

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BEYNİN YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN
ELEKTROFİZYOLOJİSİ İLE ORTAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

NURİ KARABAY

BİYOFİZİK ANABİLİM DALI DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

İZMİR-2012
DEU.HSI.PhD-2002970124

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BEYNİN YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN ELEKTROFİZYOLOJİSİ İLE ORTAK DEĞERLENDİRİLMESİ

BİYOFİZİK ANABİLİM DALI DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

NURİ KARABAY

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Murat ÖZGÖREN

(Bu araştırma DEÜ İdari Mali İşler Dairesi Başkanlığı Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından 2007.DEU.KB.SAG.059 ve 2010.KB.SAG.026 sayılı projeler ile desteklenmiştir)

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı,
Doktora programı öğrencisi Nuri Karabay "**Beynin Yapısal Özelliklerinin
Elektrofizyolojisi İle Ortak Değerlendirilmesi**" konulu
Doktora tezini 14 Nisan 2012 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.


Prof. Dr. Murat ÖZGÖREN

(Dokuz Eylül Ü., Tıp F., Biyofizik AD.)

BAŞKAN, DANIŞMAN



Doç. Dr. Adile ÖNİZ

Prof. Dr. Köksal ALPTEKİN

(Dokuz Eylül Ü., Tıp F., Biyofizik AD.)

(Dokuz Eylül Ü., Tıp F., Ruh Sağlığı ve Hast. AD.)

ÜYE

ÜYE


Prof. Dr. Elvan SAYIT BİLGİN


Prof. Dr. Cem Şeref BEDİZ

(Celal Bayar Ü., Tıp F., Nükleer Tıp AD.)

(Dokuz Eylül Ü., Tıp F., Fizyoloji AD.)

ÜYE

ÜYE


Prof. Dr. Süleyman MEN

Prof. Dr. Cem ÇALLI

(Dokuz Eylül Ü., Tıp F., Radyoloji AD.)

(Ege Ü., Tıp F., Radyoloji AD.)

ÜYE

ÜYE



İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	3
1.2. Araştırmanın Amacı	3
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	4
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Şizofreni	6
2.2. Heschl Girusu	8
2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	8
2.3.1 MRG Volümetri.....	11
2.4. Elektrofizyoloji	11
2.4.1. N100 (N1)	12
2.4.2. P200 (P2).....	13
2.4.3. N1P2 Kompleksi	13
2.4.4. Global Field Power	13
2.5. sLORETA	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. Araştırmanın Tipi.....	15
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	15
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	15
3.4. Araştırmanın Değişkenleri	17
3.5. Araştırmanın Planı	17
3.6. Veri toplama Araçları	17
3.6.1. Katılımcılara Uygulanan Form ve Ölçekler	17

3.6.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	18
3.6.2.1. Volümetri Çizim Protokolü	18
3.6.3. Elektrofizyolojik Analizler	23
3.6.3.1 EEG Kayıt Odası Özellikleri	23
3.6.3.2 Kayıt Sistemi.....	24
3.6.3.3 Uyarılar	25
3.7. Verilerin değerlendirilmesi.....	25
3.8. Etik Kurul Onayı	25
4. BULGULAR	26
4.1. Yöntem Geliştirme Bulguları	26
4.2. Volümetri Bulguları.....	27
4.2.1. Validasyon sonuçları.....	31
4.3. Elektrofizyoloji Bulguları.....	34
4.4. Çapraz Bulgular	39
4.4.1. Korelasyon, İlişki.....	42
5. TARTIŞMA.....	44
5.1. Yöntem Geliştirme Bulguları	44
5.2. Volümetri Bulguları.....	44
5.2.1. Volümetri Yöntemine Ait Konular ve Karıştırıcı Faktörler	47
5.3. Elektrofizyoloji Bulguları.....	49
5.4. Çapraz Bulgular	51
5.4.1. Hipotezin ve Soruların Eldeki Sonuçlar ile Yorumlanması.....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
KAYNAKLAR	57
EKLER.....	63

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Şizofreni ve kontrol gruplarının demografik verileri	26
Tablo 2. Şizofreni ve Kontrol gruplarında PFC' ye ait GM, WM ve Toplam PFC volüm oranları	28
Tablo 3. Şizofreni ve Kontrol gruplarında HG ve PFC' ye ait volümetri sonuçları.....	29
Tablo 4. Şizofreni grubuna ait volümetrik veriler	32
Tablo 5. Kontrol grubuna ait volümetrik veriler	33
Tablo 6. N1P2 ve P400 bileşenleri için GFP ve GFP (SNR) değerleri	34
Tablo 7. Kontrol ve Şizofreni gruplarının N100 – P200 bileşeni latans ve genlikleri...	37
Tablo 8. Şizofreni ve Kontrol gruplarının sol HG volümleri ve GFP değerleri	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sunulan doktora çalışmasının amaç kurgusunu gösteren şema	5
Şekil 2. Tipik uyarılma ve olay ilişkili potansiyel bileşenleri.....	12
Şekil 3. Tez çalışmasının planı ve takvimi	15
Şekil 4. HG' nin yerleşimi ve komşulukları	19
Şekil 5. Aksiyal kesitlerin HG' ye göre ortogonal reformasyonu	20
Şekil 6. HG' nin distal ve proksimal segmentlerinin uzaklaştırılması işleminin şematik gösterimi.....	21
Şekil 7. Elle çizme metodu ile HG' nin segmentasyonu	21
Şekil 8. Anterior komissürün belirlenmesi.....	22
Şekil 9. PFC' nin segmentasyonu.....	23
Şekil 10. EEG kayıt odasının şematik gösterimi	24
Şekil 11. Varyasyonel HG örnekleri	27
Şekil 12. PFC volümlerinin şizofreni ve kontrol grubunda dağılımı.....	28
Şekil 13. HG volümlerinin şizofreni ve kontrol grubunda dağılımı.....	29
Şekil 14. Heschl girus volümü azalma eğrisi	30
Şekil 15. Şizofrenide hastalık süresine göre HG volümündeki değişim.....	31
Şekil 16. Gruplar arasındaki Global Field Power (GFP) farkı.	34
Şekil 17. Tüm şizofreni grubunun GFP genliği.....	35
Şekil 18. Tüm kontrol grubunun GFP genliği.....	35
Şekil 19. Şizofreni ve kontrol grubunun ana GFP genliğinin karşılaştırılması	35
Şekil 20. Şizofreni grup averajının frekans analizi	36
Şekil 21. Kontrol grup averajının frekans analizi.....	36
Şekil 22. CZ elektrodundan kayıt edilen İUP verisinin karşılaştırılması	38
Şekil 23. FCZ elektrodundan kayıt edilen İUP verisinin karşılaştırılması	38
Şekil 24. Hastalık süresi ile GFP genliği arasındaki ilişki	39
Şekil 25. EEG kayıtlarından elde edilen N1P2 zamanına ait elektrofizyolojik bilginin Curry programında SWARM algoritması kullanılarak MRG görüntüleri üzerine çakıştırılması ile EEG sinyalinin projeksiyonu	40
Şekil 26. Kontrol ve şizofreni gruplarına ait MRG ve elektrofizyolojik verilerin çakıştırılmasının üç düzlemde gösterimi	41
Şekil 27. Şizofreni ve Kontrol gruplarında sol HG volümü ile GFP arasındaki ilişki.....	42

Şekil 28. Çakıştırma işlemi	51
Şekil 29. Sunulan doktora çalışmasının amaç ve sonuç kurgusunu gösteren Şekil 1'deki şemanın tez sonundaki kavramsal şeması	54

KISALTMALAR

BOS: *Beyin Omurilik Sıvısı*

EEG: *Elektrensefalografi*

EMISU: *Embedded Microcontroller Stimulation Unit*

EP: *Uyarılmış Potansiyel*

ERP: *Event Related Potential*

GFP: *Global Field Power*

GM: *Gri Cevher*

HG: *Heschl Girus*

Hz: *Hertz*

İUP: *İşitsel uyarılma potansiyeli*

MRG: *Manyetik Rezonans Görüntüleme*

MNLS: *Minimum Norm En Küçük Kare*

ms: *Milisaniye*

OİP: *Olay İlişkili Potansiyel*

PANSS: *Positive and Negative Syndrome Scale*

PET: *Pozitron Emisyon Tomografisi*

PFC: *Prefrontal Korteks*

PT: *Planum Temporale*

sLORETA: *Standardize Düşük Çözünürlüklü Elektromanyetik Tomografi*

STG: *Süperior Temporal Girus*

SNR: *Signal to Noise Ratio*

SWARM: *sLORETA-weighted Accurate Minimum Norm Method*

UP: *Uyarılma Potansiyeli*

µV: *Mikrovolt*

WM: *Beyaz Cevher*

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve bu araştırmanın her aşamasında yaptıkları değerli katkılar için danışman hocam Prof. Dr. Murat Özgören'e ve Doç. Dr. Adile Öniz'e teşekkür ederim.

Doktora eğitimim boyunca bana verdikleri destek ve yardımlar için Onur Bayazıt, Serhat Taşlıca, Çağdaş Güdücü, Tuğçe Bezircioğlu, Gonca İnanç, Nur Evirgen, Merve Tetik ve Uğraş Erdoğan'a teşekkür ederim.

Tez sırasında verdikleri destek için, Prof. Dr. Süleyman Men'e, Prof. Dr. Köksal Alptekin'e ve Müh. Didem Gökçay'a teşekkür ederim.

Biyofizik Anabilim Dalı çalışanları Canan Yeğin, Mehmet Oral ve Sezayir Can'a destekleri için teşekkür ederim.

Tüm doktora eğitimim süresince gösterdikleri güleryüz ve yardımcı tavırları için başta öğrenci işleri olmak üzere tüm SBE yönetici ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Sevgileri, güvenleri ve emekleri için anneme, babama ve ablalarımın teşekkür ederim.

Güzele dair ne varsa hayatıma katan eşim Gökçe'ye teşekkür ederim.

Nuri KARABAY
İzmir, Nisan 2012

BEYNİN YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN ELEKTROFİZYOLOJİSİ İLE ORTAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Nuri Karabay

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyofizik Anabilim Dalı, 35340,
Balçova/İzmir

ÖZET

Amaç: Tezin amacı beynin veya alt bölümlerinin yapısal özellikleri ile işlevleri arasında bir bağlantı olduğunun gösterilmesidir. İkincil amaç ise, şizofreni (SCH) hastalarında, beynin ve alt yapılarının volüm değişikliği ile elektrofizyolojik özelliklerinin nasıl bir değişim gösterdiğini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 25 sağlıklı birey ve DSM-IV ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış 28 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Volümetrik değerlendirmede prefrontal korteksin (PFC) ve Heschl girusunun (HG) volümü ölçülmüş, elektrofizyolojik değerlendirmede işitsel uyarılma potansiyel paradigması ile elde edilen elektroensefalografi (EEG) verisinde N1P2 ve P400 bileşeninin genliği ve latansı ile global field power (GFP) genliği ölçülmüştür. EEG verileri, Curry programı üzerinde MRG görüntüleri üzerine çakıştırılarak EEG sinyalinin projeksiyonu gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Volümetrik ölçümler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında şizofreni hastalarındaki en belirgin değişikliğin HG volümündeki azalma olduğunu göstermiştir. Sol HG hem kontrol hem de hasta grubunda sağdan daha büyük olarak bulunmuştur. PFC' nin volümetrik değerlendirmesi bu alanda volüm kaybının olduğunu ortaya koymuştur. Elektrofizyolojik analizler, şizofreni grubunda N1P2 ve P400 bileşenlerine ve GFP' ye ait genliğin ve latansın azalmış olduğunu göstermiştir. Volüm ve elektrofizyolojik korelasyon, hasta popülasyonunu tümüyle ayırt edecek şekilde ve doğrusal olarak ilişkili bulunmuştur.

Sonuç: Şizofreni hasta modelinde, yapısal ve işlevsel sonuçların hastalık süreci ile değiştiği bulunmuştur. GFP değerlerindeki azalma, volüm kaybına eşlik eden azalmış elektriksel aktivite olduğunu göstermiştir. MR görüntülerinin elektrofizyoloji verileri ile çakıştırılması bu ilişkiyi daha net olarak ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, MRG volümetri, Heschl girusu, Elektroensefalografi

COMBINED EVALUATION OF STRUCTURAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL FEATURES IN BRAIN

Nuri Karabay

Dokuz Eylul University, Institute of Health Sciences, Department of Biophysics, 35340
Balcova/Izmir

ABSTRACT

Subject: The aim of this study was to establish an association between the structural features of the brain or its infrastructures, and their underlying functions. The secondary aim was to show how volumetric changes are related to electrophysiological changes in the brain and its infrastructures among schizophrenia (SCH) patients.

Methods: The study was comprised of 25 healthy participants and a group of 28 patients diagnosed with schizophrenia according to DSM-IV criteria. We compared Heschl' s gyrus (HG) and prefrontal cortex (PFC) volume in schizophrenia patients and healthy controls, from T1-weighted MR images of the whole brain, using a new manual tracing technique. The HG comprises the primary auditory cortex, and is implicated in auditory and speech processing. The HG measurements were validated with both inter- and intra-rater comparisons. The structural data were correlated with electroencephalographic performance on an auditory evoked potential. The amplitude, latency and global field power (GFP) of N1P2 and P400 components comprised the Electrophysiological (EEG) data which was integrated with MRI images using the Curry program to obtain EEG signal projection.

Results: The results showed significant reduction of PFC white matter and HG grey matter volumes in the patients compared to healthy controls. Left HG was larger than right HG in both patient and control group, Patients also displayed reduction in voltage of N1P2 and P400 amplitude. The correlation between volumetric and electrophysiological data was able to differentiate patient population from healthy subjects.

Conclusions: Structural and functional changes are found in schizophrenia patients in course of illness. Reduction in GPR values show decreased electrophysiological activity accompanying volume loss. The integration of MRI images with electrophysiological data clearly shows this interaction.

Key words: Schizophrenia, Magnetic Resonance Imaging, volumetry, Heschl gyrus, Electroencephalography

1. GİRİŞ VE AMAC

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Beynin morfolojik bilgisinin in vivo koşullarda ölçülebilmesi, beynin işleyişini anlamamızda ve patolojik süreçlerin ortaya konmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle beyin görüntülemesinde en önemli araçlardan biri olan Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile birlikte gerçekleştirilen volümetrik ölçümler, beyin yapılarındaki gri ve beyaz cevher miktarlarını göstermesi açısından son yıllarda giderek yaygınlaşan bir yöntem olmuştur. [1-3]. Beyin işlevlerinin göstergesi olarak elektrofizyolojik sinyallerin değişimlerinin osilasyonel olarak gösterilmesi veya Uyarılma Potansiyel (UP, evoked potential:EP) ve Olay İlişkili Potansiyel (OİP, Event-Related Potential:ERP) denemeleri ile dinamik değişimlerin ortaya konması yaygın yöntemlerdendir [4-6].

Hipotezimiz beynin bütünü veya alt yapılarının volümleri ile işlevleri arasında bir bağlantı olduğudur. MRG – Elektroensefalografi (EEG) birlikteliğinin bu bağlantıyı ortaya koyabilecek, sağlıklı ve/veya patolojik beyin süreçlerini aydınlatmakta kullanılabilecek bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz. Bu yöntemle yapılan çalışma, beynin yapısal ve işlevsel verileri bütünleştirmesi ve konuya çok pencereli bir bakış açısı getirmesi nedeni ile özgündür.

Çalışmamızda MRG ile elde edilmiş morfolojik bilgi üzerine, sağlıklı deriden elde edilmiş elektrofizyolojik dipol bilgilerinin gerçek ekstrapolasyon ile çakıştırılması hedeflendi. Dinamik etkileşimlerde beyin bölgelerinin zaman kesitsel etkileşimleri ve ilişki düzeylerinin gösterilmesi diğer bir hedefimiz idi.

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu araştırmada amacımız;

1. Beynin morfolojik (MRG) bilgisi ile işlevsel (elektrofizyoloji) verilerini ortak olarak irdelemek
2. Beyin morfo-işlevsel çalışma özelliklerini sağlıklı olduğu varsayılabilir gönüllü grupta ortaya koymak ve standardizasyonu sağlamak
3. İleri süreçte beyin morfolojisi ve/veya işlevleri tam aydınlatılmamış klinik bozukluklarda (örnek model: şizofreni) karşılaştırılmalı olarak analiz yapmak

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Yanıtlanması Beklenen Sorular:

S1: Beynin yapısal özelliği ile fonksiyonları arasında ilişki var mıdır?

S2: Hastalık süreçlerinde volüm ve fonksiyon değişikliği meydana gelir mi? Gelişir ise hangi yönde olur?

S3: Morfoloji ve fonksiyon bulgularının ortak bir platformda incelenmesi mümkün müdür?

S4: Morfoloji ve fonksiyon bulgularının ortak bir platformda incelenmesinden fayda sağlayabilir miyiz?

Test Edilecek Hipotezler:

Hipotez: Beynin volümetrik ölçümleri ile elektrofizyolojik ölçümleri ilişkilidir.

Açıklama:

- *Beynin yapısal özelliği ile fonksiyonları arasında bir ilişki mevcuttur.*
- *Hastalarda izlenen volümetrik değişiklik, işlevsel farklılıklara da yol açar.*
- *Volümetri ile bu değişimi ortaya koyabiliriz.*
- *Elektrofizyolojik bilginin, morfoloji bilgisine eklenmesi sağlıklı ve hasta bireylerdeki süreçleri anlamamıza yardımcı olacaktır.*

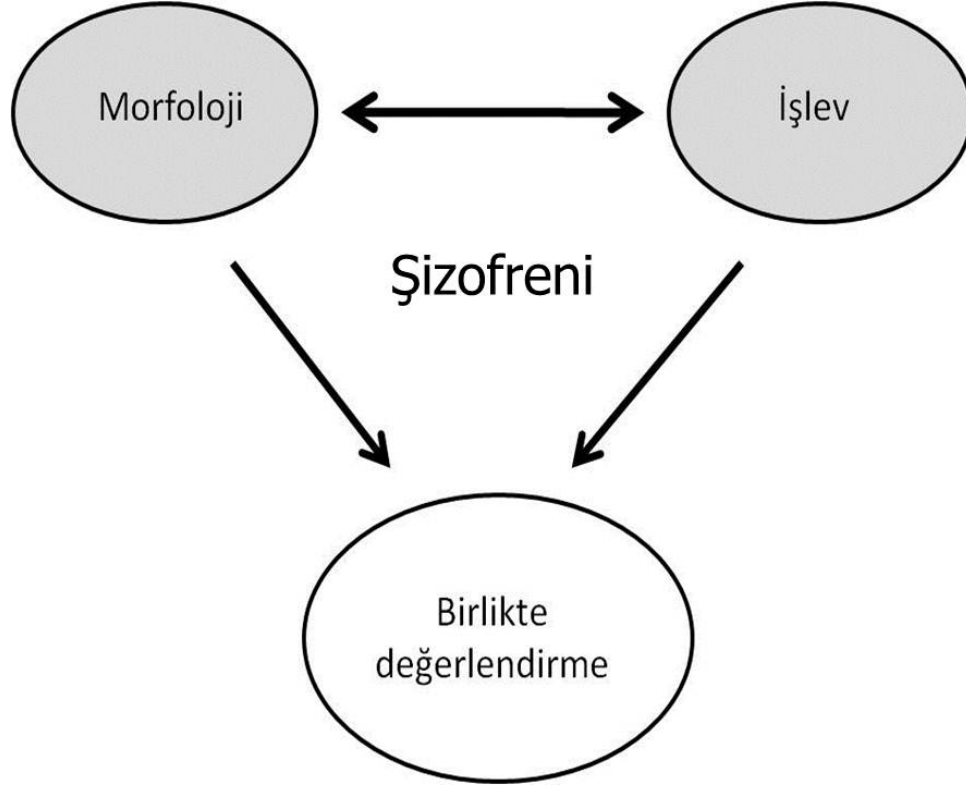
Hipotez Test Yöntem¹:

1. MRG ile alınan DICOM formatındaki görüntülerin işlenmesinde belirli bölgelerin seçilmesi
2. Bu bölgelerin volümetrik analizi

¹ Çalışma modeli: Çalışma modeli olarak, işlevsel ilerleyen kayıpları olan şizofreni hastalığı seçilmiştir. Şizofreni ve sağlıklı kontrollerde Heschl Girus ve prefrontal korteks "çalışma ilgili bölge" olarak belirlenmiştir.

3. Bu bölgelerin literatürde bilinen işlevsel kurgusunda elektrofizyolojik verilerin EEG ile kaydı
4. Verilerin korelasyonu
5. Verilerin karşılaştırılması

Şekil 1' de doktora çalışmasının amaç kurgusu gösterilmiştir.



Şekil 1. Sunulan doktora çalışmasının amaç kurgusunu gösteren şema.

2. GENEL BİLGİLER

Beyin morfolojisi ile işlevlerin ilişkisi tam olarak aydınlatılmamış bir alandır. Buna iyi bir örnek olarak morfoloji ve işlevleri tam olarak anlaşılamamış şizofreni hastalığı verilebilir. Son yıllarda şizofrenide yapısal değişikliklerin varlığı özellikle radyolojik olarak gösterilmiş ancak elektrofizyolojik ilişkiler kurulamamıştır.

Bu tez çalışmasında, şizofreni hastalarında ve kontrol grubunda, MRG volümetri yöntemiyle prefrontal korteks (PFC) ve Heschl girus (HG) volümleri ölçülmüştür, ayrıca işlevsel değerlendirme için işitsel uyaranların kullanıldığı EEG incelemesi gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda, şizofreni, MRG ve EEG' ye ilişkin literatür bilgileri gözden geçirilmiş ve kısaca aşağıda sunulmuştur.

2.1. Şizofreni

Şizofreni hastaların ve hasta yakınlarının yaşam kalitesini azaltan ve bilişsel işlev bozukluğu oluşturan bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü' nün Uluslararası hastalık sınıflandırma rehberi ICD-10' a (2007 versiyonu) göre şizofrenik bozukluklar karakteristik düşünce ve algı bozuklukları, duygulanımda uygunsuzluk ya da küntlük ile nitelenmektedir. Sıklıkla geç ergenlik veya erken erişkinlik dönemlerinde başlayabildiği gibi 40' lı yaşlardan sonra da ortaya çıkabilmektedir. Şizofreninin yaşam boyu görülme sıklığı %0.12–1.60' dır [7]. Şizofreni hastalarının %10-20' sinde tamamen düzelme meydana gelirken, %30 hastada kısmi düzelme olmaktadır. Hastaların en az yarısında da belirtiler düzelmemekte veya belirtilerde kötüleşme meydana gelmektedir [7, 8]. Çoğu hasta ve yakını ömür boyu bu hastalıkla mücadele etmek zorundadır. Hastalığın sosyal ve ekonomik etkisi çok büyüktür. Hasta ve ailesi üzerinde etkileri yıkıcı olabilmektedir.

DSM-IV sınıflandırmasına göre şizofreni altı alt tipe ayrılmaktadır;

1. Paranoid tip
2. Katatonik tip
3. Dezorganize tip
4. Rezidüel tip
5. Ayrışmamış tip
6. Başka tarafta tanımlanılmayan tip

DSM-IV' de tanımlanmış olan bu alt tiplerin şizofrenide klinik araştırmalarda çok fazla önemi bulunmamaktadır. Öte yandan 1990' lı yıllarda Crow iki farklı şizofreni alt tipi

tanımlamıştır. Crow' a göre şizofreni tip I veya pozitif belirtili tip ve tip II veya negatif belirtili tip olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Pozitif belirtili tipte sanrı, varsanı ve davranış bozuklukları ön plandadır. Negatif belirtili tipte ise düşünce ve konuşma azalması, sosyal işlevlerde azalma, psiko-sosyal yaşantıda içe çekilme daha belirgindir [9].

Şizofreni toplumda yaklaşık %1 oranında görülmesine rağmen patofizyolojisi halen büyük oranda bilinmemektedir. Patofizyolojinin anlaşılmasında bilişsel ya da diğer davranışsal ödevlerin yapılması esnasında fonksiyonel nöro-görüntülemenin yardımı olmuştur. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve fonksiyonel MRG çalışmaları ventromedial temporal lobda, prefrontal kortekslerde ve limbik subkortikal nükleuslarda anormal beyin aktivitesi olduğunu göstermiştir. Yine bellek, yürütücü işlevler, dikkat ve duyuşal işlemede yer alan diğer beyin bölgelerinde de anormal beyin aktiviteleri benzer yöntemler ile ortaya konmuştur. Bu bölgeler hasara daha duyarlı olmalarına neden olacak dinamik plastisiteye sahiptir [10, 11].

Son yıllarda, artan sayıdaki birçok çalışma şizofreni hastalarının beyinlerinde gri cevher (GM) ve beyaz cevher (WM) değişikliklerini ortaya koymuştur. Şizofreni; total beyin volümünde hafif azalma ve yaygın veya bölgesel GM volümünde azalma ile karakterizedir [12-16]. Buna ek olarak, şizofreni hastalarında, aksonal bağlantılarda bozulma [17], beyaz madde bütünlüğünde değişiklik [18] ve korpus kallozum boyutlarında azalma da saptanmıştır [19].

Nörolojik hastalıklardan farklı olarak psikiyatrik bozukluklarda, EEG kayıtları genellikle özel bir hastalık grubuna ait tanı koydurucu bulgular vermemektedir. Şizofrenlerin EEG bulguları da özgül değildir. Pek çok araştırmacı tarafından şizofrenlerde hızlı alfa bandında (8-13 Hz) bir azalma buna karşılık hızlı beta (28-48 Hz), delta ve teta (0.5-7 Hz) bantlarında artma olduğu bildirilmiş ise de aynı yöndeki bütün bulguların kronik alkoliklerde, beta hariç diğer dalga bulgularının da demanslı hastalarda görüldüğü vurgulanmış ve bu bulguların şizofreniye özgü olmadığı anlaşılmıştır. Yine şizofreni hastalarının İÖİP bileşenlerinden özellikle N100 ve P300 yanıtlarının genliğinin azaldığı ve bu azalmaların hastalığın bazı belirtileri ile ilişkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir [20-23]. Aynı çalışmalarda yine özellikle N100 ve P300 latanslarında uzama bulunmuştur. Pek çok çalışmada, şizofreni hastalarında Uyumsuzluk Negatifliği paradigmasına yanıtta

genliğin düştüğü gözlenmiştir ve farklı tipteki dopamin antagonisti antipsikotiklerin bu bozulmayı düzeltemediği ortaya konmuştur [24].

