

# Eksiklik Sendromu Olan ve Olmayan Şizofreni Hastalarında Gri Madde Değişiklikleri



Dr. Halil İbrahim ÖZDEMİR<sup>1</sup>, Dr. Mehmet Çağdaş EKER<sup>2</sup>, Dr. Burçak ZENGİN<sup>3</sup>,  
Dr. Dinçer Akaydın YILMAZ<sup>4</sup>, Dr. Damla İŞMAN HAZNEDAROĞLU<sup>5</sup>, Dr. Cem ÇINAR<sup>6</sup>,  
Dr. Ömer KİTİŞ<sup>7</sup>, Dr. Ahmet AKAY<sup>8</sup>, Dr. Ali SAFFET GÖNÜL<sup>9</sup>

## ÖZET

## SUMMARY

### Gray Matter Changes in Patients with Deficit Schizophrenia and Non-Deficit Schizophrenia

**Amaç:** Şizofreni hastalarında gerçekleştirilen beyin görüntüleme çalışmalarında gri madde azalması sıklıkla bildirilen bir bulgudur. Bazı çalışmalarda şizofrenide görülen negatif belirtiler ile gri madde kaybı arasında ilişki olduğunu düşündüren sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte, hastalarda gözlenen negatif bulguların önemli bir kısmı hastalık dışı nedenler ile ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada primer negatif belirtileri olan [eksiklik sendromu (ES)] hastalardaki gri madde değişiklikleri, kontrol grubu ve eksiklik sendromu olmayan hastalar ile karşılaştırılmıştır.

**Objectives:** Reduced gray matter volume is a frequently reported finding in brain imaging studies performed with schizophrenia patients. Some studies suggest a probable link between the negative symptoms of schizophrenia and gray matter loss; however, some of the negative symptoms observed in schizophrenia patients are not primarily linked to the core of schizophrenia. This study aimed to compare gray matter volumes in patients with primary negative symptoms (deficit schizophrenia [DS]), non-DS (NDS) patients, and healthy controls.

**Yöntem:** Çalışmaya ES olan 11 ve ES olmayan 18 şizofreni hastası ile 17 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Olguların manyetik rezonans (MR) görüntüleri 1,5 T gücündeki cihaz ile elde edilmiştir. Hastaların ES olup olmadıklarına "Şizofrenide Eksiklik Sendromu Çizelgesi"ne (ŞESÇ) göre karar verilmiştir. Görüntüler voksel tabanlı morfometri (VBM) analizi ile karşılaştırılmıştır.

**Materials and Methods:** The study included 11 DS patients, 18 non-DS patients, and 17 healthy controls. Magnetic resonance imaging (MRI) was performed using a 1.5 Tesla MR unit. The Schedule for Deficit Syndrome (SDS) was used to determine which patients were DS and non-DS. MR images were compared using voxel-based morphometry (VBM) analysis.

**Bulgular:** Beklenenin aksine ES gösteren hastalarda, diğer şizofreni hastalarına göre daha az gri madde lehine bulgu elde edilememiştir. Dahası, ES olmayan şizofreni hastalarının bazı beyin bölgelerinde (frontal ve temporal korteks) ES olan hastalara göre daha az gri madde hacmine sahip oldukları saptanmıştır. Tüm şizofreni hastalarının gri madde eksikliklerinin özellikle perisilviyan bölgede yoğunlaştığı izlenmekle birlikte, ES olmayan hastaların gri madde eksikliklerinin tüm kortekste daha yaygın olduğu görülmüştür.

**Results:** Contrary to expectations, no evidence to support less gray matter in DS patients than in NDS patients was observed. Furthermore, NDS patients had less gray matter volume in several brain regions (frontal and temporal cortices) than did the DS patients. All patients had perisylvian gray matter volume deficits, though the NDS patients had more widespread volume deficiencies.

**Sonuç:** ES olan hastaların daha yaygın gri madde eksikliklerine sahip olduğuna ilişkin yaygın görüşü doğrulayacak yeterli kanıt bulunmamaktadır. Aksine belirli bazı beyin bölgelerinde ES olmayan hastaların daha az gri madde hacmine sahip oldukları görülmüştür. İki hasta grubu arasındaki hacim farkının gözlemlendiği alanların, iki sendrom arasındaki klinik tablonun farkından sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

**Conclusion:** No evidence to support the hypothesis that DS patients have less gray matter volume than those of NDS patients was observed. On the contrary, DS patients had more gray matter volume in some regions; the differences observed in gray matter volume in these brain regions between the 2 patient groups may be responsible for the differences in their clinical manifestations.

**Anahtar Sözcükler:** Şizofreni, eksiklik sendromu, manyetik rezonans görüntüleme, frontal lob, gri madde, temporal lob,

**Key Words:** Schizophrenia, deficit syndrome, magnetic resonance imaging, frontal lobe, gray matter, temporal lobes, dorsolateral prefrontal cortex, cingulate gyri

**Geliş Tarihi:** 21.02.2011 - **Kabul Tarihi:** 24.01.2012

<sup>1</sup>Dr., <sup>7</sup>Prof., Radyoloji Bl. Ege Üniv. Tıp Fak., Hastanesi, <sup>8</sup>Yrd. Doç., Biyofizik Bl. Ege Üniv. Tıp Fak., <sup>2</sup>Doç., <sup>6</sup>Asis., <sup>9</sup>Prof., Psikiyatri Bl. Ege Üniv. Tıp Fak., İzmir. Mercer Üniv. Tıp Fak., Psikiyatri ve Davranış Bilimleri, Macon, Georgia, ABD. <sup>3</sup>Psikiyatri Bl., Sifa Üniv. Tıp Fak., İzmir. <sup>4</sup>Uzm., Radyoloji Bl., Gaziantep Şehit Kamil Devlet Hastanesi, Gaziantep. <sup>5</sup>Uzm., Psikiyatri Bl. Buca Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi, İzmir.

Dr. Mehmet Çağdaş Eker, e-posta: [mehmet.cagdas.eker@ege.edu.tr](mailto:mehmet.cagdas.eker@ege.edu.tr)

## GİRİŞ

Şizofreni patofizyolojisi üzerine yapılan çalışmaların çoğunda karşılaşılan temel sorunlardan biri şizofreni hastalarının çok farklı klinik görünümlere sahip olmasıdır. Kraepelin ve Bleuler döneminden bu yana gözlenmekte olan bu farklı görünümler çalışmacıların şizofreni belirtilerini farklı kümelerde toplamalarına neden olmuştur (Crow 1985, Galderisi ve Maj 2009). Farklı çalışma grupları şizofreni için “negatif ve pozitif belirtiler” kavramlarının kümeleme için temel oluşturması gerektiğini öne sürmüştü ve negatif belirtileri şizofreninin çekirdeği olarak belirlemiştir (Andreasen 1982, Crow 1980). Crow’un tanımladığı ve Tip 2 şizofreni için önerdiği negatif belirtiler, sağaltıma yanıtızsız olduğu düşünülen duygulanımda küntleşme ve konuşmada fakirliktir (Crow 1985). Bununla birlikte Carpenter ve arkadaşları (1988) negatif belirtilerin dalgalı bir seyir gösterebileceği ve nedenlerinin (ilaç yan etkisi, psikotik belirtilerin etkisi, uyarıcı yoksunluğu vb.) farklı olabileceğinden hareketle daha homojen bir şizofreni alt tipi belirlemeye çalışmıştır.

