senkronizasyon bozukluğuna ve sinyal/gürültü oranının düşmesine yol açacaktır (Konrad ve Winterer 2008).

Price ve arkadaşları (2007) şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları bir çalışmada KK'dan geçen yolakların hacimlerinin şizofreni hastalarında azalmamış olmasına karşın FA'nin düşük olduğunu saptayarak temel patolojinin miyelinizasyonda olduğunu öne sürmüştür. Kubicki ve arkadaşları (2005) da DTG ile manyetizasyon transfer oranı (MTO) yöntemlerini birleştirerek şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırmıştır. MTO yöntemi miyelin bütünlüğü ve kalınlığı hakkında fikir veren bir yöntem olduğu için DTG ile MTO'nun birlikte kullanılmasının, FA değerinin kökeni (akson ya da miyelin) hakkında daha iyi bilgi vereceği varsayımından yola çıkan Kubicki ve arkadaşları (2005), şizofreni hastalarında saptadıkları FA düşüklüğünün miyelin

yapısından kaynaklandığı sonucuna varmıştır. Şizofrenide miyelinizasyon bozukluğu olduğuna ilişkin en önemli kanıtlardan birisi de Hakak ve arkadaşlarının (2001) şizofreni hastalarında yaptıkları ölüm-sonrası araştırmadır. Hakak ve arkadaşları (2001) hastaların prefrontal kortekslerinde oligodendrositlerin işlevlerinde bozulmaya yol açabilecek miyelin yapımından sorumlu gen ifadesinde azalma olduğunu saptamıştır.

Şizofreni hastaları ile yapılan DTG çalışmaları incelendiğinde KK'ı araştıran çalışmaların ilgi alanı açısından üç grup oluşturduğu görülmektedir. Tüm KK'ya ilişkin verilerin sunulduğu pek çok çalışmada hasta grubunun FA değerleri kontrol grubundan düşük bulunmuştur (Ardekani ve ark. 2003, Kubicki ve ark. 2005, Kanaan ve ark. 2005, Price ve ark. 2007, Kyriakopoulos ve ark. 2008, Rotarska-Jagiela ve ark. 2009). Bununla birlikte şizofreni hastalarının FA değerlerinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını saptayan az sayıda çalışma da bulunmaktadır (Price ve ark. 2005, Peters ve ark. 2008). Genu bölgesinin incelendiği çalışmalarda hastaların FA değerleri çoğu çalışmada sağlıklı kontrollerden düşük bulunurken (Caan ve ark. 2006, Price ve ark. 2007, Rotarska-Jagiela ve ark. 2008, Friedman ve ark. 2008, Kubicki ve ark. 2008, Camchong ve ark. 2009, Davenport ve ark. 2010, Pomarol-Clotet ve ark. 2010, Whitford ve ark. 2010) bazılarında iki grup arasında fark saptanmamıştır (Foong ve ark. 2000, Price ve ark. 2005, Kanaan 2006, Cheung ve ark. 2008, Mandl ve ark. 2010, Friedman ve ark. 2008, Gasparotti ve ark. 2009). Benzer şekilde hastaların spleniumdaki FA değerleri bazı çalışmalarda sağlıklı kontrollere göre düşük bulunurken (Foong ve ark. 2000, Ardekani ve ark. 2003, Cheung ve ark. 2008, Friedman ve ark. 2008, Gasparotti ve ark. 2009, Davenport ve ark. 2010) bazı çalışmalar iki grup arasında fark bulamamıştır (Price ve ark. 2005, Friedman ve ark. 2008, Peters ve ark. 2008, Kubicki ve ark. 2008, Whitford ve ark. 2010).

