

**T.C  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA FRONTAL LOB VE  
PARAHİPOKAMPAL GİRUSDA DİFÜZYON AĞIRLIKLIL  
MRG BULGULARI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Esra ERCİN UÇAK**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. M. Ruhi ONUR**

**ELAZIĞ  
2013**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. A. Y. Erkin OĞUR

**Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. M. RUHİ ONUR

**Danışman**

\_\_\_\_\_

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri:**

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

## TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince bana emeği geçen başta Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Erkin OĞUR, tez yönetmeni hocam Doç. Dr. M. Ruhi ONUR ve diğer hocalarıma, Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Murad ATMACA'ya, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, teknisyen arkadaşlarıma, her zaman bana destek olan eŐime ve aileme teşekkür ederim.

## ÖZET

Çalışmamızın amacı, şizofreni olan olgularda frontal lob ve parahipokampal girusta difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme bulgularını ortaya koymak ve sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören, DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış 30 hasta ile 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Bu olgularda DA-MRG ile  $b100$ ,  $b600$ ,  $b1000$  gradient değerlerinde difüzyon ağırlıklı eko-planar görüntüler (EPI) alınıp, her olguda her  $b$  değeri için şizofreni fizyopatolojisinde önemli olan frontal lob ve parahipokampal girusta görünür difüzyon katsayı (Apparent Diffusion Coefficient=ADC) haritaları üzerinden ölçüm yapılmıştır.

Çalışmamızda; kontrol grubu ve şizofrenili hastaların frontal lob ve parahipokampal girus  $b100$ ,  $b600$  ve  $b1000$  ADC değerlerinin karşılaştırmasında; hem sağ hem sol hemisferde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak, DA-MRG incelemesi ile elde edilen frontal lob ve parahipokampal girus ADC değerlerinin şizofreni teşhisinde rol oynamadığını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Şizofreni, frontal lob, parahipokampal girus, difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DA-MRG), ADC

## ABSTRACT

### DIFFUSION MRI FINDINGS OF FRONTAL LOBE AND PARAHIPPOCAMPAL GYRUS WITH SCHIZOPHRENIA PATIENTS

The aim of this study is to reveal the findings of diffusion- weighted magnetic resonance imaging at frontal lobe and parahippocampal gyrus in patients with schizophrenia disorder and to compare results with the control group.

A total of 30 schizophrenia patients all of whom had been referred to the Department of Psychiatry of Firat University Hospital and 30 healthy volunteers were enrolled in the present study. The patients were diagnosed in accordance with the DSM-IV classification. In the cases, diffusion- weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) and diffusion weighted echo-planar images (DW-EPI) at b100, b600 and b1000 gradient values were taken and the measurements were made through the Apparent Diffusion Coefficient (ADC) maps of each group from frontal lobe and parahippocampal gyrus which are important at physiopathology of schizophrenia disorder.

In our study, no statistically significant difference was found between ADC values of frontal lobe and parahippocampal gyrus of schizophrenia patients and control group at b100, b600 and b1000 gradients ( $p>0.05$ ).

In conclusion, we think that frontal lobe and parahippocampal gyrus ADC values that were obtained by DW-MRI analysis don't play a role in the diagnosis of schizophrenia.

**Key Words:** Schizophrenia, frontal lobe, parahippocampal gyrus, diffusion weighted magnetic resonance imaging, apparent diffusion coefficient (ADC)

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Şizofreni Hastalığı	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Tarihçe	2
1.1.3. Epidemiyoloji	4
1.1.3.1. Sıklık ve Yaygınlık	4
1.1.3.2. Cinsiyet- Başlangıç Yaşı	5
1.1.3.3. Genetik	5
1.1.3.4. Doğurganlık	5
1.1.3.5. Irk	6
1.1.3.6. Sosyoekonomik Düzey –Medeni Durum	6
1.1.4. Etyoloji	6
1.1.4.1. Nörogelişimsel Teori	7
1.1.4.2 Nörodejeneratif Teori	9
1.1.4.3. Şizofreni Nörokimyası	9
1.1.4.4. Genetik	11
1.1.4.5. Beyin Görüntüleme Çalışmaları	12
1.1.4.6. Biyokimyasal Araştırmalar	15

1.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular	16
1.1.6. Sınıflandırma Ve Tanı Ölçütleri	18
1.1.7. Klinik Seyir ve Prognoz	20
1.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	21
1.2.1. MRG'de Temel Fizik Prensipler	22
1.2.2. Fonksiyonel MRG	23
1.3. Difüzyon MRG	24
1.3.1. Tarihçe ve Tanım	24
1.3.2. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülerin Elde Edilmesi	29
1.3.3. DAG	30
1.3.4. Difüzyon Ağırlıklı MRG'de çekim sonrası verilerin işlenmesi	30
1.3.5. Klinik Uygulamalar	33
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>39</b>
2.1. Çalışma Grubu	39
2.2. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme	39
2.3. Görüntülerin Analizi	40
2.4. İstatistiksel Analizi	41
<b>3. BULGULAR</b>	<b>42</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>47</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>53</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>65</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Çalışma Gruplarının Cinsiyete Göre Oranları	42
<b>Tablo 2.</b>	Kontrol ve Şizofreni Grubunda frontal lob(FL) ve parahipokampal girus (PHG) b100 DAG ile ölçülen ADC değerleri ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn)	42
<b>Tablo 3.</b>	Kontrol ve Şizofreni Grubunda frontal lob(FL) ve parahipokampal girus (PHG ) b600 DAG ile ölçülen ADC değerleri ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn)	43
<b>Tablo 4.</b>	Kontrol ve Şizofreni Grubunda frontal lob(FL) ve parahipokampal girus (PHG ) b1000 DAG ile ölçülen ADC değerleri ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn)	44



## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	İşlevsel alanlar	6
<b>Şekil 2.</b>	Limbik sistem	7
<b>Şekil 3.</b>	Ventriküllerde genişleme	9
<b>Şekil 4.</b>	Pozitif yüklü protonların spin hareketi	22
<b>Şekil 5.</b>	Hidrojen atomlarının A) Manyetik alan dışında ve B) Manyetik alan içinde gösterdikleri dizilim şeması.	23
<b>Şekil 6.</b>	İzotropik ve anizotropik difüzyon	26
<b>Şekil 7.</b>	Spin eko difüzyon MRG diyagramı. G: gradientin gücü, $\delta$ : gradientin süresi, $\Delta$ : iki gradient pulsu arasındaki süre	26
<b>Şekil 8.</b>	Difüzyon görüntüleme elipsoidi. Fiziksel gradyan koordinat sistemi (x,y,z) ve difüzyon elipsoidi eksenleri e1, e2, e3 görülmektedir	27
<b>Şekil 9.</b>	Difüzyon vektörü	28
<b>Şekil 10.</b>	Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı	30
<b>Şekil 11.</b>	Difüzyon görüntüleme	31
<b>Şekil 12.</b>	ADC haritası	32
<b>Şekil 13.</b>	Hiperakut infarktta DA-MRG. A) EP SE T2 görüntü normaldir. B) DA-MRG'de sol orta serebral arter sulama alanında yüksek sinyal. C) ADC haritasında aynı alanda düşük sinyal hiperakut infarktı temsil etmektedir	33
<b>Şekil 14.</b>	İnfarakt evrelerinde intraselüler ve ekstraselüler mesafenin ilişkisi	34
<b>Şekil 15.</b>	Yüksek ve düşük selüleriteli bölgelerde su moleküllerinin hareketleri ve birim zamanda kat ettikleri mesafeler (x) izlenmektedir	36
<b>Şekil 16.</b>	Sağlıklı ve Şizofrenili bir olguda frontal lob ve parahipokampal girus b100 DAG ile ölçülen ADC değerleri ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn)	43
<b>Şekil 17.</b>	Sağlıklı ve Şizofrenili bir olguda frontal lob ve parahipokampal girus b600 DAG ile ölçülen ADC değerleri ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn)	44
<b>Şekil 18.</b>	Sağlıklı ve Şizofrenili bir olguda frontal lob ve parahipokampal girus b1000 DAG ile ölçülen ADC değerleri ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn)	45
<b>Şekil 19.</b>	Sağlıklı bir olguda; b değeri arttıkça ADC katsayısı düşmektedir.	45
<b>Şekil 20.</b>	Şizofrenili bir olguda; b değeri arttıkça ADC katsayısı düşmektedir.	46

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ADC</b>	: Apperent Diffusion Coeffisient
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>D</b>	: Dopamin
<b>DAG</b>	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
<b>DA-MRG</b>	: Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>DSM</b>	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>EP</b>	: Ekoplanar
<b>EPI</b>	: Echo Planar Imaging
<b>FL</b>	: Frontal Lob
<b>fMRI</b>	: İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>FLAIR</b>	: Fluid-attenuated inversion recovery
<b>FOV</b>	: Field Of View
<b>GABA</b>	: Gama amino butirik asit
<b>HVA</b>	: Homovalinik Asit
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MRS</b>	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
<b>NMDA</b>	: N-Metil-D-Aspartat
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografi
<b>PHG</b>	: Parahipokampal girus
<b>ROI</b>	: Region of interest
<b>SE</b>	: Spin eko
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi
<b>SPECT</b>	: Tek Foton Yayılım Bilgisayarlı Tomografisi
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences
<b>T</b>	: Tesla
<b>T1A</b>	: T1 ağırlıklı
<b>T2A</b>	: T2 ağırlıklı
<b>TE</b>	: Time Echo
<b>TR</b>	: Time Repetition
<b>5HT</b>	: 5 Hidroksi triptofan
<b>5HIAA</b>	: 5-hidroksi İndol Asetik Asit

## 1. GİRİŞ

Şizofreni hastalığı, psikiyatride çok önemli bir yere sahiptir ve çok eski zamanlardan beri şizofrenik semptomlarla ilgili bilgilere rastlanmaktadır. Toplumun yaklaşık %1'ini etkiler ve genellikle başlangıcı 25 yaşından öncedir. Tipik olarak genç erişkinlikte başlamasıyla beraber işlevsellik giderek bozulur ve hem kişiye hem de aileye çok büyük yük oluşturur. Başlıca belirtileri; sanrılar ve varsanılar, düşünce, konuşma ve davranış bozuklukları, duygular ve duygulanımda bozulmalar, bilişsel kayıplar ve irade kaybıdır. Yaklaşık olarak bir asırdır şizofreni hakkındaki bilgilerimiz artmış ve bugün belli bir noktaya ulaşmıştır. Ulaşılan bu noktada, hastalığın az çok tedaviye dirençli, bir ömür boyu devam eden ve antipsikotik tedaviyle hastane dışında da yaşamlarını sürdürebildiği bir sendrom olduğunu biliyoruz (1).

### 1.1. Şizofreni Hastalığı

#### 1.1.1. Tanım

Şizofreni, genellikle erken yaşlarda başlayan; düşünce, duygulanım ve davranışlarda belirgin bozulmalarla giden ruhsal bir bozukluktur. Başlangıcı, klinik görünümü, tedaviye yanıtı ve seyri ile heterojen bir tablodur. İnsanı gençlik yıllarından başlayarak üretim dışına itebilen ve çevresiyle önemli uyumsuzluk ve çatışmalar yaşamasına yol açan bu bozukluğun, topluma maliyeti oldukça yüksektir (2).

Şizofreni, beynin yapısında, fizyoloji ve kimyasında önemli değişikliklerle birçok davranış ve düşünce bozukluğuna neden olan çok sistemli psikiyatrik bozukluklardan biridir. Biyokimyasal, anatomik ve genetik alanlardaki birçok ilerlemelere karşın şizofreni kendine özgü yaşantıları ve davranışsal belirtileri olan ve ancak bu belirtilerin gözlenmesi ile tanı konabilen bir hastalık olarak kalmaya devam etmektedir. Algılama, düşünme, konuşma, dil, sosyal etkileşimler, motor davranış, dikkat, istem, dürtü kontrolü, duygusal ifadeler ve çevreye yanıt alanlarında önemli belirtiler vardır. Tanı koydurucu (patognomonik) bir belirtisi bulunmamaktadır. Eşlik eden özgül biyokimyasal, nöroradyolojik, fizyolojik ve psikolojik test olmadığından bu tanı hala bir dışlama tanısı olarak kalmaktadır. İşlevselliği önemli ölçüde bozar ve olgular toplumdan dışlanır. Dışlanmalarında hastalık hakkında bilgi eksikliği önem

taşır. Şizofreniyi bir klinik antite olmaktan çok etyolojisi bilinmeyen, benzer belirtiler verebilen bir grup hastalık olarak ele alma eğilimi vardır (3).

Şizofreni psikiyatrik bozukluklar içinde yaygın bir bozukluk grubu olmamasına karşın, çeşitli özelliklerinden dolayı üzerinde en çok durulan ve en çok çalışılan psikiyatrik bozukluktur. Toplum için bu kadar önemli olan bir bozukluğun etyolojik etkenlerinin bilinmesi, erken tanısı ve uygun tedavisi kadar, hatta bunlardan daha çok, onun önlenmesi ve risk altındaki insanların korunması önemlidir (4).

### 1.1.2. Tarihçe

Şizofrenik belirtiler yaklaşık 3500 yıldır bilinmesine rağmen ancak 18. yüzyılda bilimsel olarak tanımlanmaya başlamıştır. M.S. 1. ve 2. yüzyıllarda büyüklük ve kötülük görme sanrılarının yanı sıra bilişsel işlevlerde ve kişilikte yıkımla giden ruhsal bozukluklar tanımlanmıştır (2). 17. Yüzyılda Willis, belirgin bir neden olmaksızın kognitif yıkımla seyreden, juvenil dementia praecox benzeri tablolar tanımlarken, şizofreni ile ilgili ilk tanımlamalardan biri 19. Yüzyılın ilk yıllarında Fransa’da Philippe Pinel tarafından yapılmıştır. Pinel ruhsal hastalıkları 5 kategoriye ayırmış, modern şizofreni ölçütlerini karşılayabilecek hastaları “düşünce yeteneğinin bozulması ya da ortadan kalkması” diye adlandırdığı kategoriye almıştır. Aynı dönemlerde İngiltere’de John Haslam “Deliliğe Dair İllüstrasyonlar” adlı kitabında gençlik çağında başlayan, içe kapanma ve düşünce bozukluğu ile seyreden delilikten söz etmiştir (5). Günümüzde bazı İngiliz psikiyatristler, şizofreniyi Pinel-Haslam hastalığı olarak da nitelendirmektedirler (6). ‘Dementia Praecox (erken bunama)’ kavramını ilk kullanan, 1860’ta Belçikalı psikiyatrist Morel’dir. 1871 yılında Hecker; hebefreniyi, 1874’de Kahlbaum; katatoniyi tanımlamışlardır (2). Kraepelin 1896’da dementia praecox olarak tanımladığı hastalığın organik etmenlere dayandığını, süregen seyrettiğini, kişide bilinç, duygulanım ve irade alanında yıkıma neden olduğunu belirtmiştir (7). Dementia praecox’un katatonik, hebefrenik, paranoid ve basit alt tiplerini tanımlamış, daha sonra bunu yinelemeler ve iyileşmelerle seyreden ve yıkıma yol açmayan manik-depresif psikozdan ayırmıştır (6).

Eugen Bleuler klinik görünümünün ötesine geçerek, söz konusu bozukluğa eşlik eden zihinsel süreçleri tanımlayan ilk araştırmacıdır. Bleuler, 1911’de yayımladığı ‘Dementia Praecox ve Şizofreniler Grubu’ adlı kitabında, bu bozukluğun

mutlaka yıkımla sonlanmasının gerekmediğine dikkat çekerek, dementia praecox yerine, zihin yarılması anlamına gelen ‘schizo-phrenia’ teriminin kullanılmasını önermiş ve şizofreninin dört temel belirtisi olduğunu ileri sürmüştür (2). Bleuler bunlara ‘4 A Belirtisi’ adını vermiştir. Bunlar: 1-Assosiasyon Bozukluğu (Düşünce akışı bozuklukları), 2-Affekt Bozukluğu (Duygulanım bozuklukları), 3-Autizm (Otizm), 4-Ambivalansdır (8).

Bleuler, şizofreni kavramı içinde, assosiyasyon bozukluğuna özel bir yer vermiş, bunun patognomonik bir belirti olduğunu, tüm hastalarda ve hastalığın her döneminde bulunduğunu ileri sürmüştür. Bu yaklaşım, uzun süre şizofreni konusundaki araştırma pratiğine ve klinik uygulamaya yön vermiş ve günümüze kadar uzanan bir tartışmanın çıkış noktası olmuştur.

Tartışmanın diğer ucunda, Kurt Schneider’in ‘birinci sıra belirtileri’ yer almaktadır (2). Kurt Schneider, özel işitsel varsanılar, özel sanrılar, edilgen olmayla ilgili yaşantılar ve düşüncede yabancılaşmayla ilişkin bir grup belirtiyi, ‘birinci sıra belirtiler’ olarak adlandırmış ve şizofreni tanısında bunlara öncelik vermiştir. Bu belirtiler şizofreniye özgü olmamakla beraber güncel sınıflandırma sistemlerinde de özel önem taşımaktadır (1).

Psikobiyojinin mucidi Adolf Meyer, şizofreni ve diğer mental bozuklukları çeşitli yaşam streslerine karşı birer tepki olarak değerlendirmiş, bu sendroma da bu nedenle ‘‘şizofrenik reaksiyon’’ olarak adlandırmıştır. Kişiler arası psikoanalitik okulun kurucusu olan Harry Stack Sullivan toplumdan yalıtımın şizofreninin hem bir nedeni, hem de bir belirtisi olduğu üzerinde durmuştur (8).

Gabriel Langfeldt majör psikotik semptomları olan hastaları ‘‘gerçek şizofreni’’ ve ‘‘şizofreniform psikoz’’ olarak ikiye ayırmış; gerçek şizofreni tanısını sinsi bir başlangıç, otizm, duygusal küntlük, depersonalizasyon, derealizasyon ve gerçek dışılık duyguları bulgularına dayandırmıştır (9).

1980’li yıllarla birlikte iki önemli gelişme oldu. Bunlardan birincisi Psikiyatrik Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-III)’ün yayınlanması ve Amerikan Psikiyatri Birliği’nin şizofreni tanısı konusunda, Andreasen’in makalelerinde anlatım bulan yeni yaklaşımı benimsemesiydi. Amerikan psikiyatrisinde rakipsiz bir üstünlüğe sahip olan Bleulerci yaklaşım yerini Krapelinci yaklaşıma bıraktı. İkinci önemli gelişme, İngiliz psikiyatrist Timothy

Crow'un pozitif ve negatif belirtilerden oluşan iki farklı şizofreni alt tipi olduğunu ileri süren makalesinin yayımlanmasıydı. Gerçi pozitif-negatif belirti ayrımı Kraepelin'den beri biliniyordu; bir nörolog olan Jackson bu kavramı geçen yüzyılın sonunda ortaya atmış ve 1974 yılında Strauss şizofrenideki negatif ve pozitif belirti ayrımına yeniden dikkat çekmişti. Ancak Crow'un makalesi öncüllerinin görmediği büyük bir ilgiyle karşılandı. Bu ilginin bir nedeni, altmışlı ve yetmişli yıllarda psikiyatriye egemen olan büyük hastaneleri kapatma yaklaşımının bir ürünü olarak, şizofren hastaların önemli bir bölümünün toplum içinde tedavi edilmeye başlanmış olmasıydı. Nöroleptik kullanımıyla sanrı, varsanı gibi pozitif belirtileri yatışan hastaların toplum içinde belirli bir rolü üstlenmeleri ve bazı insan ilişkilerine girmeleri gerekiyordu. Dolayısıyla, yaşamlarının büyük bölümünü akıl hastanelerinde kapatılmış olarak geçiren hastalar için önemli bir sorun oluşturmayan negatif belirtiler, bu dönemde başlıca sorunlardan birisi haline gelmişti. Ayrıca, gelişen beyin görüntüleme teknolojisiyle söz konusu belirtilere eşlik eden yapısal ve işlevsel beyin anormalliklerinin kolayca araştırılır hale gelmesi de bu ilgide rol oynuyordu.

Sonuç olarak, DSM-III ile tanı ölçütleri dışına itilen Bleuler'ci kavramlar daha ayrıntılı tanımlamalarla araştırma ölçeklerine dönüşerek klinik değerlendirme sürecine geri döndüler. 1994 yılında yayımlanan DSM-IV tanı ölçütleri arasında negatif belirtilere de yer vererek bu dönüşü resmileştirdiler.

Günümüzde şizofreni tek bir hastalık olarak görülmeyip, değişik etiyolojiler, klinik türler, gidiş ve sonlanış gösteren; değişik sağaltım yolları olabilen bir bozukluk kümesi olarak kabul edilmektedir (2).

### **1.1.3. Epidemiyoloji**

#### **1.1.3.1. Sıklık ve Yaygınlık**

Dünya üzerinde yaklaşık 24 milyon insanı etkilediği düşünülen şizofreni, önemli oranda yıkıma neden olan bir hastalıktır. Dünyanın birçok yerinde en sık görülen ruhsal hastalıklardandır. Şizofreni için prevalans oranları ülkeden ülkeye, araştırmadan araştırmaya büyük farklılıklar göstermektedir (8).

1995 yılında yayımlanan bir derlemede standart metodlarla tanı koyulan şizofreni çalışmalarının çoğunda toplum örneklemelerindeki yaşla düzeltilmiş yıllık insidansı yüz bin kişide 10 ve 40 yeni olgudur (10). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre de Avrupa ve Asya'da binde 0.085'tir (11).

Yaşam boyu prevalans (yaygınlık) oranları ise toplumdan topluma değişmektedir. ABD'de yaşam boyu prevalans oranının %1-1.5 arasında olduğu bildirilmiştir (12).