Carpenter ve arkadaşlarının (1988) önerdiği günümüzde de yaygın olarak kullanılan “eksiklik” (deficit) şizofrenisinin geçerli ve güvenilir bir tanı olduğu düşünülmektedir (Galderisi ve Maj 2009). Eksiklik şizofrenisi depresyon veya anksiyeteye, ilaç yan etkilerine ve çevresel yoksunluğa bağlı olmayan ve psikotik alevlenme dönemleri dışında da görülen ısrarlı negatif belirtilere sahip hastalar için tanımlanmıştır. Bu tanımlamada kullanılan negatif belirtiler; kısıtlı duygulanım, daralmış duygusal erim kısıtlı ilgi ve merakta azalma ile birlikte konuşma fakirliği, amaçlarda ve toplumsal güdülerde kısıtlılıktır. Yapılan çalışmalar eksiklik şizofrenisinin zaman içinde değişkenlik göstermediğini ortaya koymaktadır [Galderisi ve Maj’in (2009) konuyla ilgili ayrıntılı bir gözden geçirme yazısı bulunmaktadır].

Eksiklik şizofrenisinin şizofreni içinde ayrı bir sendrom olarak ele alınması, beraberinde bu hasta grubunun beyin yapısı ve işlevlerinin diğer şizofreni hastalarından farklılık gösterdiği düşüncesini de getirmiştir (Carpenter ve ark. 1988). Nitekim Gönül ve arkadaşları (2003) şizofreni hastalarının beyin kan akımlarını incelemiş ve eksiklik sendromu (ES) olan hastaların olmayanlara göre frontal bölgelerinin daha az kanlandığını göstermiştir. Bu iki grup hastanın beyin hacimlerini karşılaştıran çalışmaların ilkinin Buchanan ve arkadaşları (1993) gerçekleştirmiş ve ES olan grubun prefrontal beyin hacimlerinin daha büyük olduğunu bulmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalarla (Quarantelli ve ark. 2002, Galderisi ve ark. 2008). Bu veriler doğrulansa da çok yeni bir çalışmada Cascella ve arkadaşları (2010) ES olan grubun ES olmayan gruba göre daha küçük frontal ve temporal lob hacimlerine sahip olduğunu saptamıştır. Bununla birlikte, ES olan ve olmayan şizofreni hastalarının beyin bölge hacimleri açısından farklı olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Galderisi ve Maj 2009).

Çalışmamızda eksiklik sendromu olan ve olmayan iki şizofreni tanısı konmuş hasta grubu ve sağlıklı kontrollerin gri madde hacimleri açısından farklılık gösterip göstermediği, eğer bir hacim farkı varsa bu bölgelerin nerede yer aldığı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile elde edilen görüntüler üzerinden voksel tabanlı morfometri (VBM) yöntemi ile araştırılmıştır.

## YÖNTEM

### Örneklem

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı’nda ve çevre merkezlerde izlenen, DSM-IV TR tanı ölçütlerine göre daha önceden şizofreni tanısı almış ve antipsikotik ilaç tedavisi altında olan, alevlenme dönemi (kendisine veya çevreye zarar verecek, iş ve sosyal faaliyetlerine engel olacak düzeyde pozitif belirtilerinin olması) dışındaki 44 hasta alınmıştır. Hastaların hiç birinin son 6 ay içinde hastaneye yatış hikayesi yoktu. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarına DSM-IV için yapılandırılmış klinik görüşme -1 [structured Clinical Interview for DSM-IV-1/SCID-1 (Spitzer ve ark. 1994); DSM IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Çorapçoğlu ve ark. 1999)] uygulanmıştır.

Hasta grubunda ES ayırımı, “Şizofrenide Eksiklik Sendromu Çizelgesi”nin (ŞESÇ) Türkçe versiyonu [“The Schedule For The Deficit Syndrome (Kirkpatrick ve ark. 1989, 1993); Şizofrenide Eksiklik Sendromu Çizelgesi (Çıtak ve ark. 2006)] ile yapılmıştır. ŞESÇ yarı yapılandırılmış, eksiklik sendromu olan ve olmayan hastaları ayırt etmek amacı ile geliştirmiş bir ölçektir. İlk adımda 6 negatif belirti (kısıtlı duygulanım, duygusal erimde azalma, konuşmanın yoksulluğu, ilgi yoksulluğu, amaç duygusunda azalma ve sosyal dürtüde azalma) normal sınırlardan şiddetli düzey arasında (0-4 arasında) puanlanır. İkinci adımda ise yukarıdaki belirtilerin süresi sorgulanır ki, bu sürenin en az 12 ay olması beklenmektedir. Üçüncü adımda ise belirtilerin birincil mi ikincil nedenlere mi bağlı olarak ortaya çıktığı tespit edilir. Deneyimli iki araştırmacı “Şizofrenide Eksiklik Sendromu Çizelgesi”nin uygulamalı eğitimini almış ve çizelge tüm hastalara bu iki araştırmacı tarafından ayrı ayrı uygulanmıştır. Her iki araştırmacının da fikir birliğine ulaştığı hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların belirtileri MR (manyetik rezonans) görüntüleri alınmadan bir gün önce veya görüntülerin alındığı gün Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği (Kostakoğlu ve ark. 1999) ile değerlendirilmiş ve aldıkları antipsikotik ilaç dozları klorpromazin eşdeğer dozlarına (Woods 2003) çevrilmek üzere kaydedilmiştir. PANSS, pozitif ve negatif belirtilerin varlığı ve şiddetini değerlendiren 7’şer ve genel psikopatolojiyi değerlendiren 16 maddelik alt ölçeklerden oluşmaktadır. Hastanın değerlendirmesine ait bilgiler hem kendisinden hem de çevresinden alınabilir (Kay ve ark. 1987, Kostakoğlu ve ark. 1999). On iki hasta izlem süresindeki yetersizlik ve belirtilerin ara formlarda (hangi alt gruba gireceği net olarak karar verilemeyen) kalması

nedeniyle çalışmaya alınmamıştır. İki hasta beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sırasında olur formlarını geri çekmeleri ve bir hasta da singulat kortekste tümör saptanması nedeniyle çalışma dışında kalmışlardır. Kalan 29 hastanın beyin görüntüleri elde edilmiş ve analize alınmıştır.

SCID-1, 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 (Spitzer ve ark. 1994, Çorapçoğlu ve ark. 1999). SCID-1 ile taranarak herhangi bir eksen I tanısı konulmayan ve birinci derece akrabalarında şizofreni ve bipolar bozukluk tanısı olmayan 17 sağlıklı birey, kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta ve kontroller için dışlama kriterleri; geçirilmiş veya değerlendirme sırasında mevcut olan nörolojik veya tıbbi bir hastalık, üç dakikadan daha fazla devam eden bilinç kaybı ile giden kafa travması, sigara dışında madde bağımlılığı veya kötüye kullanımı ile "Edinburg El Envanterine" (Oldfield 1971) göre solaklık olarak belirlenmiştir.

Çalışma, Ege Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje no: 05-Tıp-028). Çalışmaya katılan gönüllülerden bilgilendirilmiş olur alınmıştır. Çalışmaya katılan gönüllülerin bilgilendirilmiş olur formlarının içeriğini anlamış olup olmadıkları, onayı alan araştırmacıdan farklı bir araştırmacı aracılığıyla da ayrıca değerlendirilmiştir.

### Manyetik rezonans görüntüleme

MR görüntüleme Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyodiagnostik Anabilim Dalındaki 1.5 teslalık MR cihazında (Magnetom Vision to Symphony Upgrade, Erlangen, Almanya) yapılmıştır. Görüntüleme sırasında rutin inceleme sekanslarına ek olarak T-1 ağırlıklı 3D-FLASH sekansında [TR (repetition time / tekrar zamanı): 2300 ms; TE (echo time / yankı zamanı): 3.93 ms; kesit kalınlığı: 1 mm; saptırma açısı (flip angle): 12 °; boyut (dimension): 3D; FOV read: 256 mm; FOV phase: 100 %; bant genişliği (bandwidth): 130 Hz/Px; yankı aralığı (echo spacing): 9.9 ms] görüntüler elde edilmiştir.