Hasta seçimindeki farklılıkların çalışma sonuçları arasındaki tutarsızlıklardan sorumlu olduğu öne sürülebilir. Nitekim, hastaların genularındaki FA değerlerini düşük bulan çalışmaların bir kısmı kronik hastalarla yapılmıştır (Rotarska-Jagiela ve ark. 2008, Kubicki ve ark. 2008, Pomarol-Clotet ve ark. 2010, Whitford ve ark. 2010). Friedman ve arkadaşları (2008) ilk atak şizofreni hastaları ile süregen şizofreni hastalarının FA değerlerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırdıklarında yalnızca süregen hastalığı olan grubun hem genu hem de spleniumdaki FA değerlerini düşük bulmuştur. Bu bulguyu destekler şekilde, hastalık süresi ile genudaki FA değerlerinin ters yönde ilişki gösterdiği belirtilirken; FA değerleri ile hastalık süresi arasında ilişki olmadığını öne süren araştırmacılar da bulunmaktadır (Kyriakopoulos ve ark. 2008, Kanaan ve ark. 2005).

Kronik hastalık sonucu FA düşüşünün gerçekleştiğini öne süren araştırmacılara karşılık, yeni başlayan, ilk atak veya ergenlik dönemindeki şizofreni hastalarının ve şizofreni

hastalarının sağlıklı ikiz kardeşlerinin FA değerleri de sağlıklı kontrollerden düşük bulunmuştur (Caan ve ark. 2006, Price ve ark. 2007, Gasparotti ve ark. 2009, Davenport ve ark. 2010, Chamcong ve ark. 2009). Bunlara ek olarak, süregen şizofreni hastalarıyla yapılan bir çalışmada hastalarla sağlıklı kontroller arasında FA değeri bakımından fark saptanmamıştır (Mandl ve ark. 2010). Sonuç olarak, çalışmaya alınan hastaların ilk psikotik ataklarında ya da kronik hastalar olmaları FA değerlerini etkiler gibi görünmemektedir. Çalışmamızdaki şizofreni hastalarının çoğunluğunda süregen şizofreni öyküsü bulunmaktadır ve genu bölgesinde saptanan FA değerlerindeki düşüklük önceki çalışmaların çoğunluğu ile uyumludur. Bununla birlikte elde edilen veriler, hasta grubumuzda saptanan FA düşüklüğünün kronik süreçle ilişkisi olup olmadığı konusunda bilgi vermek için yeterli değildir.

Diğer pek çok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da genu ve splenium FA değerleri farklılık göstermiştir. FA değerlerindeki bu farklılığın embriyolojik, yapısal ve işlevsel karşılıkları olabilir. Genu ve splenium farklı embriyolojik yapılardan köken almaktadır. KK'un genu bölgesi glia hücrelerinin kılavuzluğunda singulat korteksten gelen aksonlarla oluşurken; splenium bölgesi glia hücrelerinin kılavuzluğuna gereksinim duymadan hippokampal komissür üzerinden geçen aksonların rehberliğinde gelişir (Mihirshahi 2006). Zamansal olarak da genu ve splenium gelişimi farklılık göstermektedir (Richards ve ark. 2004). KK'un önce genu bölgesinin rostrumu ile gövdesinin fornix karşılık gelen anterioru ardından da splenium bölümü gelişmeye başlar ki, bu gelişim sırası neokorteksin rostro-kaudal olgunlaşmasına koşuttur (Crow ve ark. 2007).

Beyindeki beyaz maddede ilerleyen aksonlar karşı tarafa geçerken KK'un kendilerine yakın olan bölgesinde yer alırlar. Frontal bölgelerden köken alan aksonlar genu kısmını kullanırken; pariyeto-okspitalden köken alanlar splenium üzerinden karşı tarafa geçerler (Richards ve ark. 2004). Bu yönelim nedeniyle genu, frontal bölgeleri birbirine bağlarken yürütücü işlevlerin sağlıklı işlemesine aracılık etmektedir (Rotarska-Jagiela ve ark. 2008, Pomarol-Klotet ve ark. 2010). Şizofrenide frontal korteks kökenli olan yürütücü işlevlerin bozulduğu ve frontal bölgedeki nöronların sayı, şekil, büyüklük, dizilimleri ile hücre-mimarisinde sapmalar olduğuna ilişkin çok sayıda kanıt bulunmaktadır (Rotarska-Jagiela ve ark. 2008). Bu açıdan bakıldığında, çalışmamızda şizofreni hastalarının frontal nöronlarını bağlayan genu bölgesinde FA düşüklüğünün saptanması şaşırtıcı değildir. Buna karşılık genu bölgesinde FA değerleri ile PANSS skorları arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Splenium FA değerleri ile antipsikotik dozları arasındaki ters yönde ilişki, antipsikotiklerin miyelinizasyon üzerindeki olası olumsuz etkileri ile açıklanabilir (Segal ve ark. 2007). Bununla birlikte, antipsikotik dozlarının dirençli psikotik belirtiler nedeniyle kullanılması olasılığı doğrudan psikopatolojinin de