2.2. Heschl Girusu

Heschl girusu (transvers temporal girus veya Heschl kıvrımı), insan beyninin lateral sulkusu içerisine gömülmüş olan primer duysal korteks alanında yer alır ve Brodmann'ın 41. ve 42. alanlarını işgal eder. Gelen işitme bilgisinin işlendiği ilk kortikal yapıdır. Anatomik olarak HG, diğer temporal lob giruslarından farklı olarak, arkadan öne doğru (dorsoventral) uzanım gösterir. HG ilk olarak, Avusturyalı bir anatomist olan Richard Ladislaus Heschl (1824–1881) tarafından, 1855 yılında konu ile ilgili bir ders kitabında tanımlanmıştır. Posterior komşuluğunda Heschl sulkusu ile ayrılmış planum temporale (PT) yer alır ve hemen hemen sol serebral hemisferde sağdan daha büyük olan tek kortikal yapıdır. Planar asimetrisi nedeni ve anatomik varyasyonları nedeni ile anterior ve posterior sınırlarını tanımlamak oldukça güçtür. Girusun anterior komşuluğunu HG' nin duplikasyonu belirlemektedir.

2.3. 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. Yumuşak doku kontrast çözümü gücü en yüksek olan radyolojik görüntüleme tekniğidir [25].

Atomların çekirdek yapısını proton ve nötron adı verilen nükleonlar oluşturur. Bütün nükleonlar kendi etrafında devamlı olarak spin hareketi denilen dönüşler yaparlar. Bu spin hareketleri sayesinde nükleonlar doğal bir manyetik alan oluştururlar ve dış manyetik alanların yokluğunda bu momentler rastgele dağılmıştır. Çekirdekteki nükleonlar eğer çift sayıda ise birbirlerinin spin hareketlerini ortadan kaldıracak şekilde dizilim gösterirler. Ancak tek sayıda nükleon içeren atomlarda net bir manyetik dipol hareketi bulunur. MRG' de sinyal kaynağı olarak tek sayıda nükleon içermesi ve biyolojik yapılarda fazla miktarda bulunması nedeniyle hidrojen atomu (H^+) kullanılır. Normalde dokularda rasgele dağılmış olan H^+ dipolleri güçlü bir manyetik alana yerleştirildiklerinde, dış manyetik alana paralel ve antiparalel dizilim gösterirler. Paralel dizilim daha az enerji gerektirdiği için atomlardan biraz fazlası bu dizilimi antiparalel dizilime tercih eder ve böylelikle net manyetik vektör ana manyetik alana paralel olur, buna longitudinal manyetizasyon denir [25, 26].

Protonlar kendi etraflarındaki spin hareketine devam ederken bir yandan da dış manyetik alanın gücü ile orantılı olarak bu manyetik vektörün aksı etrafında salınım (precession) hareketi yaparlar. Salınım hareketinin frekansı Larmour denklemi ile belirtilmiştir. Larmour denklemi;

$$\omega_0 = g \times B_0 \quad (\omega_0: \text{Larmor frekansı}, g: \text{Gyromanyetik sabit}, B_0: \text{Dış manyetik alan gücü})$$

İnsan vücudunu değişik durum ve ilişkiler içinde bulunan protonların oluşturduğu bir kütle olarak düşünürsek, hidrojen en fazla miktarda bulunan ve gyromanyetik oranı en yüksek olan protondur, o nedenle MRG sinyalinin doğal kaynağıdır.

Dokunun net manyetik vektörü (longitudinal manyetizasyon) dış manyetik alana paralel olduğu için ondan sinyal alamayız. Sinyal alabilmek için manyetik vektörün 90° radyofrekans (RF) pulsu ile transvers plana yatırılması gerekir. RF pulsu ana manyetik alan gücünde ve dokuya özgü Larmour frekansı ile uygulanır. Oluşturulan yeni durum transvers manyetizasyon adını alır ve RF pulsu kesildiğinde protonlar önceki düşük enerjili durumlarına dönmeye başlarlar. Bu sırada protonların transvers manyetizasyon sağlandığında gösterdikleri faz uyumu da bozulmaya başlar ve longitudinal manyetizasyon tekrar artmaya başlar. Bu değişim 'free induction decay = FID' adını alır ve sinyal kaydı bu sırada gerçekleştirilir. Alıcı sargılar tarafından algılanan sinyaller bilgisayar yardımıyla görüntüye dönüştürülür. 90°'lik RF pulsu verildikten sonra ana manyetik alan yönündeki longitudinal manyetizasyonun %63' ünün yeniden kazanılması için gereken süre T1 relaksasyon zamanı olarak isimlendirilir ve bu süre ana manyetik alanın gücü ile dokuların içyapı özelliklerine göre değişir. T1 süresi hızlı olan dokular (yağ gibi) parlak (hiperintens) görülürler. T1 süresi uzun olan dokular ise beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi düşük intensitede (hipointens) görüntülenirler. 90° RF pulsu verilmesinden hemen sonra transvers manyetizasyonun gücü, 90° pulstan önceki longitudinal manyetizasyonun gücüne eşittir. Aynı zamanda protonlar arasındaki faz uyumu (in phase) oluşmuş durumdadır. RF pulsu kesildikten hemen sonra ise protonlar arası etkileşimler sonucu faz birlikteliği bozulur ve faz kaybı (out of phase) oluşmaya başlar. Transvers manyetizasyon azalır ve %37 seviyesine inmesine kadar ki süre T2 relaksasyon zamanı olarak adlandırılır. T2 süresi iç ve dış manyetik alan inhomojenitelerinden etkilenir, dış manyetik alan gücünden bağımsızdır. Gerçek T2 süresi sadece dokuların fiziksel özelliklerinden etkilenir. Hem dış alan manyetik inhomojenitelerinden, hem de dokuların fiziksel özelliklerinden kaynaklanan relaksasyona T2* relaksasyon denir [25-27].

MRG' de Kesit Alınması ve Rekonstrüksiyon:

MRG' de veri toplama ve görüntü oluşturulmasında en çok kullanılan yöntem Fourier transformasyonudur. Bu tekniğin aşamaları şunlardır:

1. İnceleme için vücut ana manyetik alana yerleştirilir.
2. Kesit alınması istenen düzleme dik yönde kesit belirleme gradienti uygulanır. Bu şekilde baş ve ayak ucu arasında farklılaşmış manyetik alan gücü sağlanır ve her bölge farklı rezonans frekansına sahip olur.
3. Radyo frekans sargıları ile kesit alınacak düzlemdeki manyetik alan gücü değerinde (Larmour denklemine göre) bir puls gönderilerek, sadece istenen kesit alanındaki protonlar uyarılır. Pulsun frekansı kesit yerini, bant genişliği ise kesit kalınlığını belirlemiş olur.
4. Uyarım kesildikten sonra ilgili kesitteki protonların rezonansından oluşan sinyaller algılayıcı sargılar tarafından toplanır.
5. Toplanan ham sinyaller, daha önceden seçilmiş frekans ve faz eksenlerine yerleştirilerek Fourier transformasyonu denilen bir dizi bilgisayar işlemine tabi tutularak görüntüye çevrilir [25-27].

Üç boyutlu görüntülemenin esası, kesit belirleme gradienti yerine faz kodlama gradienti uygulamaktır. Diğer sekanslarda uygulanan radyo frekans pulsu bu teknikte incelenmesi planlanan tüm dokuya aynı anda uygulanmaktadır. Dolayısıyla elde edeceğimiz sinyal, bir kesit içine giren protonlar yerine bir volüm içindeki protonlardan geldiğinden çok daha yüksek genliğe sahiptir. Günümüzdeki cihazlarda bu uygulanan ikinci faz kodlama stepleri 32 ile 256 arasında değişmektedir. Yani kesit sayısı 32 ile 256 arasında değişebilir. Kesit sayısı 2' nin katı olmalıdır ve iki boyutlu tekniklerden farklı olarak TR' dan bağımsızdır [26].

İki boyutlu görüntüleme teknikleri ile ince kesit elde edebilmek için gradientin gücünü arttırabilir ya da RF puls genişliğini daraltabiliriz. Bununla birlikte kesit ince olduğunda, kesit içine düşen protonların miktarı azalacağından elde edilen sinyalin genliği (amplitüt) belirgin azalacaktır. Bu azalma düşük Tesla değerli cihazlarda belirgin iken, yüksek Tesla değerli cihazlarda daha az belirgindir. Bununla birlikte cihazın Tesla değeri ne kadar yüksek olursa olsun iki boyutlu görüntüleme teknikleri ile çok ince kesit yapmak mümkün değildir. Ancak üç boyutlu tekniği ile 1 mm gibi ince kesitler kolaylıkla yapılabilir. Bunun nedeni sinyalin sadece bir kesit değil, tüm doku volümünden gelmesidir. Yani sinyal genliğinin azlığı bu teknikle ortadan kalkmaktadır. Sinyal genliğinin fazla olması SNR (signal-to-noise ratio)' ın yüksek olması demektir. Bu özellikleri ile üç boyutlu görüntüleme tekniği ile elde edilen

görüntülerde uzaysal çözünürlüğü, iki boyutlu görüntüleme tekniği ile elde edilen görüntülere göre belirgin yüksek olmaktadır [26].

Ayrıca iki boyutlu görüntüleme teknikleri ile kesitlerimizi arada boşluk olmaksızın devamlı biçimde alırsak kesitler arasında "cross talk etki" oluşmaktadır. Bu nedenle iki boyutlu tekniklerde kesitler arasında boşluk uygulanmaktadır. Üç boyutlu teknikte kesit kalınlığı çok ince olmasına karşın cross talk etki çok azdır.

Üç boyutlu tekniğin bir diğer avantajı ise elde edilen volüm görüntülerinde, inceleme planının ikinci bir inceleme yapılmadan değiştirilebilmesidir. Üç boyutlu görüntülemelerde dokular arası kontrast, iki boyutlu görüntüleme tekniği ile elde edilen görüntülerle benzerdir. İnceleme süresi: kesit sayısı x TR x Matriks x NEX olarak hesaplanabilir. Bu teknikte kesit sayısı çok olduğundan dolayı inceleme diğer sekanslardan daha uzun sürmektedir. Üç boyutlu görüntüleme tekniği, diğer sekanslarda da uygulanabilmekle birlikte Gradient-eko sekansında inceleme süresinin oldukça kısa olması bu tekniğin uygulanmasını mümkün kılmaktadır [26].

2.3.1 MRG Volümetri

İlgili dokunun otomatik veya elle çizimi ardından yapılan matematiksel işlemler ile hacimsel bilgisinin alındığı bir yöntem olan MRG volümetri, nöronal yapıların kantitatif ölçümüne olanak tanıyarak volüm kayıplarının veya artışlarının saptanmasını mümkün kılmıştır. MRG temelli volümetrik ölçümler ayrıca epilepsi, amnezi ve Alzheimer hastalığı gibi klinik durumlarda nöro-anatomik açıdan yararlı bilgiler sunmaktadır. MRG volümetrinin diğer beyin görüntüleme teknikleriyle beraber kullanımının hastaların tanısında ve tedavinin yönlendirilmesinde faydalı olabileceği iddia edilmektedir.

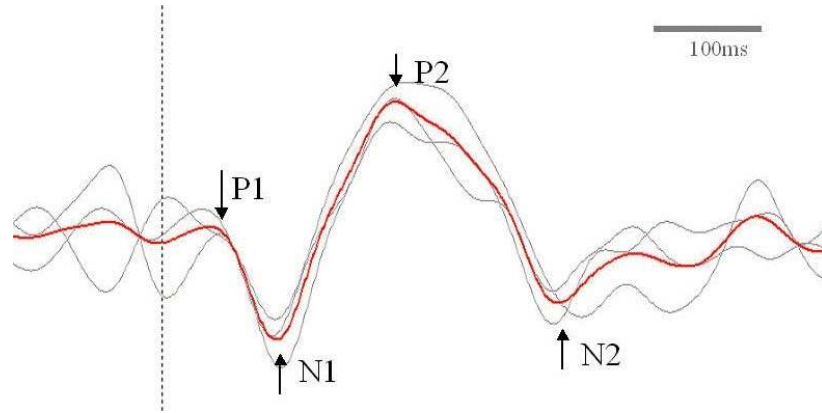
2.4. Elektrofizyoloji

İnsan beyin elektrik aktivitesi, kafa üzerine yerleştirilmiş elektrotlarla kapsamlı olarak ilk defa 1929' da Hans Berger tarafından kaydedilmiştir. Bu elektriksel aktivite "elektroensefalografi" (EEG) olarak adlandırılır [28]. EEG' nin bilimsel araştırmalara ve klinik uygulamalara pek çok katkısı olmuştur. Ancak, bilişsel süreçler gibi yüksek beyin işlevlerine odaklanmış sinirbilimler için EEG, kaba bir beyin aktivitesi ölçümüdür. Bu aktivite içinde çok sayıda farklı nöron gruplarının aktivitesi mevcuttur. Bu EEG aktivitesi içindeki farklı duyuşal, bilişsel olaylara ilişkin nöral yanıtları, basit ortalama (averaging) tekniği ile ayırabilmek mümkündür. İşitsel, görsel, dokunsal, koku ve tat modalitelerinde elde edilebilen bu yanıtlara

“uyarılma potansiyelleri” (UP, Evoked Potentials - EP) denir. İşitsel modalitede elde edilenlere işitsel uyarılma potansiyelleri (İUP) denir.

Uyarılma potansiyellerinin elde edilebilmesi için katılımcılara uygulanan uyarıların eş zamanlı olarak EEG kaydı üzerinde işaretlenmesi gereklidir. Bu işaretleri içeren EEG bölgeleri (epok), sürekli EEG verisi içinden seçilip alınır. Her bir epoktaki EEG verisi, uyarı ile ilişkili UP ve uyarıdan bağımsız olan nöral aktivite (gürültü) içermektedir. UP, her bir epokta uyarı anına zaman kilitli olarak ortaya çıkarken, gürültü rastgele bir aktivitedir. Çok sayıda epokun ortalaması alınarak gürültü sıfır mikrovolt (μV) düzeylerine kadar düşerek düze yakın bir çizgi oluşturur. Böylece her bir epokta hep aynı anda ortaya çıkan UP ise belirgin bir şekilde ortaya çıkar. Bu nedenle ne kadar çok epokun ortalaması alınırsa gürültü o derece azalır [28].

Ortalama tekniği ile elde edilmiş UP, bir seri pozitif ve negatif voltaj (μV) değişimlerinden oluşur ve bunlar için “tepe” (peak), “dalga”, “bileşen” gibi isimler kullanılır. Uyarı anından sonra ortaya çıktıkları zaman (latans) (milisaniye:ms) ve polaritelerine göre isimler alırlar (Şekil 2).



Şekil 2. Tipik uyarılma ve olay ilişkili potansiyel bileşenleri. Dikey kesik çizgi uyarının verildiği zamanı işaret etmektedir.

2.4.1. N100 (N1)

N100 (N1) bileşeni, uyarıdan yaklaşık 100 ms sonra ortaya çıkan negatif yöndeki dalgadır. Uyarıdaki enerji değişikliği ile spesifik olmayan şekilde tetiklenen, fiziksel analizin yapıldığı, dikkat öncesi otomatik bir tepkidir. Daha çok duyuşsal kayıt ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. N100’ de birkaç ayrı bileşene rastlanabilir. Bunlar; 75 ms civarında temporal lobların dorsalindeki işitsel korteksten oluşan frontosantral bileşen, 100 ms

civarında pik yapan verteks (Cz) yanıtı ve 150 ms civarında pik yapan, daha lateralize olan ve STG' den kaynaklanan bileşenlerdir [28].

Uyarandaki enerji değişikliğinin şiddetine bağlı olarak, N100 aynı zamanda da yaygın bir genel uyarılmışlık hali yaratır. Uyarana karşı algısal ve motor tepkilerin verilmesini kolaylaştıran bu genel uyarılmışlık hali, dikkatin ilgili uyarana odaklanmasını kolaylaştırır. N100 bileşeninin erken kısmı, ayrıntılı duysal analizle ilgilidir. Daha önceki uyarın ile yeni gelen uyarın arasındaki farkı algılamakla bağlantılıdır.

2.4.2. P200 (P2)

Uyarandan yaklaşık 200 ms sonra ortaya çıkan ve N100' ün ardından görülen ilk pozitif dalgadır. Uyarının tanımlanması, uyarın hakkında karar verilmesi ve farklı uyarınların karşılaştırılması durumlarında gözlenir [5]. Bundan başka işitsel kortekste supratemporal düzlemde kaynakladığı bulunmuştur. Uyarının tanımlanması ve farklı uyarınların karşılaştırılması durumlarında belirginleşir [4].

2.4.3. N1P2 Kompleksi

N100 ve P200 yanıtları birlikte tek bir başlık altında N1P2 olarak analiz edilebilir. N1P2 bileşeni, yukarıda anlatılan bu iki yanıtı ait özellikleri yansıtmaktadır [29, 30].

2.4.4. Global Field Power

Global Field Power (GFP), uyarına verilen cevabın referans noktasından bağımsız olan ölçümüdür. Matematiksel olarak GFP, bütün elektrotlardan elde edilen potansiyelin standart sapmasına eşdeğerdir. Aynı zamanda GFP sağlı deriden kaydedilmiş olan potansiyellerin gücünün bir göstergesidir (μV). GFP, her bir birey ve durum için ayrı ayrı hesaplanarak elektrik alan gücündeki değişiklik izlenebilir.

2.5. sLORETA

Standardize düşük çözünürlüklü elektromanyetik tomografi (sLORETA) [31], EEG ve MEG verilerinin kaynaklarının projeksiyonunu düşük bir hata ile saptayabilen bir algoritma çözümlemesidir [32, 33]. sLORETA yazılım çıktısı beyin aktivitesini modelleyen akım dağılımları değil istatistiksel bir haritalamadır.

SWARM (sLORETA-weighted Accurate Minimum Norm Method) ise sLORETA ağırlıklı doğrusal minimum norm yöntemidir. Bu yöntem, geri problemin çözümü olan

akım yoğunluğu vektör alanını düşük yer saptama hatası ile ölçmek için köşegen (diyagonal) ağırlıklı Minimum Norm En Küçük Kare (MNLS) yöntemi ve sLORETA yöntemini kombine eder. SWARM temel olarak iki adımlı bir süreç kullanır; birinci adımda sLORETA çözümü elde edilir ve köşegen ağırlıklı bir matrise çevrilir. İkinci adımda ise, uygun olan ağırlıklı MNLS akım yoğunluğu vektör alanı hesaplanır. Akım yoğunluğu dağılımı çok sayıda temel dipole indirgenmiştir. Her dipol belirli bir hacimdeki akım yoğunluğunu temsil etmektedir [32, 33].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

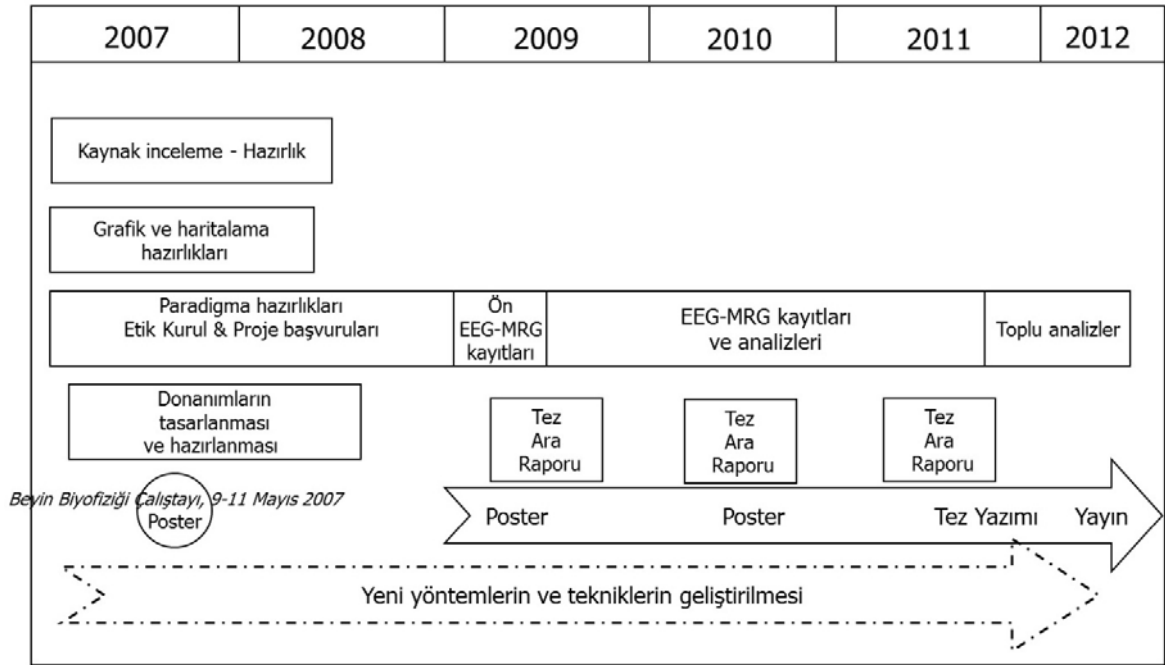
Bu araştırma DEÜ İdari Mali İşler Dairesi Başkanlığı Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından 2007.DEU.KB.SAG.059 ve 2010.KB.SAG.026 sayılı projeler ile desteklenmiştir.

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma tanımlayıcı, deneysel ve prospektif bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu araştırma 2007-2012 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı ve Radyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında ve Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ile birlikte gerçekleştirilmiştir. Tez çalışmasına ait zaman çizelgesi Şekil 3' te belirtilmiştir.



Şekil 3. Tez çalışmasının planı ve takvimi

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmada hasta (şizofreni olguları) grubu ve kontrol (sağlıklı, gönüllü bireyler) grubu kullanılmıştır.

Hasta grubu negatif ve pozitif belirtili hastalardan oluşmuştur. Tüm hastalar DSM-IV ölçütlerine göre şizofreni tanısını tam olarak karşılamaktadır. Bu özelliklere uyan 28 şizofreni hastası volümetrik değerlendirmeye, volümetrik çalışmaya alınan hastalardan 15' i elektrofizyolojik değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların tamamına PANSS² (Pozitif ve Negatif Semptom Skalası) uygulanarak pozitif belirtiler, negatif belirtiler ve genel psikopatoloji toplam puanları elde edilmiştir.

Şizofreni hastaları için çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. DSM-IV Şizofreni Tanı ölçütlerini karşılaması
2. Yazılı bilgilendirilmiş olur verebilme
3. 18–55 yaş arası
4. Okuryazar olmak

Kontrol grubu olarak benzer yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna sahip sağlıklı bireyler belirlenmiştir. Bu grup daha önce psikiyatri tedavisi görmemiş ve halen herhangi ruhsal bir hastalığı olmayan kişilerden oluşturmuştur. Gönüllü ve belirlenen bazı ölçütleri karşılayan (özellikle nörolojik, psikiyatrik ve kronik hastalığı olmayan, işitme ve görme fonksiyonlarında herhangi bir sorun bulunmayan ve sürekli kullandığı ilaç olmayan vb.), 18–55 yaş arasındaki bireylerden 25' i volümetrik değerlendirmeye, volümetrik çalışmaya alınan kontrol bireylerinden 13' ü elektrofizyolojik değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmadan dışlama kriterleri;

1. Kontrol grubundaki kişilerin herhangi psikiyatrik hastalık geçmişi olması
2. Hasta grubundaki bireyler son altı ay içinde EKT tedavisi almış olması
3. Kontrol ve hasta grubundaki kişilerde nörolojik hastalık bulunması
4. Madde ve alkol kullanımı
5. 55 yaşın üzerinde olmak

² PANSS = Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası: Şizofrenide hastalık belirtilerini değerlendirmede kullanılan en yaygın ölçektir.

3.4. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı değişkenler; HG ve PFC volümleri

N1P2 ve GFP genliği

Bağımsız değişken; hasta grubu ve kontrol grubudur.

3.5. Araştırmanın Planı

Tez çalışması bir dizi işlemin ardışık yapılmasını içermektedir. Bunlar;

1. MRG kayıt
2. 32-64 kanallı EEG ile kayıt
3. Verilerin değerlendirilmesi (Post analiz; volümetrik değerlendirme, EEG analiz)

3.6. Veri Toplama Araçları

3.6.1. Katılımcılara Uygulanan Form ve Ölçekler

Kayıtlara başlamadan önce bireylerin aydınlatılmış onamları alındıktan sonra, kayıtları etkileyebilecek durumları izlemek amacıyla, bazı form ve ölçekler uygulanmıştır. Bunlar: Aydınlatılmış onam formu (EK.3), kişisel bilgi formu (EK.4), el kullanım testi (EK.5) ve durumluk kaygı değerlendirme ölçeği (STAI FORM TX-1; EK.6), psikolojik belirti tarama testi (SCL-90R; EK.7)' dir.

Aydınlatılmış Onam Formu. Bireylere, çalışma ve çalışmada kullanılacak yöntem ve uygulamalar konusunda ayrıntılı bilginin sunulduğu bir formdur. Bireyler, çalışma ile ilgili bu bilgileri öğrendikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmeleri durumunda doldurulan ve gönüllü olduklarına dair imzalarının alındığı bölümlerden oluşmaktadır.

Kişisel Bilgi Formu. Gönüllü bireylerin bazı kişisel bilgilerinin ve kaydı etkileyebilecek ilaç ve madde kullanımı, alkol, kahve gibi alışkanlıklarının ve kayıt günü kullanımının sorgulandığı bir bilgi formudur.

Edinburgh El Kullanım Testi. Bireylerin el tercihlerinin belirlenmesinde kullanılan bir testtir. Bu tez çalışmasında lateralite üzerinde çalışılmadığı için, bu test sonuçlarının kullanıldığı herhangi bir değerlendirme yapılmamıştır.

STAI-TX1: Durumluk kaygı ölçeğidir. 20 sorudan oluşan bu ölçek, kişinin bulunduğu durumda (bu tez çalışmasında; kayıtlardan önce) yaşadığı kaygıyı ölçmeyi hedefler.

3.6.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Bu tez çalışmasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalındaki mevcut MRG cihazları ve iş istasyonları kullanılmıştır.

MRG görüntüleri, 1.5 Tesla gücündeki Intera (Philips, Hollanda) marka Manyetik Rezonans Ünitesinde konvansiyonel baş koili kullanılarak elde edilmiştir. Volümetrik değerlendirme için, yüksek çözünürlüklü, 3-D T1-ağırlıklı SPGR (spoiled gradient recalled echo) sekansı ile aksiyal ve koronal planda görüntüler elde olunmuştur.