### Görüntülerin işlenmesi

Elde edilen görüntüler olguların isimlerinden bağımsız olarak kodlandıktan sonra Statistical Parametric Mapping (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) versiyon 8 ile DICOM (The Digital Imaging and Communications in Medicine) formatından NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) formatına çevrilmiştir. Bu adımdan sonra bütün görüntüler MR'den kaynaklanabilecek hata ve anatomik anormallikler için bir radyolog (Ö.K.) tarafından taranmış ve her görüntü için x,y,z koordinatları ön komissürde sıfırlanmıştır.

Görüntüler SPM 8, bölütleme (segmentation) işlevi ile gri, beyaz ve beyin omurilik sıvısına ayrıştırıldıktan sonra, SPM 8 DARTEL (diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra) kullanılarak yeni taslaklar üretilmiştir. Bu taslaklar ile elde edilen görüntüler yeniden çakıştırılmış ve bu işlem sonrasında elde edilen görüntüler 8 mm kernel ile düzleştirilmiştir (smoothing).

### İstatistik

İki değerli değişkenler için ki-kare, sürekli değişkenler için t-testi ve üçlü grup karşılaştırılmalarında ise tek yönlü varyans analizi kullanılmış; p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. VBM'de ise genel lineer model kullanılmış; yaş, cinsiyet ve toplam beyin hacmi karıştırıcı etkenler olarak analiz matrisinde yer almıştır. Genel lineer modelde, ilk analiz üç grubun karşılaştırılması ANOVA ile yapılmış ve devamında post-hoc t testi ile alt gruplar karşılaştırılmıştır. Yanlış negatif sonuçları önlemek için VBM'de p değerinin 0,001'in altında ve küme oluşturan alanların 200 voksel üstünde olması koşulu aranmıştır.

## BULGULAR

### Demografik ve klinik verilerin karşılaştırılması

Yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 1). Bununla birlikte, beklendiği gibi şizofreni hastalarında eğitim süresi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. ŞEŞÇ'ye göre belirlenen ES gösteren hastaların belirtilerinin daha erken yaşlarda başladığı ve hastalık süresinin daha kısa olduğu görülmüştür; ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Tablo 1). ES olan (s=11) hastaların negatif ve genel psikopatoloji alt puanları, ES olmayan (s=18) hastalara göre daha yüksek olmasına rağmen pozitif alt puanlarının benzer olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Hastaların kullandığı antipsikotik ilaç dozları klorpromazin eşdeğer dozlarına (Woods 2003) çevrilerek incelenmiş ve dozların geniş bir varyans göstermesine karşın ES olan ve olmayan gruplar arasında farklılık göstermediği bulunmuştur.

### Gri madde karşılaştırması

Her üç grubun gri madde hacimleri karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının toplam gri madde hacimlerinin, kontrollere göre daha küçük olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1). Toplam hacim açısından ES olan ve olmayan hastalarda fark izlenmemektedir (F=0,5, df=2,44, p>0,05). Her üç grubun VBA analizinin ANOVA ile değerlendirilmesi sonucunda hastalığın prefrontal korteks, temporal korteks ile posterior singulat korteks alanlarında ve serebellumda belirgin gri madde değişikliğine yol açtığı tespit edilmiştir (Tablo 2).

**TABLO 1.** Çalışma Örnekleminin Sosyodemografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması.

	ES (s =11)	ES olmayan (s =18)	Sağlıklı kontroller (s =17)	Karşılaştırma
Yaş	32,36 ± 8,23	40,77 ± 12,27	33,82 ± 10,11	F=2,8 df=2,45 p>0,05
Cinsiyet (erkek/kadın)	7/4	9/9	9/8	X <sup>2</sup> =1,57 df=2 p>0,05
Eğitim (yıl)	7,88 ± 4,88	9,23 ± 3,81	15,56 ± 3,6	F=14,7 df=2,45 P<0,001
Hastalık süresi (ay)	81 ± 33,8	146,88 ± 95,41	----	T=1,88 df=24 p>0,05
Başlama yaşı	24,25 ± 8,31	29,23 ± 13,37	----	T=0,9 df=24 p>0,05
PANSS				
Pozitif	13,1 ± 5,36	13,4 ± 6,52		T=0,11 df=26 p>0,05
Negatif	31,4 ± 9,1	16,2 ± 7,35		T=4,8 df=26 p<0,001
Genel psikopatoloji	41,2 ± 6,4	34 ± 9,58		T=2,11 df=26 p=0,04
Toplam	89,5 ± 152	60,94 ± 15,3	----	T=4,33 df=26 p<0,05
Antipsikotik ilaç dozu (mg)*	543,57 ± 613,7	390,81 ± 277,1	----	T=0,8 df=24 p>0,05
Toplam gri madde (cm <sup>3</sup> )	668,834	652,069 a	718,925 a'	F=3,91 df=2,44 p=0,027
Toplam beyaz madde (cm <sup>3</sup> )	486,434	492,770	497,632	F=0,15 df=2,44 p>0,05
Toplam beyin-omurilik sıvısı (cm <sup>3</sup> )	578,315	571,021	513,538	F=1,5 df=2,44 p>0,05
Toplam beyin hacmi (cm <sup>3</sup> )	1733,584	1715,860	1729,746	F=0,5 df=2,44 p>0,05

\*Klorpromazin eş değeri

a-a' Post-hoc Bonferoni karşılaştırılması p=0,029

PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale): Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

### Kontrol grubu ve eksiklik sendromu olan şizofreni grubunun karşılaştırılması

Eksiklik sendromu olan şizofreni hastalarının gri maddeleri sağlıklı bireylerinki ile post-hoc t-testi kullanılarak karşılaştırıldığında hastaların gri maddelerinin prefrontal korteks, temporal korteks ve serebellumda belirgin olarak daha küçük olduğu görülmüştür (Tablo 3, Şekil 1).

### Kontrol grubu ve eksiklik sendromu olmayan şizofreni grubunun karşılaştırılması

T-testi uygulandığında ES olmayan hastaların gri madde hacimlerinin tüm kortekste yaygın bir dağılım gösterecek şekilde sağlıklı bireylerden daha küçük olduğu saptanmıştır (Tablo 4, Şekil 2).

### Eksiklik sendromu olan ve olmayan şizofreni gruplarının karşılaştırılması

Uygulanan t-testi sonuçlarına göre ES olmayan hastalarda hiç bir alan ES olanlardan daha fazla gri madde hacmi göstermediği halde, ES olan hastaların gri madde hacimleri sol dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK; küme büyüklüğü: 232 mm<sup>3</sup>, F= 4,53) ve sol meziyal temporal girus (MTG; küme büyüklüğü: 340 mm<sup>3</sup>, F= 4,35) alanlarında ES olmayan hastalardan daha büyük olarak saptanmıştır (Tablo 5, Şekil 1).

## TARTIŞMA

Çalışmamızın en önemli bulgusu, ES olmayan şizofreni hastalarında ES olan hastalara göre frontal ve temporal bölgele- rin daha az gri madde hacmine sahip olduğudur. Bu eksik- liğin, özellikle DLPFK (BA 9) ve meziyal temporal girusta (BA 21) kümelenildiği görülmüştür. ES olan hastaların sağ- lıklı grupla karşılaştırıldığında gri madde eksiklikleri frontal ve temporal kortikal bölgeler ile serebellumda yoğunlaşmıştır. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında ES olmayan şizofreni hastalarının gri madde eksiklikleri ise daha geniş bir alana ya- yılım göstermiştir. Her iki hasta grubunun da sağlıklı kontrol- lerle karşılaştırıldığında gri madde kayıplarının özellikle peri- silviyan yapılarında yoğunlaştığı saptanmıştır.