spleniumdaki FA üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Nitekim, çalışmamızda saptanan splenium FA değerleri ile PANSS skorları ters yönde ilişki gösterme eğilimindedir.

PANSS skorlarının doğrudan FA değerleri ile ilişkisini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Rotarska-Jagiela ve arkadaşlarının (2008) yaptıkları bir çalışmada PANSS skorları ile genu ve gövde FA değerleri arasında pozitif ilişki saptanmış; ancak hasta grupları PANSS skorlarına göre "hafif" ve "şiddetli" belirtiler gösteren olarak ikiye ayrıldığında bu ilişkinin ortadan kalktığı görülmüştür. Rotarska-Jagiela ve arkadaşları (2009) başka bir çalışmada ise tüm KK yapısını değerlendirmiş ve FA ile PANSS'ın artı belirti altölçeğindeki skorlar arasında doğru orantılı bir ilişki saptamıştır. Whitford ve arkadaşlarının (2010) çok yakın zamanlı bir çalışmada da pozitif belirtilerle genudaki FA değerleri arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu görülmüştür. PANSS ile FA ilişkisini doğrudan araştıran ve kontrol grubu içermeyen bir çalışmada splenium FA değerleri ile PANSS eksi belirtiler ile genel ölçek skorları ters orantılı bulunmuştur (Michael ve ark. 2008). Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız PANSS ile splenium FA değerleri arasındaki negatif korelasyonu gösteren ilk kontrollü çalışmadır.

Spleniumdaki FA değerleri ile PANSS skorları arasında bir doğru orantı saptanmışken aynı ilişkinin genuda gözlenmemiş olması ilginçtir. Dahası, şizofreni hastalarındaki FA değeri genuda daha düşük saptandığı halde splenium FA değerleri açısından hasta ve kontroller arasında fark bulunmamış olduğu dikkate alınır ise spleniumda görülen PANSS ile FA arasındaki ilişkinin genuda görülmesi beklenebilir. Elde edilen veriler, PANSS altölçekleri ile FA arasındaki ilişkiyi yorumlama konusunda kısıtlılık taşımaktadır. Genu ya da spleniumdaki FA ile PANSS skorlarının ilişkisinin anlamını kestirmek şimdilik mümkün görünmemekle birlikte, her iki alanın nörogelişimsel olarak farklı yapılardan köken aldığı ve farklı zamanlarda olgunlaştığı (Mihirshahi 2006) ve farklı projeksiyonlara sahip yolları taşıdığı (Richards ve ark. 2004, Whitford ve ark. 2010) dikkate alındığında saptadığımız bulgunun önemli olduğu düşünülebilir.

Şizofreni hastalarının KK'larında saptanan FA düşüklüğünün nedeninin gelişimsel mi yoksa dejeneratif mi olduğu sorusu ise henüz yanıtlanamıştır. Hayvan deneylerinde KK'un gelişimine başladığı dönemde (sıçanlarda ikinci trimester) yaratılan intrauterin influenza enfeksiyonu miyelinizasyonla ilgili genlerin ifadesini azaltarak KK gelişimini bozmakta ve FA değerlerinde düşmeye yol açmaktadır (Fatemi ve ark. 2009). Bu durum, Hakak ile arkadaşlarının (2001) şizofreni hastalarında yaptığı ölüm-sonrası çalışmayı akla getirmektedir. Bu açıdan hayvan deneyleri, nörogelişimsel varsayım çerçevesinde ilk darbenin intrauterin yaşamdaki çevresel etkenlerle ilişkili olduğunu öne süren Keshavan'ın "iki darbe varsayımı" nı desteklemektedir (Fatemi ve Folsom. 2009).