#### **1.1.3.2. Cinsiyet- Başlangıç Yaşı**

Şizofreni erkek ve kadınlarda eşit yaygınlıkta görülmekle beraber, iki cinsiyette hastalığın başlama yaşı ve gidişi farklıdır (2). Erkekler için başlangıç yaşı 15-25, kadınlar için 25-35 yaşlarıdır. 10 yaşından önce ve 50 yaşından sonra görülme sıklığı çok azalmaktadır (12). Bu konuda en çok ilgi gören iki varsayım olup ilki östrojenin dopamin reseptörleri üzerinde düzenleyici etkisi olduğu, diğeri ise kadınların daha erken merkezi sinir sistem gelişimini tamamlamış olduğudur (13). Kadın hastalarda gidiş erkeklere göre daha iyidir (2).

45 yaşından sonra başladığında geç başlangıçlı şizofreni olarak tanımlanır. Geç başlangıçlı olgular; kadınlarda daha sık görülmesi, daha iyi mesleki işlevsellik öyküsü, daha fazla pozitif belirti göstermeleri, düşük dozda ve iyi antipsikotik tedavi yanıtı ve daha az yıkıma uğramaları ile erken başlangıçlı olgulardan ayrılırlar (2).

Erkek şizofreni hastalarının yarısından çoğu, kadın şizofreni hastalarının ise üçte biri ilk kez 25 yaşından önce bir psikiyatri kliniğine yatırılmaktadır (9, 14).

#### **1.1.3.3. Genetik**

Şizofreni için en önemli risk faktörlerden birisi genetik yatkınlıktır. Genetik geçişin türü belirlenememiş olmakla birlikte çok genli-çok etkenli geçiş olduğu varsayılmaktadır. Monozigot ikiz çalışmalarında %28-78, dizigotik ikiz çalışmalarında %8-28 hastalanma oranı bildirilmektedir. Yine birinci derece akrabalarda şizofreni olma ihtimali %6-13, ikinci derece akrabalarda ise %2-6 olduğu bildirilmiştir (11, 13).

#### **1.1.3.4. Doğurganlık**

Diğer bir önemli risk faktörü gebelik ve doğum komplikasyonları olup gelişimsel patolojileri kolaylaştırdıkları düşünülmektedir. Preeklampsi, perinatal beyin hasarı, Rh uyumsuzluğu, ilk trimesterde ciddi maternal beslenme bozukluğu, ikinci trimesterde influenza enfeksiyonu geçirmiş olmak en sık görülen doğum komplikasyonları olarak bildirilmiştir (11, 15). Doğum mevsiminin de bir risk faktörü olabileceği çalışmalarda görülmüştür. Kış aylarında ve erken bahar aylarında doğmuş olmak şizofreni riskini arttırmaktadır. Kış aylarında doğmak enfeksiyonlara

maruz kalma ve beslenme bozuklukları ihtimalini arttırarak hastalanma riskini arttırabileceği varsayılmaktadır (15).

### 1.1.3.5. Irk

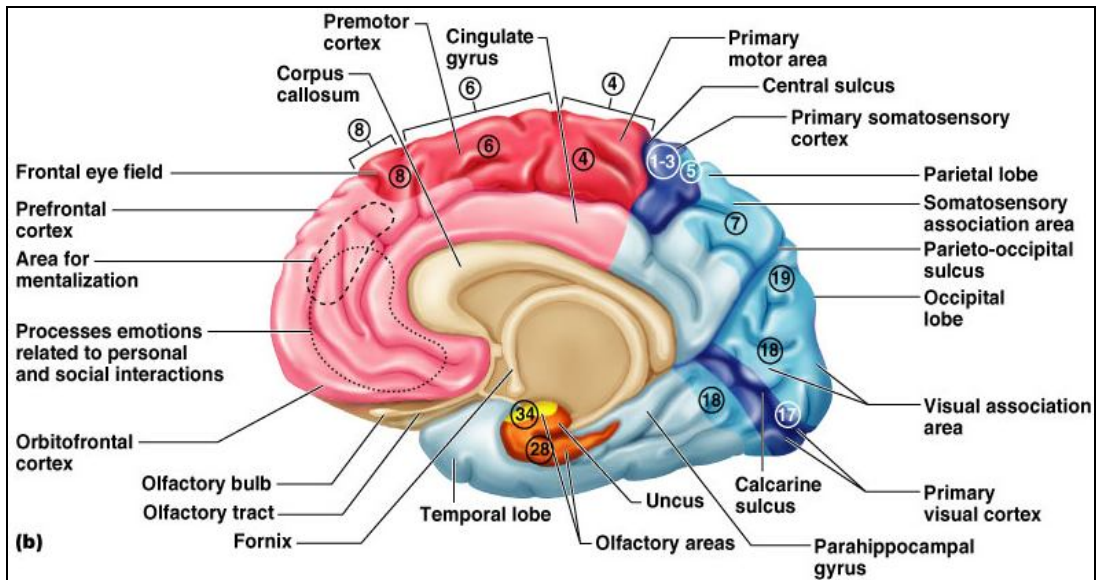
Şizofreni her ırkta görülebilir. Bu alanda yapılan ilk çalışmalar şizofreniye yakalanma riskinin siyah ırkta daha yüksek olduğu yönünde sonuçlar bulmuşsa da, bunlar sonraki çalışmalarla desteklenmemiştir. Günümüzde ırk bir risk etkeni olarak kabul edilmemektedir (11-13).

### 1.1.3.6. Sosyoekonomik Düzey –Medeni Durum

Sosyoekonomik düzeyi düşük olan bireylerde daha yüksek olduğu bildirilen yaygınlığın evlilerde, bekar ve ayrı yaşayanlardan daha düşük olduğu ve evliliğin hastalığa karşı koruyucu bir etken olduğu düşünülmektedir. Göç, viral enfeksiyonlar, stres verici yaşam olayları da risk faktörleri arasında sayılmaktadır (8, 16).

### 1.1.4. Etyoloji

Şizofreni oldukça karmaşık bir sendrom olup ortaya çıkmasında birden fazla faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Genel olarak kabul edilen iki varsayım göre; gelişimin erken dönemlerinde genetik veya çevresel etkenlerle beyin gelişimi bozulmakta, işlevsel alanlar etkilenmekte olup kişi için yatkınlık oluşmaktadır (Şekil 1). Yaşamın sonraki dönemlerinde kişinin stresli bir çevresel etki ile karşılaşması neticesinde şizofreni belirtileri gelişmektedir (2, 6).

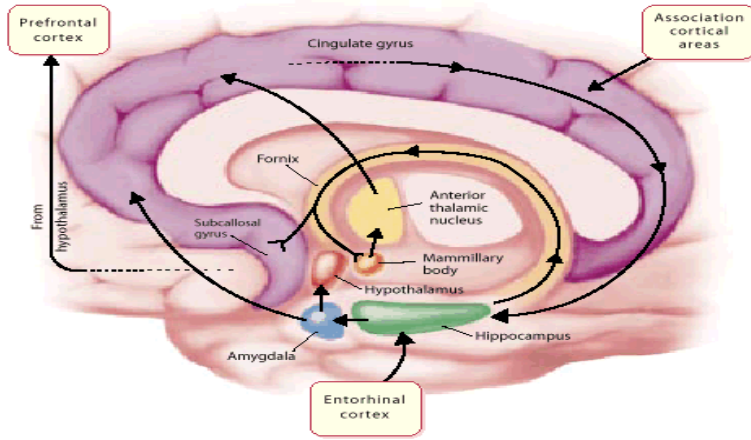


Şekil 1. İşlevsel alanlar (17).



#### 1.1.4.1. Nörogelişimsel Teori

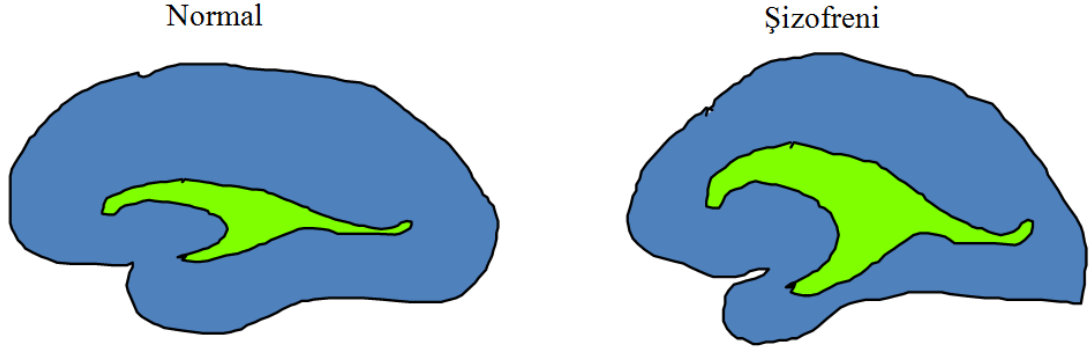
Nörogelişimsel varsayıma göre; şizofrenide beynin gelişimi sırasında patolojik süreçler olduğu düşünülmektedir. Bu konuda özellikle frontal, parietal, temporal ve limbik korteks arasında anormal bağlantılara yol açan “anormal beyin gelişimi” üzerinde durulmaktadır (Şekil 2) (18). Başlangıçta meydana gelen bir patolojinin, ilerleyen süreçlerde beynin maturasyonunu etkileyip değiştirerek, daha sonraki yaşlarda hastalığın ortaya çıkmasında rol aldığı düşünülmektedir (19, 20). Genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar, gebelik ve doğum komplikasyonları kortikal hatalı gelişim nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır (21).



Şekil 2. Limbik sistem (17).

Gebelikte nörogenezis sırasında genç nöron adacıkları, içten dışa kortekse doğru göç ederek, korteksi oluştururlar. Bu göç sırasında nöron tabakaları katman oluşturularak ilerler ve katmanlardaki nöronlar birbirleriyle sinaptik bağlantılar kurarak “nöronal devreler” oluştururlar. Şizofren hastalarda, özellikle prefrontal korteksin oluşumunda göç sırasında bir yetersizlik olduğu ve bu nedenle kortikal bölgeye ulaşması gereken ama ulaşamayan nöronların, daha derin katmanlarda takılarak yoğunlaştığı ya da esas yerlerinin çok yakınlarına kadar gidip, buradaki komşu nöronlarla gerekli optimal ilişkiyi gerçekleştiremeyen yetersiz bağlantılar kurdukları öne sürülmektedir. Bu durum ektopik gri cevher dokusuna şizofreni hastalarında neden daha sık rastlandığını açıklamaktadır (6).

Hamilelikte ve doğum sonrası beynin nörogelişimsel sürecindeki patolojilerin, belli bir sessiz dönem geçtikten sonra, ergenlik ya da genç erişkinlik yıllarında dopamine aşırı duyarlılık gelişmesi veya prefrontal kortekste bozulmuş dopamin işlevinin subkortikal dopamin aktivasyonunu arttırması gibi defektif nöronal olayları harekete geçirerek şizofreninin ortaya çıkmasına neden olabileceği ileri sürülmektedir. Bu geç aktivasyon yapılan hayvan deneyleri ile de teyid edilmiştir. Örneğin hipokampus bölgesinde defekt oluşturulan deney hayvanlarında, latent bir dönemden sonra, hiperaktivite ve stresli uyarana artmış yanıt gibi patolojiler izlenmektedir. Prodromal dönem ile şizofreninin ilk belirtilerinin ortaya çıktığı zamana kadar geçen sürede, patolojik bir sürecin hipokampus hacminde azalmaya neden olabileceği ileri sürülmektedir. Aynı zamanda şizofreni için riskli bireylerde, genetik kontrol altında tutulan mezotemporal ve frontal bölgelerin de hacmini etkileyen bir sürecin hastalığın ortaya çıkışında sorumlu olduğu düşünülmektedir. Özellikle de limbik, prefrontal korteks ve bunların bağlantılarını kapsayan kortikal gelişim anomalilerinin nörogenezisde bozulmaya ve anormal beyin gelişimine neden olabilecekleri ileri sürülmektedir (22). Şizofrenili hastaların kortekslerindeki hacim kaybı; nöron ölümünden ziyade, nöron boyutlarındaki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (23). Bu durumu; hastaların nöron sayısında azalma olmaksızın, sinaptik bağlantıların sayısındaki azalmadan, yani sinaptik budanmadan söz eden çalışmalar desteklemektedir. Dejeneratif değişikliklerin tersine nörogelişimsel varsayıma göre; nörogenezisin erken dönemlerinde, genetik ve erken gelişimsel faktörlerin bir araya gelmesiyle beyin hasarı oluşmakta, beynin normal matürasyonu bozulmakta ve nöron gelişimi olumsuz etkilenmektedir. Bu etki, nöronal gelişimin, hücre çoğalması, farklılaşması, göçü, sinaptik budanma ve programlı hücre ölümü gibi herhangi bir aşamasında olabilir. Şizofreni hastalarının çocukluk öykülerinde anormal nörolojik ve davranışsal bulgular olması, doğumda obstetrik komplikasyon sıklığının yüksek olması, minör fiziksel anomalilerin tespit edilmesi, şizofrenisi olan hastalarda şizofreni riskiyle ilişkili görünen bazı beyin yapılarında izlenen farklılıklar (ventriküllerde genişleme, özellikle belli bölgelerde olmak üzere beyin hacminde azalma, korpus kallozum yokluğu, geniş kavum septum pellucidum v.s.) nörogelişimsel modeli desteklemektedir (Şekil 3) (6).



Şekil 3. Ventriküllerde genişleme (17).

#### 1.1.4.2 Nörodejeneratif Teori

Nörodejeneratif varsayımına göre, hastalığın etyolojisinde kronik ve ilerleyici bir yıkım söz konusudur. Şizofrenide ilerleyici vasıfta olan nörodejeneratif hastalıkların özelliklerinin bir kısmının bulunduğu düşünülmektedir. Hastaların çoğunda hastalık başladıktan sonra klinik olarak kötüleşme görülür (6). Şizofreni başlangıcı ve başlangıçtan 4 yıl sonraki bulguların karşılaştırıldığı bir çalışmada frontotemporal kortikal gri cevher azalması veya lateral ventriküllerde genişleme gibi anormalliklerin zamanla arttığı bildirilmiştir. Bu bulgular şizofreninin progresif olarak ilerleyen bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (24). Yine yapılan bazı çalışmalarda, beyin yapılarında hacim azalması gibi anatomik değişikliklerin ilk epizod şizofrenilerde izlenmediği, kronik şizofrenili hastalarda izlendiği gösterilmektedir (25). Nörodejeneratif bir sürecin aleyhine olan bulgular içerisinde en önemlisi dejenerasyonun göstergesi olan gliozisin şizofreni hastalarının beyinlerinde saptanamamasıdır (26).

#### 1.1.4.3. Şizofreni Nörokimyası

Şizofreninin nörokimyası, sinyal alımı ve sinyal iletimi olmak üzere iki aşamada olabilen bozukluğa dayandırılmaktadır. Sinyal alımı ile ilgili bozukluklar dopamin, glutamat, serotonin, GABA, asetilkolin vb. nörotransmitterlerin düzeyleri, reseptör yoğunluğu ve sayıları, sinyal iletimi ile ilgili bozukluklar c-AMP ya da fosfolipid metabolizması anormallikleri gibi hücre içi olaylar ve moleküler döngüler ile ilişkilidir (6).

Dopamin ve şizofreni arasındaki ilişki en bilinen nörokimyasal etyolojik nedendir.

Şizofreni hastalarında, kortikal alanlarda dopamin azalması, subkortikal alanlarda ise dopamin artışından söz edilmektedir. Pozitif belirtiler ventral tegmental

alandan limbik sisteme uzanan mezolimbik yolaktaki dopaminerjik artışla, negatif ve bilişsel belirtiler ise ventral tegmental alandan prefrontal kortekse uzanan mezokortikal yolaktaki dopaminerjik yetersizlikle ilişkili bulunmuştur (1, 2, 6, 7). Nörogelişimsel varsayıma göre, prefrontal kortekste dopaminerjik yetersizliği dengelemek için subkortikal alanlarda artan dopaminerjik aktivasyon pozitif belirtilere neden olmaktadır. Başka bir yaklaşımda ise negatif belirtilerin pozitif belirtilerin ortaya çıkmasında rol oynayan dopaminerjik etkinlikteki artışa sekonder koruyucu olarak ortaya çıkan kolinerjik aktivite ile ilgili olduğudur (27, 28).

Dopamin etkisini, D1, D2, D3, D4, D5 olmak üzere toplamda 5 reseptörü üzerinden göstermektedir. Her reseptör yoğun olarak yerleştiği anatomik bölgeye göre farklılık gösterir. D1 kortikal bölgede, D2 striatumda, D3 ve D4 limbik bölgede yaygın olarak bulunur (29, 30). Serotonin güçlü bir etkileşim ile dopamin inhibisyonuna neden olan nörotransmitterdir. Hayvan deneylerinde dopaminerjik nöronların terminallerinde serotonerjik heteroreseptörler tespit edilmiştir. Serotonin, şizofreni hastalarında negatif belirtiler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Serotonin ve dopamin arasındaki ilişkinin reseptör yerleşimleri de dikkate alındığında hastalığın pozitif ve negatif belirtilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (31).

Glutamat santral sinir sisteminin eksitator bir nörotransmitteridir. Glutamatın N-metil-D-aspartat(NMDA) reseptörünü bloke ederek etki gösteren fensiklidinin şizofreni benzeri klinik tabloya yol açması, glutamat sisteminin şizofrenideki rolüne dikkat çekmektedir. Bazı yazarlar, glutamaterjik disfonksiyon ve özellikle NMDA reseptör aracılı nöroiletim üzerinde durmaktadır (2, 6, 7).

Şizofreni hastalarında hipokampus ve frontal kortekste izlenen reseptör bozukluklarının ana inhibitör nörotransmitter olan GABA'dan kaynaklandığı düşünülmektedir (32, 33).

Noradrenalinin tek basına olmasa bile diğer nörotransmitter sistemleriyle birlikte şizofrenide rol aldığı düşünülmektedir. Şizofreni hastalarının bazılarında özellikle paranoid belirtilerin baskın olduğu hastalarda beyin omirilik sıvısında noradrenalin düzeyinin artmış olduğu tespit edilmiştir (7). Nikotinik sistem dikkat, bellek, öğrenme gibi bilişsel işlevlerde önemli rol oynamaktadır. Dopaminerjik reseptörlerin uyarılması, glutamat işlevleri üzerinde inhibisyon yaparken, nikotinik

alfa-7 reseptörlerinin uyarılması GABAerjik internöronları aktive etmektedir. Nikotik alfa-7 reseptör patolojisinin dopamin-2 reseptör aşırı uyarımıyla birlikte glutamati etkileyip inhibisyona neden olarak şizofreni oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle tedavide nikotik alfa-7 reseptör agonistlerinin yararlı olabileceği fikri öne sürülmüştür (34).

#### **1.1.4.4. Genetik**

Şizofreni hastalarının akrabalarında, şizofreni ve şizofreni ile ilişkili bozuklukların görülme riski, genel toplumdaki rastgele seçilmiş bir bireye göre artmış olarak bulunur (12). Şizofrenide, hastalığın genetik komponentine işaret eden güçlü deliller elde edilmiştir. Son çalışmalarda D3 ve 5 HT- 2A reseptörlerini kodlayan en az iki gen allelinin şizofreniye yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir. Moleküler genetik araştırmalarındaki bulgular farklılık göstermektedir. En çok üzerinde durulan kromozomlar; 1, 5, 6, 8, 10, 13, 18 ve 22. Kromozomlardır (2, 6, 7).

Genel popülasyonda şizofreni olma riski yaklaşık %1 iken, ebeveynlerinden birinde şizofreni bulunan bir bireyde şizofreni gelişme riski %13,8'dir. Bu oran tek yumurta ikizinde %12 iken çift yumurta ikizinde %57,7'lere çıkmaktadır (35, 36). Tek yumurta ikizlerinde hastalığın konkordansının %100 olmaması etyolojide genetik etkenler dışında da nedenlerin olduğunu düşündürmektedir (37).

Şizofrenide hangi genlerin işe karıştığını saptamadaki zorluk, şizofreniye neden olan genetik geçiş şeklinin bilinmemesinden kaynaklanmaktadır (38). Şizofreni için kompleks ya da Mendeliyen olmayan geçiş gösteren bozukluk denmekte ve az sayıda genin orta şiddette etkisi (oligogenik) ya da çok sayıda genin hafif düzeyde etkisi (poligenik) ya da ikisinin birlikte olduğu bir kalıtım şekli kabul görmektedir (22, 37). Şizofreni kavramının iki önemli mimarı Kraepelin ve Eugen Bleuler, şizofrenik hastaların bazı yakın akrabalarının, hiçbir zaman psikotik olmamakla beraber şizofreniyi klinik olarak andıran bazı tuhaf ya da sıradışı kişilikleri olduğunu kaydetmişlerdir. Bu klinik gözlemle ilgili ilk kapsamlı araştırma Kety ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Evlat edinilen şizofreni akrabalarıyla yapılan bu araştırmada, şizofrenlerin evlat edinilen biyolojik akrabalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sınır ve şüpheli şizofreni olduğunu bildirmişlerdir (38).

İkiz ve evlat edinme çalışmaları göstermiştir ki şizofreni diğer psikotik hastalıklarla beraber şizotipal ve paranoid kişilik bozuluğu ile ailesel ve genetik yatkınlığı paylaşmaktadır (39).

#### **1.1.4.5. Beyin Görüntüleme Çalışmaları**

İki temel teknik beyin yapısını görüntülemek için kullanılmıştır: Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG). Diğer teknikler, Tek Foton Yayılım Bilgisayarlı Tomografisi (SPECT), Pozitron Yayılım Tomografisi (PET), Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) ve işlevsel MRG (fMRG) ise beynin fizyolojik, biyokimyasal ve metabolik işlevlerinin anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Beyin görüntüleme teknikleri, klinik ve bilimsel alanı genişletmiş, psikiyatrinin beyin bilimi boyutuna yaklaşmasına olanak sağlamış, normal beyin işlevinin doğasını tanımlamak, haritalandırmak ve mental bozukluklarda bunun ne şekilde bozulduğunu saptamak konusunda yeni yaklaşımlar getirmiş, bu sayede beyin yapısının ve işlevinin doğrudan incelenmesine imkan vermiştir.