Şizofreni hastalarının beyin MR görüntülerinin sağlıklı kont- rollerle karşılaştırıldığı VBM çalışmalarında en sık gözle- nen hacim eksiklikleri sol superior ve meziyal temporal lob bölgelerinde saptanmıştır (Honea ve ark. 2005, Cascella ve ark. 2010). Bu konuda yapılan geniş bir meta analiz çalış- masında Honea ve arkadaşları (2005) kernel büyüklüğünün 4-8 mm arasında seçilmesinin ideal istatistiksel değerlendir- me sağlayacağını, bu aralığın üzerindeki değerlerin farklılık- ları göstermede yetersiz kalabileceği, aralığın altındaki değerle- rin ise yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceğini vurgulamıştır. Çalışmamızda 8 mm olarak belirlenen kernel büyüklüğü ile her iki şizofreni grubu sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında

**TABLO 2.** Her Üç Grubun ANOVA Değerlendirmesi Sonucunda Gri Madde Farkı Gösteren Alanlar (Koordinatlar Talairach Atlası Göre Verilmiştir). Sunulan Sonuçların Hepsini İçin p Değeri 0,001'den Küçüktür ve 200 mm<sup>3</sup> Altındaki Hacim Farkları Değerlendirmeye Alınmamıştır.

Brodman alanı	Bölge	Zirvenin x/y/z koordinatları	Küme büyüklüğü (mm <sup>3</sup> )	F değeri
Sol 9	Sol DLPFK	-24/35/33	1000	22,39
Sağ 22	Sağ STG	56/3/0	1503	19,97
Sol 22	Sol STG	-56/3/-2	4131	17,47
Sağ 10	Sağ ant PFK	21/51/19	2899	17,45
Sol 9	Sol DLPFK	-41/12/34	819	15,91
Yok	Kulmen	-45/-48/-23	374	15,70
Sağ 8	Sağ FEF	32/26/51	328	14,78
Sağ 38	Sağ temporoporal korteks	50/12/-29	945	13,76
Sol 21	Sol MTG	-54/6/-32	923	12,85
Sağ 47	Sağ inferior PFK	54/38/-6	362	12,17
Sol 31	Sol post. singulat	-8/-27/34	1077	12,15
Sol 10	Sol anterior PFK	-26/59/0	832	11,92
Sol 30	Sol parahipokampal girus	-12/-34/-3	334	11,79
Sol 39	Sol angular girus	-50/-73/21	244	11,50

DLPFK: Dorsolateral prefrontal korteks

STG: Superior temporal girus

PFK: Prefrontal korteks

MTG: Meziyal temporal girus

FEF (frontal eye fields): Frontal görme alanı

\*Koordinatlar Talairach Atlası Göre Verilmiştir. Sunulan Sonuçların Hepsini İçin p Değeri 0,001'den Küçüktür ve 200 mm<sup>3</sup> Altındaki Hacim Farkları Değerlendirmeye Alınmamıştır.

özellikle solda belirginleşen superior temporal girus (STG) ve meziyal temporal yapılarda belirgin hacim eksikliklerinin olduğu görülmüştür. Bu alanlar, şizofreni belirtilerinin önemli bir kısmının köken aldığı beyin alanları olarak düşünülebilir. .

Çalışmamızdaki her iki şizofreni grubunda da gözlenen perisilviyan gri madde eksikliği uzun süredir bilinmektedir. 20. yüzyıl başında Southard ve hemen hemen eşzamanlı olarak da Kraepelin, şizofrenideki psikotik belirtilerin suprasilviyan ve superior temporal bölgedeki bozukluktan kaynaklanabileceğini öne sürmüştür (Shenton ve ark. 2001). Perisilviyan gri madde lateralde STG, medialde insula, superiorde inferior parietal lobül (supramarginal girus) ve anteriorde inferior frontal girus (Broca alanı) ile temporopolar korteksi içermektedir (Koutsouleris ve ark. 2008). Pearlson ve arkadaşları (1996) şizofreniye temel oluşturan bozukluğun posterior superior temporal girus, inferior parietal lobül, Broca alanı ve DLPFK'dan oluşan heteromodal ilişkilendirme korteksinden kaynaklandığını öne sürmüştür; önerilen heteromodal ilişkilendirme alanı büyük oranda perisilviyan bölgede yer almaktadır. Nitekim, inferior parietal lobülü oluşturan supramarginal ve angular giruslar kelime anlamlandırılarak düşüncelere dönüştürüldüğü semantik-leksikal ağın önemli parçalarıdır (Shenton ve ark. 2001). Konuşmanın anlaşılması ve alta

yatan anlamın kavranması açısından önem taşıyan posterior superior temporal girus (STG) ile birlikte çalışan STG'nin anterior kısmındaki temporopolar korteks (TK) ise bir paralimbik korteks bölgesidir ve diğer limbik kortikal ve subkortikal yapılarla çok yakın ilişkisi bulunmaktadır. TK, sosyal ve emosyonel bilgileri işleyen çoklu modalite ilişkilendirme alanı olarak görev yapmaktadır (Olson ve ark. 2007). Sol inferior frontal korteksin triangularis kısmı, opercularis kısmı ile birlikte Broca alanı olarak da tanımlanan ve konuşmanın üretilmesinden sorumlu bölgeyi oluşturur. Bu bölge temel olarak superior temporal kortekste Wernicke bölgesinden girdiler almaktadır (Clark ve ark. 2010).

Çalışmamızdaki şizofreni hastalarında saptadığımız perisilviyan kortikal hacim eksiklikleri (Şekil 2) şizofreni hastalarıyla yapılan pek çok MRG çalışmasında da gözlenmiştir. Sigmundsson ve arkadaşları (2001), ES olan 27 şizofreni hastasını kontrol grubu ile karşılaştırmış ve sol STG'den Broca alanının pars opercularis bölgesine uzanan perisilviyan bölgede belirgin gri madde hacim eksikliği saptamıştır. Buchanan ve arkadaşları (1998) ile Davatzikos ve arkadaşları (2005) da şizofreni hastalarında Broca alanlarının gri madde hacimlerinin sağlıklı kontrollerden küçük olduğunu göstermiştir. Superior temporal girusta (özellikle solda) saptanan gri

**TABLO 3.** Kontrol Grubu ve Eksiklik Sendromu Olan Şizofreni Grubunun t-testi ile Karşılaştırılması Sonucunda Gri Madde Farkı Gösteren Alanlar

Brodman alanı	Bölge	Zirvenin x/y/z koordinatları	Küme büyüklüğü (mm <sup>3</sup> )	t değeri
---	Kulmen	-45/-48/-21	560	5,11
Sol 21	Sol STG	-50/-24/-2	507	4,59
Sol 45	Sol inferior frontal korteks, triangular bölge (Broca alanı)	-54/26/1	1386	4,42
Sağ 36	Sağ parahipokampal	38/-27/-17	261	4,38
Sağ 47	Sağ inf PFK	53/20/-5	681	4,2
Sol 36	Sol parahipokampal	-38/-28/-15	211	3,8
Sol 31	Sol posterior singulat, precuneus	-14/-66/22	350	3,72

STG: Superior temporal girus

PFK: Prefrontal korteks

\* Koordinatlar Talairach Atlası Göre Verilmiştir. Sunulan Sonuçların Hepsini İçin p değeri 0,001'den Küçüktür ve 200 mm<sup>3</sup> Altındaki Hacim Farkları Değerlendirmeye Alınmamıştır.

madde hacmindeki küçüklük ise şizofreni hastalarıyla yapılan neredeyse tüm MRG hacim ölçümü çalışmalarında saptanmış (Sigmundsson 2001, Hulshoff Pol ve ark. 2001, Shapleske ve ark. 2002, Kubicki ve ark. 2002, Spalletta ve ark. 2003, Moorhead ve ark. 2004) ve Honea ile arkadaşlarının (2005) meta analizinin temel bulgularından birisi olmuştur [Bu konuda Shenton ve arkadaşlarının (2010) güncel bir gözden geçirme yazısı bulunmaktadır]. Şizofreni hastalarında inferior parietal lobül (Schlaepfer ve ark. 1994, Goldstein ve ark. 1999, Niznickiewicz ve ark. 2000, Frederikse ve ark. 2000, Kubicki ve ark. 2002, Moorhead ve ark. 2004, Salgado-Pineda ve ark. 2004, Davatzikos ve ark. 2005) ve temporopolar korteksteki