İki yarıküre arasında, KK miyelinizasyonunun aksaması sonucu, bozulmuş olan iletişimin şizofrenide sıkça görülen lateralizasyon kaybına yol açtığı varsayılmaktadır (Kubicki ve ark. 2005). Crow ve arkadaşları (2007) şizofrenideki lateralizasyon kaybının önemine işaret ederken KK'nın kilit rol oynadığını öne sürmüştür. Bu görüşe göre KK gelişimindeki aksama, frontal bölgelerin karşılıklı haberleşmesini bozarak negatif belirtilere yol açmakta ve şizofreninin çekirdeğini oluşturmaktadır. KK üzerinden, glia hücrelerinin kılavuzluğu ile gerçekleşen nöronal göçteki bozuklukların bu derece önemli sonuçlar doğurması, şizofreni gelişiminde glia hücrelerinin de rol oynadığı varsayımı ile de örtüşmektedir (Cotter ve ark. 2001, Jarsok ve Robbins 2006, Kondziella ve ark. 2007).

Miyelin üretiminden sorumlu oligodendrositlerin nörodegeneratif süreçle kaybının miyelin yapımında azalmaya yol açarak FA değerlerinde düşmeye neden olabileceği de düşünülmektedir. Şizofreni hastalarının nöronlarındaki NMDA reseptörlerinin etkinliğindeki azalma sonucunda dengenin sağlanması için glutamat salınımının arttığı, bu durumun da AMPA aracılığı ile gerçekleşen glutamat eksitotoksitesine yol açtığı görüşü uzun süredir gündemdedir (Segal ve ark. 2007). Sadece nöronlar değil oligodendrositler de AMPA reseptörlerine sahiptir ve glutamat eksitotoksitesinden paylarını alırlar. Dopamin, D₂ ve D₃ reseptörleri aracılığı ile oligodendrositleri glutamatın toksik etkisinden korumaktadır (Rosin ve ark. 2005). Bu nedenle uzun süreli antipsikotik kullanan hastaların oligodendrosit sayısı ve işlevlerinde azalma olması beklenmektedir. Bu durum, miyelinizasyonu olumsuz etkileyecek ve FA değerlerinde düşmeye neden olacaktır (Segal ve ark. 2007). Ayrıca, nöronların oligodendrosit işlevlerini etkileyerek miyelinizasyona katkıda bulunması bekleneneğinden patolojik nöronal işlevlerin de miyelinizasyonu bozması olasıdır (Konrad ve Winterer 2008).

Daha önce yapılan çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıklara ilişkin bir diğer önemli nokta olarak da seçilen inceleme yöntemi gösterilmektedir (Kanaan ve ark. 2005, Kanaan ve ark. 2006, Kyriakopoulos ve ark. 2008). Şizofreni hastalarının KK yapısını DTG ile değerlendiren çalışmalar iki temel grupta incelenebilir. İlk grupta ilgi alanı analizi denilen, yalnızca değerlendirilmek istenen bölge ile ilgili ölçümlerin yapıldığı çalışmalar yer almaktadır (Foong ve ark. 2000, Price ve ark. 2005, Friedman ve ark. 2008, Rotarska-Jagiela ve ark. 2008, Gasparotti ve ark. 2009). İlgi alanı (İA) çalışmaları doğrudan bir bölgeye odaklandığı için o bölge ile ilgili net sonuçlar vermektedir. KK ile ilgili yapılan bu tür çalışmalar çoğunlukla ya genu ya da splenium bölgesine odaklanmıştır; tüm KK'ü inceleyen çalışmalar azınlıkta kalmıştır. Traktlara dayalı IA yerleştirilmesine dayanan çalışmalar (Kanaan ve ark. 2006, Peters ve ark. 2008, Kubicki ve ark. 2008, Chamchong ve ark. 2009, Mandl ve ark. 2010, Whitford ve ark. 2010, Pomarol-Clotet ve ark. 2010) da IA analizi uygulayan çalışmalar çerçevesinde değerlendirilebilir. Diğer yöntem ise önceden belirlenmiş