MRG görüntüleme parametreleri;

- 124 – 150 ardışık kesitler
- 1 mm kesit kalınlığı
- TE, 4.2 ms; TR, 15 ms ve FA, 20°
- FOV, 24 cm; 256 x 192 matriks

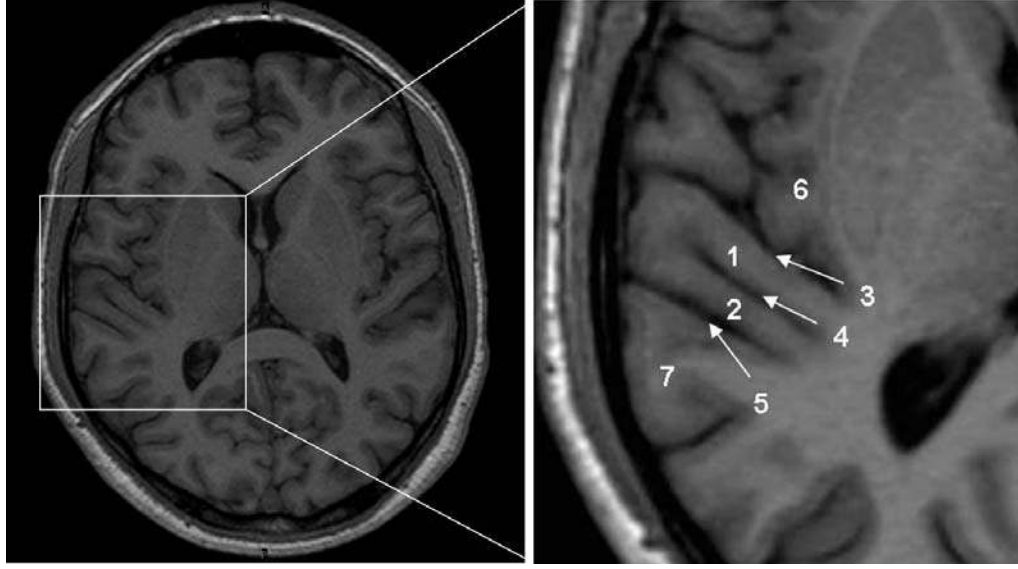
Elde edilen DICOM formatındaki MRG görüntüleri Easy Vision 4,4 iş istasyonunda (Philips, Hollanda) analiz edilmiştir.

3.6.2.1. Volümetri Çizim Protokolü

Bu aşamada verilen volümetri protokolü, ilk defa bu tez kapsamında geliştirilen Metot Geliştirme aşamasını içermektedir.

3.6.2.1.1. Heschl Girusunun Volümetrik Ölçümü

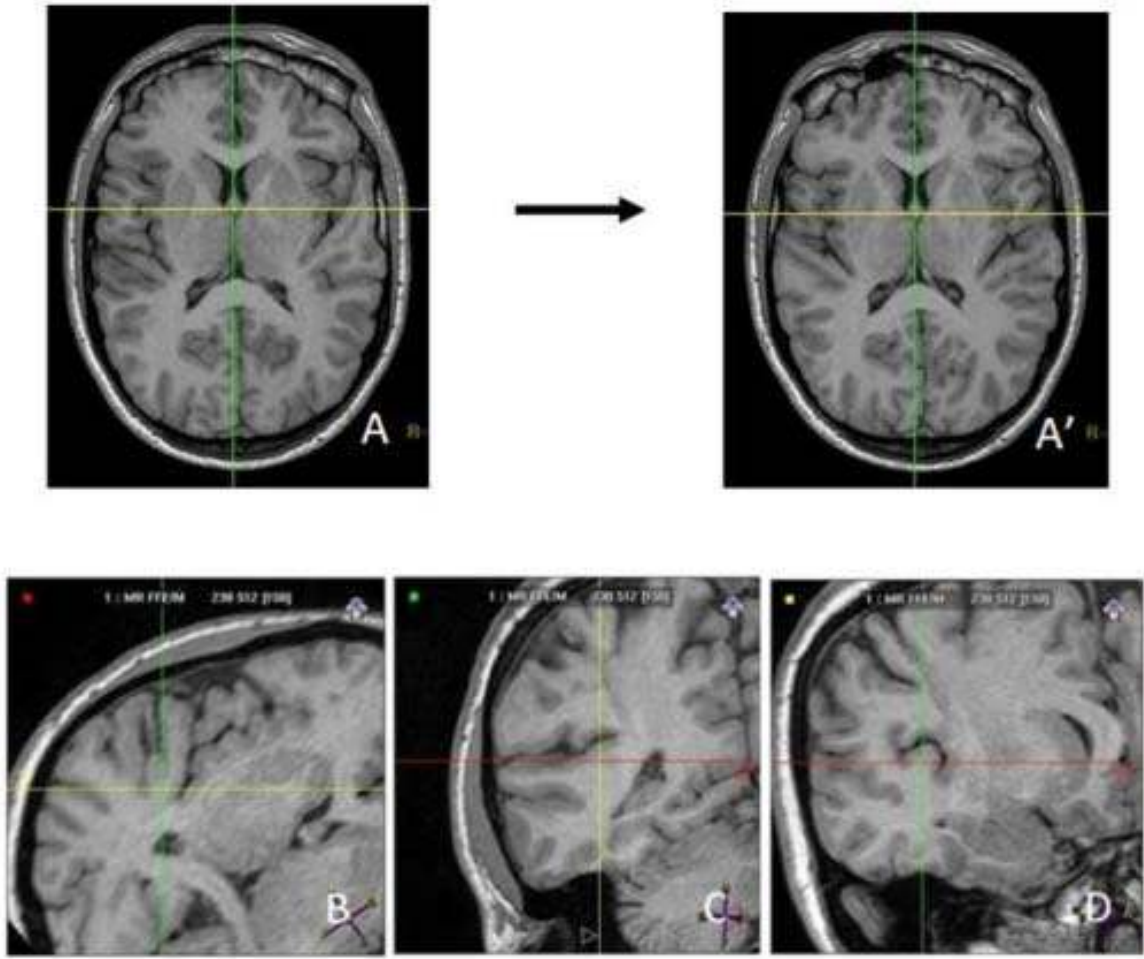
HG karakteristik şekli ve lokalizasyonundan ötürü MRG görüntüleri üzerinde kolayca tanınabilmektedir. Aksiyal kesitlerde, HG insulanın posteriorunda, kortekste doğru anterolateral uzanım gösteren bir girus olarak izlenmektedir (Şekil 4).



Şekil 4. HG' nin yerleşimi ve komşulukları. Aksiyal plandaki, T1-ağırlıklı MRG görüntüsünde (kontrol grubu hastasından elde edilmiş) sağ HG gösterilmektedir. 1 – Birincil HG; 2 – İkincil HG; 3 – Birincil transvers sulkus; 4 – Heschl sulkusu; 5 –İkincil Heschl sulkusu; 6 - İnsula; ve 7 – PT

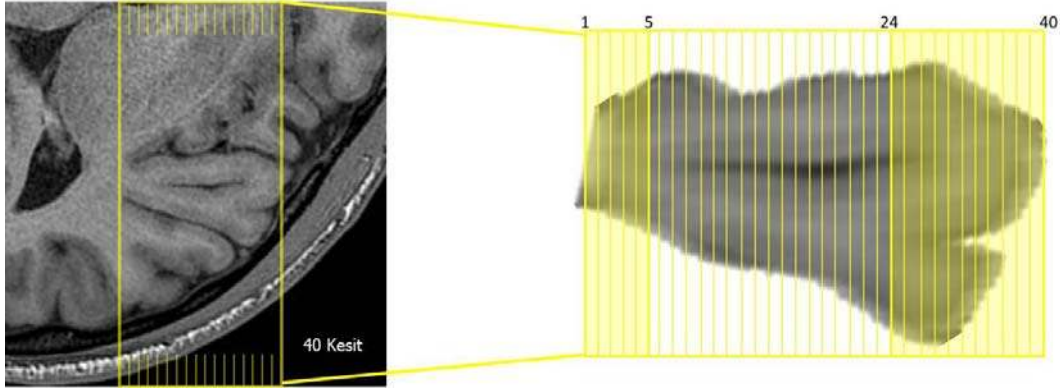
Basamak 1; Elle çizim hatalarını azaltmak amacı ile T1 ağırlıklı aksiyal görüntüler dört kez büyütülmüştür. HG' nin tanınması, aksiyal kesitlerde retroinsuler bölgenin inspeksiyonu ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 5A). HG, insulanın posterior kenarından kaynaklanan ve temporal lobun süperioru boyunca anterolaterale doğru uzanım gösteren ilk transvers girus olarak kabul edilmiştir. Girusun identifikasyondan sonra, orjinal MRG görüntüleri HG' nin ana aksına paralel olacak şekilde reformatlanmıştır (Şekil 5B). Sonuç olarak, elimizde HG' ye paralel hale gelmiş reformatlanmış-paraaksiyal görüntüler bulunmaktadır. Ancak bu görüntüler ile girusun üst kenarı net olarak sınırlandırılmadığı için volümetrik incelemede kullanılamamıştır.

Basamak 2; İyi bir ön – arka ve üst HG sınırı elde edebilmek için [gri cevher (GM), beyin omurilik sıvısı (BOS)], bir önceki basamakta elde edilen paraaksiyal görüntüler, bu basamakta HG' nin uzun aksına dik olacak şekilde tekrar reformatlanmıştır (Şekil 5C-D). Bu basamağın sonunda HG' nin uzun aksına dik olan parasagittal görüntüler elde edilmiştir.



Şekil 5. Aksiyal kesitlerin HG' ye göre ortogonal reformasyonu. (A) Orjinal aksiyal görüntü, (A') paraaksiyal görüntüde HG tüm uzunluğu boyunca görünmektedir. (B) A' görüntüsünün saat yönünde çevrilmiş hali, (C) B' nin parakoronal planı, (D) B' nin parasagittal planı. Sonuçta, volümetri ölçümü için, HG' nin uzun aksına dik ve parasagittal planda reformat görüntüler elde edildi.

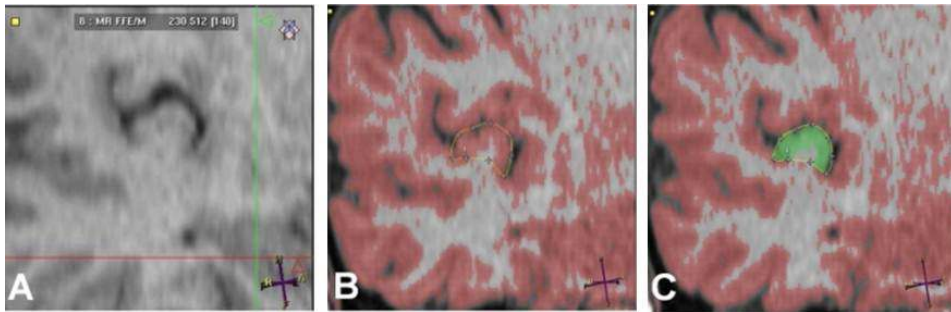
Basamak 3; Bir önceki basamakta HG' nin uzun aksına dik olan parasagittal görüntüler, oldukça iyi bir GM-BOS ayrımı sağlamıştır. Bununla birlikte girusun distal kesimi anatomik olarak oldukça karışıktır. Bu nedenle bu segmentlerin volümetri öncesinde uzaklaştırılması gerekli olmuştur. Bu nedenden ötürü girus kendi içerisinde 40 eşit parçaya bölündükten sonra, içeriden dışarıya doğru 5. ile 24. kesitler volümetrik ölçüm için kullanılmıştır (Şekil 6).



Şekil 6. HG' nin distal ve proksimal segmentlerinin uzaklaştırılması işleminin şematik gösterimi. Solda HG' nin aksiyal kesit içerisindeki yerleşimi görülmektedir. Sağdaki şekilde arka planın uzaklaştırılmış hali gözlenmektedir. Sarı ile işaretlenmiş kesitler uzaklaştırıldıktan sonra geriye kalan 5.-24. kesitler bir sonraki aşamada volümetrik ölçüm için kullanılacaktır.

Basamak 4; İlgili gri cevher için eşik değer belirlenmesi ve bilgisayar faresi kılavuzluğu ile segmentasyon gerçekleştirilerek, HG' nin sınırları el ile çizilmiştir. El ile çizim yapılmasının amacı, HG' nin sınırlarının oldukça amorf olması ve gri skalada belirgin varyasyon göstermesidir.

Basamak 5; Şekil 7B ve 7C' de görüldüğü üzere, çizilen alanlar farklı renge dönüşmektedir, tüm GM alanları kırmızı renkte görülür iken, çizilen GM yeşil renk ile belirlenmiştir. Yeşil renk ile boyanmış voksellerin alanı bize HG' nin volümünü vermektedir.



Şekil 7. Elle çizme metodu ile HG' nin segmentasyonu (Basamak 4 – 5). (A) Şekil 5D' de elde edilen parasagittal görüntü. (B) A' da izlenen görüntüye sadece GM' i seçecek eşik değer belirlenmesi ardından kırmızı renk ile kodlanması. Operatör HG sınırlarını sarı çizgi ile belirlemiştir. (C) Çizilen alandaki GM, yeşil renge dönüşüyor ve her bir kesitteki yeşil alanların toplamı HG' nin volümünü vermektedir.

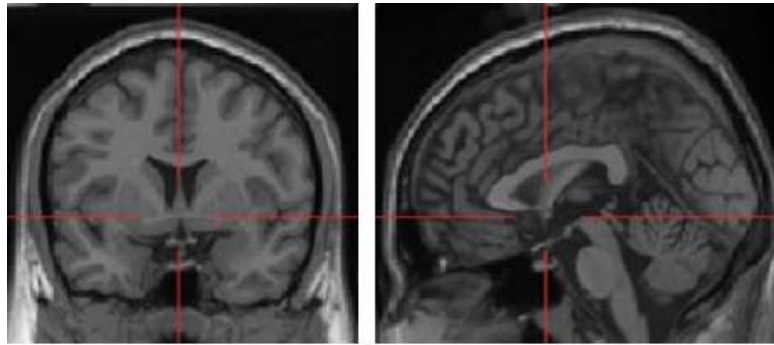
Çalışmamızda HG' nin sınırlarının çiziminde, Hirayasu ve arkadaşlarının tanımlamış olduğu kriterler kullanılmıştır [12]. Buna göre, HG insulanın arka kenarından başlayan, temporal lobun süperior kenarında anterolaterale doğru uzanım gösteren ve süperior temporal girusun (STG) lateral sınırında sonlanan ilk transvers girus olarak tanımlanmıştır. Eğer başlangıçta tek girus varken daha sonra ikiye ayrılmış ise her iki girus da HG olarak kabul edilmiştir. Eğer başlangıçta iki girus var ise, her iki girus da volümetrik değerlendirmeye dahil edilmiştir. İkincil Heschl sulkusunun arkasında yer alan doku, PT olarak kabul edilip ölçüm dışı bırakılmıştır.

Segmentasyon işlemi tanıya kör olarak gerçekleştirilmiştir. Her iki (sağ ve sol) HG' nin elle çizilerek ölçümü her bir birey için yaklaşık 30 dakika sürmüştür.

3.6.2.1.2. Prefrontal Korteksin Volümetrik Ölçümü

Prefrontal korteks (PFC), ön komissürün önünde kalan beyin dokusu olarak tanımlanmıştır. Volümetrik ölçüm sırasında, tüm nöronal doku ölçüme dahil edilmiştir.

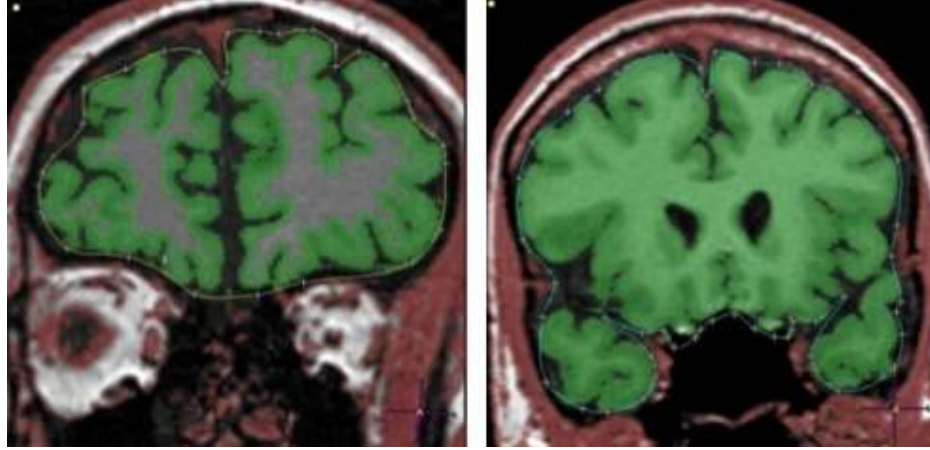
Basamak 1; PFC volümetrisi için, T1 ağırlıklı koronal kesitler kullanılmış ve elle çizim hatalarını azaltmak amacı için görüntüler dört kez büyütülmüştür. Koronal kesitler değerlendirilerek anterior komissürün izlendiği kesit belirlenmiş (Şekil 8) ve bu seviyeden sonraki kesitler uzaklaştırılarak volümetrik değerlendirme dışında bırakılmıştır.



Şekil 8. Anterior komissürün belirlenmesi. Koronal kesitlerin kullanıldığı PFC' nin volümetrik değerlendirmesinde, standardizasyonu sağlamak amacı ile posterior sınır olarak anterior komissür belirlenmiştir. Soldaki koronal ve sağdaki sagittal MRG kesitinde anterior komissür işaret edilmiştir.

Basamak 2; İlgili beyin bölgesi için GM ve Toplam PFC volümü için ayrı ayrı eşik değerler belirlenmiş ve bilgisayar faresi kılavuzluğu ile elle çizilerek gerçekleştirilmiştir

(Şekil 9). Çizilen alanlarda GM ve Toplam PFC yeşil renge dönüşmekte, diğer alanlar kırmızı renkte kalmaktadır. Yeşil renk ile boyanmış voksellerin alanı bize GM ve Toplam PFC' nin volümünü vermektedir. Ventriküller ölçüm dışı bırakılmıştır. İşlem sonrasında Toplam PFC volümünden, GM volümü aritmetik olarak çıkartılarak WM volümü hesaplanmıştır.



Şekil 9. PFC' in segmentasyonu. Soldaki şekilde sadece GM alanları (yeşil renk ile kodlanmış) ölçüme dahil olurken, sağdaki şekilde tüm PFC (GM+WM)' nin yeşil renk ile kodlandığı ve ölçüme katıldığı gösterilmiştir. Aradaki fark (Toplam PFC – GM) bize WM hacmini vermektedir.

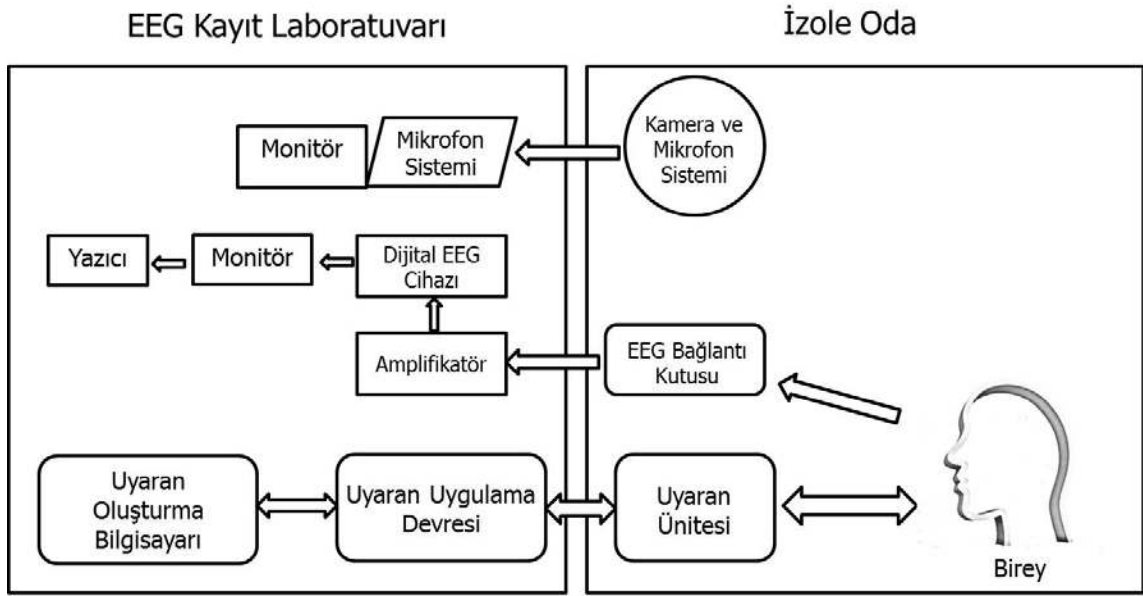
Segmentasyon işlemi tanıya kör olarak gerçekleştirilmiştir. PFC' nin elle çizilerek ölçümü her bir birey için yaklaşık 20 dakika sürmüştür.

3.6.3. Elektrofizyolojik Analizler

Bu tez çalışmasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı Beyin Dinamiği Araştırma Laboratuvarlarında mevcut olan kayıt ve analiz sistemleri kullanılmıştır.

3.6.3.1. EEG Kayıt Odası Özellikleri

Deneye katılan bireylere yapılan EEG işlemi izole bir odada gerçekleştirilmiştir (Şekil 10). İzole oda elektromanyetik parazitlerin ve elektriksel gürültünün dışarıdan içeriye geçmesini engelleyen Faraday kafesi ile örülüdür. Ayrıca dış ortamdaki seslerden arındırmak amacı ile duvarlar yalıtılmıştır. Kayıtlar esnasında oda loş ışık ile aydınlatılmıştır. Deneye katılan kişilerle haberleşme, iki oda arasında bulunan ses sistemi ile sağlanmış ve deney süresince bireyler kamera ile izlenmiştir.



Şekil 10. EEG kayıt odasının şematik gösterimi

3.6.3.2. Kayıt Sistemi

Ses uyaranlarının dinletilmesi ve eş zamanlı olarak EEG verisi üzerine işlenmesi MATLAB 7.0.1 programı ve EMISU (Embedded Microcontroller Stimulation Unit) isimli gömülü işlemci ünitesi aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. EEG kulak memelerine ortak referans elektrotları yerleştirilerek alınmıştır. Kayıt örnekleme hızı 1000 Hz' tir. Şebeke elektriği gürültüsünden kurtulmak üzere çevrim içi olarak 50 Hz' lik çentik (notch) filtre uygulanmıştır. Çevrim dışı analizler için Scan (sürüm 4.5, Compumedics, USA) yazılımı kullanılmıştır.

Katılımcıların kafa çevresi ölçülerek uygun büyüklükteki (Quick Cap, Neuromedical Supplies) EEG bonesi seçilmiştir. Nasion–inion mesafesi ölçülerek elde edilen değerin %10' u kadar mesafe nasion noktasından yukarı doğru işaretlenmiştir (Jasper 10–10 sistemine göre). Bone üzerindeki ilk elektrotlar bu işaret üzerinde olacak şekilde, bireylerin kafasına yerleştirilmiştir. Bone üzerindeki Ag/AgCl elektrotlar ile saçlı deri arasındaki iletkenliği sağlamak amacıyla elektrojel (ECI Electro-Gel, ElectroCap International, Inc., ABD) kullanılmıştır. Kulak memeleri abrazyv krem (NuPrep) ve alkolle temizlenerek referans elektrotlar [(A1+A2)/2] EEG pastası (EEG Paste-z401CE, Japan) ile yapıştırılmıştır. Kayıt sırasında elektrotların empedansları yaklaşık olarak 5 kOhm değerinde tutulmuştur. EOG aktivitesi sağ göz dış kantusunun bir cm alt ve sol göz dış

kantusunun bir cm üst bölgesine yerleştirilen elektrotlar ile kaydedilmiştir. EMG aktivitesi ise çene alt ve üst bölgelerine yerleştirilen elektrotlar aracılığı ile incelenmiştir. Neuroscan Labs (USA) kayıt sistemi ile sürekli EEG kaydı 1 kHz' lik örnekleme hızı ile alınmıştır.

3.6.3.3. Uyarılar

Elektrofizyolojik veri için şizofreni ve kontrol grubuna ait İUP'leri kullanılmıştır. İşitsel uyarılmış potansiyellerin elde edilebilmesi için tek tip ses uyarısı (500 ms süreli, 80 dB SPL şiddetinde, 1500 Hz sinusoidal) toplam 60 kez, uyarılar arası süre 2,5 ile 5,0 saniye arasında değişecek şekilde kişiye kulaklıklar yardımıyla, iki kulaktan birden dinletilmiştir.

Sürekli EEG verileri uyarının verildiği anın 1000 ms öncesi ve 1000 ms sonrasını kapsayacak şekilde bölümlenmiştir. İlk uyarıya ait bölüm atılıp göz kırpması ve hareket benzeri artefaktların bulunduğu bölümlerin ayıklanmasından sonra kalan verilerin uyarı öncesi bölgeye göre "baseline" düzeltilmesi yapılmış, verilere 0.5-48 Hz bant geçiren filtre uygulandıktan sonra verilerin ortalaması alınarak olay ilişkili potansiyeller elde edilmiştir

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizlerde SPSS 11.0 (Statistical Package for Social Sciences Inc., USA) programı ile tanımlayıcı analizlerde, grup ortalamaları ve merkezi limitten sapmalar değerlendirilmiştir. İkili karşılaştırmalarda; independent sample t testi kullanılmıştır.

3.8. Etik Kurul Onayı

Proje, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 07.05.2007 tarih ve 167 sayı ile onaylanmıştır (EK.2.).

Çalışmaya katılan bireylere MRG ve EEG incelemelerinden önce işlem hakkında bilgi verilmiş ve aydınlatılmış onam formları imzalatılmıştır (EK.3.).

4. BULGULAR

Bu bölümde MRG volümetri ve EEG analiz sonuçları incelenerek giriş bölümünde verilen hipotezler sınanmaya çalışılmıştır.

Çalışmaya alınan ve analizlerde kullanılan hasta ve sağlıklı kontrollere ait demografik veriler şöyledir; şizofreni grubu; 28 kişi (14 erkek, 14 kadın), yaş aralığı: 22-55, yaş ort: 38,71 yıl ve ortalama hastalık süresi 6,72 yıl, kontrol grubu; 25 kişi (11 erkek, 14 kadın), yaş aralığı: 25-57, yaş ort: 39,52 yıl idi. Şizofreni ve kontrol grubuna ait demografik veriler Tablo 1’ de verilmiştir.