#### **Bilgisayarlı Tomografi Bulguları**

Şizofrenide BT çalışmalarında en sık elde edilen bulgu lateral ventriküllerde genişlemedir. Lateral ventrikül kaudat, putamen, globus pallidum, talamus, hipotalamus, hipokampus, forniks ve korpus kallosum gibi yapılarla çevrelenmiştir (40).

Şizofrenide ilk BT çalışması 1976 yılında Jonstone ve arkadaşları tarafından yapılmış ve çığır açılmıştır. Önceki 40 yıl boyunca, 30'dan fazla pnömoensefalografi çalışmasında, bazı hastalarda belirgin ventriküler genişleme ve kortikal atrofi gösterilmiştir. Bununla birlikte pnömoensefalografi çok zor ve tehlikeli bir yöntemdir (40). McDonald ve ark. (41) en sık lateral ventrikül genişlemesi olduğu ve bu bulgunun yaş, cinsiyet ve negatif semptomlarla ya da entelektüel fonksiyonlarla önemli bir ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

Pearlson ve ark. (42) 50 şizofreni hastası ile yaptıkları çalışmada, ventrikül genişlemesinin negatif belirtilerle ilişkisi yokken, pozitif belirtilerin olmaması ile ilişki saptamışlar; anormal doğum hikayesi ve solaklığın artmış ventrikül/beyin oranının önemli göstergeleri olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Jones ve ark. (43) 216 şizofreni hastası ile yaptıkları çalışmada ventrikül beyin oranının şizofreni hastalarında artmış olduğu ama cinsiyet ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir.

Şizofreni çalışmalarında elde edilen diğer bir bulgu ise üçüncü ventriküllerde genişlemedir. Bu ventrikül hipotalamus, talamus ve habenula gibi yapılarla çevrilidir. Yirmiüç çalışmanın gözden geçirildiği bir meta-analizde çalışmaların çoğunluğunda üçüncü ventrikülde genişleme saptandığı bildirilmektedir (40).

Hastaların çoğunda kortikal yüzeyde atrofi saptanmış, kortikal yüzey bulguları ile bilişsel bozukluğun derecesi arasında ilişki bulunmuş, artmış kortikal sulkusların frontal ve temporal bölgelerde lokalize olduğu bildirilmiştir (35).

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme bulguları**

1980'li yıllardan itibaren kullanım alanına girmiş olan MRG yöntemi, canlılarda beyin anatomisinin incelenmesine olanak sağlamış ve psikiyatrik bozukluklardaki nöro-anatomik değişimlerin ortaya konduğu özgül uygulama alanları bulmuştur.

İlk şizofreni ve MRG çalışmasını 1984 yılında Smith ve arkadaşları yapmışlar ve şizofren hastalarda lateral ventrikül genişlemesinin varlığını bildirmişlerdir (44).

Shenton ve ark. (44) 2001 yılında 1988-2000 yılları arasında yayınlanmış şizofreni hastalarında yapılan 193 tane MRG çalışmasıyla ilgili bir gözden geçirme yazısı yayımladılar. Sonuç olarak; çalışmaların %80'inde ventriküler genişleme ve %73'ünde üçüncü ventrikül genişlemesi olduğunu saptamışlardır. Amigdala, hipokampus, parahipokampus gibi yapıları kapsayan medial temporal lob ve superior temporal gyrusu içeren neokortikal temporal yapılarla ilgili patolojilerin çalışmaların %74'ünde ve beyaz ve gri maddeyi birlikte değerlendiren çalışmaların %67'sinde ise superior temporal girus anomalilerinin görüldüğünü bildirmişlerdir. Özellikle orbitofrontal ve prefrontal bölgeleri içeren frontal lob anomalilerinin çalışmaların %59'unda görüldüğünü vurgulamışlardır. Ayrıca parietal lobla ilgili çalışmaların %60, subkortikal yapılardan kavum septum pellucidi ile ilgili %90, bazal ganglionlar için %68, korpus kollosum için %63, talamus için %42 yapısal anomalilerin görüldüğünü ve serebellumla ilgili çalışmaların %32'sinde net olmayan sonuçlar olduğunu bildirmişlerdir.

Wright ve ark. (45) 2000 yılında yaptıkları bir meta-analizde; şizofreni hastalarında bölgesel beyin hacimleri ile ilgili farklılıkları ve bu farkların cinsiyet ile ilişkisini araştırmışlardır. Ellisekiz yayın çalışmaya alınmış, 1588 şizofreni hastasında serebral hacimde küçülme ve ventriküler hacimde artma olduğunu bildirmişlerdir. Bölgesel hacim değerlendirilmesi yapıldığında sol ve sağ amigdala, sol ve sağ hipokampus/ amigdala, sol ve sağ parahipokampus ve sağ superior temporal girus bölgelerinde serebral hacim azalmasından daha fazla hacim azalması olduğunu bildirmişler ve cinsiyetler arası farklılık bulmamışlardır.

Anderson ve ark. (46) negatif semptomların belirgin olduğu 16 kronik şizofren erkek hasta ve 15 sağlıklı erkekten oluşan kontrol grubuyla gerçekleştirdiği MRG çalışmasında bilateral superior temporal girus ve anterior amigdala/hipokampus komplekste hacim azalması olduğunu ve parahipokampal bölgelerde değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.

Yamasue ve ark. (38) 27 şizofreni hastası ve hastalarla eşleştirilmiş 27 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada, frontal ve temporal bölgeyi onbeşer tane bölgeye ayırarak yaptıkları MRG çalışmasında bilateral anterior singulat girus, superior temporal girus, bilateral posterior ve bilateral inferior frontal girus, sağ posterior amigdala/hipokampus kompleks ve sağ insulada hacim azalması olduğunu belirlemişlerdir. Limbik sistemin bir parçası olan ve özellikle prefrontal korteksle sıkı bağlantıları olan ve insan davranışında bilişsel ve emosyonel açıdan önemli rolü olan anterior singulat girusun şizofreni patofizyolojisinde önemli yeri olduğunu bildirmişlerdir.

Narr ve ark. (47) 62 ilk epizod şizofreni hastasında hipokampal hacim çalışması yapmışlar, bilateral hipokampal hacim azalması ve hipokampusu çevreleyen BOS miktarında artma olduğunu saptamışlardır.

Molina ve ark. (37) 85 şizofrenik hastada artmış BOS miktarının olası kortikal kaybı göstereceğinden yola çıkılarak MRG ile kortikal (prefrontal, temporal ve hemisferik) hacim ölçümü yapılmış ve sonuç olarak sağ prefrontal bölgede, erkek hastalarda BOS artışı olduğu gösterilmiştir.

Onitsuka ve ark. (48) yaptıkları çalışmada 23 tane erkek kronik şizofreni hastası ve 28 sağlıklı bireyi MRG ile karşılaştırmışlar, hasta grubunda sol medial temporal girus, bilateral inferior temporal girus, sağ superior temporal girus ve



bilateral fuziform girus hacim azalması olduğunu saptamışlar ve sağ superior temporal girus ve medial temporal girus hacim azalması ile işitsel halüsinasyonlar arasında negatif ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

Buckley (49), MRG çalışmalarında bazı eğilimlerden bahsetmiştir. Yapısal anomaliler erkeklerde daha fazla bildirilmiştir, anomaliler sol hemisfer için önceliklidir, temporal lob anomalileri pozitif belirtilerle koreledir, yüksek riskli aile çalışmaları, akrabalarda da hastalardakine benzer fakat daha az bildirilen anormal bulgular olduğunu göstermiş olup, şizofreni için diskordans olan monozigot ikizlerde etkilenen ikizler etkilenmeyenlere göre daha fazla ventriküler genişleme ve daha fazla temporal lob anomalileri göstermektedir.

#### **1.1.4.6. Biyokimyasal Araştırmalar**

Şizofrenide beyin biyokimyasını inceleyen çalışmalar nörotransmitterler üzerinde odaklanmaktadır. Araştırılan nörotransmitter sistemleri dopamin, serotonin, glutamat ve gama amino bütirik asit (GABA)'tir.

**Dopamin:** Dopamin varsayımı, şizofrenide dopamin yollarının etkinliğinde bir artış olduğunu ileri sürer. Amfetamin ve kokain gibi dopamin etkinliğini artıran maddelerin normal kişilerde psikoz benzeri bir tabloya yol açması (9, 50) ve postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke eden nöroleptiklerin şizofreni belirtilerini yatıştırması, dopamin varsayımını desteklemektedir (2, 50).

Dopaminerjik nöroanatomi üç nöronal sistemden oluşmaktadır. Bunlar: Ventral tegmentumdan limbik sisteme ve korteks ile septohipokampal alana uzanan mezolimbik-mezokortikal sistem, substantia nigradan striatuma uzanan nigrostriatal sistem ve hipotalamustan hipofize uzanan tuberoinfundibuler sistem şeklindedir. Nöroleptikler antipsikotik etkilerini mezolimbik-mezokortikal sistemdeki dopamin reseptörleri üzerinden göstermektedir. Nigrostriatal sistemdeki dopamin reseptör blokajı ekstrapiramidal yan etkilerden ve tuberoinfundibuler sistemdeki dopamin reseptör blokajı prolaktin salgımadaki artıştan kaynaklanan hormonal yan etkilerden sorumlu tutulmaktadır (2).

Bazı araştırmacılar, şizofrenide, prefrontal ve diğer kortikal alanlarda dopamin etkinliğinin azaldığını ve bu durumun negatif belirtilerden sorumlu olduğunu, buna karşın, subkortikal ve limbik bölgelerdeki etkinlik artışının pozitif belirtilere yol açtığını ileri sürmektedir (39). Yeni bir bulgu olarak şizofreniklerde

D2 den başka D4 de de artma tespit edilmiş olup farklı alttıplerde farklı reseptörlerin rolü olabileceği savunulmuştur (3).

**Norepinefrin:** Norepinefrin sisteminin, tek başına değilse de, diğer nörotransmitter sistemleriyle birlikte şizofrenide rol oynadığı düşünülmektedir (3, 50). BOS norepinefrin düzeyi özellikle paranoid belirtilerin baskın olduğu hastalarda yüksektir (2, 50). Ancak, norepinefrin düzeyindeki anormallik şizofreniye özgü olmayıp, duygudurum bozukluklarında da görülmektedir (2).

**Serotonin:** Son yıllarda klozapin ile sağlanan başarı, serotoninin şizofrenideki rolüne dikkat çekmektedir (8, 50). Yapılan çalışmalar, klozapinin serotoninergik etkinliği baskıladığını ve 5-HT2 reseptörlerini bloke ettiğini göstermektedir. Klozapinin, klasik antipsikotiklere göre, D2 reseptörlerine bağlanma oranı daha düşük, serotonin reseptörlerine bağlanma oranı ise daha yüksektir (2). Serotonin reseptör yoğunluğu frontal kortekste şizofreniklerde kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (3).

**Glutamat:** Bir glutamat reseptörü olan N-metil-D-aspartatı (NMDA) bloke ederek etki gösteren fensiklidinin şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerini birarada içeren bir klinik tabloya yol açması, glutamat sisteminin şizofrenideki rolüne dikkat çekmektedir (2, 9, 51). Ayrıca, akut fensiklidin entoksikasyonu, sağlıklı kişilerde tıpkı şizofrenidekine benzer bir hipofrontaliteye yol açmakta ve frontal kortikal metabolizmayı düşürmektedir. Fensiklidin ile böyle farklı bir tablonun ortaya çıkması, dopaminden bağımsız bir şizofreni alt tipi olabileceğini düşündürmektedir (2).

**GABA:** Benzodiazepinlerin antipsikotik ilaçlara eklenmesinin sağaltım etkinliğini artırdığını gösteren çalışmalar, GABA reseptörlerinin de şizofreni belirtilerinin oluşumunda rolü olduğunu düşündürmektedir. Nitekim şizofrenide, prefrontal ve singulat kortekste GABA-erjik nöron yitimi saptanmıştır (3). Bir başka çalışmadaysa, nöron yitimi saptanmamış, ancak prefrontal bölgede, GABA sentezinden sorumlu bir enzim olan glutamik asit dekarboksilaza ait mRNA düzeyinde azalma olduğu bildirilmiştir (2).

#### **1.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular**

Şizofreni hastalarının şizoid ya da şizotipal kişilik özellikleri gösterdikleri, sessiz, içe dönük ve edilgen oldukları görülür. Çocukluk ve ergenlik dönemlerinde ya

çok az arkadaşları vardır ya da hiç arkadaşları yoktur. Hastalık öncesi belirtiler hastalığın bir parçasıdır ancak geriye yönelik değerlendirildiğinden geçerliliği düşüktür. Hastalık öncesi belirtiler aylar ve yıllar sürebilir (1, 52, 53). Düşünceler amaçsızdır, birbiri ile ilgili bağlantılı düşünce akımını sürdüremezler. Ve iletişim ileri derecede bozulur. Buna “çağrışımlarda çözülme” denir. Konuşma içeriği fakirleşir. Ekolali izlenebilir. Konuşması fakirdir, sözcük uydurma izlenebilir (3). Şizofrenide işitsel varsanılar sıktır (50, 54). Görsel, dokunsal, kokusal, tatsal varsanılar da izlenebilmekle beraber bu tür varsanılar daha çok organik ruhsal bozukluklarda olur (2, 3, 50). Koku varsanıları seyrek olup genellikle hastadan yayılan kötü kokular şeklinde olur. Dokunsal varsanılar da seyrek (3). Şizofrenide klasik olarak bir duygu azalmasından ve küntlüğünden söz edilir (50). Şizofrenide duygulanım sıklıkla uygunsuz ileri derecede düzleşmiştir. Diğer bir anlatımla duygusal ifadeler ya yoktur veya ses tonu monoton, yüz hareketsizdir . Dürtü kontrolünün bozulmasına bağlı olarak bazen de ileri derecede saldırganlık olabilir. İş performansı ve diğer rollerde ileri derecede bozulma olur. Kendine bakımla ilgili ciddi bozukluklar olur (3).

### **Şizofrenide pozitif ve negatif belirtiler**

#### **Pozitif belirtiler:**

- Varsanılar (işitme, dokunma, koku, görme varsanıları, yorumlayıcı sesler, aralarında konuşan sesler vb.).
- Sanrılar (kötülük görme, kıskançlık, suçluluk, büyüklük, dinsel, somatik, alınma, kontrol edilme, düşünce okunması, düşünce yayımlanması, düşünce sokulması, düşünce çekilmesi, vb.).
- Pozitif yapısal düşünce bozukluğu (klang çağrışım, düşüncenin raydan çıkması, teğetsellik, enkoherans, mantıkdışılık, çevresel konuşma, basınçlı konuşma, vb.).

- Tuhaf davranış.
- Uygunsuz duygulanım.

#### **Negatif belirtiler:**

- Duygulanımda düzleşme ya da küntlük (değişmeyen yüz ifadesi, spontan hareketlerde azalma, jest dışavurumunun yokluğu, zayıf göz ilişkisi, duygulanımda yanıtızlık, sesteki esnekliğin yokluğu, vb.).

-Aloji (konuşma yoksulluğu, blokaj, konuşma içeriğinin yoksulluğu, vb.).

-İstemsizlik-Apati (üst baş özeni ve temizlikte yetersizlik, fizik enerjinin azalması, iş ya da okulda sebatsızlık, vb.).

-Anhedoni-Asosyallik (eğlenceye yönelik ilgi ve etkinliklerde azalma, cinsel etkinlikte azalma, yakınlık ve dostluk kurma yeteneğinde azalma, arkadaş ve akranlarla ilişkilerde yetersizlik, vb.).

-Dikkat bozukluğu (sosyal dikkatsizlik, testlerde dikkatsizlik, vb.) ( 54).

### **1.1.6. Sınıflandırma Ve Tanı Ölçütleri**

#### **DSM-IV'e göre şizofreni tanı ölçütleri**

A. Karakteristik semptomlar: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması:

(1) sanrılar

(2) varsanılar

(3) dezorganize (karmakarışık) konuşma (örn. çağrışımlarda dağınıklık [sık sık konu dışı sapmalar gösterme] ya da enkoherans)

(4) ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış

(5) negatif semptomlar, yani affektif donukluk (tekdüzelik), aloji (konuşamamazlık) ya da avolisyon

Not: Sanrılar bizar ise ya da varsanılar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbiriyle/birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A Tanı ölçütünden sadece bir semptomun bulunması yeterlidir.

B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır (başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişilerarası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir).

C. Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A Tanı ölçütünü karşılayan semptomları kapsamalıdır; prodromal ya da rezidüel

semptomların bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif semptomlarla ya da A Tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçimleriyle (örn. acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir.

D. Şizoaffektif bozukluğun ve duygudurum bozukluğunun dışlanması: şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmalıdır.

E. Madde kullanımının/genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla olan ilişkisi: Otistik Bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin sanrı ya da varsanılar da varsa şizofreni ek tanısı konabilir.

### **Şizofreni Alt tipleri**

International Classification of Disease tanı kriterinde, şizofreni 10 alt grupta incelenmiştir. DSM-IV'den farklı olarak post-şizofrenik depresyon ve basit şizofreni yer almıştır. Ancak bu gruplara uymayanlar için başka ve belirlenmemiş tanı grupları bulunmaktadır.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) tanı kriterlerine göre de şizofreni 5 alt gruba ayrılır:

#### **1. Paranoid tip**

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi:

A. Bir ya da birden fazla hezeyan ya da sıklıkla işitme hallüsinasyonlarının olması.

B. Şunlardan hiçbirinin bulunmaması: Dezorganize konuşma, dezorganize ya da katatonik davranış, donuk ya da uygunsuz affekt.

#### **2. Dezorganize tip**

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi:

A. Aşağıdakilerden hepsi belirgindir:

(1) Dezorganize konuşma

- (2) Dezorganize davranış
- (3) Donuk ya da uygunsuz affekt

B. Katatonik tip için tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

3. Katatonik tip

4. Farklılaşmamış tip

A. Tanı ölçütünün karşılandığı semptomların olduğu şizofreni tipi, ancak bu tanı ölçütleri paranoid, dezorganize ya da katatonik tip tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

5. Rezidüel tip

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi:

A. Belirgin hezeyanlar, hallüsinasyonlar, dezorganize konuşma ve ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranışın olmaması.

B. Negatif semptomların ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçiminin (örn. Acayip inanışlar, olağan dışı algısal yaşantılar) varlığı ile belirlendiği üzere bu bozukluğun sürdüğüne ilişkin kanıtlar vardır (54).

#### **1.1.7. Klinik Seyir ve Prognoz**

Şizofreni, kronik sürece akut alevlenmeler ve remisyonların eşlik etmesiyle seyreder. Bu dönemler kendiliğinden ya da tedaviyle yatıştır (2, 42, 55).

Şizofreninin gidişi konusunda yapılan çalışmalar, kullanılan tanı ölçütlerinin zaman içinde değişmesi, uzun ve yeterli izlemin yapılamaması, üzerinde anlaşmaya varılmış yaygın bir iyileşme tanımının olmayışı gibi sebeplerden dolayı farklı sonuçlar vermektedir. 20-40 yıllık izlem çalışmaları, şizofreni hastalarının yaklaşık % 55' inde, hastalığın olumlu yönde seyrettiği, % 45' inde ise daha ağır sonuçlar görüldüğü hesaplanmıştır (37). Diğer yandan, bazı izlem çalışmalarında, ilk hospitalizasyon sonrası şizofreni tanısı almış hastaların iyileşme oranlarının % 10 ile % 60 arasında değiştiği, hastaların ortalama % 20 - % 30' nun toplumsal normlara uygun bir yaşam sürebildikleri, % 40 - % 60' ının ise hastalığın yıkımla giden etkisi altında sosyal ve mesleki yeti yitimi yaşadıkları belirtilmektedir (36).

Şizofrenide bilgi birikimi arttıkça hastalığın gidiş ve sonlanım belirteçleri daha iyi belirlenmiştir: Prodromal dönemde toplum, iş ve cinsel yaşamına göreceli olarak iyi uyum sağlamış olanlarda, hastalık akut bir biçimde gelişmişse, geç ortaya

çıkıyorsa ve çevresel stres etkenlerinin yeri fazla ise gidiş daha iyidir. Hastalık öncesi kişiliğın şizoid veya şizotipal oluşu, belirtilerin sinsi ve yavaş ortaya çıkışı daha kötü bir gidiş düşündürür. Ailede kalımsal yüklülük yüksek ise süregenleşme olasılığı yüksektir.

Negatif klinik belirtilerin baskın olduğu hastalar tedaviden daha az yararlanmakta ve gidişleri daha kötü olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ve kırsal bölgelerde şizofreni prognozu, gelişmiş ülkelere ve kentsel alanlara göre daha iyi bulunmuştur. Hastanın düşünce ve algı bozukluğu gibi belirtilerden rahatsız olması ve tedavide işbirliği ve uyumu iyi gidiş belirteçleridir. Ailenin hastalığı ve hastayı kabullenışı, tedavi ekibiyle işbirliği ve düşük duygu dışa vurumu gidişe olumlu katkıda bulunur (2, 36, 56).