(a priori) bir bölgeyi incelemek yerine voksel tabanlı analiz (VBA) ile tüm beynin incelenmesi ve farklılık gösteren bölgelerin bilgisayar programı yardımı ile saptanmasına dayanmaktadır (Caan ve ark. 2006, Ardekani ve ark. 2003, Price ve ark. 2007, Cheung ve ark. 2008, Rotarska-Jagiela ve ark. 2009, Davenport ve ark. 2010). Ancak, bu yöntemde incelenen görüntü sayısının IA çalışmalarına göre artırılması gereklidir ve modelleme sorunları nedeniyle her zaman güvenilir sonuçlar elde edilememektedir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde IA yöntemini kullananlar arasında hastaların FA değerlerini daha düşük bulan çalışmalar (Rotarska-Jagiela ve ark. 2008, Friedman ve ark. 2008, Kubicki ve ark. 2008, Camchong ve ark. 2009, Whitford ve ark. 2010) olduğu gibi, hasta ve sağlıklı gruplar arasında fark bulamayan çalışmalar (Price ve ark. 2005, Peters ve ark. 2008, Mandl ve ark. 2010) da bulunmaktadır. Benzer şekilde VBA kullanılarak yapılan çalışmalarda incelenen bölgeye göre fark bulunup bulunmadığı da değişmektedir. Bu bulgular ışığında inceleme yönteminin elde edilen sonuca etkisinin belirleyici olmadığı anlaşılmaktadır.

Neden olduğu mikrovasküler hasar sonucu tip 2 diyabetin beyinde beyaz madde anormalliklerine neden olduğu bildirilmektedir (Yau ve ark. 2009, Yau ve ark. 2010). Yau ve arkadaşları (2009) psikiyatrik rahatsızlığı ya da büyük damar hastalığı bulunmayan tip 2 diyabet tanılı bireylerle sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıklarında, diyabetik grupta DTG ile saptanan beyaz cevher anormalliklerinin bellek işlevlerindeki bozulma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Şizofreni hastalarında diyabetin daha sık görüldüğü ise uzun süredir bilinen bir gerçektir (Mukherjee ve ark. 1996). Buna karşılık, ulaşabildiğimiz kadarıyla şizofreni hastalarıyla yapılan DTG çalışmaları arasında metabolik sendromu olanları dışlayan bir çalışma bulunmamaktadır. Yalnızca Friedman ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında kötü durumda diyabet ya da hipertansiyonu bulunan hastaların çalışmaya alınmadığı belirtilmiştir. Metabolik sendromu bulunan hastaların dışlanmış olması nedeniyle çalışmamızda saptadığımız FA farklılığının diğer çalışmalardan farklı olarak diyabetin yol açtığı mikrovasküler hasar kaynaklı olmadığını söylebiliriz. Bu durum, çalışmamızın önemli güçlü yanlarından birini oluşturmaktadır.

Çalışmada hasta grubunun sayısı kadın ve erkek hastaları ayrı ayrı inceleme ya da karşılaştırma olanağı vermemiştir. Serebral asimetrisinin şizofreni hastalarında kaybolduğu ya da bulunmadığı görüşü dikkate alındığında bu verinin bulunmayışı önemli bir eksiklik oluşturmaktadır (Crow ve ark. 2007). Şizofreni hastalarıyla yapılan DTG çalışmalarının çoğu bizim çalışmamızda da olduğu gibi süregen rahatsızlığı olan hastalarla yapılmıştır. Bu açıdan bakıldığında bizim çalışmamız dahil bu çalışmalarda saptanan FA farklarının hastalık öncesinde mi yoksa sürecinde mi geliştiği sorusu yanıtız kalmaktadır. Çalışmamızın bir başka kısıtlılığı da antipsikotik ilaçların etkisinin dışlanamamış olmasıdır. Antipsikotik ilaçların