(Gur ve ark. 2000, Kasai ve ark. 2003) gri madde hacimlerini de sağlıklı kontrollerden küçük olarak bulan çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Perisilviyan gri madde hacminin şizofreni hastalarında daha küçük olmasının işlevsel bir karşılığı olabileceğine ilişkin Crow ve arkadaşlarının (2007) görüşüne başvurmak uygun görünmektedir. Crow ve arkadaşları (2007) bir gözden geçirme yazısında lisanın işlenmesinin psikotik belirtilerin gelişimi üzerine olan etkisini tartışmıştır. Crow ve arkadaşlarına göre fonolojik (seslerden oluşan) imgeler Broca ve Wernicke alanlarında temsil edilirken bu imgelerin karşılığı olan anlamlar

**TABLO 4.** Kontrol Grubu ve Eksiklik Sendromu Olmayan Şizofreni Grubunun t-testi ile Karşılaştırılması Sonucunda Gri Madde Farkı Gösteren Alanlar

Brodman alanı	Bölge	Zirvenin x/y/z koordinatları	Küme büyüklüğü (mm <sup>3</sup> )	t değeri
Sol 9	Sol DLPFK	-24/35/31	36550	6,53
Sağ 8	Sağ FEF	32/26/51	1067	5,37
Sağ 38	Sağ temporal alan	50/12/-29	3768	5,23
Sol 6	Sol premotor alan	-14/-7/64	3236	4,93
Sol 30	Sol parahipokampal	-12/-34/-3	1267	4,85
Sol 19	Sol oksipito-temporal korteks	-51/-73/16	635	4,78
---	Kulmen	-45/-49/-23	245	4,47
Sağ 40	Sağ supramarginal girus	62/-24/22	305	4,47
Sağ 40	Sağ supramarginal girus	60/-54/22	565	4,35
Sağ 21	Sağ MTG	68/-33/-5	336	4,26
Sol 34	Sol unkus, entorinal korteks	-17/3/-20	623	4,10
----	Sağ hipokampus	30/-30/-2	297	4,05
Sağ 38	Sağ temporoporal korteks	41/18/-18	298	3,88

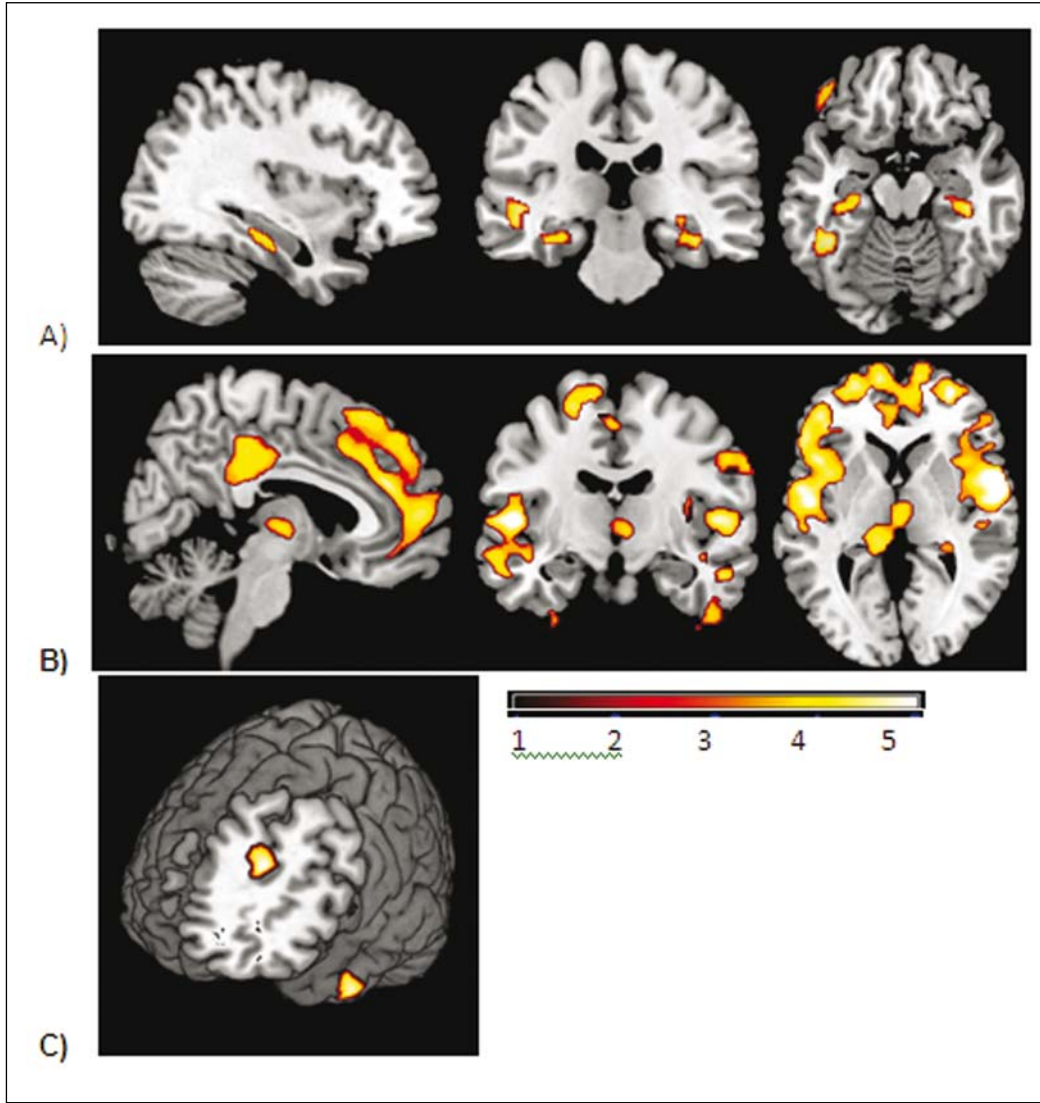
DLPFK: Dorsolateral prefrontal korteks

FEF (frontal eye fields): Frontal görme alanı

MTG: Meziyal temporal girus

\* Koordinatlar Talairach Atlası Göre Verilmiştir. Sunulan Sonuçların Hepsini İçin p değeri 0,001'den Küçüktür ve 200 mm<sup>3</sup> Altındaki Hacim Farkları Değerlendirmeye Alınmamıştır.





**ŞEKİL 1.** Grup Karşılaştırmalarının Spm Kullanılarak Elde Edilmiş Görüntüleri. A) Kontrol grubu ve eksiklik sendromu olan şizofreni grubunun karşılaştırılması sonucunda temporal kortekste özellikle bilateral hipokampusta, sol superior temporal kortekste ve sol inferior frontal kortekste azalma tespit edilmiştir. B) Kontrol grubu ve eksiklik sendromu olmayan şizofreni grubunun karşılaştırılması sonucunda ise frontal, singular ve temporal kortekste daha yaygın değişiklikler izlenmiştir. C) Eksiklik sendromu olan ve olmayan şizofreni gruplarının t-testi ile karşılaştırılmasının 3 boyutlu görüntüsü. es olan hastaların gri madde hacimleri sol dorsolateral prefrontal korteks sol mezial temporal girus alanlarında es olmayan hastalardan daha büyük olarak saptanmıştır (Tablo 5). Çubuktaki renkler T skorlarını yansıtmaktadır.