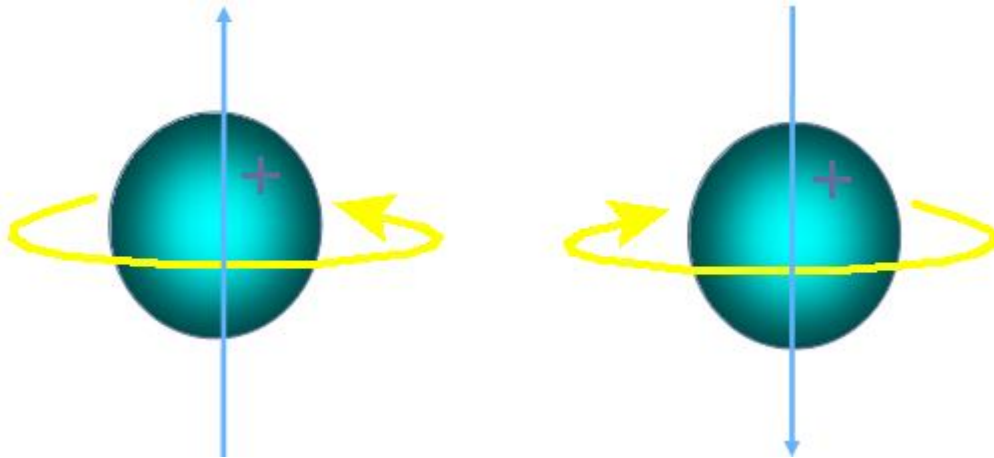
## **1.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Manyetik rezonans görüntüleme manyetik bir alanda, elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir. MRG yumuşak doku kontrast çözümüleme gücü en yüksek olan radyolojik görüntüleme tekniğidir. Bu özelliği ile başta santral sinir sistemi (SSS) olmak üzere vücuttaki tüm yumuşak dokuların incelenmesinde kullanılır. MRG'de kuvvetli bir manyetik alan, radyofrekans pulsları ve gradient alanlar kullanılmaktadır. Yüksek kontrast rezolüsyonu, iyonizan radyasyon içermemesi ve istenilen yönde kesitlerin elde olunabilmesi, yeni görüntüleme yöntemleri ile insan vücudunda anatomik yapıların yanı sıra fizyolojik, fizyopatolojik ve biyokimyasal değişikliklerin de gösterilebilmesi MRG'yi en önemli görüntüleme yöntemi yapmaktadır. MRG, birçok hastalık için kullanılan ve BT' nin yerini alan primer modalite haline gelmiştir. Ayrıca, MRG hem morfolojik hem de fonksiyonel bilgi sağlayabilir. Günümüzde, konvansiyonel MRG'nin yanı sıra, diğer MRG metodları da rutin kullanıma girmiştir. Bu uygulamalardan biri DA-MRG'dir. DA-MRG, kullanımının büyük bir kısmı beyin ile kısıtlı olsa da, değişik hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Akut iskemik stroke dışında, beyin abseleri ve tümörlerinde, dermoid/epidermoid kistlerin, araknoid kistlerden ayırt edilmesinde, yenidoğanlarda normal beyin myelinizasyonunun gösterilmesinde ve iskemik- noniskemik SSS hastalıklarında, multipl skleroz hastalarında multipl skleroza bağlı doku

değişikliklerinin saptanması ve karakterizasyonunda kullanılmaktadır. Ayrıca, spinal kord yaralanmalarında, vertebrada kemik iliği değişikliklerinde özellikle akut benign osteoporotik vertebral kompresyon fraktürlerinin malign vertebral fraktürlerden ayırıcı tanısında kullanıldığını bildiren yayınlar mevcuttur. Son zamanlarda kas, kıkırdak, yumuşak doku patolojilerinde de difüzyon inceleme ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (57-60).

### 1.2.1. MRG'de Temel Fizik Prensipler

Atom çekirdeğinin temel yapısını, *proton* ve *nötron* adı verilen nükleonlar oluşturmaktadır. Proton ve nötronlar kendi eksenleri etrafında devamlı olarak bir dönüş hareketi yapmaktadır. Bu dönüş hareketine *spin hareketi* adı verilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle manyetik bir çubuk (dipol) gibi davranırlar (61, 62). Manyetik dipol hareketlerine sahip olan bu nükleonların çevresinde doğal bir manyetik alan meydana gelir. Ancak çekirdekdeki nükleonlar, çift sayıda bulduklarında birbirlerinin spin hareketlerini ortadan kaldıracak şekilde dizilim gösterdiklerinden doğal manyetizasyonları yoktur. Pozitif yüklü protonlar kendi eksenleri etrafında dönerler ve kendi manyetik alanlarını oluştururlar (Şekil 4) (63).



**Şekil 4.** Pozitif yüklü protonların spin hareketi

Tek sayıda nükleon tek sayıda proton veya her ikisinin de tek sayıda olduğu çekirdeklerde doğal manyetizasyon ya da bir başka deyişle manyetik dipol hareketi bulunmaktadır. Rezonans etkisinin oluşturulmasında altta yatan temel kavram budur (64).

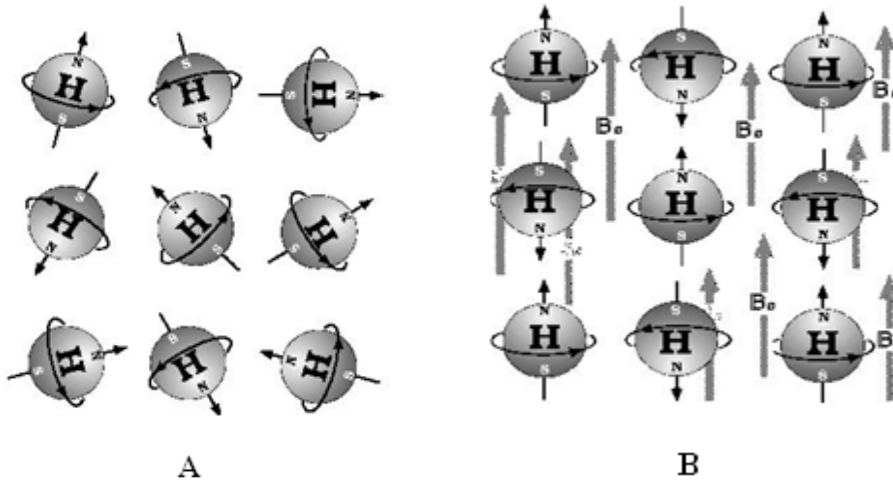
Manyetik rezonans görüntülemeye sinyal kaynağı olarak manyetik dipol hareketine sahip yani proton ve nötron sayıları çift ve eşit olmayan çekirdeklerden yararlanır. Biyolojik yapılarda bu özelliğe sahip atomlar hidrojen (tek proton,



nötron yok), karbon (6 proton–7 nötron), sodyum (11 proton–12 nötron) ve fosfor (15 proton–16 nötron) atomları bulunmaktadır (61, 62).

Hidrojen atomu çekirdeğinin tek bir protondan ibaret olması nedeniyle en güçlü manyetik dipol hareketine sahip elementtir. Su ve yağda daha yoğun olmak üzere biyolojik dokularda yaygın miktarda bulunur. Güçlü manyetik dipol momenti ve vücutta çok bulunması nedeniyle hidrojenen elde edilen sinyal fazladır ve MRG’de sinyal kaynağı olarak hidrojen çekirdeği tercih edilmektedir (64).

Normalde dokular içerisinde hidrojen çekirdeklerinin dipolleri rastlantısal olarak dizilirler ve dokunun net manyetizasyonu 0’dır. Hidrojen çekirdeklerinin dipolleri, güçlü bir manyetik alan içine yerleştirildiklerinde, manyetik alana paralel ve antiparalel şekilde dizilirler. Aralarında çok hafif bir enerji farkı vardır. Bu enerji farkı  $\Delta E = \gamma h B_0$  ile gösterilir ( $\gamma$  gyromanyetik oran,  $h$  Planck sabitidir). Manyetik moment manyetik alana paralel konumdayken antiparalel konuma göre daha düşük enerji düzeyine sahiptir (64).



Şekil 5. Hidrojen atomlarının A) Manyetik alan dışında ve B) Manyetik alan içinde gösterdikleri dizilim şeması.

Manyetik alana paralel dizilim gösteren protonların sayısı antiiparalel dizilim gösterenlere göre çok az farkla fazla olduğundan manyetik alana paralel net bir vektöriyel manyetizasyon ortaya çıkar. Bu arada manyetik alan içerisindeki protonlar spin hareketinin yanı sıra, eksternal alanın eksenine etrafında presesyon denen bir tür salınım da yapmaya başlarlar. İşte MRG fiziği bu temel üzerine kurulmuştur.

### 1.2.2. Fonksiyonel MRG

Güçlü gradiyent sistemleri ve geliştirilen son teknikler ile birlikte endojen ve ekzojen kontrast maddelerin kullanılması MRG’de fonksiyonel inceleme alanını

açmıştır. Fonksiyonel çalışmalar ile serebral kan akımı ve oksijenasyonu incelenebilmekte, serebrovasküler iskemi, nöro dejeneratif hastalıklar ve neoplazik olaylar dahil birçok patolojik durum araştırılabilmektedir (61).

4 tip fonksiyonel MRG bulunmaktadır:

1. Difüzyon MRG
2. Perfüzyon MRG
3. BOLD-fMRG
4. MR Spektroskopi

### **1.3. Difüzyon MRG**

#### **1.3.1. Tarihçe ve Tanım**

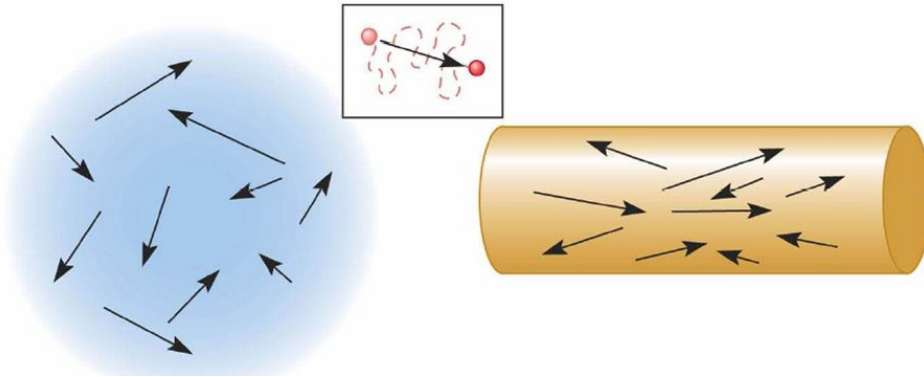
Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) görüntü kontrastı suyun mikroskopik hareketlerine dayanan ve temel olarak eko planar görüntüleme (EPI) tekniği kullanılarak çok kısa sürede elde edilebilen fonksiyonel bir MRG sekansıdır. Bu sekans kontrast madde kullanımına ihtiyaç göstermez. Konvansiyonel MRG'de; Su moleküllerinin doku içindeki difüzyon hareketinin, elde edilen manyetik rezonans sinyaline katkısı çok azdır. DAG'de ise görüntülenecek alana çok güçlü manyetik alan gradiyentleri uygulanarak biyolojik dokulardaki su moleküllerinin hareketi ölçülebilir. Bu sayede incelenen dokudan hücresel düzeyde bilgi alınabilir ve patolojilerle değişen serbest ya da kısıtlı su molekülünün sinyal özellikleri saptanarak tanı/ayırıcı tanıya önemli katkılar sağlanabilir. Ayrıca ADC ölçümleri yapılarak sayısal değerlendirmeye olanak vermesi diğer yöntemlere üstünlüğüdür. En sık kullanım alanı akut serebral infarkt tanısıdır. Bu yöntemin kendine has bazı terimleri ve artefaktları bulunmaktadır. Manyetik alan gradiyenti varlığında moleküler difüzyon nedeni ile oluşan sinyal düşüşü ilk kez 1954 yılında Carr ve Purcell tarafından MR (Manyetik Rezonans) spektroskopi tekniğinde tanımlanmıştır. Ardından 1965 yılında Stejskal ve Tanner isimli iki araştırmacı difüzyon ağırlıklı görüntülemenin temel fizik prensiplerini geliştirmiştir (62, 65-67).

Difüzyon olayının MR sinyali üzerine olan etkileri ilk kez Hahn tarafından tarif edilip spin eko sekansında denenerek yayınlanmıştır. Ancak bu tekniğin rutin olarak kullanılabilmesi 1990'lı yılların başında MR mühendislerinin güçlü manyetik alan gradiyentlerini yapabilmeleri ile mümkün olabildiği. 1990'da Moseley ve ark. kedi beyinde fokal iskemi alanları oluşturarak yaptıkları deneysel çalışmada konvansiyonel MR görüntüleri normalken, ölçülen ADC değerlerinde %50'den daha

fazla azalma olduğunu saptamaları DA-MRG tekniğinin klinik kullanımını hızlandırmıştır (68, 69).

Manyetik rezonans görüntüleme ile dokular T1 ve T2 sinyal özelliklerine dayanarak birbirinden ayırt edilmektedir. Ancak bazı durumlarda T1 ve T2 özellikleri anormal dokuları ayırmada yetersiz kalır. Örneğin araknoid kistin epidermoid kistten ayırımı, akut infarktın normal beyinden, eski infarktın yeni infarktın ayırımı gibi. Difüzyon MRG, T1 ve T2 dışındaki mekanizmalar kullanılarak dokuların mikroskobik düzeyde incelendiği bir yöntemdir. Bu yöntemde görüntü kontrastı suyun moleküler hareketine bağlıdır. Kısaca difüzyon MR'da normal ve anormal dokuları ayırmada kontrastı oluşturan T1 ve T2 relaksasyonu değil su moleküllerinin rastgele hareketleridir. Difüzyon kısıtlanmadığı sürece her yöne olur. Bir manyetik gradyent uygulandığında moleküler difüzyon spin eko (SE) sinyal amplitüdünde azalmaya yol açar. Ancak difüzyonun bu etkisi standart SE görüntülerde fark edilmeyecek kadar küçüktür. Difüzyon etkisini ölçebilmek için herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradyentler kullanılır. Difüzyon mikrometre düzeyinde olup rutin MR ile ölçülemez (69, 70).

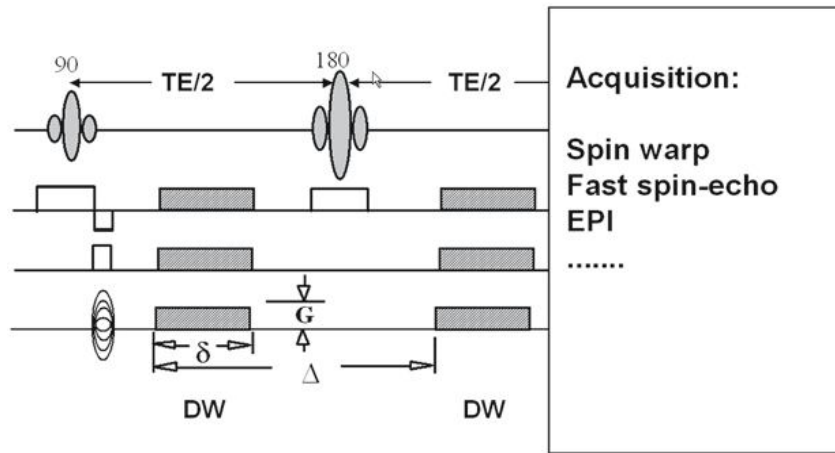
Moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak rastgele ve her yönde oluşan hareketlerine *difüzyon* denir. Temelde Brownian hareketi olarak adlandırılan difüzyon, su moleküllerinin üç boyutlu ortamda yaptıkları ısı bağımlı serbest devinimdir (71). Mikroyapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketine düzenli engel göstermeyen dokularda difüzyon her yöne doğru eşit olur. Buna izotropik difüzyon denir. Örneğin gri cevherde difüzyon izotropiktir. Mikroyapıları belli bir düzenle yerleşmiş olan dokularda difüzyon bir yönde diğer yönler göre daha fazla olabilir. Buna anizotropik difüzyon denir (Şekil 6). Örneğin myelinli beyaz cevher lifleri boyunca difüzyon hızlıdır; ancak liflere dik doğrultuda su moleküllerinin hareketi engelleneceğinden difüzyon yavaştır. Beyaz cevherde difüzyon anizotropiktir (70).



**Şekil 6.** İzotropik ve anizotropik difüzyon

### Difüzyon ölçümü

İlk defa 1965 yılında Stejskal-Tanner'in yöntemiyle difüzyon ölçülmüştür (72). Stejskal-Tanner yöntemi ile spin eko difüzyon MRG diyagramı gösterilmiştir (Şekil 7) (63).



**Şekil 7.** Spin eko difüzyon MRG diyagramı. G: gradientin gücü,  $\delta$ : gradientin süresi,  $\Delta$ : iki gradient pulsu arasındaki süre

Bu yöntemde standart SE sekansını difüzyona hassaslaştırmak amacıyla 180 derecelik radyofrekans dalgasından önce ve sonra zıt yönde iki gradyent uygulanmıştır. Oluşan sinyal şu şekilde hesaplanır (63).

$$S = S_0 \times e^{-bD}$$

**S**= ölçülen sinyal

**S<sub>0</sub>**= difüzyon gradyentler olmaksızın elde edilen sinyal.

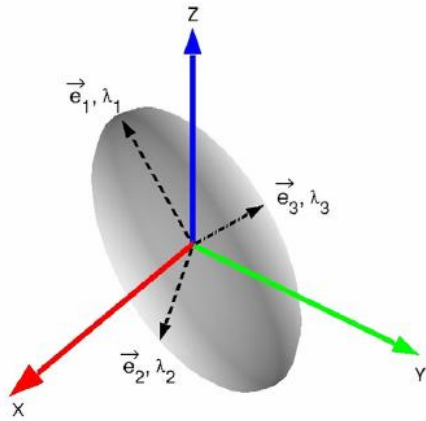
**b**= b faktör

**D**= difüzyon sabiti.

Bu denklemde elde edilen uygulama gücü, genişliği, iki gradyent başlangıcı arasındaki süre, *b değeri* ile ifade edilir (71). “b” değeri gradyentin gücü ve süresini

yansitan  $\text{sn/mm}^2$  birimine sahip bir parametredir. “ $b$ ” değeri arttıkça hareketli protonlardaki faz kayması ve dolayısıyla net sinyal kaybı artar (73). Pratik olarak DAG’da difüzyonun kısıtlandığı alan, çevre normal dokuya göre daha yavaş sinyal kaybına yol açtığı için hiperintens olarak görülecektir. Elde edilecek görüntünün difüzyon ağırlığını, uygulanan ekstra gradiyentin gücü; yani “ $b$ ” değeri ve süresi belirlediğinden görüntünün difüzyon ağırlığı arttırılmak isteniyorsa “ $b$ ” değeri arttırılmalıdır. Klinik uygulamada genel olarak düşük ( $b=0 \text{ mm}^2/\text{sn}$ ) ve maksimum ( $b=800\text{--}1200$ , genellikle  $1000 \text{ mm}^2/\text{sn}$ ) iki adet “ $b$ ” değeri kullanılması önerilmektedir. “ $b=0$ ” değerli difüzyon görüntüsü sadece T2 ağırlıklı bilgi sağlarken, “ $b=1000$ ” x, y, z eksenlerinde saf difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturmaktadır. Bir başka ifadeyle; yüksek “ $b$ ” değeri uygulanarak elde edilen kaynak görüntüler difüzyon ağırlıklı görüntüler olarak adlandırılır. Bu değer seçilerek elde edilen difüzyon görüntüleri tanısal yorumlamalar için çoğunlukla yeterli olmaktadır (74-76).

Difüzyon ağırlıklı görüntü elde edebilmek için uygulanan gradientler yüksek amplitüdü olmalı, uygulama süresi kısa olmalıdır (64). Zaten difüzyonun invivo ölçümü güçlü gradyentlerin geliştirilmesinden sonra mümkün olmuştur. Güçlü manyetik gradientleri belli yönlerde (x,y,z eksenlerinde) harekete geçirerek “su difüzyonu” baskın kontrast mekanizması haline getirilir ve bu da direkt olarak görüntülenir (77).



**Şekil 8.** Difüzyon görüntüleme elipsoidi. Fiziksel gradyan koordinat sistemi (x,y,z) ve difüzyon elipsoidi eksenleri  $e_1$ ,  $e_2$ ,  $e_3$  görülmektedir (78).

**Difüzyon katsayısı:** Moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Homojen ve sınırsız bir sıvı ortamında difüzyon rastgeledir (serbest difüzyon); ancak

dokularda su moleküllerinin difüzyonu hücre içi ve hücreler arası yapılarca sınırlanır (kısıtlanmış difüzyon). Difüzyon katsayısını etkileyen faktörler arasında; hücre içi organeller, makromoleküller, membranlar; viskozite ve ısı gibi ortamın fiziksel – kimyasal özellikleri; hücre tipleri, liflerin şekli, sıklığı, myelinizasyon derecesi sayılabilir. Difüzyon katsayısı, difüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile  $b$  değeri grafiğinin çizilmesiyle hesaplanabilir; katsayı bu eğrinin eğimidir (72, 79).

### **Görünüşteki difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient-ADC)**

Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine görünüşteki difüzyon katsayısı (ADC) deyimi kullanılır. Çünkü *invivo* ortamda ölçülen sinyal kaybı *invitro* ortamdaki farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil damar içi akım, beyin-omurilik sıvısı (BOS) akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere bağlıdır (80).

**Difüzyon vektörel görüntüleme (diffusion tensor imaging-DTI):** Difüzyon  $3 \times 3$  matris ile temsil edilen vektörel bir niceliktir (Şekil 9).