Tablo 1. Şizofreni ve kontrol gruplarının demografik verileri

	Şizofreni N=28	Kontrol N = 25
Yaş (yıl), ort. $\pm$ SD	38,71 $\pm$ 11,06	39,52 $\pm$ 7,17
Cinsiyet		
Kadın	14 (50%)	14 (56%)
Erkek	14 (50%)	11 (44%)
Hastalık Süresi (yıl), ort. $\pm$ SD	6,72 $\pm$ 7,41	-
PANSS		-
PANSS-toplam skor, ort $\pm$ SD	74,64 $\pm$ 18,07	
PANSS-pozitif skor, ort $\pm$ SD	15,86 $\pm$ 7,68	
PANSS-negatif skor, ort $\pm$ SD	20,43 $\pm$ 7,59	

4.1. Yöntem Geliştirme Bulguları

Görüntüleme yöntemi olarak kullanılan MRG’ nin multiplanar görüntüleme yapabilme özelliği nedeni ile hastanın pozisyonu değiştirilmeden kesit planının değiştirilebilmesi mümkündür. Yöntemin bu özelliği, görüntünün elde edilme tekniğinden kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda, volümetrik değerlendirme için aksiyal ve koronal planda görüntüleme gerçekleştirilmiştir. PFC volüm ölçümü, mevcut koronal kesitler üzerinden herhangi bir reformasyon yapılmaksızın gerçekleştirilmiştir. Ancak HG’ nin yerleşimi ve konfigürasyonu nedeni ile mevcut aksiyal veya koronal MRG kesitleri üzerinden ölçüm yapılması mümkün olmamış, aksiyal kesitlerin reformasyonu gerekmiştir. Aksiyal kesitlerin, HG ölçümü için kullanılabilir hale getirilmesi yöntemi, çalışmamız sırasında geliştirilmiştir ve özgün bir yöntemdir.

Volümetrik değerlendirmenin yapıldığı, PFC' nin büyük, HG' nin ise küçük bir volüm olması nedeni ile bazı sorunlar ile karşılaşmıştır. Kullanılan eşik (threshold) değerleri bireyler arasında değişkenlik göstermiştir ve her bireyde farklı bir değer kullanılmak durumunda kalınmıştır. Bu durum her bir bireyde gri ve beyaz cevher dokusunun göz ile belirlenmesi zorunluluğunu meydana getirmiş, sonuç olarak ölçümlerde gri ve beyaz cevher dokusu için kullanılan eşik değerler göz ile belirlenmiştir. HG' nin küçük bir yapı olması nedeni ile sınırlarının belirlenmesi ve ölçümlerin yapılması sırasında yapılan hataların HG volümü üzerinde belirgin değişikliğe neden olabileceği görülmüştür, bu nedenle tüm ölçümlerde volümetri protokolüne sadık kalınmıştır. HG' nin birçok varyasyonel görünümü ile karşılaşmıştır ve bu varyasyonel görünümeler HG' nin tanınmasını ve sınırlarının çizilmesini güçleştirmektedir. Şekil 11' de çalışmamız sırasında elde edilmiş tek, dallanan ve çift HG' lere ait örnekler sunulmuştur.



Şekil 11. Varyasyonel HG örnekleri. En solda tek HG, ortada dallanan HG ve en sağda çift HG örnekleri görülmektedir.

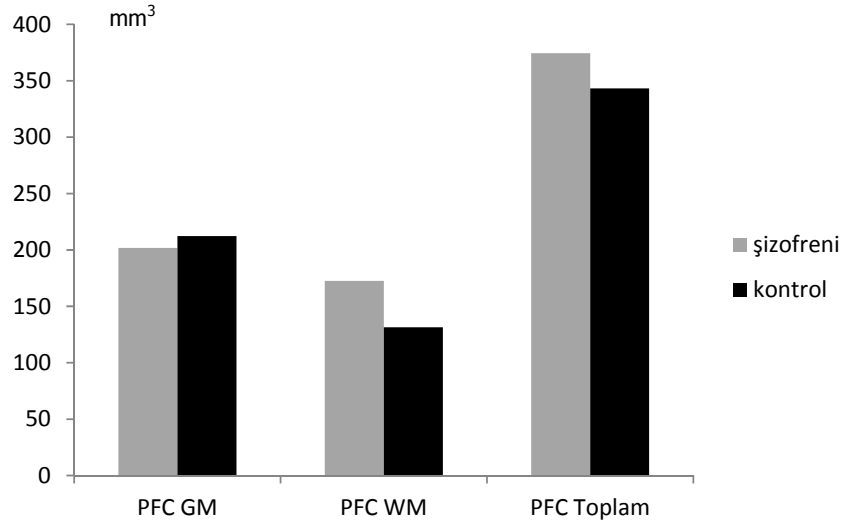
4.2. Volümetri Bulguları

Bu bölümde volümetrik değerlendirmeye alınan 28 şizofreni hastasından ve 25 kontrol bireyinden elde edilen veriler sunulmuştur.

Hasta ve kontrol grubu arasında PFC gri cevher ve toplam PFC volümü açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken (sırası ile $p=0,43$, $p=0,66$), şizofreni grubunda beyaz cevher volümünün istatistiksel olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). PFC' ye ait volümetrik ölçümlerin (GM, WM ve Toplam PFC) birbirlerine olan oranları incelendiğinde, hasta grubunun GM/WM ve GM/Toplam PFC oranında, kontrol grubununki ile karşılaştırıldığında azalma olduğu izlenmiştir. Hasta ve kontrol grubuna ait PFC volüm ve oranları Tablo 2 ve Şekil 12' de verilmiştir.

Tablo 2. Şizofreni ve Kontrol gruplarında PFC' ye ait GM, WM ve Toplam PFC volüm oranları

	GM/WM oranı	GM/Toplam PFC oranı	Toplam PFC/GM oranı	WM/Toplam PFC oranı
Şizofreni	1,19	0,54	1,88	0,46
Kontrol	1,64	0,61	1,61	0,38

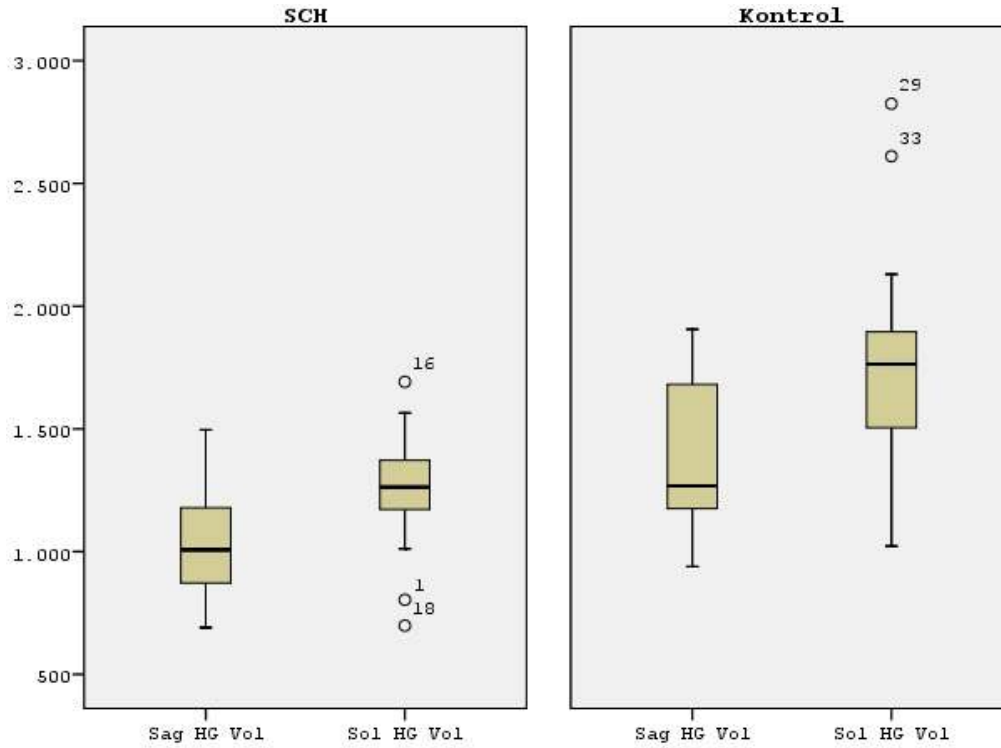


Şekil 12. PFC volümlerinin şizofreni (N=28) ve kontrol (N=25) grubunda dağılımı. Dikey ekseninde volüm bilgisi (mm^3) yer almaktadır. Gri renk ile şizofreni (sol dikey çubuklar) ve siyah renk ile sağlıklı kontrol (sağ dikey çubuklar) verileri gösterilmektedir. Gruplar arasında istatistiksel değerlendirmede GM ve Toplam PFC volümlerinde anlamlı değişiklik saptanmamışken, şizofreni grubunda WM volümünün daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

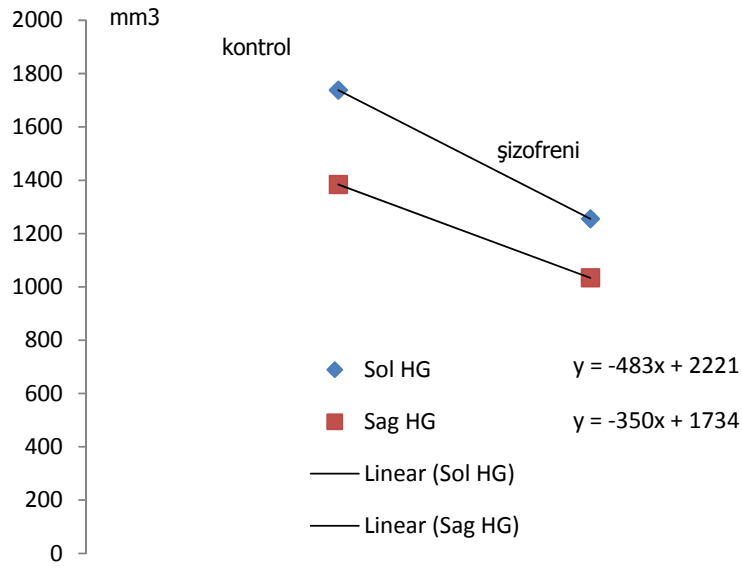
Volümetrik değerlendirmede sol HG hem kontrol hem de hasta grubunda sağdan daha büyük olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında şizofreni hastalarındaki en belirgin değişikliğin HG volümündeki istatistiksel olarak azalma olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 3) (Şekil 13). Şizofreni grubunda her iki HG volümünde azalma izlenirken, sol HG volümündeki azalmanın daha belirgin olduğu ve daha dik bir eğim ($y = -483x + 2221$) ile azaldığı saptanmıştır (Şekil 14).

Tablo 3. Şizofreni ve Kontrol gruplarında HG ve PFC' ye ait volümetri sonuçları

	PFC GM ± SD (cm ³)	PFC WM ± SD (cm ³)	PFC Toplam ± SD (cm ³)	Sağ HG ± SD (mm ³)	Sol HG ± SD (mm ³)
Şizofreni	201,8 ± 50,6	172,6 ± 38,5	374,4 ± 79,6	1034,9 ± 190,6	1255,0 ± 206,6
Kontrol	212,4 ± 24,5	131,6 ± 21,1	343,4 ± 40,4	1383,9 ± 262,8	1737,7 ± 347,2



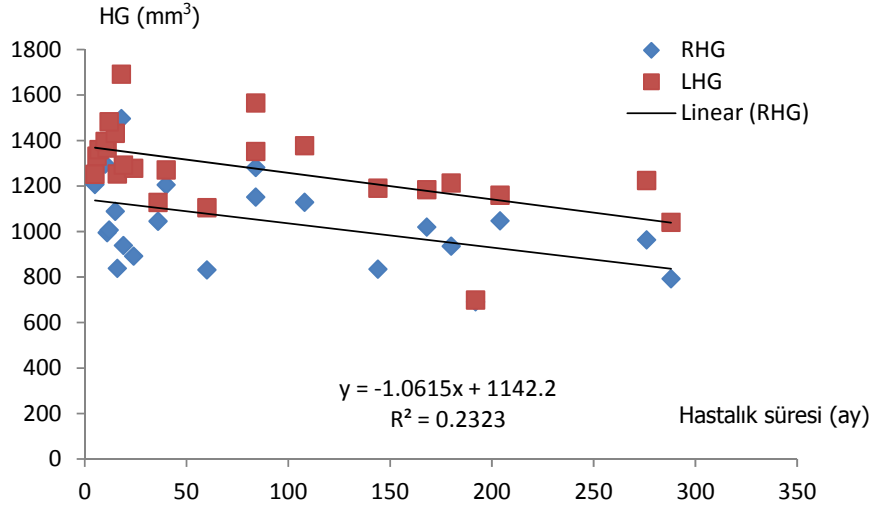
Şekil 13. HG volümlerinin (SCH) şizofreni (N=28) ve kontrol (N=25) grubunda dağılımı. Grafik alanlarının içinde yer alan kutu grafikler (box plot) her birinde sağda sol HG volümü ve solda sağ HG volümünü göstermektedir. Bu kutularda orta yatay çizgi ile grup ortalamaları, kutu üstü ve altlarında kalan çizgiler ile grup standart sapmaları ifade edilmektedir. Graplardan belirgin şekilde farklılık gösteren değerler tek tek yuvarlak noktalar ile ve kişi veri kayıt numarası olarak ifade edilmiştir (şizofreni grubunda 1, 16, 18 numaralı, kontrol grubunda 29, 33 numaralı). En solda düşey eksende yer alan sayılar mm³ cinsinden volüm gösterimidir.



Şekil 14. Heschl girüs (HG) volümü azalma eğrisi. Dikey ekseninde mm³ birimi ile volüm ifade edilmektedir. Kare kutular ile sağ HG, baklava sembolü ile sol HG gösterilmektedir. İki grup (solda kontrol) arasında HG volümlerinin farklılıkları doğrusal (lineer) eğim çizgileri (trend line) ile gösterilmiş ve eğim değerleri formül çözümleri (Excel) x, y cinsinden eşitlik olarak sol ve sağ HG sembollerinin yanlarında alt alta gösterilmiştir.

Hasta (şizofreni) ve kontrol bireylere ait tüm volümetri verileri Tablo 4 ve Tablo 5' de verilmiştir.

Şizofreni grubunda hastalık süresi ile HG volümleri karşılaştırıldığında; hastalık süresinin artması ile her iki HG volümünde doğrusal bir azalma olduğu gözlenmiştir (Şekil 15).



Şekil 15. Şizofrenide hastalık süresine göre (min.5 ay, max.288 ay) HG volümündeki değişim. Dikey eksen mm³ cinsinden Heschl girüs volümünü, yatay eksen ay cinsinden hastalık süresini göstermektedir. Kare kutu ile sol HG (LHG), baklava sembolü ile sağ HG (RHG) ifade edilmiştir. Her iki grubun da eğim çizgileri (trendline) aşağıda yer alan formül çözümü ile (Excel) ve siyah çizgi ile gösterilmiştir.

4.2.1. Validasyon Sonuçları

İki fazlı validasyon gerçekleştirilmiştir. İlk fazda, iki ölçer (NK ve DG) tüm hastalarda HG ölçümlerini yapmışlardır. HG' nin belirgin varyasyon gösterdiği iki olgu, ölçerler arasındaki düşük uyum nedeni ile daha ileriki analizler için çalışma dışı bırakılmıştır. İkinci validasyon aşamasında, altı ay sonra, bir ölçer (NK) tanıya ve bireylere kör olarak ölçümleri tekrarlamıştır.

Ortalama asimetri indeksi $[2 \times (\text{ölçer 1} - \text{ölçer 2}) / (\text{ölçer 1} + \text{ölçer 2})]$; 0.03 olarak hesaplanmıştır, bu da volümetri ölçümleri arasında yan tutma (bias) olmadığı göstermektedir. Paired t-test ve 2 tailed t-tests, ölçümler arasında istatistiksel farklılık olmadığını ortaya koymuştur (sırası ile $p = 0.42$ ve $p = 0.58$). T-test, birinci ve ikinci set volüm ölçümleri arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (sağda $p > 0.22$, solda $p > 0.75$), bu da ölçüm yöntemimizin güvenilir olduğunun bir göstergesidir.

Tablo 4. Şizofreni grubuna ait volumetrik veriler

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Hastalık süresi (ay)	PFC Gri Cevher (cm ³)	PFC Beyaz Cevher (cm ³)	PFC Toplam (cm ³)	PFC GM/WM oranı	PFC GM/Toplam oranı	PFC Toplam/GM oranı	PFC WM/Toplam oranı	Sağ HG (mm ³)	Sol HG (mm ³)
1	34	E	15	213,5	225,9	439,4	0,94	0,49	2,05	0,51	843,1	803,9
2	49	K	0	170,9	197,9	368,8	0,86	0,46	2,16	0,54	991,0	1011,5
3	23	K	5	285,1	224,1	509,2	1,27	0,56	1,78	0,44	1206,8	1251,6
4	35	E	16	245,9	121,0	366,9	2,03	0,67	1,49	0,32	838,1	1253,4
5	22	K	0	260,3	189,6	449,9	1,37	0,58	1,72	0,42	853,3	1254,7
6	41	K	40	196,3	119,7	316,0	1,63	0,62	1,60	0,38	1205,6	1270,7
7	48	K	24	163,3	116,6	279,9	1,40	0,58	1,71	0,41	892,0	1278,1
8	34	E	19	194,8	220,7	415,5	0,88	0,47	2,13	0,53	938,6	1292,4
9	47	K	6	164,4	131,1	295,5	1,25	0,57	1,79	0,44	1292,8	1331,6
10	54	K	7	221,0	136,8	357,8	1,61	0,61	1,61	0,38	1301,7	1360,3
11	39	E	11	216,5	166,5	383,0	1,30	0,56	1,76	0,43	995,3	1367,1
12	25	E	10	280,8	194,3	475,1	1,44	0,59	1,69	0,40	1296,5	1396,4
13	25	E	0	168,3	119,3	287,6	1,41	0,58	1,70	0,41	1007,6	1423,5
14	50	E	15	100,2	116,1	216,3	0,86	0,46	2,16	0,53	1089,0	1431,8
15	36	K	12	206,0	197,0	403,0	1,04	0,51	1,95	0,49	1006,8	1482,5
16	43	E	18	127,9	118,4	246,3	1,08	0,52	1,93	0,48	1496,5	1691,7
17	25	E	60	157,9	175,5	333,4	0,90	0,47	2,11	0,53	831,5	1104,7
18	37	K	192	104,5	121,6	226,1	0,86	0,46	2,16	0,54	690,9	698,8
19	47	K	108	220,8	200,8	421,6	1,10	0,52	1,91	0,48	1128,6	1377,5
20	25	E	84	168,2	186,9	355,1	0,90	0,47	2,11	0,53	1281,7	1352,2
21	43	K	288	135,8	159,8	295,6	0,85	0,46	2,18	0,54	792,5	1040,6
22	55	K	180	254,2	181,6	435,8	1,40	0,58	1,71	0,42	935,7	1213,4
23	27	K	36	199,6	212,4	412,0	0,94	0,48	2,06	0,52	1045,4	1128,0
24	45	K	204	235,6	206,3	441,9	1,14	0,53	1,88	0,47	1047,1	1159,8
25	53	E	144	207,3	188,5	395,8	1,10	0,52	1,91	0,48	834,9	1190,7
26	34	E	168	249,0	191,6	440,6	1,30	0,57	1,77	0,43	1019,9	1184,0
27	53	E	276	234,9	195,5	430,4	1,20	0,55	1,83	0,45	963,4	1224,5
28	29	E	84	268,4	216,4	484,4	1,24	0,55	1,81	0,45	1151,6	1565,1
ORT	38,7	-	80,8	201,8	172,6	374,4	1,19	0,54	1,88	0,46	1034,9	1255,0

Tablo 5. Kontrol grubuna ait volumetrik veriler

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	PFC Gri Cevher (cm ³)	PFC Beyaz Cevher (cm ³)	PFC Toplam (cm ³)	PFC GM/WM oranı	PFC Toplam/GM oranı	PFC WM/Toplam oranı	Sağ HG (mm ³)	Sol HG (mm ³)
1	42	E	251,9	151,9	403,8	1,65	1,60	0,37	1906,1	2824,9
2	40	K	261,6	160,3	421,9	1,63	1,61	0,38	1500,3	1881,6
3	29	K	226,5	121,0	347,5	1,87	1,53	0,34	1605,3	2129,5
4	47	E	213,5	122,5	336,0	1,74	1,57	0,36	1735,0	1872,0
5	31	E	232,4	126,4	358,8	1,83	1,54	0,35	1751,8	2610,9
6	43	K	190,0	93,0	283,0	2,04	1,49	0,33	1739,0	1863,2
7	38	E	228,7	149,6	378,3	1,52	1,65	0,39	1681,7	1930,3
8	34	K	205,2	158,1	363,3	1,29	1,77	0,43	1425,5	1895,1
9	47	E	243,3	161,8	405,1	1,50	1,66	0,39	1227,2	1505,3
10	27	K	230,7	118,5	349,2	1,94	1,51	0,33	1226,0	1199,8
11	34	E	205,4	123,7	329,1	1,66	1,60	0,37	1720,2	1822,8
12	42	K	214,8	134,4	349,2	1,59	1,62	0,38	1081,1	1925,6
13	42	K	211,4	127,3	338,7	1,66	1,60	0,37	1706,3	1639,9
14	34	K	201,4	111,2	312,6	1,81	1,55	0,35	1216,7	1941,1
15	25	K	221,0	111,6	332,6	1,98	1,50	0,33	1178,8	1023,1
16	43	E	225,4	152,0	377,4	1,48	1,67	0,40	1439,2	1763,7
17	45	E	208,7	111,1	319,8	1,87	1,53	0,34	1268,1	1869,9
18	45	K	161,4	106,5	267,9	1,51	1,65	0,39	939,9	1421,5
19	42	K	214,4	136,2	350,6	1,57	1,64	0,39	1175,4	1540,7
20	46	K	204,4	126,2	330,6	1,62	1,62	0,38	1261,2	1432,0
21	42	K	141,4	102,5	243,9	1,38	1,72	0,42	949,3	1086,6
22	36	E	191,4	126,5	317,9	1,51	1,66	0,40	1167,7	1412,6
23	38	E	211,4	136,5	347,9	1,55	1,65	0,39	1106,3	1507,2
24	39	E	200,8	121,2	322,0	1,66	1,60	0,38	1165,2	1686,2
25	55	K	211,8	178,6	390,4	1,19	1,84	0,46	1423,5	1656,3
ORT	39,5	-	212,4	131,6	343,4	1,64	1,61	0,38	1383,9	1737,7

4.3. Elektrofizyoloji Bulguları

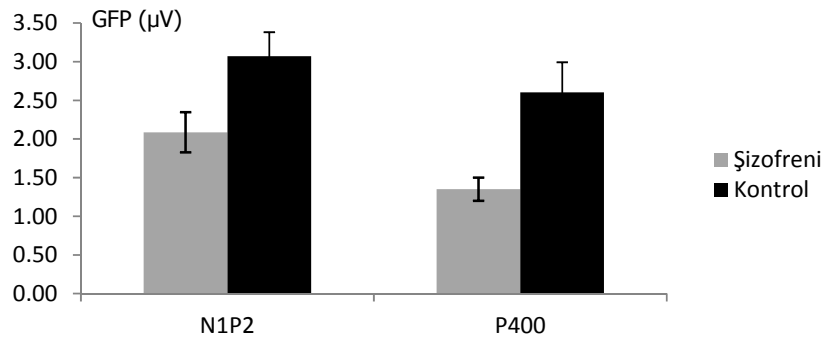
Bu bölümde volümetrik değerlendirmeleri yapılmış 15 şizofreni hastasından ve 13 kontrol bireyinden elde edilen elektrofizyolojik veriler sunulmuştur.

EEG kayıtlarının bitmesi ardından, sweep' ler görsel olarak değerlendirilmiş ve göz hareketi veya göz kırpmasına bağlı gürültü gelişmiş olanlar analizden dışlanmıştır. Böylece İUP analizleri gürültüden temizlenmiş EEG verileri üzerinden gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda her bir bireyde, N1P2 ve P400 salınımları için GFP değerleri ölçülmüştür. FCZ elektrotundan yapılan kayıtlar üzerinde, N1P2 bileşeninin genliği ve latansı hesaplanmıştır.

Şizofreni ve Kontrol grubuna ait GFP ve GFP (SNR) (Signal to Noise Ratio, SNR; Curry programı tarafından otomatik olarak hesaplanan Sinyal Gürültü Oranı değeridir) verileri Tablo 6' da verilmiştir. Şizofreni grubunda GFP değerinin N1P2 ve P400 bileşenleri sırasında, istatistiksel olarak azalmış olduğu gözlenmiştir ($p < 0,05$) (Şekil 16). GFP (SNR) değerleri için, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Şekil 17, 18 ve 19' da şizofreni ve kontrol grubuna ait GFP genlikleri verilmiştir.