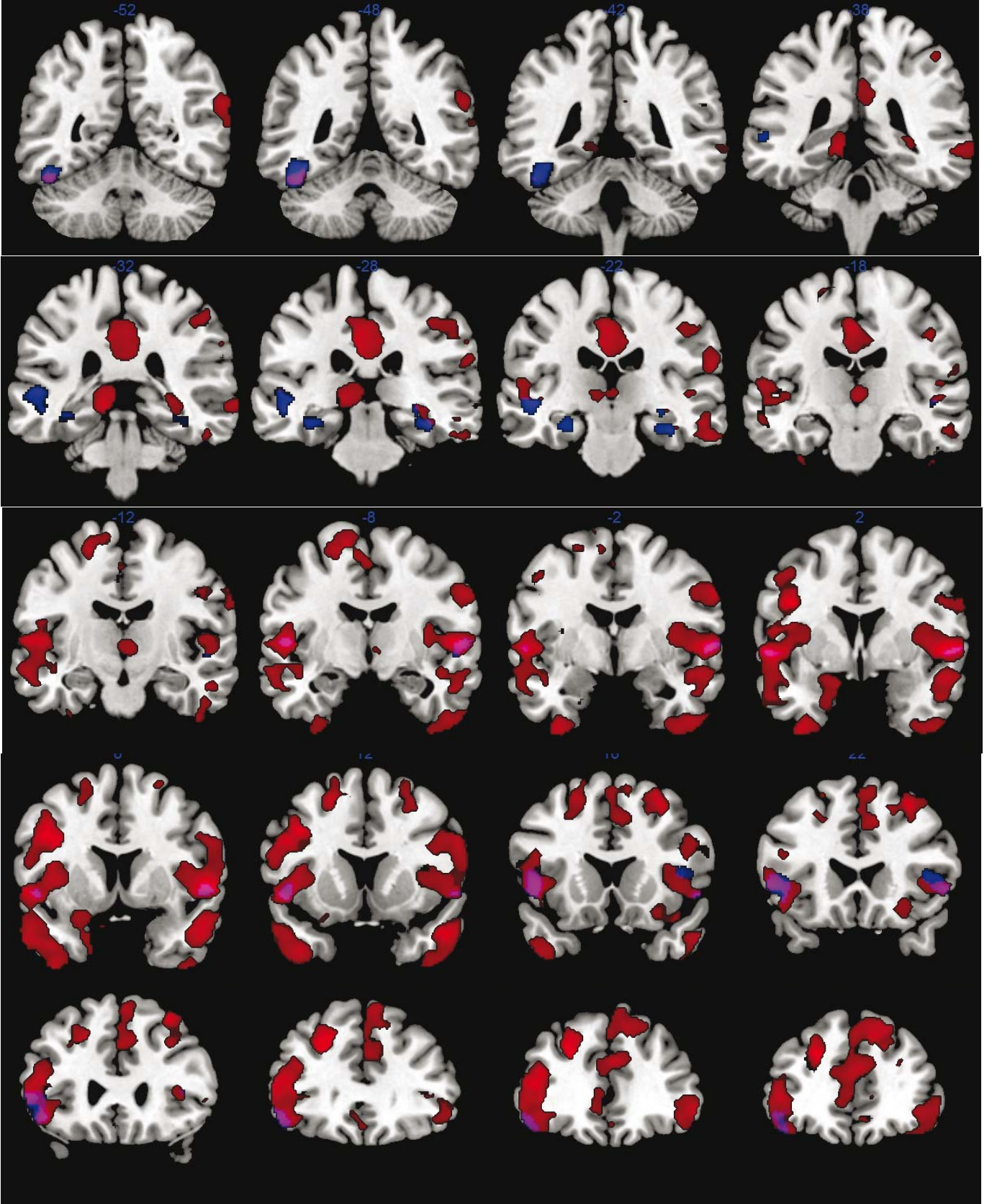
sağ hemisferdeki simetrik bölgelerinde işlenirler. Bu yaklaşıma göre sağ beyin yarıküresinin oksipito-parieto-temporal korteksi konuşmanın kavramsal anlamını, prefrontal korteks ise (özellikle DLPFK) konuşmanın niyetini yakalar. Crow ve arkadaşlarına göre sözü edilen bu dört bölgenin yapısındaki veya iletişimindeki aksaklıklar psikotik belirtilerin gelişmesinden sorumludur.

Şizofreni hastalarında hacim azalmasının en sık görüldüğü bölgelerden birisi de mezial temporal (hipokampus, parahipokampus, unkus, entorinal korteks ve amigdala) yapılarıdır (Marcelis ve ark. 2003, Shapleske ve ark. 2002, Hulshof Pol ve ark. 2001, Wright ve ark. 1999, Moorhead ve ark. 2004, Job ve ark. 2002, Kubicki ve ark. 2002, Salgado-Pineda ve ark. 2003, Davatzikos ve ark. 2005). Gerek Honea ve arkadaşlarının (2005) meta analiziyle şizofreni hastalarında hipokampus ve parahipokampusta hacim azalmasının saptanmış olması gerekse bu yapıların şizofrenide görülen emosyonel ve bilişsel (özellikle bellek ile ilişkili) bozukluklarda rol oynaması

(Shenton ve ark. 2001) dikkate alındığında, çalışmamızda orta temporal yapıların hasta gruplarında küçük olarak bulunması beklenen bir sonuçtur.

Andreasen ve arkadaşlarının (1999) kortikal-serebellar-talamik-kortikal devre bozukluğunu temel alan şizofrenideki “bilişsel dismetri” modelini öne sürmeleri, şizofreni alanında serebelluma olan ilgiyi artırmıştır. Şizofreni hastalarının serebellum hacimlerinde eksiklik bulan çalışmalar (Moorhead ve ark. 2004, Marcelis ve ark. 2003, Salgado-Pineda ve ark. 2004) bu varsayımı doğrular görünmektedir. Çalışmamızda hem ES olan hem de ES olmayan hasta gruplarında kulmeninde yoğunlaşan serebellum hacim eksikliğinin saptanmış olması bilişsel dismetri varsayımını destekleyen bir bulgu olmakla birlikte, çalışmamızda bu ilişkiyi doğrulayacak her hangi bir test uygulanmamıştır.

Sakkadik göz hareketleri frontal görme alanları (frontal eye fields) aracılığıyla gerçekleştirilen ve uyarana yönelik odaklanmayı sağlayan hareketlerdir. Şizofreni hastalarında sakkadik



**ŞEKİL 2.** ES olan ve olmayan hasta gruplarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında saptanan gri madde eksikliklerine ilişkin görüntünün üst üste bindirilmiş grafiği. Kırmızı alanlar: Sağlıklı kontrol-ES olmayan hastalar. Mavi alanlar: Sağlıklı kontrol-ES olan hastalar. (Rakamlar Y koordinatlarını bildirmektedir).



**TABLO 5.** Eksiklik Sendromu Olan ve Olmayan Şizofreni Gruplarının t-testi ile Karşılaştırılması Sonucunda Gri Madde Farkı Gösteren Alanlar.

Brodman alanı	Bölge	Zirvenin x/y/z koordinatları	Küme büyüklüğü (mm <sup>3</sup> )	t değeri
Sol 9	Sol DLPFK	-24/33/33	232	4,53
Sol 21	Sol MTG	-53/6/-33	340	4,35

DLPFK: Dorsolateral prefrontal korteks

MTG: Meziyal temporal girus

\* Koordinatlar Talairach Atlası Göre Verilmiştir. Sunulan Sonuçların Hepsini İçin p değeri 0.001'den Küçüktür ve 200 mm<sup>3</sup> Altındaki Hacim Farkları Değerlendirmeye Alınmamıştır.

hareketlerinin bozuk olduğuna yönelik çok sayıda kanıt bulunmaktadır (Tsunoda ve ark. 2005). Bununla birlikte, şizofreni hastalarında frontal görme alanlarının gri madde hacminde eksiklik bulunduğunu bildiren bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Çalışmamız, ES olmayan hastalarda saptanan frontal görme alanı hacim eksikliğini ortaya koyması açısından bir ilktir.