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

**Şekil 9.** Difüzyon vektörü (81).

Difüzyon vektörünün 9 elemanından 6'sı bağımsızdır. Difüzyonu doğru olarak tanımlamak yani difüzyonun büyüklüğü ve yönünü belirlemek için en az 6 yönde ölçüm yapmak gerekir. Buna difüzyon vektörel görüntüleme denir. Difüzyon matrisinin diagonal elemanları difüzyonun büyüklüğü, diagonal olmayan elemanları ise yönü ile ilgili bilgi verir. Bu yöntem zaman alıcıdır; fazla veri toplama ve işleme gerektirir. Pratikte difüzyonun rölatif büyüklüğünün belirlenmesi yeterlidir. Bunun için birbirine dik 3 ekseninde difüzyon ölçümü yapılır (82, 83).

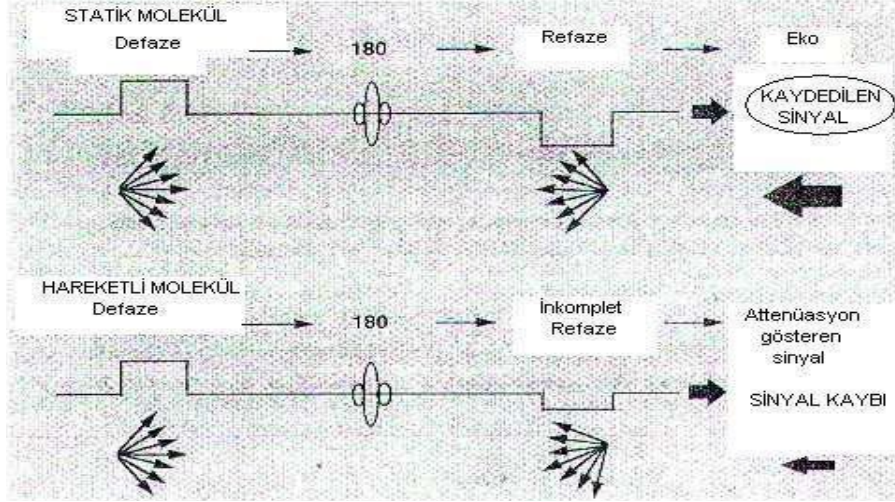
**Difüzyon ölçümünde sekans seçimi:** DAG en az 1,5 Tesla ve daha fazla magnet gücündeki “ekoplanar” görüntüleme kapasitesindeki sistemler ile yapılabilmektedir. Günümüzde en yaygın olarak hızlı Single Shot EPI sekansı kullanılmakla birlikte, Spin Eko, Turbo Spin Eko, Steady-State Free Precession gibi puls sekansları da kullanılabilir (73).

Difüzyon gradyentlerinin konvansiyonel SE sekansa uygulanmasının dezavantajı uzun inceleme zamanıdır. Bu yöntemle bir yönde difüzyon ölçümü 6-8 dakika sürer. Bu difüzyon gradyentleri konvansiyonel SE T2 yerine ekoplanar (EP) SE T2 sekansa uygulanır. Böylece inceleme zamanı ve artefaktlar belirgin şekilde azaltılır. EP görüntülemesinde hızla açılıp kapanabilen güçlü gradyentlerin yardımıyla tüm beyin kesitlerini yaklaşık 10 saniyede almak mümkündür. Birbirine dik 3 planda, 2 ayrı  $b$  değeri kullanılarak tüm beyin kesitleri 1 dakika içinde alınabilir. DA-MRG'yi klinikte mümkün kılan EPI'nin kullanılmasıdır (84).

Ekoplanar görüntülemesinde, hızlı açılıp kapanan gradyentlerin neden olduğu uzaysal karışıklık ve manyetik duyarlılık (susceptibility) artefaktı görülmektedir. Tüm hareket artefaktları ADC değerlerinde yalancı yüksekliğe neden olabilir. Hasta hareketleri, kalp ve nefes hareketleri büyük faz kaymasına neden olduğundan, hayalet (ghosting) artefaktları oluşturur. Nedeni faz kodlama basamakları arasında olan hareket nedeni ile faz kontaminasyonu olmasıdır. Bu artefaktan kurtulmanın yolu faz kodlamanın rekonstrüksiyonudur. Navigator ekolar da hareket artefaktlarını düzeltmek için kullanılabilir (76, 85).

### **1.3.2. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülerin Elde Edilmesi**

Ekoplanar (EP) SE T2 sekansa eşit büyüklükte ancak ters yönde iki ekstra gradyent eklenir. Birinci gradyent protonlarda faz dağılımına (dephase) yol açar. Ters yöndeki ikinci gradyent hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (rephase) sağlar. Böylece hareketsiz protonlar için T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlarda ise faz odaklanması kısmidir (çünkü protonların bir bölümü ortamı terk etmiş, ikinci gradyente maruz kalmamıştır); bunlarda başlangıçtaki T2 sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı bir azalma gösterir (Şekil 10). Difüzyon ölçümünde kullanılan gradyent şiddeti ( $b$  değeri) arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar. DA-MRG'da hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeniyle düşük (koyu) sinyalli, yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz protonlar ise T2 sinyalinde fazla değişiklik olmaması nedeniyle yüksek (parlak) sinyallidir (84, 86).



**Şekil 10.** Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı (64)

### 1.3.3. DAG (DWI=Diffusion weighted imaging)

Öncelikle EP SE T2 görüntüler elde edilir (TR/TE:8000/112). Bu sekans; x, y ve z yönlerinde difüzyon gradyentinin ( $b=1000 \text{ mm}^2/\text{sn}$ ) eklenmesiyle üç kez tekrarlanır. Sonuçta dört görüntü kümesi elde edilir:

1. EP SE T2 ( $b=0$ , difüzyon gradyenti yok)
2. EP SE T2 ( $b=1000$ , x yönünde)
3. EP SE T2 ( $b=1000$ , y yönünde)
4. EP SE T2 ( $b=1000$ , z yönünde)

2, 3, 4, nolu kümeler x, y ve z yönlerinde difüzyonun büyüklüğünü belirler; bunlara difüzyon ağırlıklı görüntüler denir (87).

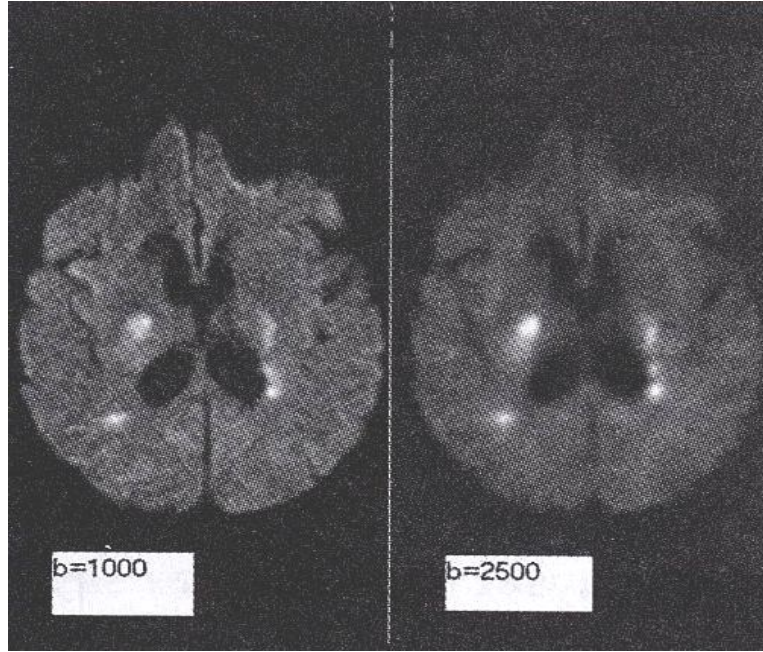
### 1.3.4. Difüzyon Ağırlıklı MRG'de çekim sonrası verilerin işlenmesi (post processing)

Dokuların dizilimine bağlı olarak difüzyon değişik yönlerde farklı olur; superior-inferior doğrultusunda yapılan incelemede, ölçüm eksenine paralel seyreden lifler boyunca difüzyon hızlıdır (düşük sinyal), ölçüm eksenine dik seyreden liflerde ise difüzyon yavaştır (yüksek sinyal). Doku dizilimine bağlı difüzyon hızındaki farklılıklar (difüzyonel anizotropi) doku striktürü ile ilgili bilgi vermesi açısından yararlıdır; ancak dikkatli yorumlanmazsa hatalı tanımlara yol açabilir. DA-MRG'de kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinyalidir.  $b$  değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar, T2'ye bağımlılık azalır (64).

Pratikte  $800-1000 \text{ mm}^2/\text{sn}$  'lik  $b$  değeri yeterli difüzyon ağırlığı sağlar. Günümüzde gelişen teknoloji ile görüntüleme süresinde önemli artış olmadan daha



yüksek  $b$  değerleri ile inceleme yapmak mümkün olmaktadır. Akut ve kronik iskemik lezyonların saptanmasında farklı  $b$  değerleri (1000, 2500, 3000  $\text{mm}^2/\text{sn}$ ) ile yapılan difüzyon MRG'nin etkinliği araştırılmıştır. Buna göre  $b=1000$  ile karşılaştırıldığında, yüksek  $b$  değerlerinde akut iskemik lezyonların fark edilebilirlikleri artmış, ancak saptanan lezyon sayısında farklılık olmamıştır. Yüksek  $b$  değerlerinde kronik lezyonların saptanabilirliği artmıştır (Şekil 11) (87). Başka bir çalışmada ise global serebral anoksinin erken tanısında  $b=3000$ 'nin doğruluğu  $b=1000$ 'den yüksek bulunmuştur (83, 87, 88).



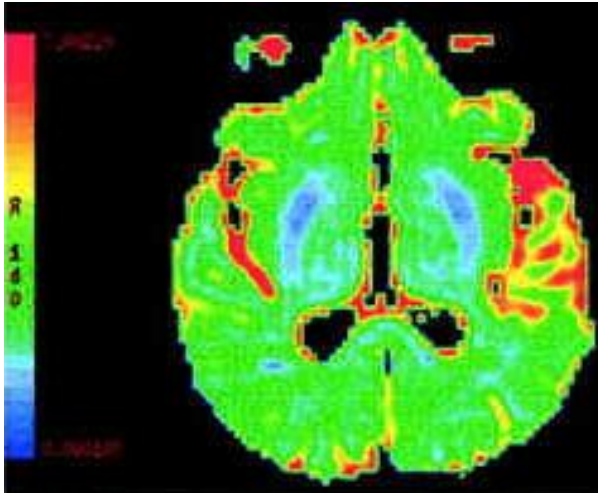
**Şekil 11.** Difüzyon görüntüleme

**Trace DAG:** Difüzyon vektörünün izdüşümü hesaplanarak elde edilen görüntüye trace DAG denir. Her vokselle (birim hacim) için difüzyon vektörünün izdüşümü;  $x$ ,  $y$ ,  $z$  yönlerinde ölçülen sinyal intensitelerinin çarpımının küp kökü alınarak hesaplanır. Böylece elde edilen trace DAG'da yöne bağlı sinyal değişikliği ortadan kalkmıştır. Bu görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T2A sinyalidir. ' $b$ ' değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar, T2A'ya bağımlılık azalır (73).

**T2 parlaması (T2 shine-through):** DA-MRG'de kısıtlanmış (yavaş) difüzyon yüksek sinyal, hızlı difüzyon ise düşük sinyal olarak izlenir. Ancak DA-MRG'de kontrastı oluşturan difüzyon sinyali yanısıra T2 sinyalidir. Yani T2 hiperintens lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG'de yüksek sinyalli

görünür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. Buna T2 parlaması (T2 shine-through) denir (86, 89).

**ADC Map (Görünüşteki Difüzyon Katsayısı Haritası):** ADC haritasının değerlendirilmesi ile T2 etkisinden kurtulunur. ADC haritası T2A etkisinden arındırılmıştır, difüzyon kısıtlanması ile T2 parlama etkisini ayırt etmektedir (87). Bu etki daha yüksek "b" değeri kullanılarak yani görüntünün difüzyon ağırlığı artırılarak azaltılabilir. Uzun TE değeri kullanıldığında ise gradiyent kullanım süresi uzayacağından T2A etkisi daha da belirginleşir. T2A etkisini azaltmak için TE süresi kısaltılmalıdır. Bu da gradiyent gücü artırılarak, gradient kullanım süresi azaltılarak sağlanabilir. Ekspansiyel imajların kullanılması da T2A etkisinden kurtulmanın bir başka yoludur. Ekspansiyel imajlar difüzyon ağırlıklı imajların "b=0" olan T2A imajlara bölünmesi ile elde edilir (76, 85).



**Şekil 12.** ADC haritası (81)

Görünüşteki difüzyon katsayısı haritası, ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir; yani kısıtlanmış difüzyon = düşük ADC değeri = düşük sinyal; hızlı difüzyon = yüksek ADC değeri = yüksek sinyal olarak izlenir. ADC haritası sinyal değerlerinin DAG'dekinin tam tersi olduğuna dikkat edilmelidir; yani kısıtlanmış difüzyon DAG'da yüksek, ADC haritasında düşük sinyalli; hızlı difüzyon DAG'de düşük, ADC haritasında yüksek sinyalli izlenir (90).

Klinik uygulamada DA-MRG'in EP T2 ve ADC haritası ile birlikte yorumlanması yararlıdır. DA-MRG'da yüksek sinyalli bir lezyon, ADC haritasında düşük sinyalli ise bunun kısıtlanmış difüzyon (ör. akut infarkt) olduğu anlaşılır. DA-MRG'da yüksek sinyalli lezyon, ADC haritasında yüksek sinyalli ise hızlanmış

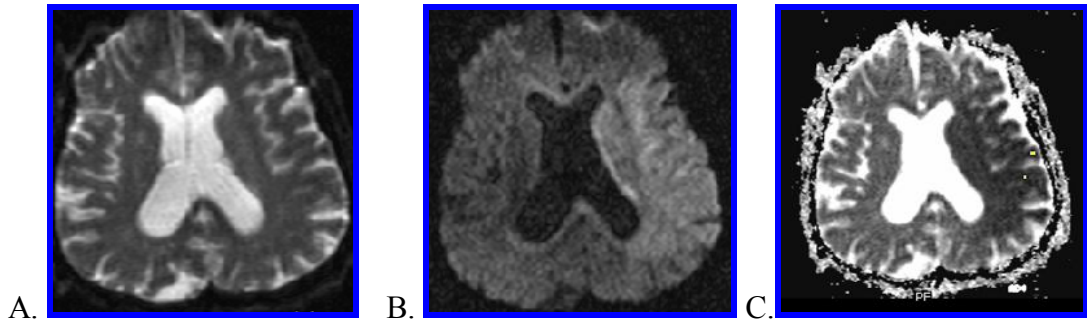
difüzyon (ör. kronik infarkt) düşünülür (bu durumda DA-MRG hiperintensitesinin nedeni T2 yüksek sinyalidir -T2 parlaması-). Gri ve beyaz cevherin ADC değerleri birbirine yakındır; bu nedenle ADC haritasında gri-beyaz cevher arasında kontrast farkı yoktur. DA-MRG’de gri-beyaz cevher arasında izlenen kontrast farkı T2’nin katkısına bağlıdır. Akut inme gibi lezyonlarda hem T2 hem de difüzyon etkileri DAG üzerinde sinyal artışına neden olur. ADC haritası ise DA-MRG’deki yüksek sinyalin T2 hiperintensitesine (T2 parlaması) bağlı olup olmadığının gösterilmesinde kullanılır. Kronik inme gibi hızlanmış difüzyona neden olan hastalıkların saptanmasında ise ADC haritası daha yararlıdır, çünkü DA-MRG’de hızlanmış difüzyona bağlı hipointensite T2 hiperintensitesi tarafından maskelenebilir (81).

### 1.3.5. Klinik Uygulamalar

Moleküler difüzyondaki ilk çalışmaların temel alanı nöroradyoloji üzerine yapıldı. DAG’ın klinikte en önemli ve en yaygın kullanım alanı 0–6 saatteki serebral iskeminin hiperakut dönemde tanısıdır (73).

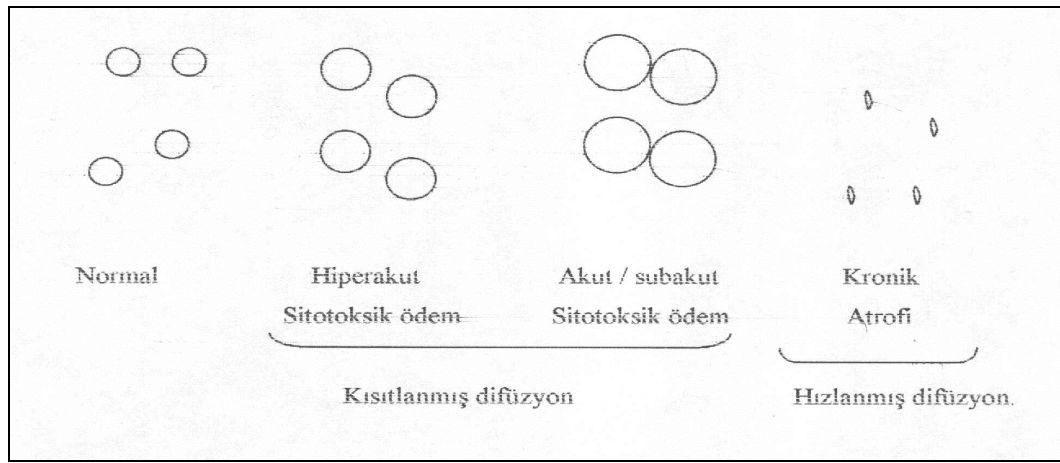
Son yıllardaki çalışmalar DAG’ın SSS dışı kullanım alanlarının da giderek arttığını göstermektedir. Örneğin, servikal lenfadenopatilerde benign/malign ayrımı, temporal kemikte primer kolesteatoma tanısı, prostat karsinomu tanısı, femur başı avasküler nekrozlarının saptanması, kemik iliği ve karaciğer patolojilerinin tanısında DA-MRG’nin rolü olduğu bildirilmiştir (91, 92).

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme iskemiye erken dönemde tanıyabilmektedir. Deneysel çalışmalarda iskemik hasarı izleyen dakikalar içerisinde, konvansiyonel MRG dahil tüm görüntüleme yöntemleri normal iken, ADC değerlerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (Şekil 13) (93).



**Şekil 13.** Hiperakut infarktta DA-MRG. A) EP SE T2 görüntü normaldir. B) DA-MRG’de sol orta serebral arter sulama alanında yüksek sinyal. C) ADC haritasında aynı alanda düşük sinyal hiperakut infarktı temsil etmektedir (81).

Difüzyondaki bu azalmanın intra ve ekstraselüler mesafe arasındaki sıvı dengesi değişikliğine bağlı olduğu düşünülmektedir. İskemi sonrası hücre içerisine masif iyon ve su girişi olur (sitotoksik ödem) (94). İntraselüler kompartman hacmi artarken ekstraselüler kompartman hacmi azalır. Ekstraselüler kompartmandaki bu değişiklik nedeniyle su moleküllerinin hareketi zorlaşır (kısıtlanmış difüzyon). İskemiye bağlı olarak intraselüler kompartmandaki yapıların fragmentasyonu, artmış tortüyozite ve viskozite de difüzyonun kısıtlanmasına katkıda bulunur. İnfarktın kronik döneminde ise hücre ölümü ve büzüşmesi sonucu ekstraselüler mesafe genişler; dolayısıyla difüzyon hızlanır (hızlanmış difüzyon) (Şekil 14)



**Şekil 14.** İnfarkt evrelerinde intraselüler ve ekstraselüler mesafenin ilişkisi (81)

İskemik hasardan hemen sonra ADC azalmaya başlar. Bir olguda iktusu izleyen 30. dakikada kısıtlanmış difüzyon (azalmış ADC) gösterilmiştir. ADC'deki azalma ilk 3-5 günde daha belirgindir. Sonra ADC giderek artar; yaklaşık 10. günde (genellikle 7-11. günlerde) normal değere ulaşır (psödonormalizasyon). Daha geç dönemde ADC normalden yüksektir. Bir infarktta düşük ADC saptanması, infarkt yaşının 10 günden az olduğunu gösterir (%88 duyarlılık, %90 özgüllük). ADC'de tanımlanan değişiklikler tedavi edilmemiş infarktlar için geçerlidir. Trombolitik tedavi alan kişilerde psödonormalizasyon çok daha erken dönemde ortaya çıkabilir (95).

Difüzyon ağırlıklı MRG, perfüzyon MRG ile birlikte kullanıldığında infarkt evlüsyonu hakkında daha fazla bilgi verir. Difüzyon kısıtlılığı genellikle geri dönüşümsüz beyin hasarını temsil eder. Arteriyel oklüzyon sonrası azalmış difüzyon ve perfüzyon gösteren alan infarktın çekirdeğini oluşturur; burada hücre ölümü gerçekleşmiştir. Büyük damar infarktlarında perfüzyon defekti sıklıkla difüzyon

defektinden daha geniştir. Periferde perfüzyonu bozuk, difüzyonu normal olan alan iskemik penumbreyi, yani henüz infarkt gelişmemiş ancak risk altındaki dokuyu temsil eder. Erken dönemde reperfüzyon olmazsa penumburada genellikle infarkt gelişir; difüzyon defekti büyür. Maksimum infarkt volümü 2-3 günde ortaya çıkar. Küçük damar infarktlarında ise başlangıçtaki difüzyon ve perfüzyon defektleri genellikle eşittir; bu olgularda infarkt volümünde artış minimaldir. Difüzyon defekti perfüzyon defektinden büyükse ya da lezyon DA-MRG'de görülüyor, perfüzyon MRG'de görülüyorsa genellikle erken reperfüzyon düşünülür. Bu olgularda infarkt volümünde belirgin artış olmaz (70).

Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleriyle akut inme semptomlarının başlamasından sonraki ilk 6 saat içinde %94–100 duyarlılık, %100 özgüllük oranları ile akut infarkt alanının saptanabildiği bildirilmiştir. İskemi başlangıcından 2 saat sonra duyarlılığın %100'e yakın olduğunu bildiren yayınlar da vardır. DAG acil şartlarda serebral iskeminin diğer ani nörolojik fonksiyon kaybına yol açan nedenlerden ayırımını sağlamaktadır (73).