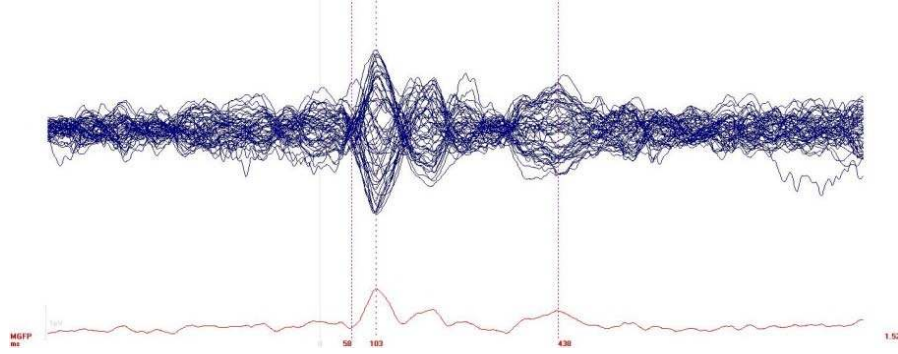
Tablo 6. N1P2 ve P400 bileşenleri için GFP ve GFP (SNR) değerleri

	GFP (μV)		GFP (SNR)	
	N1P2 $\pm$ SD	P400 $\pm$ SD	N1P2 $\pm$ SD	P400 $\pm$ SD
Şizofreni	2,09 $\pm$ 0,98	1,35 $\pm$ 0,58	4,34 $\pm$ 1,39	2,81 $\pm$ 0,73
Kontrol	3,07 $\pm$ 1,12	2,60 $\pm$ 1,30	4,54 $\pm$ 3,13	3,00 $\pm$ 1,07

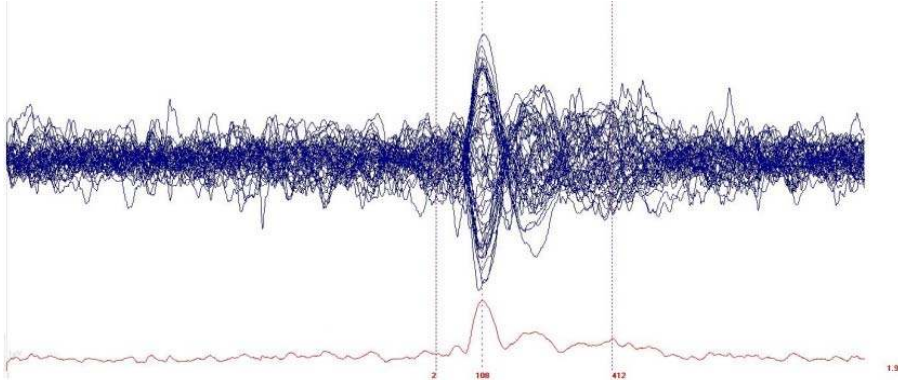


Şekil 16. Gruplar arasındaki Global Field Power (GFP) farkı. N1P2 ile ilk ölçüm penceresine ait değerler, P400 ile ikinci ölçüm penceresi değerleri (μV cinsinden) gösterilmiştir. Çubuk

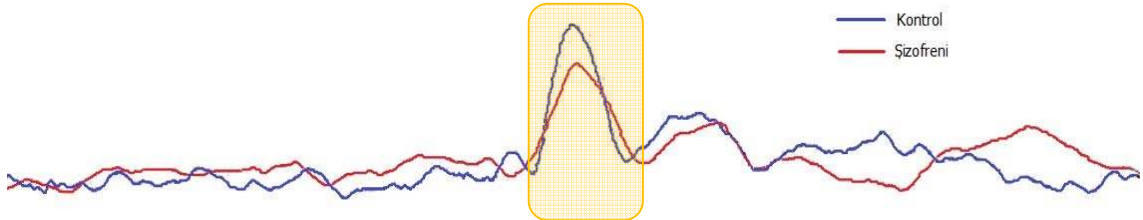
grafiklerde yer alan sonlanma çizgileri standart sapmayı göstermektedir. Gri renk ile şizofreni grubunda (sol dikey çubuklar) (N=15) her iki bileşen için GFP' nin azalmış olduğu görülmektedir, $p<0,05$. Kontrol grubu (N=13) siyah renk ile (sağ dikey çubuklar) ifade edilmiştir.



Şekil 17. Tüm şizofreni grubunun GFP genliği. İlk dik çizgi ile uyarının verildiği anı gösterilmektedir.

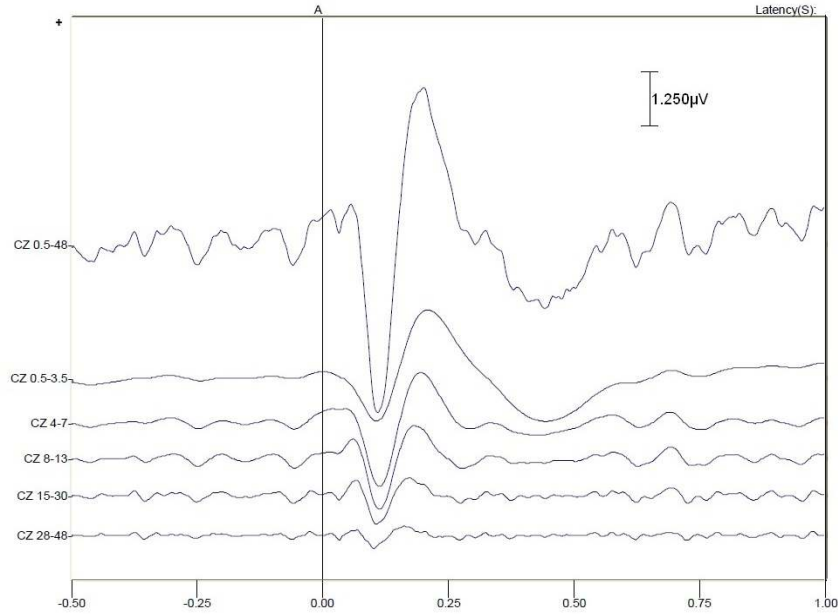


Şekil 18. Tüm kontrol grubunun GFP genliği. İlk dik çizgi ile uyarının verildiği anı gösterilmektedir.

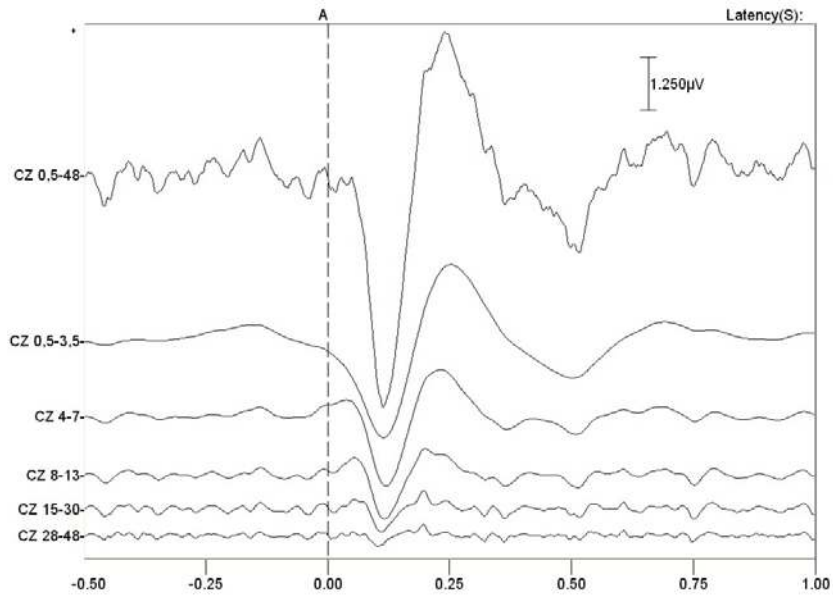


Şekil 19. Şizofreni ve kontrol grubunun ana GFP genliğinin karşılaştırılması. Şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan GFP genliklerinin bir biri üzerine süperpoze edilmesi ile farkın görsel olarak da izlenebilmesi sağlanmıştır. Kırmızı hat şizofreni grubunu (N=15), mavi çizgi kontrol grubunu (N=13) göstermektedir. Sarı yarı saydam kutu ile ölçüm penceresi gösterilmektedir

Şizofreni ve kontrol grup ortalamalarının frekans analizleri gerçekleştirilmiş ve Şekil 20 ve Şekil 21' de sunulmuştur.



Şekil 20. Şizofreni grup averajının frekans analizi. Şekilde grup averajının, Neuroscan programı ile beş seviyedeki dalga frekansı analizi sonucunda elde edilen frekanslar gösterilmiştir (teta 0,5-3,5, delta 4-7, Alfa 8-13, beta 15-30, gama 28-45 Hz).



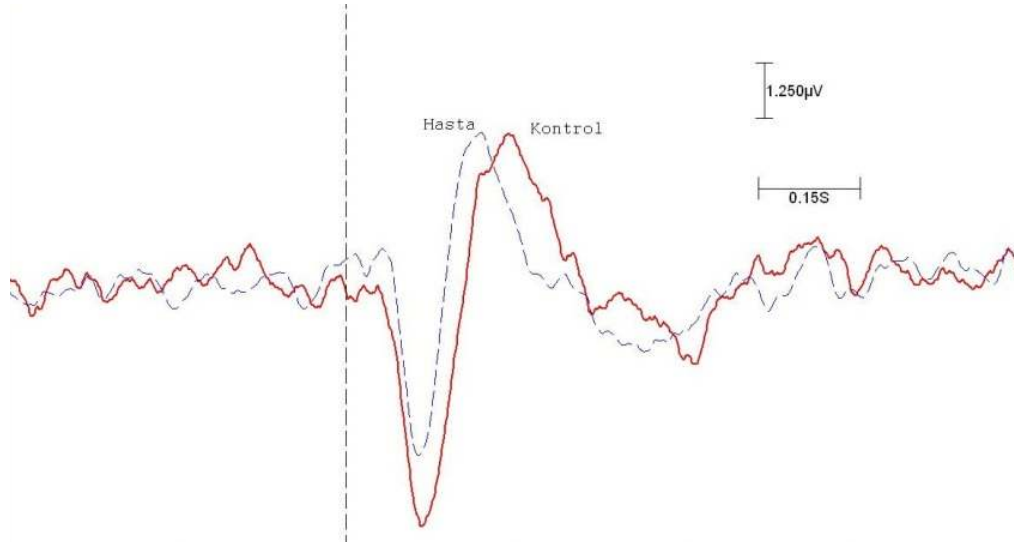
Şekil 21. Kontrol grup averajının frekans analizi. Şekilde grup averajının, Neuroscan programı ile beş seviyedeki dalga frekansı analizi sonucunda elde edilen frekanslar gösterilmiştir (teta 0,5-3,5, delta 4-7, Alfa 8-13, beta 15-30, gama 28-45 Hz).

İki gruba ait N100 ve P200 latans ve genliklerinin ölçümü sonucunda; şizofreni grubunda hem latansın hem de genliğin azaldığı gözlenmiştir. Kontrol ve Şizofreni gruplarının N100 – P200 latans ve genlikleri Tablo 7’ de verilmiştir. İstatistiksel olarak genliğin azalması anlamlı ($p<0,05$) bulunmuştur. Hasta grubunda N1P2 bileşen latansının daha küçük olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

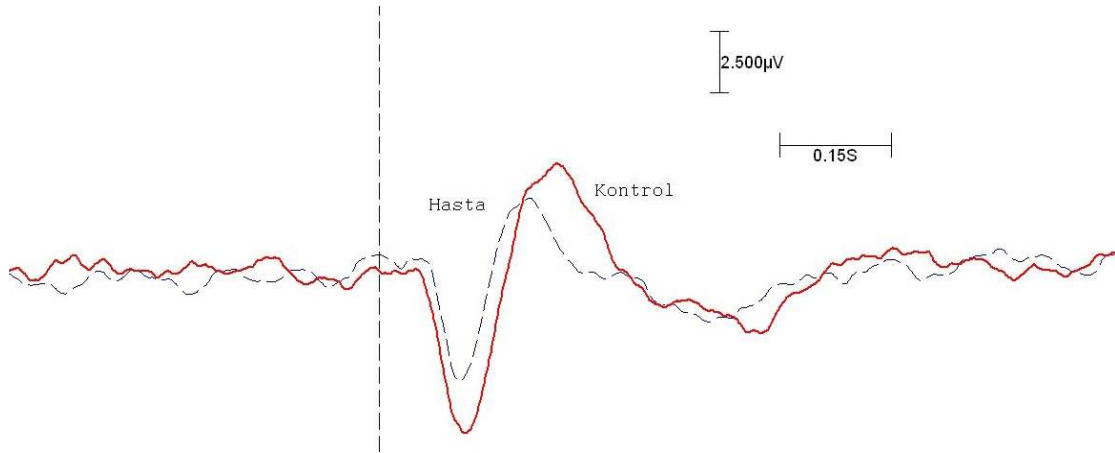
Tablo 7. Kontrol ve Şizofreni gruplarının N100 – P200 bileşeni latans ve genlikleri

		Latans (ms)	Genlik (µV)
Kontrol	1	115	10,1
	2	133	10,9
	3	113	26,3
	4	110	17,9
	5	97	17,4
	6	138	16,1
	7	118	16,3
	8	152	18,1
	9	138	11,6
	10	104	23,6
	11	100	9,3
	12	99	5,0
	13	142	15,7
	Ort ± SD	119,9 ±18,5	15,3 ± 5,8
Şizofreni	1	104	17,7
	2	107	15,6
	3	105	8,7
	4	111	8,1
	5	118	17,2
	6	126	8,8
	7	117	5,8
	8	121	1,3
	9	122	3,3
	10	113	9,8
	11	114	7,4
	12	114	5,3
	13	99	9,0
	14	126	19,0
	15	87	12,9
	Ort ± SD	112,2 ± 11,0	10,0 ± 5,6

Şekil 22 ve Şekil 23' de CZ ve FCZ elektrotlarından elde edilmiş İUP verisinin karşılaştırılmalı olarak gösterimi verilmiştir.

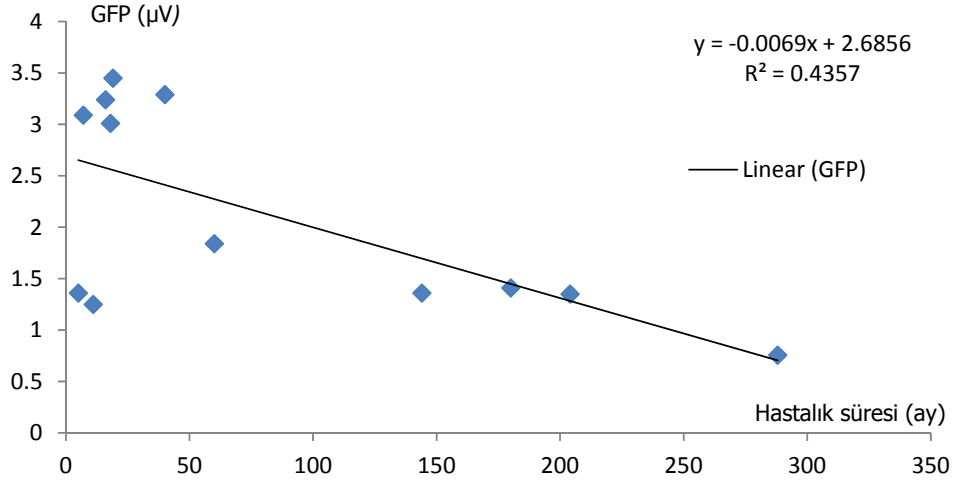


Şekil 22. CZ elektrodundan kayıt edilen İşitsel Uyarılma Potansiyel verisinin karşılaştırılması. Dikey kesikli çizgi ile uyarı anı gösterilmektedir. Hasta grubuna ait veriler kesikli, kontrol verileri ise sürekli çizgi ile gösterilmiştir. Dikey kılavuz çizgisi 1.25 µV' luk genlik birimini, yatay olan ise 0.15 saniyelik süreyi göstermektedir.



Şekil 23. FCZ elektrodundan kayıt edilen İşitsel Uyarılma Potansiyel verisinin karşılaştırılması. Dikey kesikli çizgi ile uyarı anı gösterilmektedir. Hasta grubuna ait veriler kesikli, kontrol verileri ise sürekli çizgi ile gösterilmiştir. Dikey kılavuz çizgisi 2,5 µV' luk genlik birimini, yatay olan ise 0.15 saniyelik süreyi göstermektedir.

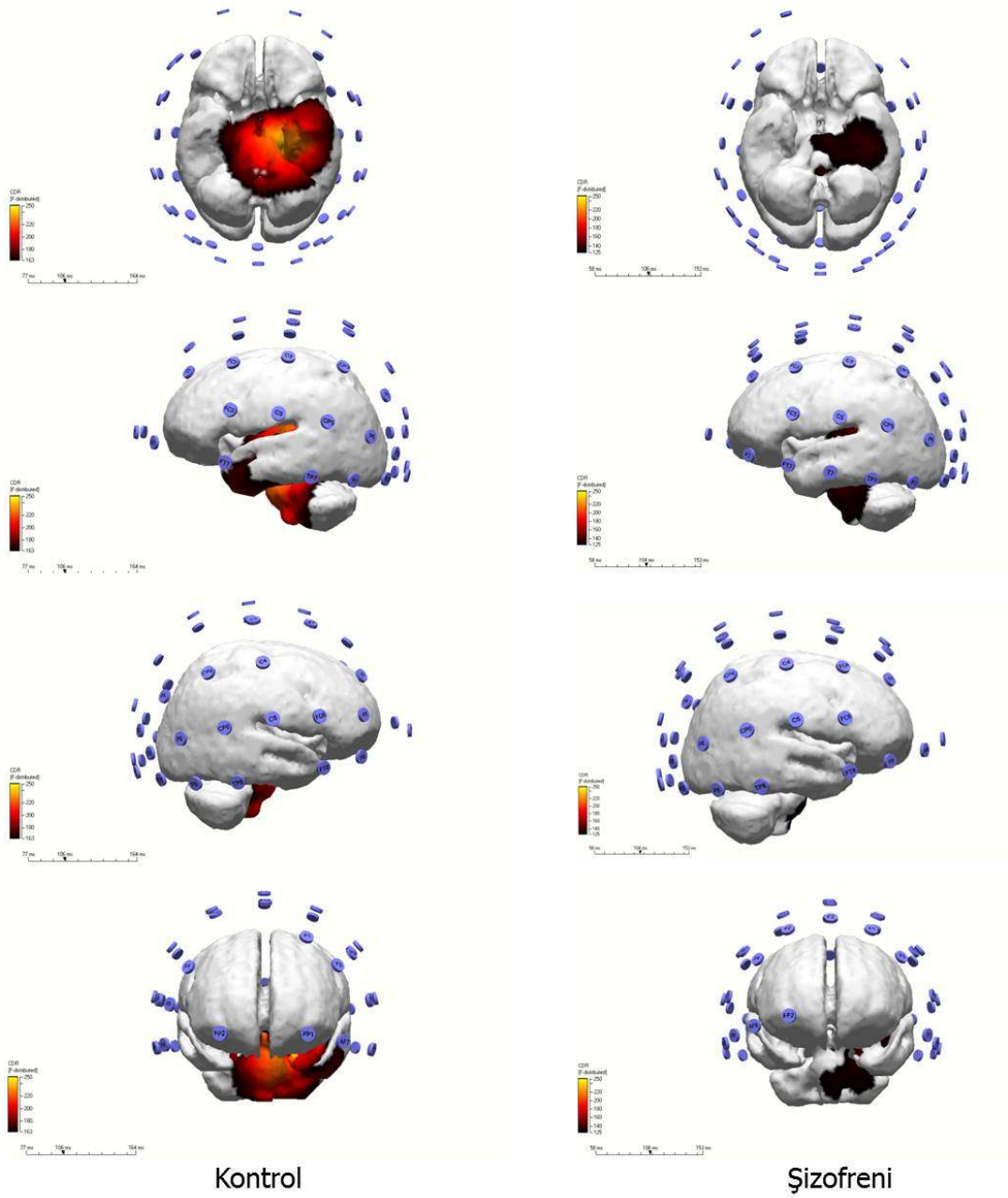
Şizofreni grubunda, hastalık süresi (ort. 80,8 ay) ile GFP değeri karşılaştırıldığında, hastalık süresinin artması ile birlikte GFP' nin doğrusal bir şekilde azaldığı bulunmuştur (Şekil 24).



Şekil 24. Hastalık süresi ile GFP genliği arasındaki ilişki. Şekilde hastalık süresinin artması ile GFP'nin doğrusal bir şekilde azalması ($y = -0,0069x + 2,6856$) formülü ile çözümlenen (Excel) doğrusal (linear) eğim çizgisi (trendline) ile gösterilmektedir.

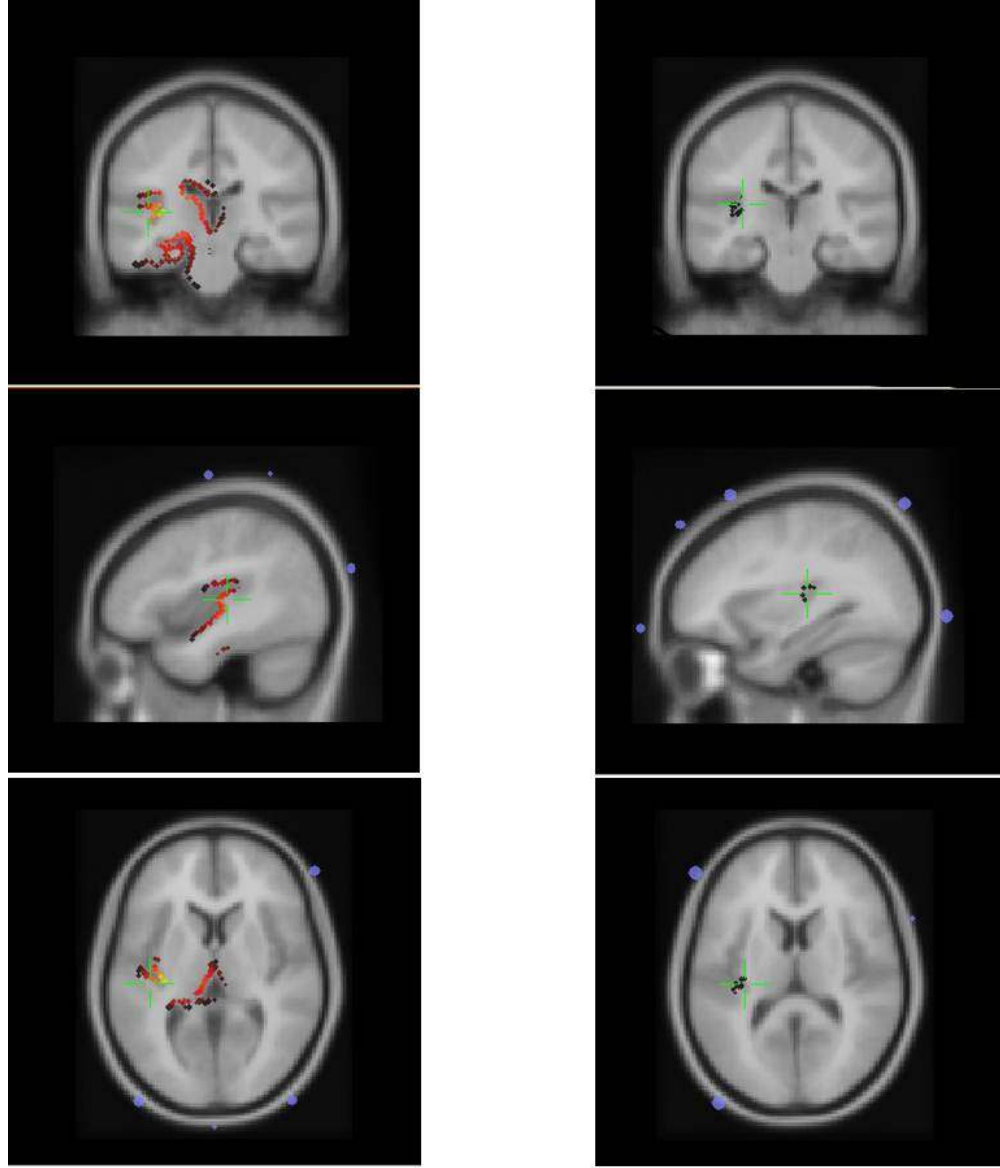
4.4. Çapraz Bulgular

Şizofreni ve kontrol grubundaki bireylerden elde edilen elektrofizyolojik veriler (İUP) ile grup averajları elde edilmiştir. Grupları temsil eden İUP verileri, Curry 6,0 programı üzerinde MRG görüntüleri üzerine yerleştirilerek EEG verisinin hangi beyin bölgesine projekte olduğu ve elektriksel aktivitenin şiddeti değerlendirildiğinde; sinyal kaynağının ağırlıklı sol HG ve temporal lob medial yüzüne lokalize olduğu, kontrol grubunda elektriksel aktivitenin daha yaygın ve güçlü iken, şizofreni grubunda elektriksel aktivitede belirgin daralma ve azalma olduğu görülmüştür (Şekil 25 ve 26).



Şekil 25. EEG kayıtlarından elde edilen N1P2 zamanına ait elektrofizyolojik bilginin Curry programında SWARM³ algoritması kullanılarak MRG görüntüleri üzerine (bu gösterimde beyin korteksi kullanılmıştır) çakıştırılması ile EEG sinyalinin projeksiyonu. Bu renk skalasında soğuk renkler düşük genlik sıcak renkler yüksek genliğe işaret etmektedir. Korteks çevresinde izlenen mavi renkteki noktalar EEG kaydının yapıldığı elektrotları temsil etmektedir.

³ SWARM = sLORETA-Weighted Accurate Minimum Norm.



Kontrol

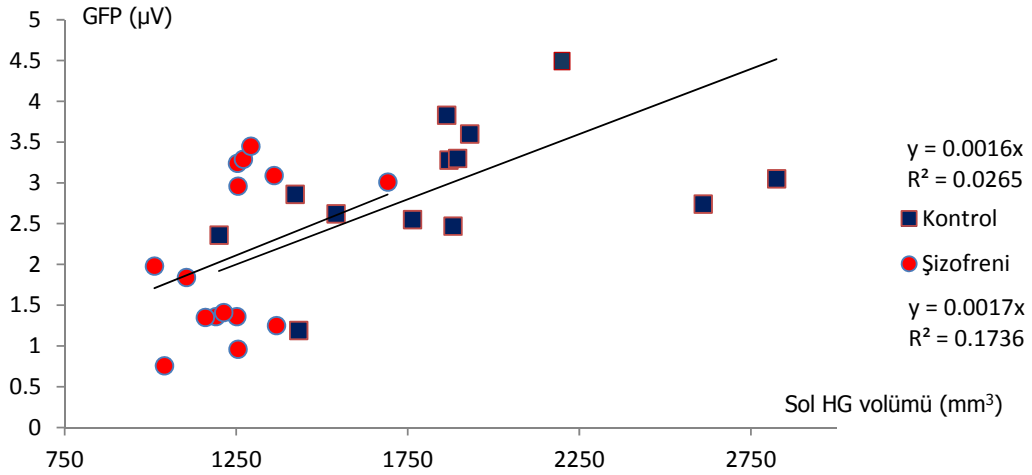
Şizofreni

Şekil 26. Kontrol ve şizofreni gruplarına ait MRG ve elektrofizyolojik verilerinin karşılaştırılmasının üç düzlemde gösterimi. EEG kayıtlarından elde edilen N1P2 zamanına ait elektrofizyolojik bilginin Curry programında kullanılan Montreal model kafası üzerinde MRG görüntüleri olarak üç düzlemde ele alınmıştır. Bu kesitlerde SWARM algoritması ile şekil 19'da gösterilen Global Field Power EEG işlem veri trasesi üzerinde en yoğun güç tepesine denk gelen noktada (N1P2 eş değeri) yapılan karşılaştırma sonucu renk bilgisi olarak iz düşüm şeklinde verilmektedir. Bu renk skalasında soğuk renkler düşük genlik sıcak renkler yüksek genliğe işaret etmektedir. Ayrıca renkle boyanmış bölge yoğunluğu bu bölgenin o zaman

penceresinde belirlenen anatomik bölgedeki aktivasyon yoğunluğunu göstermektedir. Üç düzlemde koronal (ilk sıra), sagittal (ikinci sıra) ve aksiyal (son sıra), düzlemde gösterimi (Curry ortamında). (+) imleci HG' yi işaret etmektedir. Korteks çevresinde izlenen mavi renkteki noktalar EEG kaydının yapıldığı elektrotları temsil etmektedir.