miyelinizasyon üzerine olumsuz etki gösterebileceği varsayılsa da son yıllarda yapılan çalışmalar ve yayınlanan bir meta-analiz antipsikotik ilaçların KK'nın FA değerleri üzerine bir etkisinin olmadığını göstermiştir (Segal ve ark. 2007, Rotarska-Jagiela ve ark. 2008, Kubicki ve ark. 2008, Kyriakopoulos ve ark. 2008). Çalışmamız DTG çalışmalarının ortak bir kısıtlılığına da sahiptir: FA değerinin anlamının yorumlanması. FA değerindeki düşüklük akson veya miyelin yapısındaki bozukluk anlamına gelebileceği gibi aynı bölgeden geçen fakat farklı yönelimlere sahip yolaklar da FA düşüklüğüne yol açabilir. Buna karşılık, FA düşüklüğünün yolakların yönelimindeki organizasyon bozukluğundan kaynaklanması olasılığı da şizofrenideki bozulmuş bağlantı bütünlüğü görüşü ile örtüşmektedir.

KAYNAKLAR

- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM IV) (Çev. Ed.: E. Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
- Ardekani BA, Nierenberg J, Hoptman MJ ve ark. (2003) MRI study of white matter diffusion anisotropy in schizophrenia. *Neuroreport*, 14:2025-29.
- Caan MW, Vermeer KA, van Vliet LJ ve ark. (2006) Shaving diffusion tensor images in discriminant analysis: a study into schizophrenia. *Med Image Anal*, 10:841-9.
- Camchong J, Lim KO, Sponheim SR ve ark. (2009) Frontal white matter integrity as an endophenotype for schizophrenia: diffusion tensor imaging in monozygotic twins and patients' nonpsychotic relatives. *Front Hum Neurosci*, 3:35.
- Cheung V, Cheung C, McAlonan GM ve ark. (2008) A diffusion tensor imaging study of structural dysconnectivity in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Psychol Med*, 38:877-85.
- Cotter DR, Pariante CM, Everall IP (2001) Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. *Brain Res Bull*, 55:585-95.
- Crow TJ, Paez P, Chance SA (2007) Callosal misconnectivity and the sex difference in psychosis. *Int Rev Psychiatry*, 19:449-57.
- Çorapçıoğlu A, Aydemir A, Yıldız M ve ark. (1999) DSM IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Hekimler Yayın Birliği.
- Davenport ND, Karatekin C, White T ve ark. (2010) Differential fractional anisotropy abnormalities in adolescents with ADHD or schizophrenia. *Psychiatry Res*, 181:193-8.
- Fatemi SH, Folsom TD (2009) The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull*, 35:528-48.
- Fatemi SH, Folsom TD, Reutiman TJ ve ark. (2009) Abnormal expression of myelination genes and alterations in white matter fractional anisotropy following prenatal viral influenza infection at E16 in mice. *Schizophr Res*, 112:46-53.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. (1997) Structured clinical interview for DSM IV Axis I Disorders (SCID I). Clinical Version. American Psychiatric Press, Washington DC and London.
- Foong J, Maier M, Clark CA ve ark. (2000) Neuropathological abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68:242-44.
- Friedman JI, Tang C, Carpenter D ve ark. (2008) Diffusion tensor imaging findings in first-episode and chronic schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*, 165:1024-32.
- Gasparotti R, Valsecchi P, Carletti F ve ark. (2009) Reduced fractional anisotropy of corpus callosum in first-contact, antipsychotic drug-naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 108:41-8.
- Hakak Y, Walker JR, Li C ve ark. (2001) Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci*, 98:4746-51.
- Hofer S, Frahm J (2006) Topography of the human corpus callosum revisited-comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 32:989-94.
- Jarskorg LF, Robbins TW (2006) Neuropathology and neural circuits implicated in schizophrenia. *Textbook of Schizophrenia*. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO. (Ed), Washington D.C. The American Psychiatric Publishing, s. 152.
- Kanaan RA, Kim JS, Kaufmann WE ve ark. (2005) Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 58:921-29.
- Kanaan RA, Shergill SS, Barker GJ ve ark. (2006) Tract-specific anisotropy measurements in diffusion tensor imaging. *Psychiatric Res*, 146: 73-82.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13:261-76.
- Kondziella D, Brenner E, Eyjolfsson EM ve ark. (2007) How do glial-neuronal interactions fit into current neurotransmitter hypotheses of schizophrenia? *Neurochem Int*, 50:291-301.
- Konrad A, Winterer G (2008) Disturbed structural connectivity in schizophrenia primary factor in pathology or epiphenomenon? *Schizophr Bull*, 34:72-92.
- Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A ve ark. (1999) Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*, 14:23-32.
- Kubicki M, Park H, Westin CF ve ark. (2005) DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity. *Neuroimage*, 26:1109-18.
- Kubicki M, Styner M, Bouix S ve ark. (2008) Reduced interhemispheric connectivity in schizophrenia-tractography based segmentation of the corpus callosum. *Schizophr Res*, 106:125-31.
- Kyriakopoulos M, Bargiotas T, Barker GJ ve ark. (2008) Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 23:255-73.
- Mandl RC, Schnack HG, Luigjes J ve ark. (2010) Tract-based analysis of magnetization transfer ratio and diffusion tensor imaging of the frontal and frontotemporal connections in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 36:778-87.
- Michael AM, Calhoun VD, Pearlson GD ve ark. (2008) Correlations of diffusion tensor imaging values and symptom scores in patients with schizophrenia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2008:5494-97.