Difüzyon ağırlıklı MRG'de hatalı negatif sonuçlar nadir değildir. Oppenheim ve ark.'nın (96) 139 hastalık serilerinde yaklaşık % 6 hatalı negatif difüzyon MRG incelemesi bildirmişlerdir. Bu olguların tamamında takip DA-MRG'de nörolojik defisit ile uyumlu infarkt gelişmiştir. Hatalı negatif sonuçlar vertebrobaziler dolaşım infarktlarında ve ilk 24 saatte daha fazladır. Nörolojik defisiti devam eden başlangıç DA-MRG negatif olgularda DA-MRG'nin tekrarlanması yararlıdır. DA-MRG'de yüksel sinyal hatalı olarak infarkt olarak yorumlanabilir (hatalı pozitif). Kısıtlanmış difüzyon olmadığı halde 'T2 parlamasına' sekonder hatalı sinyal artışları ADC haritasının incelenmesi ile çözümlenebilir. Serebral abse ya da tümör olgularında da kısıtlanmış difüzyon nedeni ile hatalı pozitif sonuçlar elde edilebilir (95).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme pediatrik popülasyonda başlıca neonatal infarkt ve hipoksik– iskemik ensefalopatinin erken tanısı, beyaz cevher maturasyonunun değerlendirilmesinde kullanılır. Bu yöntem metabolik hastalıkların incelenmesinde de rol oynayabilir (72).

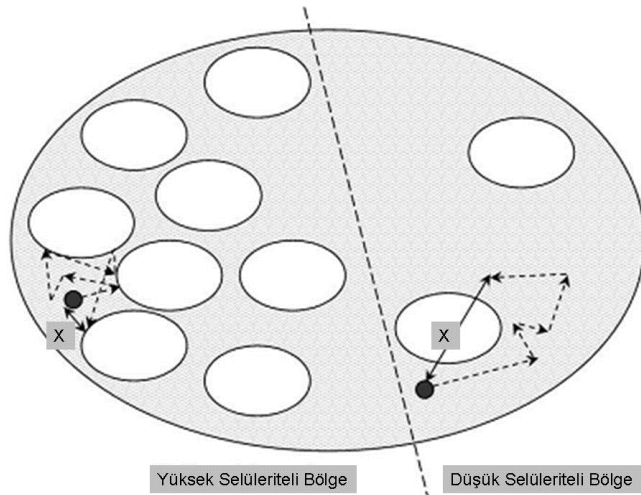
Klinik bulguları infarktı taklit eden olguların değerlendirilmesinde DA-MRG büyük yarar sağlar. Sitotoksik ödemde yaklaşık ilk 10 gün boyunca kısıtlı difüzyon paterni izlenir (DAG yüksek, ADC düşük sinyal). Vazojenik ödemde ise hızlanmış

difüzyon paterni mevcuttur (ADC yüksek sinyal, DAG izo-hiper-hipointens). İnfarkt (sitotoksik ödem) olgularının vazojenik ödem sendromlarından ayırımı tedavi yaklaşımı açısından önem taşır (97).

Epidermoid kist, araknoid kistten DAG ile ayrılabilir. Araknoid kist, difüzyon dahil tüm sekanslarda BOS ile izointenstir. Epidermoid kist DAG'da hiperintenstir (98).

Bakteriyel menenjitin komplikasyonu olan subdural efüzyon ya da ampiyem konvansiyonel MRG inceleme ile ayırt edilmesi çok zor iki koleksiyondur. Difüzyon kısıtlanmasına sekonder olarak ampiyem DAG'da hiperintens, steril efüzyon ise BOS'a benzer hipointens izlenmektedir. Ampiyemin tedavisi acil drenaj, efüzyonun ki ise konservatiftir. DAG, menenjitte oluşan ekstra-aksiyal koleksiyonlara iki farklı müdahale olan konservatif tedavi ya da drenaj cerrahisi yapılmasına karar vermede önemli rol oynamaktadır (99).

Yeni teknik gelişmeler sayesinde, son zamanlarda yapılan çalışmalarda DAG'ın beyin tümörlerinin sellüleritesini göstermede ve gliomları evrelemede yararlı bilgiler sağladığı bildirilmiştir. Histopatolojik çalışmalar ile malign tümörlerin benign tümörler ile karşılaştırıldığında daha yüksek sellüleriteye sahip oldukları bilinmektedir. Bu sellülerite farklılığı DAG'a yansımaktadır (100) (Şekil 15).



**Şekil 15.** Yüksek ve düşük sellüleriteli bölgelerde su moleküllerinin hareketleri ve birim zamanda kat ettikleri mesafeler (x) izlenmektedir (100)

Tümör sellüleritesi ve nükleus/stoplazma oranı arttıkça difüzyon kısıtlılığı artar. Bulakbaşı ve ark.'nın (101) yaptığı çalışmada ADC ölçümleri malign intrakraniyal tümörlerin gradelenmesinde yararlı bulunmuş, ancak aynı gradedeki

malign tümör tiplerinin belirlenmesinde etkili olmamıştır. Yüksek grade malign tümörler, düşük grade malign tümörlere ve benign tümörlere göre daha düşük ADC değerine sahiptir. Tümör ve çevre ödemi, normal beyin dokusundan daha yüksek ADC değeri gösterir. Santral nekroz içerisinde, tümör ve çevre ödeminden daha yüksek ADC ölçülür (95).

Radyoterapi gören yüksek grade glial tümörlü hastalarda, tümör progresyonu/rekürrensi ile radyasyon nekrozunu ayırmada DA-MRG'nin yararlı olabileceği bildirilmiştir. Bu olguların izleminde kontrast tutan alanların ADC değerleri ölçülmüş ve bu değer normal beyaz cevherin ADC değerine oranlanmıştır (ADC oranı). Rekürren tümörde ADC oranı ve ortalama ADC değeri radyasyon nekrozuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (102).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme özellikle konvansiyonel MRG sekansları ile ayırt edilmesi mümkün olmayan nekrotik tümör-beyin absesinin ayırıcı tanısında da çok yararlıdır (99). Abse, DAG'da belirgin yüksek sinyal gösterir. Kistik ya da nekrotik tümörlerin içerisinde hücre ve debris yoğunluğu daha az olup beyin parankimine göre düşük sinyallidir (103).

Multipl skleroz plaklarının çoğunda difüzyon hızlanmıştır. Difüzyondaki hızlanma akut plaklarda ödem ve demyelinizasyon, kronik plaklarda ise aksonal kayıp ve gliozis sonucu ekstraselüler mesafenin genişlemesine bağlı olabilir. Nadiren akut plaklar kısıtlanmış difüzyon gösterebilirler; bu durum inflamatuvar hücreli infiltrasyonun artmasına ve ekstraselüler mesafenin daralmasına bağlanabilir. Multipl skleroz olgularında konvansiyonel MRG' de normal görülen beyaz cevherde hafif ADC artışı olduğu bildirilmiştir. ADEM'de demyelinizasyon ve artmış ekstraselüler mesafeye bağlı olarak ADC değerleri artar (104).

Vertebral kompresyon kırıklarında DA-MRG ile benign-malign ayırımı yapılabilir. DA-MRG'de benign kompresyon kırıkları normal vertebraya göre hipointens ya da izointens iken malign kompresyon kırıkları hiperintensdir. Özel sekanslar geliştirerek yapılan DA-MRG incelemesi spinal kord hastalıklarının tanısında yarar sağlayabilir (59).

Yakın tarihli çalışmalar göstermektedir ki: DA-MRG beyin dışında abdomeni de içine alan farklı organ patolojilerinin malign-benign ayırımında kontrast madde

kullanımına ihtiyaç duymadan tanımlanmasına olanak sağlayan önemli bir tekniktir (105).

Difüzyon ağırlıklı MRG’de bazı etkenler artefakta yol açmakta ve diagnostik kaliteyi bozmaktadır. Bunlardan en önemlisi hareket artefaktlarıdır. DA-MRG mikroskobik düzeyde sıvı hareketini ölçtüğünden hasta hareketlerine çok duyarlıdır. Küçük de olsa hasta hareketi görüntü kalitesini bozar; ADC ölçümlerinin güvenilirliğini ortadan kaldırır (80).

Paranasal sinüsler ve temporal kemik çevresinde manyetik duyarlılık artefaktları görülür. Aksiyal kesitler sinüsleri içine almayacak şekilde (koronal oblik yönde açılarak) planlanırsa ve sinüsler üzerine saturasyon bandı yerleştirilirse bu artefaktlar azaltılabilir (106).

Bu çalışmada difüzyon MRG’nin moleküler seviyedeki su hareketlerini görüntüleyebilme özelliğı gözönünde bulundurarak fizyopatolojisinde biyokimyasal ve moleküler değışikliklerin olduğı şizofreninin tanısında difüzyon MRG’nin rolü araştırıldı.



## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Çalışma Grubu

Eylül 2011 ile Şubat 2012 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvurusu sonucu yapılan muayenesinde şizofreni tanısı alan 30 olgu ile şizofreni olmayan 30 gönüllü sağlıklı kişi radyoloji bölümünde çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalar için; yaş aralığı 20-55 arasında değişmektedir, medeni durum dağılımı bekar olanların sayısının 24 (% 80) ile çoğunlukta olduğu saptanmıştır.

#### İçerme kriterleri

1. 18-55 yaş aralığında olmak
2. Hasta grubu için; DSM-IV şizofreni tanısı almış olmak
3. Ciddi bir sistemik hastalığın bulunmamış olması (Diabetes mellitus, Kronik böbrek yetmezliği, Hipertansiyon)

#### Dışlama kriterleri

1. Nörolojik bir hastalık veya sekelin bulunması
2. MRG incelemeleri için herhangi bir kontrendikasyonun bulunması
3. Görüşmeyi engelliyebilecek şekilde eğitimsizliğin varlığı

Görüntüleme öncesinde açlık ya da su içmeme gibi herhangi bir hazırlık yapılmadı. Ayrıca olgulara intravenöz kontrast madde verilmedi. Şizofrenili olgular ve sağlıklı gönüllüler çalışmaya alınmadan önce yapılacak işlem hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Ayrıca çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Sonuç olarak 30 şizofrenili ve 30 normal olguya beyin DA-MRG tetkiki yapıldı. Olgulara 100, 600 ve 1000 gradient  $b$  değerinde beyin difüzyon ağırlıklı çekimler yapıldı. Frontal lob ve parahipokampal girusa standardize edilmiş ROI (Region of Interest)'ler yerleştirilerek her üç  $b$  değeri için ADC haritalarından ölçümler yapıldı.

### 2.2. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme

Çalışmaya katılan olguların ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerin beyin DA-MR görüntüleri Fırat Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı MR biriminde elde edildi.

Çalışma, 1.5T GE Signa High Speed scanner Excite MR sistemi (General Electric, Milwaukee, WI, USA) kullanılarak yapıldı. Tüm olgular supin pozisyonda; beyin koilinin merkezine gelecek biçimde tetkike hazırlandı. İnceleme esnasında uymaları gereken hususlar hakkında hastalara ve gönüllülere bilgi verildi. İnceleme esnasında MR uyumlu kulaklık sistemi aracılığıyla hastalarla iletişim kuruldu. Çekim yapılırken hastalara herhangi bir sedasyon uygulanmadı.

3-plane-localizer (pilot) görüntülerin alınmasının ardından, aksiyel planda FLAIR, T1 ve koronal T2 SE ağırlıklı imajlar elde edildi. Yüksek  $b$  değerlerinde ADC değerleri daha anlamlı olduğundan  $b100$ ,  $b600$ ,  $b1000$  değerleri çalışıldı. Görüntülerde kullanılan parametreler şunlardır:

**Difüzyon ağırlıklı görüntüleme:** Matriks: 128x128, *Number* of Excitations (NEX): 1, Field *of view* FOV: 36x36 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, kesitler arası boşluk: 0, difüzyon yönü: Tüm yönler, Repetition Time (TR): 8000 msn, Echo Time (TE): Minimum, ROI ortalama 30-45 mm<sup>2</sup> idi.

**FLAIR** (fluid-attenuated inversion recovery); Matriks: 128x128, NEX: 1,0, FOV: 22x22 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, TR: 8000 msn, TE: 95

**T1A;** Matriks: 128x128, NEX: 1,0, FOV: 22x22 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, TR: 532 msn, TE: 15

**T2A;** Matriks: 128x128, NEX: 1,0, FOV: 22x22 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, TR: 4100 msn, TE: 102

FLAIR, T1A ve T2A imajlarla beyin parankiminde patoloji olup-olmadığı değerlendirildi. Daha sonra DA-MRG'nin optimal olup olmadığı değerlendirildi.

### 2.3. Görüntülerin Analizi

Elde edilen difüzyon ağırlıklı görüntüler MR sisteminin çalışma istasyonunda (Advantage Windows, 4,2 software version, GE Medical Systems) işlendikten sonra beyin parankiminin renkli ADC haritaları çıkarıldı. ROI'ler ADC haritalarına yerleştirildi. ROI'ler. frontal lob ve parahipokampal girusa yerleştirildi ve her bölge numaralandırılarak tek noktadan ölçüm yapıp ADC değerleri saptandı. ADC değerleri mm<sup>2</sup>/sn biriminde  $b100$ ,  $b600$  ve  $b1000$  değerleri olmak üzere, her  $b$  değeri için tekrarlanarak otomatik olarak hesaplandı. ROI'ların dairesel inceleme alanı 30-45 mm<sup>2</sup> olacak şekilde standardize edilip bunların ortalama ADC değerleri ve

standart sapma değerleri saptandı. Kesitleri değerlendirirken BOS etkisinden kaçınmayı amaçladık. İstatistiksel analiz için ortalamaları alındı.

#### **2.4. İstatistiksel Analizi**

İstatistiksel değerlendirme için sosyal bilimler istatistiksel paket programı (Statistical Package for the Social Sciences=SPSS 15,0 for Windows) kullanıldı. Her hasta ve sağlıklı kişiler için frontal lob ve parahipokampal girusda hesaplanan *b*100, *b*600 ve *b*1000 değerleri her bir grup için ayrı ayrı SPSS programına girildi. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak sunuldu. Tüm analizlerde  $p < 0.05$  sonucu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hasta ve sağlıklı kişilerde frontal lob ve parahipokampal girus ADC değerlerinin değerlendirilmesinde; Student's t (Bağımsız İki rnek) testi kullanıldı.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya 30'u şizofrenili hasta ve 30'u kontrol grubu olmak üzere toplam 60 olgu alındı. Çalışmaya alınan 60 olgunun cinsiyete göre oranları Tablo 1'de belirtilmiştir.

**Tablo 1.** Çalışma Gruplarının Cinsiyete Göre Oranları

Grup	Cinsiyet	Sayı	Oran (%)
Şizofreni	Erkek	23	76.0
	Kadın	7	24.0
	Total	30	100.0
Normal	Erkek	16	53.0
	Kadın	14	47.0
	Total	30	100.0

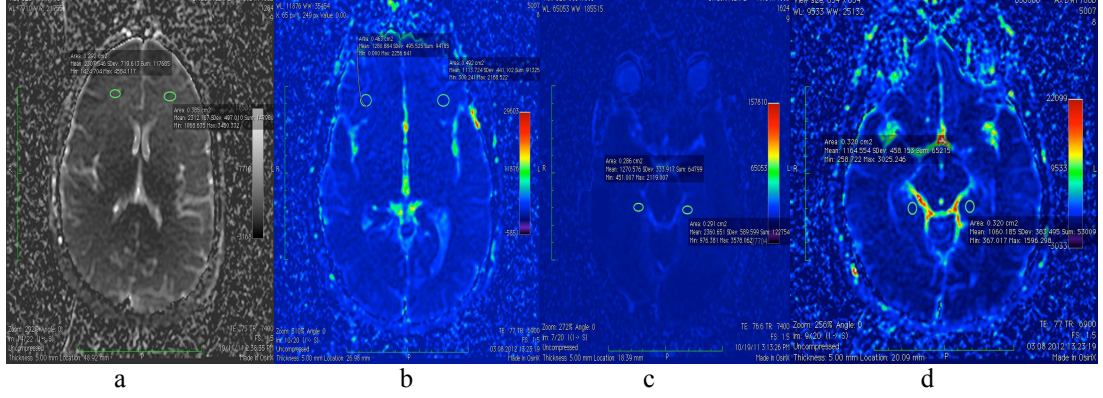
Şizofreni olgularının yaş ortalaması  $34,16 \pm 8,75$  yıl (20-55 yıl), kontrol grubunun yaş ortalaması  $31,60 \pm 5,28$  yıl (21-42 yıl) idi. Çalışmaya dahil edilen grupların yaşları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubu b100 için ADC değerleri; Sağ frontal lobda  $1,57 \pm 6,03 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn, sol frontal lobda  $1,41 \pm 4,68 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn, sağ parahipokampal girusta  $1,40 \pm 5,11 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn ve sol parahipokampal girusta  $1,38 \pm 5,06 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn olarak bulunmuştur. Şizofreni grubu b100 için ADC değerleri; Sağ frontal lobda  $1,44 \pm 4,62 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn, sol frontal lobda  $1,49 \pm 5,65 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn, sağ parahipokampal girusta  $1,51 \pm 6,36 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn ve sol parahipokampal girusta  $1,54 \pm 7,80 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile şizofreni grubunun frontal lob ve parahipokampal giruslarında b100 gradientinde elde edilen ADC değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 2). Sağlıklı ve Şizofrenili bir olguda frontal lob ve parahipokampal girus b100 DAG ile ölçülen ADC değerleri ( $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn) şekil 16'da gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Kontrol ve Şizofreni Grubunda frontal lob(FL) ve parahipokampal girus (PHG) b100 DAG ile ölçülen ADC değerleri ( $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn)

	RFLB100	LFLB100	RPHGB100	LPHGB100
KONTROL	1,57±6,03	1,41±4,68	1,40±5,11	1,38±5,06
ŞİZOFRENİ	1,44±4,62	1,49±5,65	1,51±6,36	1,54±7,80
P	0,360	0,558	0,470	0,355

Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi.  $P < 0,05$  olan farklılıklar anlamlı kabul edildi.



- a) Sağlıklı bir olguda ölçülen frontal lobdaki ADC değeri sağda 2,30, solda 2,31  
b) Şizofrenili bir olguda ölçülen frontal lobdaki ADC değeri sağda 1,28' solda 1,11  
c) Sağlıklı bir olguda ölçülen parahipokampal girustaki ADC değeri sağda 1,27, solda 2,36  
d) Şizofrenili bir olguda ölçülen parahipokampal girustaki ADC değeri sağda 1,16, solda 1,06

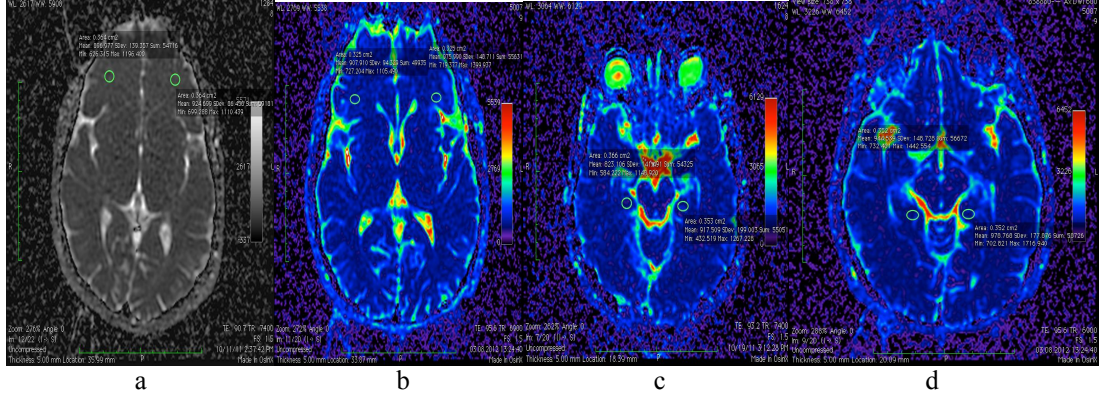
**Şekil 16.** Sağlıklı ve Şizofrenili bir olguda frontal lob ve parahipokampal girus b100 DAG ile ölçülen ADC değerleri ( $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn)

*Kontrol grubu b600 için ADC değerleri;* Sağ frontal lobda  $9.0 \pm 0,51 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn, sol frontal lobda  $8,8 \pm 0,52 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn, sağ parahipokampal girusta  $9,12 \pm 0,44 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn ve sol parahipokampal girusta  $9,18 \pm 0,59 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn olarak bulunmuştur. *Şizofreni grubu b600 için ADC değerleri;* Sağ frontal lobda  $9.01 \pm 0,49 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn, sol frontal lobda  $8,91 \pm 0,68 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn, sağ parahipokampal girusta  $8,98 \pm 0,58 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn ve sol parahipokampal girusta  $9,05 \pm 0,45 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile şizofreni grubunun frontal lob ve parahipokampal giruslarında b600 gradientinde elde edilen ADC değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 3). Sağlıklı ve Şizofrenili bir olguda frontal lob ve parahipokampal girus b600 DAG ile ölçülen ADC değerleri ( $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn) şekil 17’de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Kontrol ve Şizofreni Grubunda frontal lob(FL) ve parahipokampal girus (PHG ) b600 DAG ile ölçülen ADC değerleri ( $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn)

	RFLB600	LFLB600	RPHGB600	LPHGB600
KONTROL	9,0±0,51	8,8±0,52	9,12±0,44	9,18±0,59
ŞİZOFRENİ	9,01±0,49	8,91±0,68	8,98±0,58	9,05±0,45
P	0,947	0,493	0,326	0,376

Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi.  $P < 0,05$  olan farklılıklar anlamlı kabul edildi.