4.4.1. Korelasyon, İlişki

Çapraz bulgular doğrultusunda, elektrofizyoloji verilerinin, morfolojik olarak sol HG üzerine çakıştırılması sonucu sonrasında, sol HG volümleri ile GFP değerleri karşılaştırıldığında şizofreni grubunda düşük volümetrik değerlere düşük voltaj değeri karşılık gelirken, kontrol grubunda daha yüksek volümlere daha büyük voltaj değerlerinin eşlik ettiği görülmüştür. Şizofreni ve Kontrol grubunun sol HG volümü ve GFP değerleri Tablo 8' de verilmiştir. Sol HG volümleri ile GFP değerleri arasındaki ilişki Şekil 27' de sunulmuştur. Şekilde, şizofreni grubu ile kontrol grubunun birbirinden belirgin bir şekilde ayrıldığı görülmektedir. Sadece, şizofreni grubuna dahil ve kısa hastalık süresine sahip (18 ay) bir bireyin kontrol grubu içerisine girdiği gözlenmiştir. Şekil 25 ve 26' da görüldüğü üzere, sol HG üzerine projekte olan elektriksel aktivitenin volüm bilgisi ile olan ilişkisini ortaya koymak üzere yapılan değerlendirmede, elektriksel aktivitenin volüm ile doğrusal bir ilişki gösterdiği ortaya konmuştur.



Şekil 27. Şizofreni (N=15) ve Kontrol (N=13) gruplarında sol HG volümü ile GFP arasındaki ilişki. Kutu ile kontrol, yuvarlak ile kontrol bireyler sembolize edilmiştir. Her iki grubun da eğim çizgileri (trendline) aşağıda yer alan formül çözümü ile (Excel) ve siyah çizgi ile gösterilmiştir.

Tablo 8. Şizofreni ve Kontrol gruplarının sol HG volümleri ve GFP değerleri

	Sol HG volümü (mm³)	GFP (µV)
Kontrol	1881,6	2,47
	1763,7	2,55
	1863,2	3,83
	2824,9	3,05
	1869,9	3,28
	1930,3	3,60
	1199,8	2,36
	2610,9	2,74
	1421,5	2,86
	2129,5	6,09
	1540,7	2,62
	1432,0	1,19
	1895,1	3,30
Ort. ± SD	1874,08 ± 438,02	3,07 ± 1,08
Şizofreni	1251,6	1,36
	1253,4	3,24
	1011,5	1,98
	1360,3	3,09
	1270,7	3,29
	1292,4	3,45
	1190,7	1,36
	1040,6	0,76
	1367,1	1,25
	1159,8	1,35
	1213,4	1,41
	1691,7	3,01
	1104,7	1,84
	1224,5	2,96
	1254,7	0,96
Ort. ± SD	1247,86 ± 159,91	2,09 ± 0,96

5. TARTIŞMA

5.1. Yöntem Geliştirme Bulguları

Çalışmamızda HG gibi morfolojik olarak karmaşık ve uniform olmayan bir yapının volümetrik değerlendirmesinde kullanılabilecek güvenilir bir **yeni metot oluşturulmuştur**. HG' nin volümetrik ölçümü için aksiyal görüntülerin, girusun uzun aksına dik olacak şekilde, parasagittal görüntülere dönüştürülerek yapıldığı yeni bir yöntem kullanılmıştır (Şekil 5 – 7). Bu yöntemde GM-BOS ayrımının sağlanması ile volümetrik ölçüm için oldukça iyi bir ortam oluşturmuştur. Yöntemin güvenilirliğini değerlendirmek için yapılan validasyon işlemi sonucunda, iki ölçerin sonuçları arasında istatistiksel farklılık olmadığı görülmüştür. Bu sonuçlar; yöntemin sağlıklı kontroller ve şizofreni hastalarındaki HG volüm farklılıklarını saptamakta güvenilir ve tekrarlanabilir olduğunu ortaya konmuştur.

5.2. Volümetri Bulguları

Tez çalışmasından elde edilen temel volümetri sonuçları; şizofreni hastalarında her iki HG ve PFC volümlerinde, sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar şizofreni hastalarında daha önce yapılmış olan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur [12-17, 34-36].

Prefrontal kortekste yapılan volümetrik ölçümlerde GM ve toplam PFC volümü açısından gruplar arasında farklılık olmamasına rağmen, şizofreni grubunda WM' in istatistiksel olarak fazla olduğu saptanmıştır. Ancak PFC' ye ait volümetrik ölçümlerin (GM, WM ve Toplam PFC) birbirlerine olan oranları incelendiğinde GM' in oransal olarak azalan komponent olduğu gözlenmiştir. Bu farklılığın, MRG' de koronal kesitlerin elde edilmesi aşamasında, kesit planı kurulurken farklı açıların kullanılmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu çelişkili bulgunun koronal kesitlerin aynı düzleme normalize edilmesi ardından yapılacak volümetrik inceleme ile ortadan kalkacağı görüşündeyiz.

Şizofreni hastalarında oransal olarak GM kaybını ortaya koyan çalışmamız, bu yönüyle de literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur. Frontal lob yapısal değişimlerine ilişkin ilk karşılaştırmalı çalışma Andreasen ve arkadaşları tarafından 1986 yılında yapılmıştır ve bu çalışmada şizofreni hastaları ile normal bireyler karşılaştırılmıştır.

Sonuçta, şizofrenlerde frontal lob boyutlarında normallere göre belirgin bir küçülme olduğu gösterilmiştir [37]. Daha sonra yapılan çalışmalarda da genellikle bu bulguyu destekleyen veriler elde edilmiştir. Raine ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonucunda, şizofreni hastalarında sağ ve sol prefrontal alan büyüklüğünün, mizaç hastaları ve normal kontrollere göre azalmış olduğu belirtilmiştir [38].

Literatürde PFC volümünde azalma olduğunu otomatik volümetri yöntemleri ile de ortaya koyan birçok yayın mevcuttur [16, 39]. Buchanan ve arkadaşları, PFC' de beyaz cevher azalmasına ek olarak PFC' in alt bölgesinde (inferior prefrontal korteks) azalmış GM volümünden de bahsetmiştir. Sanfilipo ve arkadaşları bunlara ek olarak, PFC' de beyaz cevher volümü azalması ile PANSS ile ortaya konmuş negatif semptomlar arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir [14]. Bu bulgular, gri cevher azalmasının şizofrenideki en yaygın yapısal değişiklikken, prefrontal beyaz cevherdeki azalmanın şizofreninin negatif semptomları ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda PFC' de beyaz cevher azalması saptanmıştır, ancak PANSS ile birlikte değerlendirme gerçekleştirilmemiştir.

Diğer görüntüleme yöntemleri ve postmortem çalışmalar da, prefrontal beyaz cevher sorunlarını, WM volümünde anlamlı azalma olmaksızın, ortaya koymuştur. Lim ve arkadaşları, manyetik rezonans spektroskopisi ile yaptıkları çalışmada şizofreni hastalarında volüm kaybı olmamasına rağmen nöronal bağlantılardaki bozulmayı işaret eden sonuçlar elde etmiştir [17]. Yine aynı grup şizofreni hastalarında tüm beyinde ve PFC' de, beyaz cevher tensör difüzyon anizotropisinde azalma olduğunu ortaya koymuştur [18]. Postmortem bir çalışma şizofreni hastalarında, PFC ve temporal bölgedeki nöronlarda bozulmuş dağılımı gösteren cytoarchitectural bulguları göstermiştir [40]. Bu sonuçlar şizofreni hastalarında PFC' de izlenen beyaz cevher değişikliklerinin sadece yapısal (örn., volümetrik) açıdan değerlendirmesinin yeterli olmayacağını, fonksiyonel yönden de bir değerlendirmenin (örn., EEG, difüzyon tensör görüntüleme, MRG spektroskopisi) yapılması gerektiğinin göstermektedir.

Çalışmamızın bulguları içerisinde en öne çıkan volümetrik değişiklik, şizofreni hastalarında HG volümlerindeki azalma olmuştur ve bu bulgumuz literatür verileriyle uyumludur. Hirayasu ve arkadaşları, ilk kez atak geçiren şizofreni hastaları ve bipolar manik bozukluğu bulunan hastaları, kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmada, sadece şizofrenili hastalarda sol PT ve her iki HG gri cevher volümünde azalma olduğunu

göstermişlerdir [12]. Bu bulgular kronik şizofreni hastalarının bulguları ile benzer olup, bu yapısal değişikliklerin şizofreniye özgü olduğunu ve hastalığın ilk aşamasından beri bulunduğunu düşündürmüştür. Şizofreni hastalarından elde edilen volümetrik sonuçlar HG gri madde volümündeki azalmanın hem ilk epizod hem de kronik hastalar için olduğu yönündedir [41]. Takahashi ve arkadaşları 2009' da yaptıkları çalışmalarında, farklı psikotik hastalıkları olan hastaların ilk epizodlarında STG ve onun altındaki alanların (planum polare, HG, PT, rostral and caudal STG) hacmini ölçmek için MRG kullanmıştır. Sonuçta ilk epizod şizofreni hastaları, diğer gruplarla karşılaştırıldığında HG' lerinde daha az gri maddeleri olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Yazarlar bu sonuçların HG' yi de içeren STG' nin morfolojik anormalliğini gösterdiği, şizofreniye özgü olduğu ve şizofreninin altında yatan patofizyolojide rolü olabileceği kararına varmışlardır. Şizofreni hastalarındaki STG veya alt bölge volüm değişikliği, ilk epizod şizofreni, kronik şizofreni, erişkin yaşta veya çocukluk yaşında ortaya çıkan şizofreni ve hayatın geç döneminde ortaya çıkan şizofreni hastalarını içeren, çok sayıdaki çalışma ile gösterilmiştir [12, 36, 42-47]. Voxel-based morphometry ile de tutarlılık gösteren bu çalışmalarda, STG ve alt yapılarının volümlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bir çalışma dışında (DeLisi ve Hoff), yapılan takip çalışmalarında da HG ve PT' de progressif volüm kaybının olduğu ortaya konmuştur [48, 49]. Bu çalışmaların çoğunda STG' deki volüm azalmasının şizofreniye spesifik olduğu bildirilmiştir [36, 42, 50]. Bu çalışmaların birçoğu, özellikle solda olmak üzere, STG, HG ve PT' de tek taraflı küçülme olduğu belirtilmiştir. Sol STG' deki küçülme, işitsel ve konuşma süreci ile ilgili kortikal yapının burası olması nedeni ile şizofreni hastaları için özellikle önemlidir (işitsel sanrı ve konuşma bozukluğu bakımından). Tek taraflı küçülme dışında, her iki STG' de ve değişik alt bölgelerinde de küçülme olduğu bu çalışmalar ile ortaya konmuştur.

Bir çok çalışma şizofrenide STG ve alt bölge volümünde değişiklik olduğunu ortaya koymasına rağmen, Voxel-based morphometry yöntemi ile yapılmış ve bu bölgede volüm değişikliği olmadığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur [51]. Honea ve arkadaşları, yaptıkları Voxel-based morphometry çalışmasında şizofreni hastaları ile kontrol bireyler arasında STG volümü açısından fark saptamadıklarını bildirmişlerdir. Yine Wolf ve arkadaşları, şizofreni hastalarında STG bölgesinde volüm değişikliği olmadığını belirtmişlerdir [52]. Volüm değişikliği açısından pozitif ve negatif sonuçların bir açıklaması metodolojideki farklılık (imaj sekans farklılığı, kesit farklılığı, STG ve alt yapılarının

nöroanatomik sınırlarının tanımı, tracing tekniği, gri cevher – beyaz cevher ölçümleri) olarak düşünülmektedir. Negatif sonuç veren çalışmalardan bazılarında kesit kalınlığı 5 mm olarak seçilmiş olup, bu değer volümetri çalışması için oldukça yetersiz görünmektedir [49, 53].

Çalışmamızda Heschl girusunun volümetrik ölçümüm sırasında girusun varyasyonel görünümüne ve distal sınırlarının karmaşık olması bağlı sorunlar yaşandığı ve bu nedenle yeni bir yöntem geliştirildiği belirtilmiştir. Benzer şekilde Hubl ve arkadaşları, çalışmalarında şizofreni hastalarında HG' nin duplike olma yönünde bir eğilimi olduğunu saptamışlar [54]. Meisenzahl ve arkadaşları yaptıkları volümetri çalışmasında HG duplikasyonu varlığında PT' nin atlandığını belirtmişlerdir [55]. Volümetrik değerlendirme aşamasında, ölçümlerimizden önce HG' nin duplikasyonu olup olmadığı kontrol edilerek buna bağlı gelişebilecek yanılgılardan kaçınılmıştır.

5.2.1. Volümetri Yöntemine Ait Konular ve Karıştırıcı Faktörler

Beyin yapısal çalışmalarında, birçok karıştırıcı faktör ve metodolojik sorun mevcuttur ve bu durum, çalışmalar arasında tutarsızlıkların oluşmasına neden olabilmektedir. Bunlar, medikasyon etkisi, farklı örnekleme hacimleri, genel popülasyondaki beyin yapılarının boyutlarındaki farklılıklar, ölçme sürecindeki problemler (kesit kalınlık farkları, kesitler arası boşluk vb.), farklı merkezlerdeki farklı ölçüm yöntemlerinin kullanılıyor olması, farklı ROI tanımlama kriterleri, kontrol bireylerin hasta grubu ile uyumlu olmaması (yaş farkı, kafa boyutu vb.) gibi konulardır.

Beyin volümü değişikliğini saptamaya yönelik yapılan nöro-görüntüleme çalışmalarında, en büyük karıştırıcı faktör antipsikotik ilaç kullanımıdır. Bu sorunun önüne geçmek son derece zor olmaktadır ve çalışmaların çok azında, nöroleptik kullanmayan hastalar değerlendirmeye alınabilmiştir [10]. Antipsikotik ilaç kullanımının, volüm değişikliği üzerine etkisinin olduğunu ve olmadığını belirten yayınlar bulunmakla birlikte, bu konu üzerinde net bir bilgi yoktur. Bu faktörü aşmanın en iyi yolu, volümetri çalışmalarına yeni ilaç kullanmaya başlayan grubu veya ilk epizod hastalarını dahil etmek olabilir. Klinik heterojenite bir diğer karıştırıcı faktördür. Hastalığın dinamik bir süreç olması nedeni ile semptomların çeşitliliği, hastalığın farklı aşamalarındaki semptomları ve

yaş durumları sürekli değişim göstermekte ve homojen bir örneklem sağlanamamaktadır. Çalışmamıza dahil olan hasta grubunun hastalık sürelerinin geniş bir zamana yayılmış olması, farklı aşamalarda olmaları ve farklı antipsikotik ilaç kullanmış olmaları nedeni ile yeteri kadar bireye sahip homojen gruplar elde edilememiş ve volümetrik değerlendirmemiz bu etkilerden bağımsız tutulamamıştır.

Genel ve bölgesel beyin volümü üzerine etkisi olan faktörlerden bir diğeri de cinsiyettir. Post-mortem ve MRG çalışmalarında, cinsiyetler arasında STG volüm farklılığı olduğunu gösteren bir çok bulgu mevcuttur [56, 57]. Çalışmaların çoğunda, çalışma grupları sadece erkek bireylerden oluşturmakta olup, kadın bireyler daha az sıklıkla değerlendirmeye alınmaktadır. Bu nedenle çalışmaya kadın ve erkek bireylerin eşit oranda katılımının sağlanması cinsiyet farklılığına bağlı olabilecek karışıklığı ortadan kaldırması açısından önemlidir. Hasta grubumuzda kadın ve erkek birey sayılarının aynı olması (kadın=14; erkek=14) nedeni ile cinsiyet faktörünün volümetrik ölçümlerimiz üzerine etkisi olmadığını düşünmekteyiz.

Gri – beyaz cevher ayrımı şizofrenide volüm çalışmalarında önemli bir yer tutmaktadır. Şizofrenide gri cevher kaybının, beyaz cevher kaybından daha fazla olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle gri cevher volümünü ayrı olarak ölçmek, gri ve beyaz cevher volümünü birlikte ölçmekten çok daha duyarlı bir ölçüm olacaktır. Bu nedenle PFC volümetrisinde GM ve WM, HG volümetrisinde de GM ayrı ayrı ölçülmüştür.

HG ve primer işitme korteksinin, hemisferler arasında ve bireyler arasında değişkenlik gösterebileceği daha önce yapılmış olan MRG ve postmortem çalışmalarda kanıtlanmıştır [58-60]. Şekil 11' de görüldüğü gibi, HG tek, çift veya dallı olabilir ve morfolojideki büyük varyanslardan dolayı HG sınırını tanımlamak zor olabilir. Validasyon çalışmasında da iki HG, belirgin varyasyon göstermesi nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda, volümetrik sonuçlara etki etmemesi amacı ile ölçüm öncesinde MRG kesitleri, varyasyonel HG açısından değerlendirilmiştir.

MRG' deki kesit kalınlığı, görüntünün çözünürlüğü ile direkt ilişkilidir ve sonuçları etkileyen önemli bir faktördür. Parsiyel volüm artefaktı, kesit kalınlığının artması ile birlikte artar ve anatomik sınırların çizilmesini güçleştirir. 5 mm ve daha yüksek kesit kalınlıkları, STG ve alt bölgelerindeki volüm değişikliklerini saptamak için oldukça kalın

olmaktadır. Günümüzde gelişen MRG teknolojisi ile 1,5 mm veya daha ince kesit kalınlıkları, rutin uygulamalar içerisine girmiştir. Bu nedenle kesit kalınlığı faktörünün yeni yapılacak volüm çalışmalarında etkili bir faktör olmayacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda volümetrik değerlendirme için 3-D T1-ağırlıklı SPGR (spoiled gradient recalled echo) sekansı kullanılmış, bu sayede elde edilen 1 mm kalınlığındaki yüksek çözünürlüklü (matriks: 256 x 192) kesitler ile kesit kalınlığı ve çözünürlük sorunları aşılmıştır.

Metodolojik açıdan bakıldığında, HG volümü doğruluğunu etkileyen birçok faktör mevcuttur. Bu faktörler, kesit kalınlığı ve matriks boyutu, sinyal/gürültü oranı, girusun anatomik sınırları, çizim yaparken kullanılan kriterler ve ölçümü yapan anatomistin tecrübesidir. İzotropik vokselle en uygun form olup, izotropik olmayan voksellerin kullanılması halinde farklı planlara rekonstrüksiyon yapıldığında görüntüde rezolüsyon kaybı oluşabilmektedir. Kalın kesitler ilgilenilen girusun sınırlarının belirlenmesini güçleştirirken, ince kesit kalınlığı inceleme süresini, dolayısı ile SNR oranını düşürecektir. Ayrıca elle yapılan çizimlerin hala altın standart olması nedeni ile volümetriyi yapan anatomistlerin tecrübesi oldukça önemlidir [61, 62]. Bu tez çalışması sırasında HG volüm ölçümü için geliştirdiğimiz yöntemin güvenilirliğini göstermek için yapılan validasyon çalışmasında, yöntemin güvenilir ve tekrarlanabilir olduğunu ortaya konmuştur.

5.3. Elektrofizyoloji Bulguları

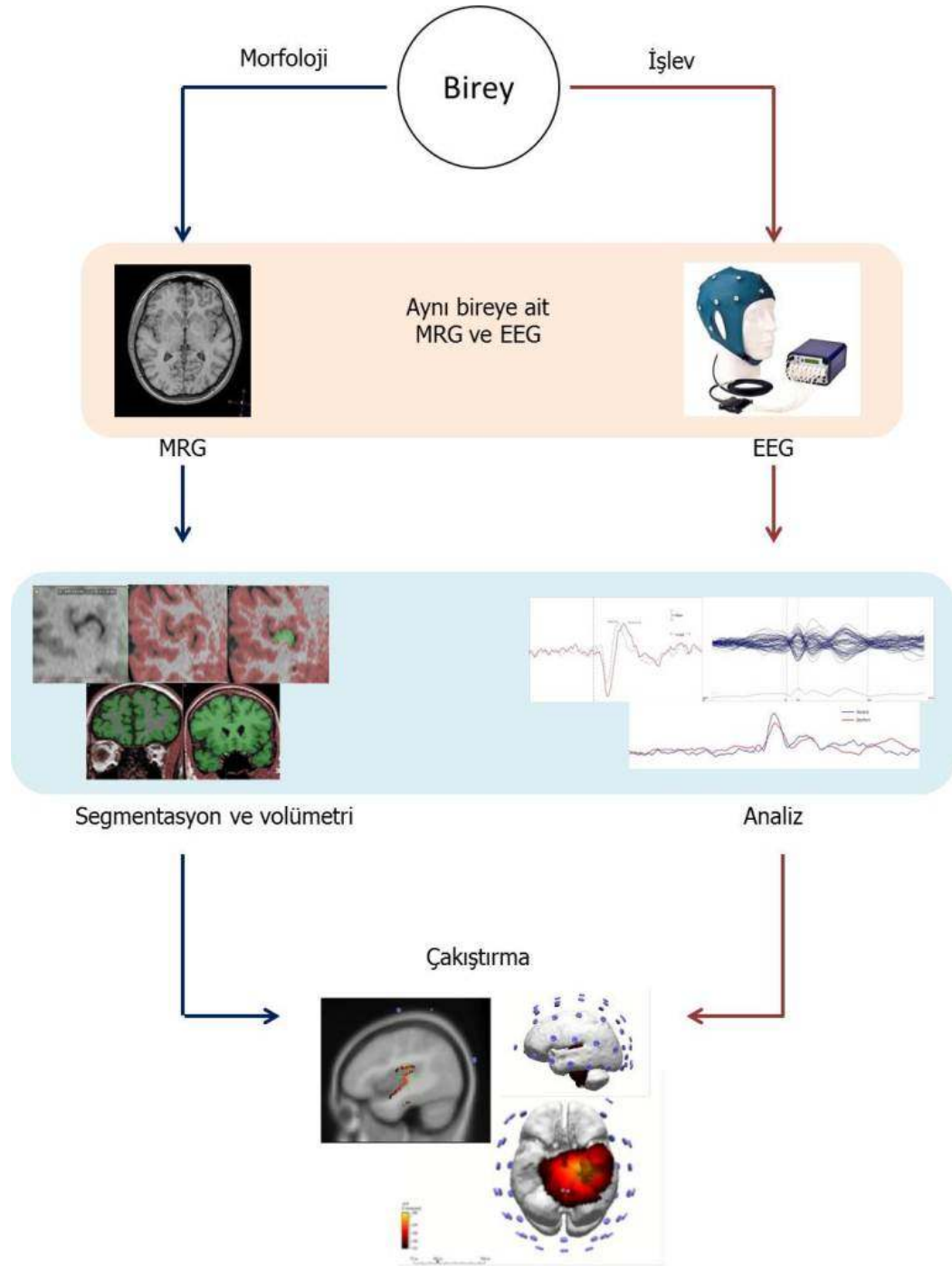
İşitsel kortikal süreçlere olan duyarlılığı nedeni ile N100 çalışmaları, şizofreni hastalarında altta yatan patofizyolojiyi anlamada kullanılabilecek yöntemlerden birisi gibi görünmektedir. Bu nedenle şizofreni hastaları ve yakınları ile birçok işitsel uyarılma potansiyeli çalışmaları yapılmış ve İUP' nin N100 komponent genişliğinin genellikle azalmış olduğu bulunmuştur [63-65]. Ancak N100 genişliğine etki eden faktörlerin kompleks yapıda olması nedeni ile şizofreni hastalarındaki azalmış genişliğin önemi kısmen de olsa belirsizliğini korumaktadır. N100 işitsel uyarılma potansiyelinin en büyük bileşenidir ve 80 – 120 ms arasında, fronto – santral bölgede maksimum olacak şekilde, bir görev olmaksızın, herhangi bir işitsel uyarı tarafından ortaya çıkar. N100'ün genişliği, uyarının ortaya çıkış zamanı tarafından güçlü bir şekilde etkilenir. N100 genişliğinin etkileyen diğer faktörler; uyarılar arasındaki interval, uyarının şiddeti, uyarılma ve seçici dikkattir [65].

N100, kortikal bölgeler arasındaki (özellikle her iki supratemporal bölge ve STG, frontal ve motor alanlar) kompleks ağ tarafından oluşturulmaktadır [66]. N100 primer olarak duyuşal ve algısal işlemeyi yansımasına rağmen, dikkat tarafından da etkilenir. Bu nedenle şizofreni hastalarındaki azalmanın nedeni her iki alandaki bozulmanın sonucu olabilir. Ancak N100'ün aktif dikkatli oddball paradigmlarında hem standart hem de hedef uyaranda azalmış olması, ayrıca pasif oddball ve pasif dinleme paradigmlarında da azalmış bulunması nedeni ile şizofrenlerdeki azalmış genliğin dikkat ile ilişkili olmadığının göstergesidir. Bununla birlikte tüm bu paradigmlarda dikkat, motivasyondan, uyanıklıktan, uyarılmadan ve diğer faktörlerden ayrılamamaktadır [65]. Bu nedenle şizofrenide izlenen N100 genlik azalması üzerine dikkatin etkisini değerlendirmenin en iyi yolu dikotik dinleme paradigmasını içeren seçici dikkat görevli elektrofizyolojik incelemelerdir.

Çalışmamızda şizofreni ve kontrol gruplarının N100 ve P200 latans ve genlik değerlendirmesi sonucunda; şizofreni grubunda hem genlik azalması hem de latansın azaldığı gözlenmiştir. İstatistiksel olarak genliğin azalması anlamlı ($p < 0,05$) iken latanslar arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir. Literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olan genlik azalması aynı zaman diliminde ölçülen azalmış GFP değerleri ile de desteklenmiştir. Ancak şizofreni grubunda beklenenden farklı olarak N100 – P200 latansında kısalma gözlenmiştir. Bu kısalmanın nedeninin öncelikle analiz sırasında kullanılan filtrasyon tekniği ile ilişkili olarak, genliği düşük dalganın yalancı olarak daha erken pik yapması ve daha düşük latansa sahip olmaları ile yorumlanmıştır. İkinci nedenin de antipsikotik ilaç sağaltımındaki hastalarda medikasyona bağlı daha yanıtların daha erken olabileceği akla gelmiştir.