- Mihrshahi R (2006). The corpus callosum as an evolutionary innovation. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*, 306:8-17.
- Mukherjee S, Decina P, Bocola V ve ark. (1996) Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*, 37:68-73.
- Peters BD, de Haan L, Dekker N ve ark. (2008) White matter fibertracking in first-episode schizophrenia, schizoaffective patients and subjects at ultra-high risk of psychosis. *Neuropsychobiology*, 58:19-28.
- Pomarol-Clotet E, Canales-Rodríguez EJ, Salvador R ve ark. (2010) Medial prefrontal cortex pathology in schizophrenia as revealed by convergent findings from multimodal imaging. *Mol Psychiatry*, 15:823-30.
- Price G, Bagary MS, Cercignani M ve ark. (2005) The corpus callosum in first episode schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76:585-87.
- Price G, Cercignani M, Parker GJ ve ark. (2007) Abnormal brain connectivity in first-episode psychosis: a diffusion MRI tractography study of the corpus callosum. *Neuroimage*, 35:458-66. *Düzelme: Neuroimage*, 38:766.
- Richards LJ, Plachez C, Ren T (2004) Mechanisms regulating the development of the corpus callosum and its agenesis in mouse and human. *Clin Genet*, 66:276-89.
- Rosin C, Colombo S, Calver AA ve ark. (2005) Dopamine D2 and D3 receptor agonists limit oligodendrocyte injury caused by glutamate oxidative stress and oxygen/glucose deprivation. *Glia* 52:336-43.
- Rotarska-Jagiela A, Schönmeier R, Oertel V ve ark. (2008) The corpus callosum in schizophrenia-volume and connectivity changes affect specific regions. *Neuroimage*, 39:1522-532.
- Rotarska-Jagiela A, Oertel-Knoechel V, DeMartino F ve ark. (2009) Anatomical brain connectivity and positive symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res*, 174:9-16.
- Segal D, Koschnick JR, Slegers LH ve ark. (2007) Oligodendrocyte pathophysiology: a new view of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 10:503-11.
- Whitford TJ, Kubicki M, Schneiderman JS ve ark. (2010) Corpus callosum abnormalities and their association with psychotic symptoms in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 68:70-7.
- Witelson SF (1989) Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain*, 112: 799-835.