- a) Sağlıklı bir olguda ölçülen frontal lobdaki ADC değeri sağda 8,96, solda 9,24  
b) Şizofrenili bir olguda ölçülen frontal lobdaki ADC değeri sağda 9,07, solda 9,75  
c) Sağlıklı bir olguda ölçülen parahipokampal girustaki ADC değeri sağda 8,23, solda 9,17  
d) Şizofrenili bir olguda ölçülen parahipokampal girustaki ADC değeri sağda 9,44, solda 9,78

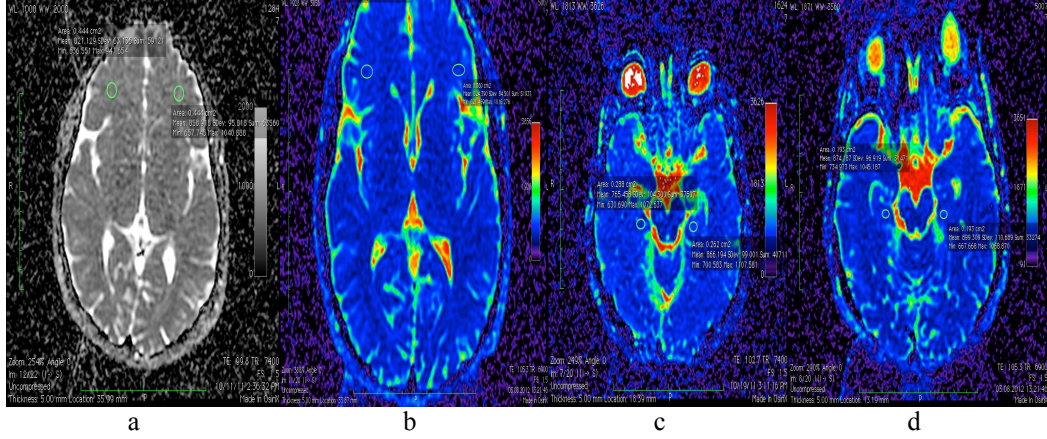
**Şekil 17.** Sağlıklı ve Şizofrenili bir olguda frontal lob ve parahipokampal girus b600 DAG ile ölçülen ADC değerleri ( $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn)

*Kontrol grubu* b1000 için ADC değerleri; Sağ frontal lobda  $8.02 \pm 0,49 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn, sol frontal lobda  $7,85 \pm 0,47 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn, sağ parahipokampal girusta  $8,17 \pm 0,56 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn ve sol parahipokampal girusta  $8,25 \pm 0,49 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn olarak bulunmuştur. *Şizofreni grubu* b1000 için ADC değerleri; Sağ frontal lobda  $7.90 \pm 0,55 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn, sol frontal lobda  $7,92 \pm 0,57 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn, sağ parahipokampal girusta  $8,22 \pm 0,53 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn ve sol parahipokampal girusta  $8,31 \pm 0,57 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile şizofreni grubunun frontal lob ve parahipokampal giruslarında b1000 gradientinde elde edilen ADC değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4). Sağlıklı ve Şizofrenili bir olguda frontal lob ve parahipokampal girus b1000 DAG ile ölçülen ADC değerleri ( $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn) şekil 18’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Kontrol ve Şizofreni Grubunda frontal lob(FL) ve parahipokampal girus (PHG ) b1000 DAG ile ölçülen ADC değerleri ( $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn)

	<b>RFLB1000</b>	<b>LFLB1000</b>	<b>RPHGB1000</b>	<b>LPHGB1000</b>
<b>KONTROL</b>	8,02±0,49	7,85±0,47	8,17±0,56	8,25±0,49
<b>ŞİZOFRENİ</b>	7,90±0,55	7,92±0,57	8,22±0,53	8,31±0,57
<b>P</b>	0,374	0,605	0,738	0,641

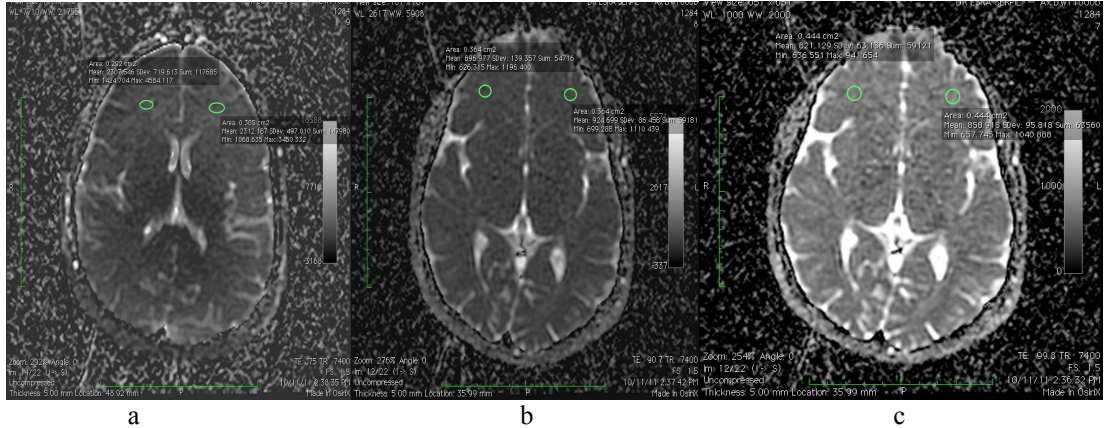
Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi.  $P < 0,05$  olan farklılıklar anlamlı kabul edildi.



- a) Sağlıklı bir olguda ölçülen frontal lobdaki ADC değeri sağda 8,21, solda 8,58  
b) Şizofrenili bir olguda ölçülen frontal lobdaki ADC değeri sağda 8,34, solda 8,24  
c) Sağlıklı bir olguda ölçülen parahipokampal girustaki ADC değeri sağda 7,65, solda 8,66  
d) Şizofrenili bir olguda ölçülen parahipokampal girustaki ADC değeri sağda 8,74, solda 8,99

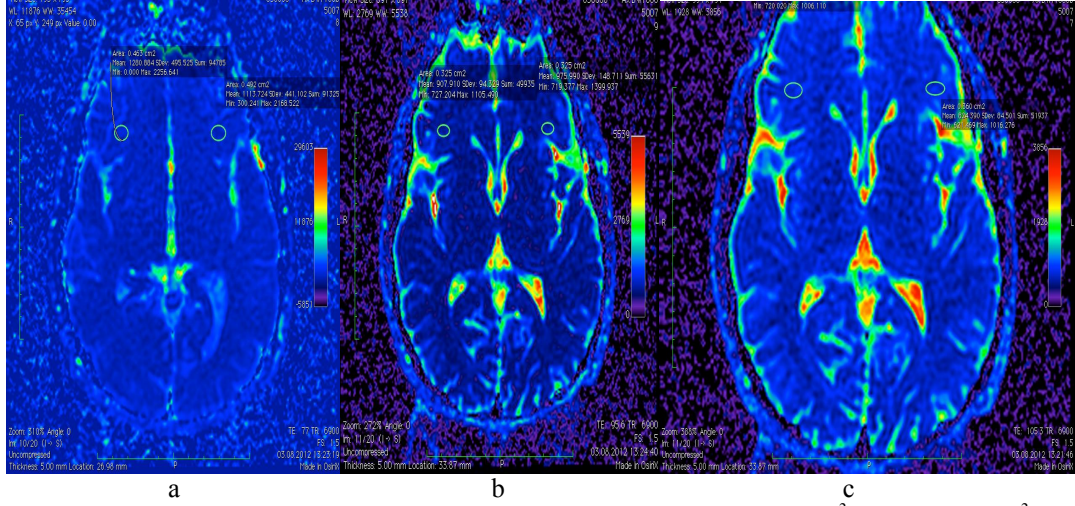
**Şekil 18.** Sağlıklı ve Şizofrenili bir olguda frontal lob ve parahipokampal girus b1000 DAG ile ölçülen ADC değerleri ( $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn)

Kontrol grubu ve şizofreni grubunun frontal lob ve parahipokampal giruslarının difüzyon ağırlıklı görüntülerinde, 'b' değerindeki artışa zıt olarak ADC değerlerinde düşüş olduğu saptanmıştır ( Şekil: 19, 20).



- a) b100 DAG'da ölçülen bilateral frontal lobdaki ADC değeri sağda  $2,30 \times 10^{-3}$ , solda  $2,31 \times 10^{-3}$   
b) b600 DAG'da ölçülen bilateral frontal lobdaki ADC değeri sağda  $8,96 \times 10^{-3}$ , solda  $9,24 \times 10^{-3}$   
c) b1000 DAG'da ölçülen bilateral frontal lobdaki ADC değeri sağda  $8,21 \times 10^{-3}$ , solda  $8,58 \times 10^{-3}$

**Şekil 19.** Sağlıklı bir olguda; b değeri arttıkça ADC katsayısı düşmektedir.



a) b100 DAG'da ölçülen bilateral frontal lobdaki ADC değeri sağda  $1,28 \times 10^{-3}$ , solda  $1,11 \times 10^{-3}$   
 b) b600 DAG'da ölçülen bilateral frontal lobdaki ADC değeri sağda  $9,07 \times 10^{-3}$ , solda  $9,75 \times 10^{-3}$   
 c) b1000 DAG'da ölçülen bilateral frontal lobdaki ADC değeri sağda  $8,34 \times 10^{-3}$ , solda  $8,24 \times 10^{-3}$   
**Şekil 20.** Şizofrenili bir olguda; *b* değeri arttıkça ADC katsayısı düşmektedir.



#### 4. TARTIŞMA

Çalışmanın amacı, şizofreni olan olgularda, hastalığın fizyopatolojisinde yer aldığı düşünülen anatomik bölgelerden olan frontal lob ve parahipokampal girusun, difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme bulgularının araştırılması idi.

Bu yüzyılın başlarından itibaren kuramcılar, şizofrenik süreçte frontal ve temporal lobların özel bir önemi olduğunu vurgulamıştır (1). Daha sonraki dönemlerde yapılan çeşitli araştırmalarda da, bu bulguları destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (107). Yapısal ve işlevsel görüntüleme yöntemlerinin, ayrıca klinik bilişsel-davranışsal yöntemlerin yaygın olarak kullanılması sonucu elde edilen veriler, şizofrenide negatif semptomların frontal lob işlev bozukluğundan, pozitif semptomların ise temporo-parietal lob, limbik sistem, orta beyin ve beyin sapı bölgelerindeki işlev bozukluğundan kaynaklandığını vurgulamaktadır (107-109).

Beyin görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler şizofreninin daha iyi anlaşılmasına önemli katkılarda bulunmuştur. Şizofren hastalarda beyin görüntüleme yöntemi olarak beyin tomografisi (BT), MR, PET, SPECT ve MRS kullanılmıştır.

Bilgisayarlı tomografi çalışmalarında en çok araştırılan konu ventrikül genişliğidir (110).

Pfefferbaum ve ark. (111) 45 hastayı inceledikleri bir çalışmada ventrikül ve sulkuslardaki genişlemenin negatif belirtiler ya da nöropsikolojik testlerde bozulmayla ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada hastalık süresi ve yıkımın da BT belirtilerinde farklılık yaratmadığı sonucuna varılmıştır.

Yapısal MRG, MR spektroskopisi ve postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarında beyinde morfolojik ve histokimyasal anomaliler olduğu gösterilmiştir. Spesifik temporo-limbik ve prefrontal bölgelerde şizofrenik hasta beyinlerinde orantısızlık olduğu ortaya konmuştur (45).

Manyetik rezonans görüntüleme ile şizofrenlerde bazı araştırmacılar frontal lob hacminde azalma bildirmiş ve bu çalışmaların bazılarının sonuçları otopsi verileri ile doğrulanmıştır (48).

Harvey ve ark. (112) 48 şizofrenili hasta ve 34 kontrol grubunda total beyin hacmini karşılaştırmışlar ve şizofrenili hasta grubunda total beyin hacminde anlamlı düzeyde azalma bulmuşlardır.

Gur ve ark. (113) 81 şizofrenili hasta, yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş 81 sağlıklı kontrol grubunda total beyin hacmini karşılaştırmışlardır. Şizofrenili hasta grubunda total beyin hacminde anlamlı düzeyde azalma bulmuşlardır.

Postmortem çalışmalarda limbik ve paralimbik yapılar olan hipokampus, parahipokampal girus, amigdala ve singulatta anormallik gösterilmiştir. Bu konuda yapılan diğer morfometrik ve nörohistolojik çalışmalarda limbik ve temporal lob yapılarında disfonksiyon olduğu gösterilmiştir (114).

Parahipokampal girus hacmiyle ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır: Dauphinais ve ark. 28 şizofreni hastası ve 21 sağlıklı kontrol grubunda parahipokampal girus volümünü karşılaştırmışlar, şizofreni grubunda sağda parahipokampal girus hacminde anlamlı düzeyde azalma saptamışlardır (38). Baare ve ark. (115) 29 şizofreni hastası ve 29 sağlıklı kontrol grubunda parahipokampal girus volümünü karşılaştırmışlardır. Şizofrenili grupta bilateral parahipokampal girus volümünde %9 oranında azalma saptamışlardır. Yine parahipokampal girus hacminin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada 24 şizofreni hastası ve 23 sağlıklı kontrol grubu alınmış ve parahipokampal girus volüm azalmasının şizofreni grubu içinde erken başlangıçlı olanlarla ilişkili olduğu belirlenmiştir (116).

DeLisi ve ark. (117) gerek kronik gerekse ilk epizod şizofren hastaların frontal lob hacminde normal kontrol grubuna göre değişiklik saptamamıştır. Bu bulgular frontal lobdaki bozukluğun yapısal değil işlevsel düzeyde olduğunu düşündürmektedir.

Şizofrenide difüzyon MRG dışında başka fonksiyonel MRG teknikleri de bulunmaktadır. Srinivasan, şizofren hastalarda sözel akıcılık testleri sırasında fMRG ile dorsolateral prefrontal korteks aktivasyonunda belirgin azalmayla beraber anterior singulat girus aktivitesinde artış saptandığını bildirmiştir. Sonuçlar şizofreni hastalarında frontal aktivitede sağlıklı kontrollere göre farklı bir patern görüldüğünü düşündürmektedir (118).

Ravizza ve ark. (119) ilk epizod şizofrenlerde hipofrontalite saptamazken, aynı grup üzerinde 2 yıl sonra yapılan SPECT incelemesi bu hastalarda zaman içinde hipofrontalite geliştiğini göstermiştir. Şizofrenide görülen belirtilerle ilişkisi nedeniyle PET çalışmaları başlangıçta frontal loblara odaklanmıştır (119).

Buschbaum (120) şizofren hastalarda yapılmış 18 PET çalışmasının çoğunda oksipital aktiviteyle karşılaştırıldığında frontal aktivitede azalma olduğundan söz etmektedir.

Şizofrenide membran fosfolipidlerinde değişme olduğu şeklindeki görüşlerden hareketle yapılan MRS incelemelerinde; dorsolateral prefrontal kortekste fosfomonoesteraz düzeylerinde azalma, fosfodiesteraz düzeylerinde artma bulunmuştur. Bu sonuçlar ilgili beyin bölgesinde membran fosfolipidlerinin sentezinin azaldığını, yıkımın arttığını göstermektedir ki bu da önceden söz ettiğimiz hipoaktiviteyi destekleyen bir bulgudur (121).

Manyetik rezonans görüntüleme, birçok hastalık için kullanılan ve BT'nin yerini alan primer modalite haline gelmiştir. MRG'in; noninvaziv olması, iyonizan radyasyon içermemesi, multiplanar görüntüleme sağlaması ve herhangi bir planda yüksek yumuşak doku rezolüsyonuna sahip olması gibi birçok avantajları vardır. Ayrıca, MRG hem morfolojik hem de fonksiyonel bilgi sağlayabilir. DA-MRG'nin en önemli kullanım alanı inmedir. DA-MRG, kullanımının büyük bir kısmı beyin ile kısıtlı olsa da, değişik hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılan bir tekniktir (57, 122).

Konvansiyonel MRG'de benign ve malign lezyonları ayırt etmek oldukça zordur. Ancak bazı hallerde DA-MRG bize doku karakterizasyonunda fazlasıyla yardımcı olmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntüler üzerinden yüksek işlem kapasiteli bilgisayarlarca otomatik olarak ADC haritaları oluşturulmakta ve bu haritalar üzerinden otomatik ölçümler yapılabilmektedir. ADC'nin kantitatif ölçümüyle elde edilen ADC haritası ile malign ve benign lezyonlar değerlendirilebilir. Solid dokulardaki hücresel dansite ve nükleus/sitoplazma oranını ADC değerini etkilemektedir. Azalmış ADC değeri artmış tümör selülaritesi ve kısıtlı su difüzyonunun etkisindeki total nükleer alanlarla ilişkilidir. Malign tümörler genellikle DA-MRG'da yüksek intensite odağı olarak tanınırlar. Genellikle malign lezyonlar benign lezyonlardan yüksek selülariteye sahiptirler. Bu yüzden malign ve benign lezyonlarda farklı ADC değerleri saptanır (75, 123, 124).

Difüzyon ağırlıklı MRG beyindeki çeşitli patolojik değişiklikler hakkında kalitatif bilgi sağlar, oysa görünen ADC haritası su moleküllerinin difüzyonu ile ilgili kantitatif ölçümlere olanak tanır ve bu beyindeki patolojik durumlarda değişiklik gösterir (125).

Difüzyon ağırlıklı MRG'da difüzyona duyarlılığı tanımlayan temel ölçüğün  $b$  değeri olduğu, yüksek  $b$  değeri ile yapılan incelemeler sayesinde dokulardaki T2 etkisi minimuma indirilerek difüzyona karşı duyarlılığın arttığı bilinmektedir. Çalışmamızda yüksek  $b$  değerlerinde artefaktın incelemeyi engelleyecek düzeyde olmadığını gördük. Yüksek  $b$  değerlerinde, ADC'deki perfüzyon ağırlığının tamamen ortadan kalkmasının nedeni, kapiller perfüzyonun moleküler difüzyondan belirgin derecede hızlı olmasıdır ve gözlenen sinyal kaybının difüzyondan çok perfüzyona bağlı olmasındandır (126).

Moleküler difüzyon 3 boyutlu bir olaydır, dolayısıyla moleküler difüzyon hareketinin hangi yöne doğru olduğunu bilmek ADC ölçümünü etkilemektedir. Dokuların dizilim yönüne bağlı olarak difüzyonun yönü ve hızı farklılaşır. Örneğin superior inferior doğrultuda yapılan bir incelemede ölçüm eksenine paralel seyreden liflerde difüzyon hızlı, ölçüm eksenine dik seyreden liflerde difüzyon yavaştır. SSS'de ise sinir liflerinin izlediği yollar nedeniyle anizotropik difüzyon olduğu bilinmektedir. DA-MRG'nin en önemli dezavantajı anatomik detayın konvansiyonel sekanslara göre yetersiz olmasıdır. Bu durum sekansın çok güçlü gradientler gerektirmesi ve signal/noise oranının yeterli düzeyde olmamasından kaynaklanır. Günümüzde donanım ve yazılımların gelişimi, EPI sekansının hızlı görüntü oluşturma yeteneği, paralel görüntüleme tekniklerin geliştirilmesi, fizyolojik hareketlerden doğacak artefaktlarda, kimyasal kayma ve manyetik duyarlılık artefaktlarında azalma sağlamaktadır. DA-MRG mikroskobik düzeyde sıvı hareketini ölçtüğü için hasta hareketlerine oldukça duyarlıdır. Küçük de olsa hasta hareketi görüntü kalitesini bozmakta ve ADC ölçümlerinin güvenilirliğini azaltmaktadır. Yine difüzyon ağırlıklı EPI kısıtlamaları arasında sınırlı uzaysal çözünürlük ve yüksek  $b$  değerlerinde görüntü bükülmelerine yol açan kuvvetli manyetik duyarlılık artefaktlarına neden olması sayılabilir (80, 127).

Şizofreni ile ilgili yapılan diğer bir araştırma da biyokimyasal parametrelerin incelenmesidir. Yapılan bir çalışmada lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit serum düzeyinin, şizofrenlerde kontrollere göre artmış olduğu bildirilmiştir. Yine McCreadie ve ark. (128, 129) şizofren hastalarda E vitamini düzeyinin düşük olduğunu belirtmişlerdir. Bazı çalışmalarda şizofrenili

hastalarda serum çinko düzeyleri düşük, bakır düzeyleri yüksek bulunmuştur (130, 131).

Biyokimyasal bozuklukların saptandığı bu çalışmaların sonucu, şizofreninin temelinde moleküler seviyede bir anormallik olabileceğini düşündürmektedir. DA-MRG, moleküler hareketliliği ölçtüğü için DAG'ın şizofreni tanısında faydalı olabileceği görüşüyle bu çalışmayı planladık.

Şizofren hastalığının etyopatogenezini aydınlatmaya yönelik sayısız çalışmalar yapılmıştır. Ancak yaptığımız literatür taramasında, şizofreni hastalarında DA-MRG ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmadı. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunu MRG volumetrik çalışmalar oluşturmaktadır. 1984'den bu yana şizofrenide manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılmış araştırmalar yayınlanmıştır. Bu araştırmalar temelde daha önceden yapılmış BT çalışmalarına dayanmaktadır. MR biyolojik risk bakımından daha güvenli olmasının yanı sıra, posterior fossa gibi özel beyin bölgelerinin incelenebilmesi, beyaz ve gri maddenin daha iyi ayırt edilebilmesi gibi avantajlar da sağlamaktadır.