Andreasen ve arkadaşlarının (1982) şizofreninin negatif belirtilerini genişlemiş lateral ventriküllerle ilişkili bulması ile birlikte negatif belirtilerin ön planda olması nedeniyle ES'nin de benzer şekilde daha fazla nöroanatomik bozukluğa sahip olduğu yönünde bir beklenti oluşmuştur (Carpenter ve ark. 1988). Bununla birlikte, ulaşabildiğimiz kadarıyla ŞESC kullanılan çok az sayıda yapısal MRG çalışması bulunmaktadır (Buchanan ve ark. 1993, Sigmundson ve ark. 2001, Quarantelli ve ark. 2002, Galderisi ve ark. 2008, Cascella ve ark. 2010). Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar da gri madde hacim eksiklikleri açısından tutarlı sonuçlar vermemektedir ve yönetsel farklılıklar içermektedir. Buchanan ve arkadaşlarının (1993) çalışmasında ES olmayan hastaların prefrontal korteks (PFK) hacimleri ES olanlardan küçük bulunmuş ancak ES olanlarla sağlıklı kontroller arasında PFK hacimleri açısından bir farklılık saptanmamıştır. Buchanan ve arkadaşları çalışmalarında ES olanlar (17 hasta) ve olmayanlar (24 hasta) arasında saptanan PFK hacim farkının, beyaz maddeden kaynaklandığı ve gri madde hacimleri arasında bir fark bulunmadığını belirtmiştir. Çalışmada 3 mm kalınlığında görüntü kesitleri elde edilmiş ve bölütleme (segmentasyon) için işlemde kullanılan programın eşik değeri (threshold) fonksiyonu uygulanmıştır. Dolayısı ile PFK hacim farkının beyaz cevherdeki eksiklikten kaynaklandığına yönelik bu bulgu, çalışmanın gerçekleştiği tarihte uygulanan bölütleme yönteminin kısıtlılıkları ve kesit kalınlığının büyüklüğü göz önüne alınarak yorumlanmalıdır. PFK hacimleri açısından bekledikleri sonucu bulamayan araştırmacılar, ES olan hastalarda daha küçük olarak saptanan sağ kaudat hacimlerinin ES'deki belirtilerden sorumlu olabileceği yorumunda bulunmuşlardır.

Quarantelli ve arkadaşları (2002) da ES olan şizofreni hastalarının daha fazla nöroanatomik bozukluğa sahip olduğuna ilişkin yerleşik kanının tersi yönünde bulgular elde etmiştir. Quarantelli ve arkadaşlarının (2002) çalışması örneklem

büyüklüğü genişletilerek Galderisi ve arkadaşları (2008) tarafından tekrarlanmıştır. Galderisi ve arkadaşları beklenen aksine ES olan hastaların lateral ventrikül hacimlerini sağlıklı kontrollerden farklı bulmazken, ES olmayan hastalarınki belirgin olarak daha geniş olarak bulunmuştur. Benzer şekilde ES olmayan hastaların singulat girus hacimleri de sağlıklı kontrollerden küçük saptanırken, ES olanlarla sağlıklı kontroller arasında singulat girus hacim farkı gözlenmemiştir. Buna karşılık, DLPFK hacimleri her iki hasta grubunda da sağlıklı kontrollerden küçük bulunurken hipokampus, amigdala ve bazal gangliyonların hacimleri açısından gruplar arasında bir fark saptanmamıştır. ES olan hastaların ES olmayanlardan daha küçük hacme sahip olduğu tek beyin bölgesi sağ temporal korteks olarak saptanmıştır. Ayrıca, her iki hasta grubunun da temporal korteks hacimleri sağlıklı kontrollerden küçük bulunmuştur. Bu çalışma, bizim sonuçlarımızı destekler görünmesine karşılık çalışmanın bazı yönetsel zayıflıkları vardır. Birincisi, olguların MRG çekimleri 4 farklı cihaz ile gerçekleştirilmiştir ve her ne kadar sonuçların istatistiksel değerlendirmesinde dikkate alınmışsa da bu durum cihazlardaki sinyal yoğunluğu farklarına değerlendirme sorunlarına yol açabilmektedir. İkincisi, kesit kalınlıkları 4 mm olarak belirlenmiştir, bu kesit kalınlığı küçük anatomik bölgelelerin (örn. DLPFK, hipokampus, bazal gangliyonlar) değerlendirilmesini zayıflatır bir sorundur. Bu kısıtlılıklar, ES olmayan hastalar için de geçerli olduğundan genel değerlendirmede ES olan hastaların daha bozuk bir nöroanatomik yapıya sahip olmadıklarını bulması açısından Galderisi ve arkadaşlarının çalışması yine de önemlidir.

Cascella ve arkadaşları (2010), tüm şizofreni hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıklarında hastalar için özellikle solda belirginleşen insula, frontal ve temporal kortekslerde hacim eksikliği saptamışlar. ES olan hastalarda gri madde hacim eksiklikleri bilateral insula, meziyal temporal girus, meziyal oksipital girus ve superior parietal lob ile solda superior frontal girus (BA 6), STG, talamus ve precuneusu, sağda ise fusiform girus, inferior parietal lob ve cuneusu içerecek şekilde daha yaygın olarak gözlenmiştir. ES olmayan hastaların gri madde hacimleri hiç bir alanda ES olanlardan küçük bulunmamıştır. İki hasta grubunu en iyi ayırt eden alanlar ise bilateral superior frontal girus ve STG; solda suplemer motor

alan (BA 6), anterior singulat ve cuneus ile sağ putamen olarak belirlenmiştir. Cascella ve arkadaşlarının (2010) ES olan hastalarla sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığında elde ettiği sonuçlarla bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar kısmen (sol STG, sol precuneus) örtüşmekle birlikte ES olan ve ES olmayan hastaların gri madde hacim karşılaştırması çalışmamızdaki sonuçlarla ters düşmektedir. İlginçtir ki bu çalışmada ES olan hastaların toplam gri maddesi daha fazladır. Buna rağmen gri madde alanlarının VBM'de ES olan hastaların, ES olmayan hastalara göre daha az gri madde sahibi olduğunun gösterilmesi yöntemsel bir hata olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki örneklem büyüklüğünün geniş olmaması önemli bir kısıtlılıktır. Buna karşılık çalışmamızda 200 mm<sup>3</sup> gibi büyük bir değer altındaki farkları dikkate almayarak ve hacim farklarını değerlendiren istatistikler sırasında p değerini 0,001 gibi çok düşük olarak belirleyerek bu kısıtlılığı gidermeye çalıştık. Sağlıklı kontrollere ait eğitim süresinin hastalarla eşleştirilmemiş olması çalışmamızın bir başka eksikliği gibi görünmektedir. Nitekim eğitim süresinin özellikle hipokampustaki gri madde hacmini artırdığı bilinmektedir (Gönül ve

ark. 2009). Bununla birlikte, hastaların daha az eğitim süresine sahip olduğu pek çok çalışmada gözlenmiş ve gruplar bu değışkene göre eşleştirilmeye çalışılmamış (Sigmundsson ve ark. 2001, Davatzikos 2004, Hulshoff Pol ve ark. 2004) ya da bu veriye yer verilmemiştir (Salgado-Pineda ve ark. 2004, Kubicki ve ark. 2002, Job ve ark. 2002). Buchanan ve arkadaşları (1990) ES olan hastaların ES olmayanlara göre daha erken başlangıçlı şizofreniye sahip olduğunu öne sürmüştür. Bu açıdan bakıldığında eğitim süresinin ES olanlarda daha kısa olması beklenebilir ve nitekim gözlenen bir sonuçtur (Buchanan ve ark. 1993, Cascella ve ark. 2010). Bu nedenle, ES olan ve olmayan hastaların eğitim düzeylerinin eşleştirilmeden seçilmiş olmasının bir eksiklik olarak kabul edilmesi doğru olmayacaktır.