Görüldüğü gibi şizofreni hastalığının etyopatogenezini aydınlatmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu nedenle şizofreni hastalığı, henüz etyopatogenezini tam olarak bilinmeyen ve araştırılması gereken psikiyatri pratiğinin önemli kısmını işgal eden bir hastalık olmaya devam etmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada ise şizofrenili olgular ve kontrol grubunun frontal lob ve parahipokampal girus ADC değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Şizofreni ile ilgili yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar incelendiğinde hasta grubunda sağlıklı bireylere göre frontal lob ve parahipokampal girus volümünde azalma olduğu ortaya çıkmaktadır. Bir anatomik bölgede volüm azalmasının gerçekleşmesi için belirli bir süre geçmektedir. Oysa herhangi bir hastalıkta moleküler seviyedeki değişiklikler volüm değişikliklerinden daha erken gerçekleşir. Difüzyon MRG 'de moleküler seviyedeki değişiklikleri incelediği için şizofreninin erken tanısında ve tedaviye yanıtında rol oynayabileceği düşünülebilir. Bu düşünce ile başlattığımız çalışmamızda elde edilen bulgularda hem şizofren hem kontrol grubunda sağ ve sol frontal lob ADC değeri arasında anlamlı bir farklılık

izlenmedi. Yine çalışmamızda hem şizofren hem de kontrol grubunda sağ ve sol parahipokampal girus ADC değeri arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Difüzyon MRG'de farklı b değerlerinin kullanımı önem taşımaktadır. Çünkü su moleküllerinin hareketi öncelikle uygulanan difüzyon gradientinin gücüne ve dolayısıyla kullanılan b değerine bağlıdır. Çalışmamızda düşük (b 100), orta (b 600) ve yüksek (b 1000) b değerleri kullanmamızın amacı farklı şiddetteki difüzyon gradientlerinde şizofreni hastalarında ADC değerlerinin tanısal değerini araştırmak ve şizofreni hastaları ile sağlıklı bireylerin ADC değerleri arasında hangi b değerinin kullanımının daha yararlı olacağını bulmaktır. Ancak çalışmamızın sonuçları kullanılan üç difüzyon gradientinden elde edilen ADC değerlerinin şizofreni tanısında yeri olmadığını ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak; çalışmamızda şizofrenili olguların DA-MRG incelemesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında frontal lob ve parahipokampal girus ADC değerlerinde anlamlı bir farklılık izlenmedi. Bu sonuçlar ışığında DA-MRG ile elde edilen ADC değerlerinin şizofreni tanısındaki rolünün olmadığını söyleyebiliriz. Ancak bulgularımızın daha geniş ve çok merkezli prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

## 5. KAYNAKLAR

1. Ceylan ME. Arastırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni. 1. Cilt, 2. Baskı, İstanbul: 2001.
2. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997: 321-353.
3. Yüksel N. Şizofrenik Bozukluklar, Ruhsal Hastalıklar. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2001: 256-303.
4. Doğan O. Şizofreni epidemiyolojisi. Erkoç Ş, Oral T (ed). Şizofreni. İstanbul: Okyanus Yayınları, 1998: 32-41.
5. Stefan M, Travis M, Murray MR. An atlas of schizophrenia, London: Parthenon Publishing, 2002.
6. Işık E. Güncel Şizofreni. Ankara: Format Matbaacılık, 2006: 18.
7. Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003.
8. Kaplan HI, Saddock BJ. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Fifth edition, Baltimore: Williams&Wilkins, 1989: 378-396.
9. Kaplan HI, Sadock BJ. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. Eight Edition, Philadelphia: Williams&Wilkins, 1998: 456-492.
10. Nasrallah HA, Smeltzer DJ. Şizofreni Güncel Tanı ve Tedavi Kitabı, 2002: 5-135.
11. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri 2004: 217-228.
12. Kaplan HI, Sadock JB (ed). Comprehensive Textbook of Psychiatry, 2004: 1329-1559.
13. Jones P, Cannon M. The new epidemiology of schizophrenia Psychiatry. Clin North Am 1998; 27: 233-239.
14. Köroğlu E. Şizofreni. Psikiyatri 1996: 239-272.

15. Yüksel N. Psikofarmakoloji. Çizgi Tıp Yayınevi, 2003: 69-163.
16. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997.
17. Higher-Order Cerebral Function [http://web.odu.edu/webroot/instr/sci/kcarson.nsf/files/Chapter19.ppt/\\$FILE/Chapter19.ppt](http://web.odu.edu/webroot/instr/sci/kcarson.nsf/files/Chapter19.ppt/$FILE/Chapter19.ppt). Erişim tarihi: 11.05.2012.
18. Weinberger DR. On the plausibility of “The neurodevelopmental hypothesis” of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 1-11.
19. Ceylan ME, Çetin M. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatr Şizofreni I-II 2005.
20. Herz MI, Marder SR. Schizophrenia. *Comprehensive Treatment and Management*. Lipincott Williams and Wilkins, 2002: 9-21.
21. Lieberman AJ. *Textbook of Schizophrenia*. Washington DC and London: The American Psychiatric Publishing, 2006.
22. Shenton ME, Kisin R, Jolesz FA. Abnormality of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med* 1992; 327: 604-612.
23. Arnold SE, Rioux L. Challenges, status, and opportunities for studying developmental neuropathology in adult schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2001; 27: 395-416.
24. Mathalon DH, Sullivan EV, Kim KO. Progressive brain volume change and the clinical course of schizophrenia in men: longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 148-157.
25. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biological Psychiatry* 1999; 46: 729-739.
26. Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. *A Lange Medical Book. Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi*, 2003: 260-278.
27. Haracz JL. The dopamine hypothesis: an overview of studies with schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin* 1982; 8: 3.



28. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji. Taneli B, Taneli Y (Editörler). İstanbul: Yelkovan Yayıncılık, 2000:416
29. Joyce JN, Meador- Woodruff JH. Linking the family of D2 receptors to neuronal circuits in human brain: insights into schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16: 375-384.
30. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8104-8109.
31. Olijslagers JE, Werkman TR. Modulation of midbrain dopamine neurotransmission by serotonin: a versatile interaction between neurotransmitters and significance for antipsychotic drug action. *Current Neuropharmacology* 2006; 4: 59-68.
32. Lewis DA, Cho RY. Subunit-Selective modulation of GABA type a: a receptor neurotransmission and cognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1585-1593.
33. Gonzalez-Burgos G, Lewis D. GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: complications for Understanding Cortical Dysfunction in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008; 34: 944-961.
34. Leonard S, Adams C. Nicotinic receptor function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1996; 22: 431-445.
35. Candansayar S, Coşar B. Psikiyatrik Bozukluklarda Görüntüleme Yöntemleri. *Psikiyatri Bülteni, Hekimler Yayın Birliği* 1992; 2: 72-77.
36. Becker T, Elmer K, Mechela B, Schneider A, Taubert S, Schroth G, et al. MRI findings in medial temporal lobe structures in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1990; 1: 83-6.
37. Molina V, Sanz J, Sarramea F, Misiego JM, Benito C, Palomo T. Association between frontal excessive cerebrospinal fluid and illness duration in males but not in females with schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2005; 20: 332-338.
38. Yamasue H, Iwanami A, Hirayasu Y, Yamada H, Abe O, Kuroki N, et al. Localized volume reduction in prefrontal, temporolimbic and paralimbic regions in

schizophrenia: an MR parcellation study. *Psychiatry Research Neuroimaging* 2004; 131: 195-207.

39. Razi K, Greene KP, Sakuma M, Ge S, Kushner M, DeLisi LE. Reduction of the parahippocampal gyrus and the hippocampus in patients with chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 512-519.
40. Veznedaroğlu B, Özaşkın S, Kayahan B. Şizofrenide beyin görüntüleme. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları* 1996; 4: 579-606.
41. McDonald H. The scottish first episode schizophrenia study CT brain scans in patients and controls. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 492-498.
42. Pearlson GD, Kim WS, Kubos KL. Ventricle-brain ratio, computer tomographic density and brain area in 50 schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 697.
43. Jones PB, Harvey I, Lewis SW, Toone BK, Van Os J, Williams M. Cerebral ventricle dimensions as risk factors for schizophrenia and affective psychosis. *Psychol Med* 1994; 24: 995-1011.
44. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Sch research* 2001; 49: 1-52.
45. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM. Meta-Analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 16-25.
46. Anderson JE, Wible CG, McCarley RW, Jakab M, Kasai K, Shenton ME. An MRI study of temporale. *Sch research* 2003; 58: 123-134.
47. Narr KL, Thompson PM, Szeszko P, Robinson D, Jang S, Woods RP. Regional specificity of hippocampal volume reductions in first-epizode schizophrenia. *Neuroimage* 2004; 21: 1563-1575.
48. Onutsiko T, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Kasai K, Toner SK. Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: An MRI study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1603-161.
49. Buckley PF. Structural brain imaging in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21: 77-92.

50. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 5. Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1994: 175-210.
51. Black DW, Andreasen NC, Yudofelcy SC (ed). Schizophrenia, Schizophreniform Disorder and Delusional Disorder. Synopsis of Psychiatry, Washington: American Psychiatric Press, 1996: 393-437.
52. Sadock BJ. Klinik Psikiyatri. Synopsis of Psychiatry. Ninth edition, Aydın H (ed). 2. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 2005: 134-153.
53. Ebert MH, Loosen PT, Leckman JF. Psikiyatri Tanı ve Tedavi. Candansayar S (ed). Current Diagnosis & Treatment in Psychiatry. 2. Baskı, Ankara: Lange, 2003: 260-277.
54. APA (American Psychiatric Association). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition (DSM-IV), Washington DC: APA, 1994: 326-349.
55. Farmer AE, McGuffin P, Gottesman II. Twin concordance for DSM-III schizophrenia: scrutinizing the validity of the definition. Arch Gen Psychiatry 1987; 44: 634-641.
56. Kendler KS, Gardner CO. The risk psychiatric disorder in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. Psychol Med 1997; 27: 411-419.
57. Chien D, Kwong KK, Gress DR. MR diffusion imaging cerebral infarction in humans. AJNR Am J Neuroradiol 1992; 13: 1097-1102.
58. Tsuruda JS, Chew WM, Moseley ME. Diffusion-weighted MR imaging of the brain: value of differentiating between ekstraaxial cysts and epidermoid tumors. AJNR Am J Neuroradiol 1990; 11: 925-931.
59. Bammer R, Fazekas F, Augustin M. Diffusion-weighted MR imaging of spinal cord. AJNR Am J Neuroradiol 2000; 21: 587-590.
60. Cleveland GG, Chang DC, Hazelwood CF. Nuclear magnetic resonance measurement of skeletal muscle: Anisotropy of the diffusion coefficient of the intracellular water. Biophys J 1976; 16: 1043-1053.

61. Tuncel E. Klinik Radyoloji. 2. Baskı, İstanbul: Güneş&Nobel, 2002: 51-72.
62. Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar. İzmir: Nobel Kitapevi, 1998: 238-239.
63. Çiçekçi M. Adrenal Lezyonlarda Difüzyon Ağırlıklı MRG Bulguları. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, 2010.
64. Öztürk T. Tiroid Hastalıklarında Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülemenin Tanı ve Tedaviye Olan Katkısı. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, 2009.
65. Sener RN. Maple syrup urine disease: diffusion MRI, and proton MR spectroscopy findings. Comput Med Imaging Graph 2007; 31: 106-110.
66. Luybaert R, Boujraf S, Sourpron S, Osteaux M. Diffusion and perfusion MRI. Basic physics. Eur J Radiol 2001; 38: 19-27.
67. Schaefer PW. Applications of DWI in clinical neurology. J Neurol Sci 2001; 186: 25-35.
68. Provenzale JM, Sorensen AG. Diffusion-weighted MR imaging in acute stroke. Theoretic considerations and clinical applications. AJR 1999; 173: 1459-1467.
69. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. Magn Reson Med 1990; 14: 330-346.
70. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. Radiology 2000; 217: 331-345.
71. Runge VM. Difüzyon Görüntüleme. Çetin M (Çeviren) s.124-125, Ankara, MN Medikal&Nobel Kitapevi, 2008.
72. Gelal F. Difüzyon Görüntüleme. Balcı P (ed). Temel Radyoloji Fiziği. 1. Baskı, İzmir: İnan Basım, 2004: 246-254.
73. Balaban M. Pelvik Kitlelerin Malign-Benign Ayırımında Difüzyon Ağırlıklı MRG Bulguları. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, 2010.

74. Le Bihan D, Turner R, Moonen CT, Pekar J. Imaging of diffusion and microcirculation with gradient sensitization: design, strategy, and significance. *J Man Reson Imaging* 1991; 1: 7–28.
75. Ueda H, Togashi K, Konishi I, Kataoka ML, Koyama T, Fujiwara T, et al. Unusual appearances of uterine leiomyomas: MR imaging findings and their histopathologic backgrounds. *Radiographics* 1999; 19: 131–145.
76. Edelman R, Zlatkin MB, Hesseluk JR. Clinic magnetic resonance imaging. Buxton RB, Lawrence RF, Pottumarthi VP (editors). *Principles of Diffusion and Perfusion MR Imaging*, 2nd edition, Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 233–249.
77. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Rad* 2003; 45: 169-184.
78. Difüzyon Tensör MR Görüntüleme. <http://www.bme.boun.edu.tr/biyomut>. Erişim Tarihi: 10.01.2012.
79. Moseley ME, Wendland MF, Kucharczyk J. Magnetic resonance imaging of diffusion and perfusion. *Top Magn Reson Imaging* 1991; 3: 50–67.
80. Gray L, MacFall J. Overview of diffusion imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1998; 6: 125-138.
81. Gelal F. Difüzyon manyetik rezonans görüntüleme. Erden İ (editör) *Nöroradyoloji*. Ankara: 1. Baskı, Tuna Matbaacılık, 2008: 238-241.
82. Le Bihan D. Diffusion, perfusion and functional magnetic resonance imaging. *J Mal Vasc* 1995; 20: 203-214.
83. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201: 637-648.
84. Turner R, Le Bihan D, Maier J, Vavrek R, Hedges LK, Pekar J. Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology* 1990; 177: 407-414.
85. Burdette JH, Elster AD, Ricci PE. Acute cerebral infarction: Quantification of spin-density and T2 shine-through phenomena on diffusion-weighted MR images. *Radiology* 1999; 212: 333–339.

86. Rowley HA, Grant PE, Roberts TP. Diffusion MR imaging. Theory and applications. *Neuroimaging Clin N Am* 1999; 9: 343-361.
87. Meyer JR, Gutierrez A, Mock B, Hebron D, Prager JM, Gorey MT, et al. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of suspected brain infarction. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1821-1829.
88. Tha KK, Terae S, Yamamoto T, Kudo K, Takahashi C, Oka M, et al. Early detection of global cerebral anoxia: improved accuracy by high-b-value diffusion-weighted imaging with long echo time. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1487-1497.
89. Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995; 37: 231-241.
90. Edelman R, Zlatkin MB, Hesseluk JR. Clinic magnetic resonance imaging. Buxton RB, Lawrence RF, Pottumarthi VP (editors). *Principles of Diffusion and Perfusion MR Imaging*. 2nd edition, Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 233-249.
91. Abdel Razek AA, Soliman NY, Elkhamary S, Alsharaway MK, Tawfik A. Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol* 2006; 16: 1468-1477.
92. Naganawa S, Kawai H, Fukatsu H, Sakurai Y, Aoki I, Miura S, et al. Diffusion-weighted imaging of the liver: technical challenges and prospects for the future. *Magn Reson Med Sci* 2005; 31: 175-186.
93. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990; 176: 439-445.
94. Sevick RJ, Kanda F, Mintorovitch J, Arieff AI, Kucharczyk J, Tsuruda JS, et al. Cytotoxic brain edema: assessment with diffusion-weighted MR Imaging. *Radiology* 1992; 185: 687-690.
95. Burakgazi G. Obez Çocuklarda Beynin Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme (DA-MRG) Bulguları. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, 2010.

96. Oppenheim C, Stanescu R, Dormont D, Crozier S, Marro B, Samson Y, et al. False-negative diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1434-1440.
97. Lövblad KO, Laubach HJ, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1061-1066.
98. Dechambre S, Duprez T, Lecouvet F, Raftopoulos C, Gosnard G. Diffusion-weighted MRI postoperative assessment of an epidermoid tumour in the cerebellopontine angle. *Neuroradiology* 1999; 41: 829–831.
99. Lai PH, Ho JT, Chen WL, Hsu SS, Wang JS, Pan HB, et al. Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1369–1377.
100. Kinoshita T, Yashiro N, Ihara N, Funatu H, Fukuma E, Narita M. Diffusion-weighted half-fourier single-shot turbo spin echo imaging in breast tumors: differentiation of invasive ductal carcinoma from fibroadenoma. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 1042–1046.
101. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, Tayfun C, Uçöz T. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 225-233.
102. Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF, Hug EB. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 201-209.
103. Noguchi K, Watanabe N, Nagayoshi T, Kanazawa T, Toyoshima S, Shimizu M. Role of diffusion-weighted echo-planar MRI in distinguishing between brain abscess and tumour: a preliminary report. *Neuroradiology* 1999; 41: 171–174.
104. Horsfield MA, Lai M, Webb SL, Barker GJ, Tofts PS, Turner R, et al. Apparent diffusion coefficients in benign and secondary progressive multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. *Magn Reson Med* 1996; 36: 393-400.

105. Hosseinzadeh K, Schwarz SD. Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 654–661.
106. Skare S, Newbould RD, Clayton DB, Bammer R. Propeller EPI in the other direction. *Magn Reson Med* 2006; 55: 1298-1307.
107. Zec RF, Weinberger DR. Brain areas implicated in schizophrenia: a selective overview. *Handbook of Schizophrenia* 1986; 1: 175-206.
108. Andreasen NC. Neuroimaging. Teaching and learning about schizophrenia. Module 1984; 2: 10-11.
109. Pearlson GD, Marsh L. Magnetic resonance imaging in psychiatry. *Review of Psychiatry* 1993; 12: 347-381.
110. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976; 2: 924-926.
111. Pfefferbaum A, Zipursky RB, Lim KO, Zatz LM, Stahl SM, Jernigan TL. Computed tomographic evidence for generalized sulcal and ventricular enlargement in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 633-640.
112. Harvey I, Ron MA, Du Boulay G. Reduction of cortical volume in schizophrenia on magnetic resonance imaging. *Psychol Med* 1993; 23: 591-604.
113. Gur RE, Mozley PD, Shtasel DL, Cannon TD, Gallacher F, Turetsky B, et al. Clinical subtypes of schizophrenia: differences in brain and CSF volume. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 343-50.
114. Bhugra D, Ceff J, Mallet R, Der G, Corridan B, Rudge S. Incidence and outcome of schizophrenia in whiter, African caribbeans and Asians in London. *Psychol Med* 1997; 27: 791-798.
115. Baaré WF, Van Oel CJ, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Durston S. Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 33-40.



116. Aso M, Suzuki M, Kawasaki Y, Matsui M, Hagino H, Kurokawa K, et al. Sylvian fissure and medial temporal lobe structures in patients with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55: 49-56.
117. DeLisi LE, Hoff AL, Schwartz JE, Shields GW, Halthore SN, Gupta SM, et al. Brain morphology in first-episode schizophrenic-like psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 159-175.
118. Srinivasan SP. Frontal activation on fMRI in schizophrenia patients. American Psychiatric Association, Annual Meeting. Toronto, Canada, May 30-June 4, 1998. New Research Program and Abstracts, Abstract no:130, 1998: 103.
119. Ravizza L, Zanalda E, Bogetto F. Changes in rCBF HMPAO SPECT studies according to the course of schizophrenic illness. Basel: Karger Press, 1995: 125-141.
120. Buchsbaum MS. Positron-Emission tomography and brain activity psychiatry. 1993.
121. Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K, Strychor S, Kaplan DB, Tretta MG, et al. Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naive schizophrenics. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 563-8.
122. Müller MF, Prasad P, Siewert B, Nissenbaum MA, Raptopoulos V, Edelman RR. Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system. *Radiology* 1994; 190: 475-478.
123. Alkan A, Sahin I, Keskin L, Cikim AS, Karakas HM, Sigirci A, et al. Diffusion-weighted imaging features of brain in obesity. *Magn Reson Imaging* 2008; 26: 446-450.
124. Tamai K, Koyama T, Saga T, Morisawa N, Fujimoto K, Mikami Y, et al. The utility of diffusion-weighted MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. *Eur Radiol* 2008; 18: 723-730.
125. Moritani T, Shrier DA, Numaguchi Y, Takase Y, Takahashi C, Wang HZ, et al. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging: clinical applications and pitfalls, a pictorial essay. *Clin Imaging* 2000; 24: 181-192.

126. Colagrande S, Carbone SF, Carusi LM, Cova M, Villari N. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: extraneurological applications. *La Radiologia Medica* 2006; 392-419.
127. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Res Q* 1991; 7: 1-30.
128. McCreadie R G, MacDonald E, Wiles D, Campbell G, Paterson JR. The Nithsdale schizophrenia survey XIV. Plasma lipid peroxide and serum vitamin E level in patient with and without tardive dyskinesia and in normal subject. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 610-617.
129. Pavlova O. Comparative studies of lipid peroxidations and antioxidant status in patients with schizophrenic, affective and schizoaffective psychosis. X. *Dünya Psikiyatri Kongresi Tebliğ Özeti*, 1996.
130. Hullin RP. Serum zinc in psychiatric patients. *Prog Clin Biol Res* 1983; 129: 197-206.
131. Alias AG, Vijayan N, Nan DS, Sukumaran M. Serum ceruloplasmin in schizophrenia: significant increase in acute cases especially in catatonia. *Biological Psychiatry* 1972; 4: 231-238.

## **6. ÖZGEÇMİŞ**

15.12.1980 Hatay doğumluyum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Hatay'da tamamladım. 2005' de İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden tıp doktoru ünvanıyla mezun oldum. Halen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak bulunmaktayım. Evli ve iki çocuk annesiyim.