Sonuç olarak, ES olan hastaların daha yaygın gri cevher eksikliklerine sahip olduğuna ilişkin genel kanıyı doğrulayacak yeterli kanıt bulunmamaktadır. Beklentilerin tersine, çalışmamızdaki ES olmayan hastaların frontal ve temporal kortekslerinin ES olanlardan daha küçük olmasının iki sendrom arasındaki klinik tablonun farkından sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

- Andreasen NC (1982) Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry*, 39:784-8.
- Andreasen NC (1999) A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry*, 56:781-7.
- Buchanan RW, Kirkpatrick B, Heinrichs DW ve ark. (1990) Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 147:290-4.
- Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B ve ark. (1993) Structural abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 150:59-65.
- Buchanan RW, Vldar K, Barta PE ve ark. (1998) Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155:1049-55.
- Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AMI (1988) Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: The Concept. *Am J Psychiatry*, 145:578-83.
- Cascella NG, Fieldstone SC, Rao VA ve ark. (2010) Gray-matter abnormalities in deficit schizophrenia. *Schizophr Res*, 120:63-70.
- Clark D, Boutros N, Mendez M (2010) Temporal lobe: Neocortical structures. *The brain and behavior: An introduction to behavioral neuroanatomy*, 3. Baskı, D Clark, N Boutros, M Mendez (Ed). New York, Cambridge University Press, s. 59-83.
- Crow TJ (1980) Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process. *Br Med J*, 280:66-8.
- Crow TJ (1985) The two-syndrome concept: Origins and current status. *Schizophr Bull*, 11:471-86.
- Crow TJ, Paez P, Chance SA (2007) Callosal misconnectivity and the sex difference in psychosis. *Int Rev Psychiatry*, 19:449-57.
- Çıtak S, Oral ET, Aker AT ve ark. (2006) Şizofreni'de Eksiklik Sendromu çizelgesi (ESC)'nin güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg*, 17:115-28.
- Çorapçıoğlu A, Aydemir A, Yıldız M ve ark. (1999) DSM IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Hekimler Yayın Birliği.
- Davatzikos C (2004) Why voxel-based morphometric analysis should be used with great caution when characterizing group differences. *Neuroimage*, 23:17-20.
- Davatzikos C, Shen D, Gur RC ve ark. (2005) Whole-brain morphometric study of schizophrenia revealing a spatially complex set of focal abnormalities. *Arch Gen Psychiatry*, 62:1218-27.
- Frederikse M, Lu A, Aylward E ve ark. (2000) Sex differences in inferior parietal lobule volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157:422-7.
- Galderisi S, Quarantelli M, Volpe U ve ark. (2008) Patterns of structural MRI abnormalities in deficit and nondeficit schiophrenia. *Schizophr Bull*, 34:393-401.
- Galderisi S, Maj M (2009) Deficit schizophrenia: An overview of clinical, biological and treatment aspects. *European Psychiatry*, 24:493-500.
- Goldstein JM, Goodman JM, Seidman LJ ve ark. (1999) Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*, 56:537-47.
- Gonul AS, Kula M, Eşel E ve ark. (2003) A Tc-99m HMPAO SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free schizophrenic patients with deficit and non-deficit syndrome. *Psychiatry Res*; 123:199-205.
- Gönül AS, Demirel O, Kitiş Ö ve ark. (2009) Eğitimin süresinin erişkin beyni üzerine olan etkisi: Bir voksel tabanlı morfometri-DARTEL çalışması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 19:221-6.
- Gur RE, Turetsky BI, Cowell PE ve ark. (2000) Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57:769-75.
- Honea R, Crow TJ, Passingham D ve ark. (2005) Regional deficits in brain volume in schizophrenia: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*, 162:2233-45.
- Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RCW ve ark. (2001) Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 58:1118-25.
- Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RCW ve ark. (2004) Focal white matter density changes in schizophrenia: Reduced inter-hemispheric connectivity. *Neuroimage*, 21:27-35.
- Job DE, Whalley HC, McConnell S ve ark. (2002) Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 17: 880-9.
- Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF ve ark. (2003) Differences and similarities in insular and temporal pole MRI gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 60:1069-77.

- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13:261-76.
- Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD ve ark. (1989) The schedule for the deficit syndrome: An instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 30:119-23.
- Kirkpatrick B, Buchanan RW, Breier A ve ark. (1993) Case identification and stability of the deficit syndrome of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 47:47-56.
- 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.
- Koutsouleris N, Gaser C, Jager M ve ark. (2008) Structural correlates of psychopathological symptom dimensions in schizophrenia: A voxel-based morphometric study. *Neuroimage*, 39:1600-12.
- Kubicki M, Shenton ME, Salisbury DF ve ark. (2002) Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *Neuroimage*, 17:1711-9.
- Marcelis M, Suckling J, Woodruff P ve ark. (2003) Searching for a structural endophenotype in psychosis using computational morphometry. *Neuroimaging*, 122:153-67.
- Moorhead TWJ, Job DE, Whalley HC ve ark. (2004) Voxel-based morphometry of comorbid schizophrenia and learning disability: Analyses in normalized and native spaces using parametric and nonparametric statistical methods. *Neuroimage*, 22:188-202.
- Niznickiewicz M, Donnino R, McCarley RW ve ark. (2000) Abnormal angular gyrus asymmetry in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157:428-37.
- Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9:97-113.
- Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y (2007) The Enigmatic temporal pole: A review of findings on social and emotional processing. *Brain*, 130:1718-31.
- Pearlson GD, Petty RG, Ross CA ve ark. (1996) Schizophrenia: A disease of heteromodal association cortex. *Neuropsychopharmacology*, 14:1-17.
- Quarantelli M, Larobina M, Volpe U ve ark. (2002) Stereotaxy-based regional brain volumetry applied to segmented MRI: Validation and results in deficit and nondeficit schizophrenia. *Neuroimage*, 17: 373-84.
- Salgado-Pineda P, Baeza I, Perez-Gomez M ve ark. (2003) Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Neuroimage*, 19: 365-75.
- Salgado-Pineda P, Junque C, Vendrell ve ark. (2004) Decreased cerebral activation during CPT performance: Structural and functional deficits in schizophrenic patients. *Neuroimage*, 21: 840-47.
- Schlaepfer TE, Haris GJ, Tien AY ve ark. (1994) Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 151:842-8.
- Shapleske J, Rossell SL, Chitnis XA ve ark. (2002) A computational morphometric MRI study of schizophrenia: Effects of hallucinations. *Cerebral Cortex*, 12:1331-41.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M ve ark. (2001) A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, 49:1-52.
- Shenton ME, Whitford TJ, Kubicki M (2010) Structural neuroimaging in schizophrenia: From methods to insights to treatments. *Dialogues Clin Neurosci*, 12:317-32.
- Sigmundsson T, Suckling J, Maier M ve ark. (2001) Structural abnormalities in frontal, temporal and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am J Psychiatry*, 158: 234-43.
- Spalletta G, Tomaiuolo F, Marino V ve ark. (2003) Chronic schizophrenia as a brain misconnection syndrome a white matter voxel-based morphometry study. *Schizophr Res*, 64:15-23.
- Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M ve ark. (1994) Structured clinical interview for DSM-IV (SCID-IV). Washington DC, American Psychiatric Press.
- Tsunoda M, Kawasaki Y, Matsui M ve ark. (2005) Relationship between exploratory eye movements and brain morphology in schizophrenia spectrum patients. Voxel-based morphometry of three-dimensional magnetic resonance imaging. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255:104-10.
- Woods SW (2003) Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 64:663-7.
- Wright IC, Ellison ZR, Sharma T ve ark. (1999) Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophr Res*, 35:1-14.