GFP, uyarana verilen cevabın referans noktasından bağımsız olan ölçümüdür ve saçlı deriden kaydedilmiş olan potansiyellerin gücünün μV cinsinden bir göstergesidir [67]. Şizofreni ve Kontrol grubuna ait GFP ve GFP (SNR) verileri incelendiğinde sinyal gürültü oranlarında anlamlı fark saptanmazken, şizofreni grubunda GFP değerinin 100-200 ms ve 400 ms dilimlerinde istatistiksel olarak azalmış olduğu gözlenmiştir ($p < 0,05$). Bu azalma aynı grupta izlenen volüm azalması ile ilişkidir ve hastalığın doğasında bulunan işlevsel bozulmanın bir göstergesi olabilir. Bu GFP azalmasında kullanılan medikasyonun da etkisi bulunabileceği düşünülmektedir.

5.4. Çapraz Bulgular



Şekil 28. Çakıştırma işlemi. Aynı birey için iki ayrı yoldan ilerleyen yapısal (MRG) ve elektrofizyolojik (EEG) değerlendirme, son aşamada ortak bir platformda (Curry programı) bir araya getirilerek süreç tamamlanmıştır. Sonuçta, aynı kişiye ait morfoloji bilgisi üzerine çakıştırılmış işlevsel verinin beraberce değerlendirilmesi mümkün olmuştur.

Şekil 28' de çakıştırma işleminin hangi basamaklardan sonra gerçekleştirildiği şematize edilmiştir.

Şizofreni grubunda HG volümündeki azalma ile N1P2 ve GFP genlik değerlerindeki azalma arasında korelasyon olması, iki bulgunun ortak bir sürecin yansıması olduğunu düşündürmektedir. O' Donnell ve arkadaşları, N100' ün temporal lob jeneratörünün STG olmasına rağmen, N100 genliği ile STG gri cevher miktarı arasında bir ilişki kuramamıştır [68].

Çalışmamız, şizofreni hastalarında N1P2 genliğinin ve GFP' nin sol HG volümündeki azalmaya eşlik ettiğini açıkça ortaya koymuştur. Buna ek olarak hastalık süresinin artması ile birlikte GFP genliğinde ve HG volümlerindeki doğrusal azalma, hastalardaki giderek artan bilişsel işlev bozukluğu tablosu ile uyumlu görünmektedir. Yine de şizofreni hastalarında azalmış N1P2 ve GFP genliğinin sadece üretildikleri beyin bölgelerindeki yapısal değişiklikler ile ilişkili olmayabileceği, bunlara ek olarak bu bölgeler arasındaki yolaklardaki yetmezliğe veya nörokimyasal eksikliğe de bağlı olabileceği akılda tutulmalıdır.

Bu nedenle ileride, EEG – Magnetensefalografi birlikteliği kullanılarak yapılan kayıtlara difüzyon tensör görüntüleme, MRG spektroskopisi ve genetik çalışmaların eklenmesi N1P2 genliğinin azalma nedenini anlamamıza yardımcı olacaktır.

5.4.1. Hipotezin ve Soruların Eldeki Sonuçlar ile Yorumlanması

Bu araştırmada giriş amaçlarından;

1. Beynin morfolojik (MRG) bilgisi ile işlevsel (elektrofizyoloji) verilerinin ortak olarak irdelemesi,
2. Beyin morfo-işlevsel çalışma özelliklerinin sağlıklı olduğu varsayılabilir gönüllü grupta ortaya koymak ve standardizasyonun sağlanması,
3. İleri süreçte beyin morfolojisi ve/veya işlevleri tam aydınlatılmamış klinik bozukluklarda (örnek model: şizofreni) karşılaştırılmalı olarak analiz yapılması gerçekleştirilmiştir.

Yanıtlanması Beklenen Sorular açısından Tezin Sonucu

S1: Beynin yapısal özelliği ile fonksiyonları arasında ilişki var mıdır?

Yanıt: Gerek yapısal ve elektrofizyolojik sonuçların ayrı ayrı gösterdiği gibi, gerekse ortak karşılaştırma ile yapı ve özellik arasında ilişki özellikle Şekil 27’ de ortaya konmuştur.

S2: Hastalık süreçlerinde volüm ve fonksiyon değişikliği meydana gelir mi? Gelişir ise hangi yönde olur?

Yanıt: Gerek hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması sonuçları (Tablo 4 ve 5) gerekse hastalık süresi ilerledikçe (progresif) yapısal ve elektrofizyolojik kayıp (Şekil 15, Şekil 24) ortaya konmuştur.

S3: Morfoloji ve fonksiyon bulgularının ortak bir platformda incelenmesi mümkün müdür?

Yanıt: Şekil 25, 26 ve 27’ de belirtildiği gibi bu mümkün olmuştur.

S4: Morfoloji ve fonksiyon bulgularının ortak bir platformda incelenmesinden fayda sağlayabilir miyiz?

Yanıt: Tartışma bölümünde belirtildiği gibi (Şekil 25, 26 ve 27) veriler ve karşılaştırma sonuçları (tercihan bireylerin kendi kafa modelinde⁴) biyomarker olma niteliğinde olabilir.

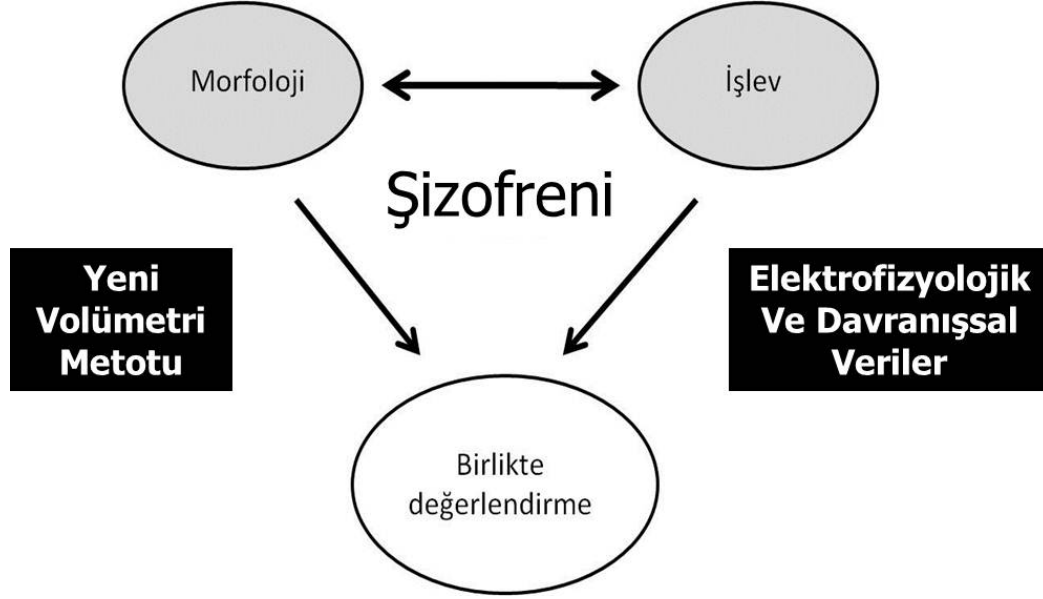
⁴ Kısıtlılık olup geliştirilmesi önerilir (Tez çalışmasının eksik yönleri ve kısıtlılıkları bölümünde tartışılmıştır).

Test Edilen Hipotez:

Hipotez: Beynin volümetrik ölçümleri ile elektrofizyolojik ölçümleri ilişkilidir.

Sonuç: Hipotez doğrulanmıştır (ve yeni metot geliştirilmiştir)

Sunulan doktora çalışmasının amaç ve sonuç kurgusu Şekil 29’ da gösterilmiştir.



Şekil 29. Sunulan doktora çalışmasının amaç ve sonuç kurgusunu gösteren Şekil 1'deki şemanın tez sonundaki kavramsal şeması. Siyah kutular ile tez sürecinde elde edilen gelişmeler gösterilmektedir.

Bu çalışmada giriş hipotez ve sorularında öngörüldü gibi çakıştırma gerçekleştirilmiştir. Bulguların teze ilişkili yayınlar ile paylaşılma süreci başlatılmıştır.

Tez Çalışmasının Eksik Yönleri ve Kısıtlılıkları;

Çalışmaya katılan şizofreni hasta sayısının daha fazla olması hastalık süreleri ve medikasyon açısından daha homojen grupların elde edilmesine olanak sağlayabilir ve sürecin tanımlanmasına yardımcı olabilirdi. Yine kontrol grubunun yaş ve eğitim açısından hasta grubu ile tam olarak karşılayamaması da eksik yönlerden birisi olarak görülmektedir.

Volümetri ölçümü için yeni geliştirilen metotun validasyonunun yapılmış ve güvenilir bir metot olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, farklı volümetri metotlarının (Voxel-based morphometri vb) uygulanabileceği iş istasyonlarının bulunmaması nedeni ile karşılaştırma yapılamaması kısıtlamalardan birisidir.

Yanıtlanması gereken sorulardan biri olan karşılaştırma işlemi (S4) gerçekleştirilmiştir, ancak bu işlem sadece Curry programında yer alan Montreal modeli kullanılarak sağlanmıştır. Bireye ait elektrofizyolojik verilerin yine aynı bireye ait MRG kesitleri üzerinden oluşturulacak modeller üzerinde karşıtırlamaması ve genel bir kafa modelinin kullanılmış olması eksik yönlerden bir diğeridir. Bu eksikliğin nedeni, MRG görüntülerinin elde edilmesi aşamasında verteksten veya oksipital bölgeden geçen kesitlerin eksik kalması ve bu görüntüler üzerinden Curry programında kafa modeli oluşturulamamasıdır. Daha sonrasında bu sorun fark edilmiş ve MRG görüntülerin eksiksiz olarak alınması sağlanmıştır, ancak istatistiksel açıdan yeterli olabilecek sayıya ulaşamaması nedeni ile çalışma Montreal modeli üzerinden gerçekleştirilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, HG gibi morfolojik olarak karmaşık ve uniform olmayan bir yapının volümetrik değerlendirilmesinde kullanılabilecek güvenilir bir metot oluşturulmuştur. Çalışmada elde edilen volümetrik bilgiye ek olarak elektrofizyolojik açıdan şizofreni grubunda elektriksel aktivitenin azalması, şizofreni grubunda işitsel kognitif disfonksiyon ile ilişkili olarak yapısal ve işlevsel farklılık olduğunu göstermiştir. Gri/Beyaz cevher ölçümlerindeki skala etkisi, görüntüleme sırasında kesit dışı kalan yapıların varlığı, örnek yapının kişiler arası farklılıklar (örn.duplikasyon) göstermesi, görüntülerin işlenmesi sırasında veri kayıplarının olması başta gelen yöntemsel sınırlamalardandı. Bu sınırlamaların, otomatik programlarda da sonuçları etkilemesi kaçınılmaz olarak yorumlanmıştır. Daha yüksek Tesla gücüne sahip cihazlar ile daha iyi rezolüsyona sahip görüntülerin alınması ve çok kanallı EEG ile genişletilecek bir örneklemde çalışmanın tekrarlanması değerli olacaktır.

MRG ve EEG ile elde edilen bulgularımız, HG' nin şizofrenlerde özellikle işitsel dikotomi sorunlarında patolojik olarak sorunlu bir bölge olmasını ortaya koymuştur. Bunun yanında genel anlamda amorf yapılı beyin bölgelerinin incelenmesinde metodolojik basamakların belirlenmesi, program ve algoritmaların geliştirilmesi, görüntü bazlı yaklaşımlarla elektrofizyolojik sinyallerin ortak işlenmesi de tez sırasında elde edilen yöntemsel gelişmelerdir.

Gelecekte elektrofizyoloji ve davranışsal içerik ile kombine edilmiş çalışmalar bu ilişkiyi ortaya koymada daha etkili olacaktır. Bu uygulamalar arasında psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıklardaki izlem örnek olarak verilebilir. Patoloji sürecinin izlenmesinde yapı ve işlev arasında kopmanın meydana gelmesine yönelik bir ölçüt kritik öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Szabo CA, Lancaster JL, Lee S, Xiong JH ve ark. MR imaging volumetry of subcortical structures and cerebellar hemispheres in temporal lobe epilepsy. AJNR Am J Neuroradiol 2006;27:2155-60
2. Szabo CA, Lancaster JL, Xiong J, Cook C ve ark. MR imaging volumetry of subcortical structures and cerebellar hemispheres in normal persons. AJNR Am J Neuroradiol 2003;24:644-7
3. Magnotta VA, Bockholt HJ, Johnson HJ, Christensen GE ve ark. Subcortical, cerebellar, and magnetic resonance based consistent brain image registration. Neuroimage 2003;19:233-45
4. Öñiz A, Bayazıt O, Kocaaslan S, Gökmen N ve ark. Beyin Biyofiziği Uygulamaları. İçinde: Özgören M, Öñiz A, ed. The Applied Brain Biophysics, Uygulamalı Beyin Biyofiziği ve Multidisipliner Yaklaşım. 1. Baskı. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları;2009,sf.69-95
5. Öñiz A. Beyinde delta, teta ve alfa osilasyon yanıtlarının ışığında öğrenme süreçleri. Doktora Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2006.
6. Güdücü Ç: Basit dokunsal olay ilişkili potansiyeller ve beyinde oluşan salınımsal yanıtlar. Yüksek Lisans Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2009.
7. Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. Can J Psychiatry 2002;47:833-43
8. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Eighth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2004
9. Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. Schizophr Bull 1985;11:471-86
10. Kim JJ, Kwon JS, Park HJ, Youn T ve ark. Functional disconnection between the prefrontal and parietal cortices during working memory processing in schizophrenia: a[15(O)]H2O PET study. Am J Psychiatry 2003;160:919-23
11. Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R ve ark. Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. J Neurosci 2002;22:3708-19

12. Hirayasu Y, McCarley RW, Salisbury DF, Tanaka S ve ark. Planum temporale and Heschl gyrus volume reduction in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:692-9
13. Okugawa G, Sedvall GC, Agartz I. Reduced grey and white matter volumes in the temporal lobe of male patients with chronic schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252:120-3
14. Sanfilipo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L ve ark. Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:471-80
15. Ward KE, Friedman L, Wise A, Schulz SC. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophr Res* 1996;22:197-213
16. Buchanan RW, Vladar K, Barta PE, Pearlson GD. Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;155:1049-55
17. Lim KO, Adalsteinsson E, Spielman D, Sullivan EV ve ark. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of cortical gray and white matter in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:346-52
18. Lim KO, Hedehus M, Moseley M, de Crespigny A ve ark. Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:367-74
19. Bachmann S, Pantel J, Flender A, Bottmer C ve ark. Corpus callosum in first-episode patients with schizophrenia--a magnetic resonance imaging study. *Psychol Med* 2003;33:1019-27
20. Laurent A, Garcia-Larrea L, d'Amato T, Bosson JL ve ark. Auditory event-related potentials and clinical scores in unmedicated schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1999;86:229-38
21. Turetsky BI, Bilker WB, Siegel SJ, Kohler CG ve ark. Profile of auditory information-processing deficits in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2009;165:27-37
22. Williams LM, Gordon E, Wright J, Bahramali H. Late component ERPs are associated with three syndromes in schizophrenia. *Int J Neurosci* 2000;105:37-52
23. Winterer G, Egan MF, Radler T, Coppola R ve ark. Event-related potentials and genetic risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:407-17

24. Naatanen R, Kahkonen S. Central auditory dysfunction in schizophrenia as revealed by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent MMNm: a review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:125-35
25. Grossman C. *Physical Principles of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging*. Second Edition. Williams&Wilkins, 1996
26. Konez O. *Manyetik Rezonans Görüntüleme*, 1995
27. Oyar O. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*, 2003
28. Luck SJ. *An Introduction to The Event -Related Potential Technique*. Massachusetts, The MIT Press, 2005
29. Barry RJ, Kirkaikul S, Hodder D. EEG alpha activity and the ERP to target stimuli in an auditory oddball paradigm. *Int J Psychophysiol* 2000;39:39-50
30. Carrillo-de-la-Pena MT. One-year test-retest reliability of auditory evoked potentials (AEPs) to tones of increasing intensity. *Psychophysiology* 2001;38:417-24
31. Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002;24 Suppl D:5-12
32. Sekihara K, Sahani M, Nagarajan SS. Localization bias and spatial resolution of adaptive and non-adaptive spatial filters for MEG source reconstruction. *Neuroimage* 2005;25:1056-67
33. Wagner M, Fuchs M, Kastner J. Evaluation of sLORETA in the presence of noise and multiple sources. *Brain Topogr* 2004;16:277-80
34. Dickey CC, McCarley RW, Voglmaier MM, Frumin M ve ark. Smaller left Heschl's gyrus volume in patients with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:1521-7
35. Williams LM. Voxel-based morphometry in schizophrenia: implications for neurodevelopmental connectivity models, cognition and affect. *Expert Rev Neurother* 2008;8:1049-65
36. Barta PE, Powers RE, Aylward EH, Chase GA ve ark. Quantitative MRI volume changes in late onset schizophrenia and Alzheimer's disease compared to normal controls. *Psychiatry Res* 1997;68:65-75

37. Andreasen NC. Brain imaging: applications in psychiatry. *Science* 1988;239:1381-8
38. Raine A, Sheard C, Reynolds GP, Lencz T. Pre-frontal structural and functional deficits associated with individual differences in schizotypal personality. *Schizophr Res* 1992;7:237-47
39. Okugawa G, Tamagaki C, Agartz I. Frontal and temporal volume size of grey and white matter in patients with schizophrenia: an MRI parcellation study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;257:304-7
40. Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hetrick WP ve ark. Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:425-36
41. Takahashi T, Wood SJ, Soulsby B, Kawasaki Y ve ark. An MRI study of the superior temporal subregions in first-episode patients with various psychotic disorders. *Schizophr Res* 2009;113:158-66
42. Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC ve ark. Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *Am J Psychiatry* 1998;155:1384-91
43. Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y ve ark. Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:156-64
44. Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y ve ark. Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:766-75
45. McCarley RW, Salisbury DF, Hirayasu Y, Yurgelun-Todd DA ve ark. Association between smaller left posterior superior temporal gyrus volume on magnetic resonance imaging and smaller left temporal P300 amplitude in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:321-31
46. Jacobsen LK, Giedd JN, Castellanos FX, Vaituzis AC ve ark. Progressive reduction of temporal lobe structures in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;155:678-85

47. Matsumoto H, Simmons A, Williams S, Hadjulis M ve ark. Superior temporal gyrus abnormalities in early-onset schizophrenia: similarities and differences with adult-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1299-304
48. Meisenzahl EM, Koutsouleris N, Bottlender R, Scheuerecker J ve ark. Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Schizophr Res* 2008;104:44-60
49. DeLisi LE, Hoff AL. Failure to find progressive temporal lobe volume decreases 10 years subsequent to a first episode of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005;138:265-8
50. Pearlson GD. Superior temporal gyrus and planum temporale in schizophrenia: a selective review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997;21:1203-29
51. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry* 2005;162:2233-45
52. Wolf RC, Hose A, Frasch K, Walter H ve ark. Volumetric abnormalities associated with cognitive deficits in patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2008;23:541-8
53. Vita A, Dieci M, Giobbio GM, Caputo A ve ark. Language and thought disorder in schizophrenia: brain morphological correlates. *Schizophr Res* 1995;15:243-51
54. Hubl D, Dougoud-Chauvin V, Zeller M, Federspiel A ve ark. Structural analysis of Heschl's gyrus in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Neuropsychobiology* 2010;61:1-9
55. Meisenzahl EM, Zetzsche T, Preuss U, Frodl T ve ark. Does the definition of borders of the planum temporale influence the results in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 2002;159:1198-200
56. Vogeley K, Hobson T, Schneider-Axmann T, Honer WG ve ark. Compartmental volumetry of the superior temporal gyrus reveals sex differences in schizophrenia-a post-mortem study. *Schizophr Res* 1998;31:83-7
57. Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;401:3-38

58. Rademacher J, Morosan P, Schormann T, Schleicher A ve ark. Probabilistic mapping and volume measurement of human primary auditory cortex. *Neuroimage* 2001;13:669-83
59. Penhune VB, Zatorre RJ, MacDonald JD, Evans AC. Interhemispheric anatomical differences in human primary auditory cortex: probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans. *Cereb Cortex* 1996;6:661-72
60. Leonard CM, Puranik C, Kuldau JM, Lombardino LJ. Normal variation in the frequency and location of human auditory cortex landmarks. Heschl's gyrus: where is it? *Cereb Cortex* 1998;8:397-406
61. Hsu YY, Schuff N, Du AT, Mark K ve ark. Comparison of automated and manual MRI volumetry of hippocampus in normal aging and dementia. *J Magn Reson Imaging* 2002;16:305-10
62. Tae WS, Kim SS, Lee KU, Nam EC ve ark. Validation of hippocampal volumes measured using a manual method and two automated methods (FreeSurfer and IBASPM) in chronic major depressive disorder. *Neuroradiology* 2008;50:569-81
63. Foxe JJ, Yeap S, Snyder AC, Kelly SP ve ark. The N1 auditory evoked potential component as an endophenotype for schizophrenia: high-density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives, first-episode, and chronic schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:331-9
64. Salisbury DF, Collins KC, McCarley RW. Reductions in the N1 and P2 auditory event-related potentials in first-hospitalized and chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010;36:991-1000
65. Rosburg T, Boutros NN, Ford JM. Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia--a critical review. *Psychiatry Res* 2008;161:259-74
66. Naatanen R, Picton T. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 1987;24:375-425
67. Langer N, Beeli G, Jancke L. When the sun prickles your nose: an EEG study identifying neural bases of photic sneezing. *PLoS One* 2010;5:e9208
68. O'Donnell BF, Shenton ME, McCarley RW, Faux SF ve ark. The auditory N2 component in schizophrenia: relationship to MRI temporal lobe gray matter and to other ERP abnormalities. *Biol Psychiatry* 1993;34:26-40

EKLER

EK.1. Tez Projesi ile İlişkili Yayın ve Bildiriler

EK.2. Etik Kurul Onay Belgesi

EK.3. Aydınlatılmış Onam Formları

EK.4. Kişisel Bilgi Formu ve PUKİ

EK.5. El Kullanım Testi

EK.6. STAI FORM TX-1

EK.7. SCL-90-R

EK.1. Tez Projesi ile İlişkili Yayın ve Bildiriler

TY1. Beynin Yapısal Özelliklerinin Elektrofizyolojisi ile Ortak Değerlendirilmesi. Nuri Karabay, Murat Özgören, Adile Öniz, Uğraş Erdoğan. Genç Bilim İnsanları ile Beyin Biyofiziği Çalıştayı, Darboğazlar ve Çözüm Arayışları. 9 – 11 Mayıs 2007, İzmir. Bildiri Özetleri ve Program Kitapçığı, S-43.

TY2. Şizofreni Hastalarında Beyinde Yapısal Degisiklikler: Frontal MR Volümetri Ön Çalışması. Karabay N, Öniz A, Men S, Alptekin K, Özgören M. XX. Ulusal Biyofizik Kongresi, 22-25 Ekim 2008, Mersin.

TY3. Volumetric Evaluation in Schizophrenia. Nuri Karabay, Adile Oniz, Suleyman Men, Koksall Alptekin, Murat Ozgoren. Forty-Ninth Annual Meeting of Society for Psychophysiological Research (SPR). October 21-24, 2009, Berlin.

Hazırlık aşamasında ve süreci devam edenler

TY4. *A Volumetry Study of Heschl's Gyrus, Auditory Processing, and Positive Symptoms in Patients with Schizophrenia, Psychiatry Research: Neuroimaging (gönderim aşamasında, ilk taslak sunulmaktadır)*

TY5. *Functional and structural correlation of Heschl Gyrus in Schizophrenia (hazırlık aşamasında)*

	Volümetri	Hastalık	Elektrofizyoloji	Davranışsal
TY1	✓		✓	
TY2	✓	✓		
TY3	✓	✓		
TY4	✓	✓		✓
TY5	✓	✓	✓	✓

TY1	Çalışmanın (volümetrik ölçüm ve elektrofizyoloji) planlama evreleri belirlendi.
TY2	PFC' nin volümetrik değerlendirmesi gerçekleştirildi (N=17 hasta).
TY3	Tarafımızdan geliştirilen HG volümetri metodu ilk olarak gösterildi (N=4 hasta; 4 kontrol). PFC' nin volümetrik değerlendirmesine 8 kontrol bireyi eklendi. Ön bulgular volümetrik açıdan SCH< kontrol' ü işaret etti.
TY4	Hasta ve kontrol grubuna ait HG volümetri ve dikotik dinleme ile elde edilmiş davranışsal veriler değerlendirildi (N=16 hasta; 18 kontrol).
TY5	Elektrofizyoloji ve MRG verilerinin karşılaştırma sonuçlarının değerlendirilmesi.

TY1.

Ö38/P38

BEYNİN YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN ELEKTROFİZYOLOJİSİ İLE ORTAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Nuri KARABAY*, Murat ÖZGÖREN, Adile ÖNİZ, Uğraş ERDOĞAN
DEÜ Tıp Fak., Biyofizik AD.

GİRİŞ

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) – Digital Elektroensefalografi (dEEG) birlikteliği sağlıklı ve/veya patolojik beyin süreçlerini aydınlatmakta kullanılabilecek bir yöntemdir.

AMAÇ

Beynin morfolojik bilgisi ile işlevsel (elektrofizyoloji) verilerinin ortak olarak irdelenerek morfo-işlevsel çalışma özellikleri ortaya koymak ve standardizasyonu sağlamaktır.

Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Biyofizik AD ve Radyoloji AD'da, 20 sağlıklı birey üzerinde gerçekleştirilecektir. Kişiye özgü morfoloji üzerinde, beyin korteks alanlarından gerçek zamanlı olarak elde edilmiş elektrofizyolojik dipol bilgileri Curry programı ortamında karşılaştırılacaktır

BEKLENEN SONUÇLAR - HEDEFLER

- Baseline morfolojik değişikliklerin (örneğin gri cevher/beyaz cevher oranında değişme) ve baseline EEG ritminin saptanması
- Uygulanan paradigmlar sayesinde aktif dipol değişikliklerinin haritada gösterilmesi
- Bu çalışma ve paralel süreçteki multidisipliner ortak çalışmalardan elde edilen bilgiler ile nöropsikolojik bozukluklarda uygulanabilecek yöntemlerin elde edilmesi
- Beyin dalgaları ve morfoloji/feno-genotip incelemeler için baz oluşturulması
- Multidisipliner ortak dil oluşturulması ve çoklu bakımın elde edilmesi

P-34

Şizofreni Hastalarında Beyinde Yapısal Değişiklikler: Frontal MR Volumetri Önçalışması

Karabay N*, Öñiz A*, Men S**, Alptekin K***, Özgören M*

Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak. Biyofizik AD*, Radyoloji AD**, Psikiyatri AD***, İzmir.

Amaç: Manyetik Rezonans Volumetri (MR-Vol) tüm beyin veya alt bölgelerinin *in vivo* olarak ölçümüne olanak sağlayan bir yöntemdir. Hipotezimiz, beyin voltümü ile işlevi arasında bir bağlantı olduğu ve bu yöntemin hastalık süreçlerindeki değişiklikleri gösterilebileceğidir. Bu çalışmada amacımız, şizofreni (SCH) hastalarında, beyin ve alt yapılarının voltümlerinin nasıl bir değişim gösterdiğini ortaya koymaktır.

Yöntem: Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD ve Radyoloji AD'da, DSM-IV ölçütlerine göre SCH tanısı almış 18 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Dikotik Listening paradigması ile elde olunan elektroensefalografi (EEG) sonuçlarının analizleri sonucunda, özellikle geç dönemde izlenen dalga değişikliklerinin frontal bölgede yer alması nedeni ile bu bölgenin yapısal açıdan değerlendirilmesi kararlaştırıldı. Ön-beyin bölgesi anterior komisstrün önünde kalan beyin dokusu olarak belirlendi. MRG kayıtları 1.5 T gücündeki Intera (Philips, Hollanda) marka Manyetik Rezonans Ünitesinde konvansiyonel baş koili kullanılarak; 3-D T1-ağırlıklı SPGR (spoiled gradient recalled echo) sekansı ile aksiyal ve koronal planda görüntüler elde edildi. Diğer parametreler 1.5 mm kesit kalınlığı, 150 ardışık kesit, TE, 4,2 ms; TR, 15 ms ve FA, 20° FOV, 24 cm2; 256 x 192

matriks. Görüntüler iş istasyonuna aktarılıp *tracing* yöntemi ile volumetrik ölçüm gerçekleştirildi.

Bulgular: 18 hastanın MR görüntüleri değerlendirilmiştir. Bir hastanın görüntüleri hareket artefaktları nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. 17 hastanın (7 kadın, 10 erkek) volumetrik ölçümlerinin sonucunda ön beyin bölgesinin gri/beyaz cevher oranı ortalaması 1.23 (kadınlarda 1.29, erkeklerde 1.19), gri cevher / tüm beyin dokusu oranı 0.54 (kadınlarda 0.55, erkeklerde 0.53) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Bulgularımız, SCH hastalarında izlenen ve daha önce literatürde tanımlanmış değerler ile uyumludur. MR-Vol, beyin pek çok bölgesi için uzun yıllardan beri kullanılan bir metoddur, ancak bu çalışma, işlevsel veriler (Elektrofizyoloji vb) doğrultusunda belirlenen ön-beyin bölgesinin değerlendirilmesi nedeni ile özgündür. Bu değerlerin kontrol grubundan elde edilecek değerler ile karşılaştırılmasıyla, değişikliğin hangi beyin dokusunda olduğunu gösterilmesi, MR görüntülerinin elektrofizyoloji verileri ile karşılaştırılması hedefler arasındadır.

Anahtar Kelimeler: MR volumetri, Şizofreni

VOLUMETRIC EVALUATION IN SCHIZOPHRENIA

Nuri Karabay, Adile Oniz, Suleyman Men, Koksai Alptekin, & Murat Ozgoren
Dokuz Eylül University

Descriptors: mri volumetry, schizophrenia

Introduction: Volumetry of brain, based on magnetic resonance imaging (MRI) in schizophrenia (SCH), provides in vivo structural information. We guess that there is a relation between brain volume and their function, and MRI volumetry could help us to reveal this relation. **Methods:** Frontal lobe (FL) and Heschl's gyrus (HG) were determined for volumetric evaluation because a dichotic listening paradigm showed significant changes in electrophysiological waveforms in these areas. Seventeen patients (7 women) with SCH and eight (5 women) healthy control subjects for FL volume, and four patients (2 women) with SCH and four (2 women) healthy control people for HG volume participated in study. MRI scans were obtained with a 1.5-T scanner. **Results:** Gray/white matter (G/W) ratio 1,23 and 1,80, gray matter/whole frontal lobe (G/F) ratio 0,54 and 0,64 were found in SCH patients and control group respectively. G/W ratio was decreased in SCH group when compared with the control group. The decrease in G/W ratio was the result of gray matter loss in SCH when G/F ratio was taken into consideration. Left HG found bigger than right HG in both group (SCH and control). HG volume decreased in SCH patients compared with control group. **Conclusions:** Volumetric evaluation of brain in light of changes in electrophysiological waveforms is a distinctive approach, which points to a decreased structural effect that is in line with the functional prospects. Electrophysiological data co-registered with MRI images remains another aim of this study for obtaining further functional information.

TY4.

(gönderim aşamasında, ilk taslak sunulmaktadır)

Manuscript

Karabay N, 1

A Volumetry Study of Heschl's Gyrus, Auditory Processing, and Positive Symptoms in Patients with Schizophrenia

Nuri Karabay^{1,2}, Adile Oniz¹, Didem Gokcay³, Koksai Alptekin⁴, Suleyman Men²,
Kenneth Hugdahl^{5,6}, Murat Ozgoren¹

1) Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics,

2) Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Radiology

3) Middle East Technical University Informatics Institute

4) Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine Department of Psychiatry

5) Department of Biological and Medical Psychology, University of Bergen, Bergen, Norway

6) Division of Psychiatry, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

correspondence to: murat.ozgoren@deu.edu.tr

Prof. Dr. Murat Ozgoren

Faculty of Medicine,

Dept. of Biophysics, Dokuz Eylul University, Balcova

Izmir, Turkey

+90 -232 4124485 (office)

Abstract

We compared Heschl's gyrus (HG) volume in a group of schizophrenia patients and a group of healthy controls from T1-weighted MR images of the whole brain, using a new manual tracing technique. The HG comprises the primary auditory cortex, and is implicated in auditory and speech processing. The HG measurements were validated with both inter- and intra-rater comparisons. The MR data were correlated with performance on a speech perception task, with dichotic presentations of simple syllable-sounds, comparing patients and control, and with PANSS positive and negative symptoms for the patients only. The results showed significant reduction of HG gray matter volume bilaterally in the patients compared to healthy controls. The difference in brain anatomy between patients and controls in the HG had functional correlates with reduced number of correctly reported speech syllables in the patients, and with absence of an expected positive correlation between HG asymmetry and number of correct syllable reports, which was seen in the controls. HG volume measurements also showed a negative correlation with positive, but not with negative symptoms, further attesting to a functional implication of a brain structural abnormality in schizophrenia. It is suggested that speech-related positive symptoms, like auditory hallucinations may be related to reduced HG volume asymmetry in the HG and auditory cortex.

Keywords: MR volumetry, schizophrenia, Heschl's gyrus, dichotic listening, hemispheric asymmetry

Introduction

Heschl's gyrus (HG) is an area of the primary auditory cortex with an important role in auditory perception and language processing (1, 2, 3). The HG is located in the upper bank of the superior temporal gyrus (STG) and is situated transversely across the superior temporal plane in the Sylvian fissure, just anterior to the planum temporale. HG is also related to asymmetry of auditory processing, for example in speech perception, since differences in the left and right HG have been observed. Warrier et al. (4) found that a larger left HG was related with more efficient processing of speech-related cues, which could facilitate learning as well as perceiving new speech sounds. Similarly, reduction in HG asymmetry has been observed in clinical groups with language related problems, linking structural abnormality with functional deficiency. Leonard et al. (5) demonstrated that differing numbers of gyri in the upper bank of the Sylvian fissure in dyslexic children could be a result of differential development of the parietal and temporal lobes, thus, also pointing to neuronal connections between the HG and other areas in the brain. Abnormal HG asymmetry is also observed in several clinical groups with acoustic processing deficits including children with hearing impairment (6), autism (7), dyslexia and specific language impairment (SLI) (8). In all these examples, deviations from the typical left-larger-than-right HG asymmetry has been observed. Interestingly, increased left-sided HG asymmetry has been observed in specially gifted individuals, like musical instrument players (9), and conditions such as bilingualism and foreign language acquisition (10).

Relating these findings to psychiatric disorders, several studies have found reduced HG gray matter volume in patients with schizophrenia. This disorder is associated with reductions in

total brain volume and widespread or regional reductions in cerebral gray matter volume (11-16). In addition, abnormal axonal connections (17), alteration in brain white matter integrity (18) and reduction in size of the corpus callosum (CC) (19, 20) are other structural abnormalities detected in schizophrenia patients. Adding to this, Williams et al. (21) found in a meta-analysis of MR voxel-based-morphometry studies in schizophrenia that the left temporal lobe, including the HG, was the most affected area in the brain in schizophrenia, thus further attesting to the importance of this area for schizophrenia. A similar relationship was found by Shenton et al. (22) in which 100% of all studies reviewed showed structural abnormalities in the superior temporal lobe region. However, most previous studies have included the adjacent planum temporale which strictly speaking is not part of the auditory cortex (e.g. 23-26). This could confound conclusions regarding HG gray matter volume reductions in clinical groups. Therefore, in the present study we only included the HG in the analysis. We used a novel technique for measuring the volume of the HG by reformatting the axial images into the parasagittal plane for computing volumetric measurements of the HG. These images delineate the gray matter (GM) - cerebrospinal fluid boundary very well, and we compared the volumes of the HG gray matter in schizophrenia patients and healthy volunteers.

Showing structural abnormalities, irrespective of reduction in gray matter volume or changes in asymmetry or any other structural abnormality does not provide adequate evidence for a corresponding functional deficit. There is no direct link between structural brain abnormalities and the clinical phenotype in psychiatric disorders. Thus, structural abnormalities should be evaluated together with functional data. Neurocognitive studies have consistently shown that patients with schizophrenia are impaired on a range of cognitive processes, including, language, memory, attention and executive functions (see review by Green, 27). Of particular

interest for the present study is the finding by McCarley et al. (28) that patients with schizophrenia had smaller total HG and reduced asymmetry of the peri-Sylvian region, and that this correlated with reduced attentional processing to an auditory task, as measured with reduction in the P300 amplitude. As an extension of the McCarley et al. (28) study we measured the volume of the left and right HG in patients and healthy controls, and then related this to performance on an auditory speech perception task with dichotic presentations of simple consonant-vowel syllables. A speech perception task would functionally speaking be "closer" to the HG compared with an attention task. Since the left HG in the superior temporal gyrus is a key area involved in speech perception (29-32), we expected that any reduction in HG volume in schizophrenia would have functional consequences with regard to speech perception and auditory processing, in addition to higher cognitive functions as previously shown (28).

The volumetric results for the schizophrenia patients and healthy controls were thus correlated with functional data from dichotic presentations of simple syllable speech sounds. This task has consistently been shown to produce a right ear advantage (REA) in healthy adult individuals, i.e. more correct reports for the right ear stimulus of the dichotic pair (31, 33, 34). This is generally interpreted as a non-invasive marker of a left hemisphere (temporal lobe) predominance for speech perception and auditory speech processing (35). We predicted that there would be positive correlations between HG volume and leftward asymmetry magnitude of the REA for the healthy controls, which would be reduced or absent in the patients. We further correlated the HG volumetric measurements with PANSS positive and negative symptom scores. Positive symptoms include aberrant speech- and language-related perceptions and processing, as in e.g. delusions, conceptual disorganization, and hallucinations; which are not present in negative symptoms. We therefore hypothesized that

there would be negative correlations between HG volume and frequency of positive, but not for negative symptoms.

Method

The study was performed at the Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Departments of Biophysics, Radiology and Psychiatry, Izmir, Turkey after approval by the Local Committee on Ethics.

Subjects

Sixteen (8 females) patients fulfilling DSM-IV criteria (American Psychiatric Association, 1994) diagnosis of schizophrenia and 18 healthy (10 females) volunteers as a control group, all Caucasian, were included in this study (mean age: 35.8 and 38.3 years for the groups, respectively). The control group was matched for age and sex with the patient group. Patients registered between 2009 and 2010 at the Psychiatry Outpatient Clinic were investigated. All healthy subjects showed normal cognitive functioning, measured with the Mini-Mental State Examination. Exclusion criteria included clinical history of alcohol abuse, psychiatric illness, epilepsy or major head-trauma. All subjects gave written informed consent after the procedure had been fully explained to them. Illness duration for the schizophrenia group ranged from 3 to 40 months (14 ± 9.5). PANSS total score (67.73 ± 12.4), PANSS- positive score (14.13 ± 7.1), PANSS-negative score (21.31 ± 4.0) were recorded for the schizophrenia group.

MRI Scans

The subjects were examined with a 1.5T MR scanner (Intera, Philips, Netherland). Axial and coronal T1-weighted images of the whole brain were acquired using, 3-D Spoiled Gradient-recalled echo (SPGR) sequence (TR = 15 ms, TE = 4,2 ms, FA = 20°, Matrix = 256 x 256,

150 slices, slice thickness = 1 mm, no slice gap, FoV = 23 cm, and 1 signal average). T1-weighted images were preferred due to superior contrast between gray and white matter.

Image processing

MR images were assessed visually for movement artifacts. Two patients' images were excluded due to excessive movement artifacts. Images were transferred to Viewforum post processing console and processed with Easy Vision CT/MR software (Philips Medical Systems, Eindhoven, the Netherlands) for segmentation of tissue compartments and definition of ROIs. Anatomical T1-weighted 3-D high-resolution axial images were used for HG volume measurement because of the clear superior visibility of the borders of the HG.

The tracing protocol. The HG is easily identified on MR images because of its characteristic shape and location. On transverse sections, the HG appears as a gyrus transversing anterolaterally from a point posterior to the insula to the convexity (see Figure 1).

Insert Figure 1 about here

Five steps were followed for the segmentation and analysis of the HG, in which special caution was taken to address the problem of individual variations in HG shape and size which otherwise could have complicated the identification and delineation of HG.

Step 1. To reduce manual tracing errors, the axial T1 MR images were magnified four times. HG was identified based on an inspection of the retroinsular region in the axial images (Figure 2a). The first transverse gyrus which is commencing from a point at the posterior margin of the insula and traversing anterolaterally to the superior aspect of the temporal lobe was accepted as HG. After the identification, the original MRI images of each subject were

reformatted contiguously parallel to the main axis of the HG with orthogonal reformatting (normalization was not applied) (Figure 2B). Thus, we obtained reformatted-para-axial-images which were parallel to HG. Because of the superior margins of HG is unclear, these images were not used for segmentation.

Step 2. To obtain clear antero- posterior - superior limits of HG (gray matter (GM) vs cerebrospinal fluid), the newly obtained para-axial images were again reformatted perpendicular to the HG at this step: para-coronal (Figure 2C) and para-sagittal respectively (Figure 2D).

Insert Figure 2 a-d about here

Step 3. The para-sagittal images perpendicular to HG showed a clear GM - cerebrospinal fluid boundary. However, the distal aspect of the gyri is anatomically ambiguous. Therefore such segments were removed from the images. For this reason, the whole gyrus was divided into 40 equal slices in the para- sagittal images (Figure 3), and only the 5th to 25th slice (from inside to outside) were extracted for volumetric measurements.

Insert Figure 3 about here

Step 4. The area of interest was determined by combining a thresholding technique, with a region-growing algorithm for segmentation, and manual tracing with a mouse-guided cursor. The boundaries of the HG were outlined manually. The reason for preferring manual tracing

was that the boundaries were quite amorphous and there were variations in the gray scale parameters across images which might have affected the volume outcome if the automated programs were used.

Step 5. As seen in Figure 4, the demarcated regions were then colored, with the green color used for defining the set of voxels to calculate GM volumes. Subarachnoid space volumes were excluded from measurement.

Insert Figure 4 about here

We used the criteria defined by Hirayasu Y. et al (11) for the delineation of the HG. We defined HG as the first transverse gyrus starting from a point at the posterior margin of the insula next to the end of an opercular branch of the postcentral gyrus, then traversing anterolaterally towards superior aspect of the temporal lobe and terminating at the lateral border of STG . If there was an initial single gyral origin of HG, and then a bifurcation into branches, both branches would be defined as HG. If there were multiple gyri (see Figure 5 for examples) only the anterior gyrus would be defined as HG because the primary auditory cortex is confined to the first gyri

Segmentation was pursued blindly to the two groups of subjects. Volumetric evaluation of both HG (right and left) with manual tracing method required about 30 min/subject. A two-stage validation was performed. In the first stage, two neuroanatomists (NK and DG) traced and rated HG volume.

Insert Figure 5 about here

Because of the ambiguous anatomy, low inter-rater concordance was seen in two cases and these subjects were excluded from further analysis. Segmentations were performed by each of the raters and the average volume sizes across the raters were further analyzed (See Table 1). In the second validation stage, one of the anatomists (NK) re-traced blindly all volumes six months later. The volumetric data were then subjected to analysis of variance (ANOVA), and follow-up tests for statistical significance.

Functional dichotic listening task

The dichotic listening task consisted of 120 presentations of pairs of CV-syllables (ba, da, ga, pa, ta) that were presented through headphones with a different syllable in the right and left ear on each trial (e.g. /ba/ in the left ear and simultaneously /ka/ in the right ear). All combinations of the six CV-syllables were randomly presented, excluding the homophonic pairs, and each pair was repeated four times. The subjects were not informed about the dichotic nature of the stimulus presentations, i.e. that there were two different syllables presented simultaneously. The subjects answered verbally after each trial which syllable they had heard, emphasizing a single response for the stimulus heard best or first (even though they might have experienced hearing something in the other ear). The dichotic listening task was conducted separately from the MR scanning session. Due to technical problems and unreliable data acquisition, 4 patients and 2 controls were excluded from the dichotic listening task, resulting in subsequent reduction of subjects for the correlation analyses.

Functional PANSS scores

PANSS scores were obtained from all patients, through interview and scoring of each item in the PANSS questionnaire. Total positive and negative scores were calculated and subjected to statistical analysis and correlations with HG volume data.

Results

MR morphometry

Validation results. Average inter-rater asymmetry index [$2 \times (\text{rater 1} - \text{rater 2}) / (\text{rater 1} + \text{rater 2})$] was 0.03, indicating that there was no significant volume measurement bias in the raters. Paired t-tests of the measured between the two raters volumes yielded $p = 0.42$, n.s. and $p = 0.58$ n.s., respectively, for the two raters. t-tests between the first and second set of volumes also did not reach significance ($p = 0.22$, n.s. for the right, $p = 0.75$, n.s. for the left HG), demonstrating the robustness of the tracing methodology.

Volumetry results: The volumetric data are presented as the volume (in mm^3) for the two raters in Table 1, together with the average volume.

Insert Table 1 about here

Left gray matter HG volume was significantly ($p < .01$) larger than the right HG in both groups. HG volume was also significantly ($p < .01$) decreased in the schizophrenia patients compared to the control group, for both measurements separately and also for the average of the two measurements. Gray matter volume reduction in the schizophrenia patients compared to the healthy controls was 45% in the left HG and 35% in the right HG. In order to further explore any differences between the groups in asymmetry of the HG, a separate F-test was performed on the left-right HG difference score for the average of the two measurements. Using a one-tailed probability (because of the directed hypothesis that patients should have reduced asymmetry compared to the controls), this showed a significant difference ($p < .038$), with smaller mean difference for the schizophrenia patients compared to the controls (Table 1).

HG correlations with dichotic listening scores

The HG data were correlated with the dichotic listening data based on the HG L-R difference divided by the total volume and the number of correct left and right ear scores, respectively. This showed a clear difference in the direction of the correlations for the patients and controls (see Figure 6).

 Insert Figure 6 about here

As is seen in Figure 6, while the control subjects showed a positive correlation ($r = .53$, $p < .05$) for the right ear score and a negative correlation ($r = -.30$) for the left ear score, the patients showed an opposite pattern, with negative correlation ($r = -.28$) for the right ear score and with close to zero ($r = .02$) correlation for the left ear score.

Correlations with PANSS scores

We finally correlated the left and right HG volume with frequency of PANSS positive and negative symptoms for the patients. There were negative correlations for the volume of the right ($r = -.64$, $p < .05$) and left ($r = -.35$) HG and the PANSS positive symptoms score, indicating higher frequency of positive symptoms with smaller HG volume. For the PANSS negative symptoms scores, all correlations were positive and non-significant, left HG volume ($r = .12$), right HG volume ($r = .22$), with no systematic relationship between HG volume. The PANSS and HG volume correlations are shown in Figure 7.

 Insert Figure 7 about here

Discussion

The present study demonstrated that a manual volumetry method can be performed with high reliability in order to detect subtle differences in HG volume between healthy controls and schizophrenia patients. The current approach (Fig 1-4), which consisted of rotating the HG on the axial plane to make it aligned horizontally, provides an advantage over other tracing methods by allowing HG traces to be done perpendicularly to the orientation of the HG gyrus on the newly obtained parasagittal slices.

The overall results indicating smaller HG volume for both the left and right sides in schizophrenia patients compared to the healthy controls are supported and substantiated by previous studies (21, 36) showing significant reduction of gray matter in the peri-Sylvian region in schizophrenia patients. The correlation pattern with the dichotic listening scores was as predicted for the control group: increasing right ear scores with increasing HG leftward asymmetry. This was not seen in the patients, who rather tended to show reduction in correct reports with increasing HG asymmetry, or no relationship at all. It should be noted, though, that the different directions for the right and left ear correlations in the healthy control group could have been influenced by statistical dependency between the left and right ear scores, since typically an increase in e.g. the left ear score is accompanied by a corresponding decrease in the right ear score. This can not however explain the opposite direction of the correlations for the controls and patients since the dependence of the scores are expected to be similar for both groups. Thus, the lack of statistical dependency between left and right ear scores in the patients could be a marker of cognitive break-down in schizophrenia. There were also negative correlations between HG volumes and PANSS positive symptom scores, which could have implications for the understanding of auditory hallucinations, being one of the key positive symptoms. The fact that auditory hallucinations are acoustic and phonetic in nature, since patients typically indicate "hearing a voice", further attests to the functional and clinical

implications of reduced HG volume in schizophrenia patients (cf. 37, 38). Auditory hallucinations have been linked to the left auditory cortex, including reduced cortical connectivity with frontal and parietal regions (31, 39-41), and increased activation in the left HG in patients with frequent auditory hallucinations, which would point to a kind of spontaneous neuronal excitation explanation for the triggering of auditory hallucinations. The present findings of a negative correlation between HG volume and positive PANSS symptoms would fit the findings by Dierks et al. (41) who showed that hallucinating patients exhibited spontaneous activation in HG in the peri-Sylvian region. The negative correlations between HG volume and performance on the dichotic listening task in the healthy controls further validate a relationship between HG anatomy and functional consequences. Since the dichotic listening task is both acoustic and phonetic, the results implicate both sensory and speech processing involvement for the HG. Following previous results of reduced fMRI activation in patients with frequent positive symptoms (42, 43), we now suggest that this is because the neurons in the left HG and possibly adjacent areas in the peri-Sylvian region are "occupied" processing endogenously generated positive symptoms which inhibits the processing of an external auditory stimulus, with reduced right ear advantage in the dichotic listening task (cf. 44).

From a methodological point of view, there are many factors that affect the accuracy of HG volumetry, such as slice thickness and matrix, signal to noise ratio, anatomic boundary of gyri, tracing line inclusion criteria to mention a few examples. Isotropic voxels are optimal, because non-isotropic voxels result in loss of resolution when the images are reconstructed in a different plane. Thick slices lead to inaccurate definition of the boundaries of the region of interest, while thin slices increase the scanning time and result in a poor signal-to-noise ratio. HG and primary auditory cortex are subject to interhemispheric and intersubject variability as

evident from previous MRI and postmortem studies (1, 45, 46). As seen in Figure 5, the HG can be single or duplicate, and it is more difficult to define the borders of HG due to greater variance in morphology. The current results are in agreement with those of Hubl et al. (47), who found a trend towards a higher number of duplicated HG in schizophrenia patients. The omission of the planum temporale in presence of a duplication of the HG is justified by the results of Meisenzahl et al (48), who suggested that the definition of the planum temporale borders does not influence the results concerning its asymmetry in schizophrenia patients. The volumetric results obtained for the schizophrenia group were in line with previous studies. Hirayasu et al. (11) and Kasai et al. (49), found bilateral HG gray matter volume reduction in both first-episode and chronic patients (see also 50). Takahashi et al. used MRI to examine the volumes of the superior temporal gyrus (STG) and its sub-regions (planum polare, HG, planum temporale, rostral and caudal STG) in first-episode patients with various psychotic disorders (50). They revealed that the first-episode schizophrenia patients had significantly less gray matter in the HG compared with all other groups. The authors concluded that these results indicate that morphologic abnormalities of the STG and its sub-regions, including the HG, are specific to schizophrenia, implicating its role in the underlying pathophysiology of schizophrenia. The current results might also contribute to the working model presented by Andreasen (51) in defining the specific neural deficiency linked with mental illness. Our findings of gray matter volume reductions in first episode patients is particularly interesting considering that the mean duration of the illness in the present sample was 14 months, thus including structural abnormalities to have functional consequences at an early stage of illness development.

In summary, the present results showed reduction of HG gray matter volume bilaterally in the patients compared to healthy controls. The difference in brain anatomy between patients and

controls in the HG and auditory cortex had functional significance in reduced number of correctly reported speech syllables in the patients, with absence of an expected positive correlation between HG asymmetry and correct speech syllable reports (as was seen in the controls). The HG volume also showed a negative correlation with positive, but not with negative symptoms, further attesting to a functional implication of a brain structural abnormality in schizophrenia.

Acknowledgements. The authors are grateful to Christiana M. Leonard for her support in methodological approach, and Berna Akdede, Serhat Taslica, Onur Bayazit, Tugce Bezircioglu for their contribution of follow-ups, recordings and tests. This study is supported by 2007.DEU.KB.SAG.059 and 2010.KB.SAG.026 project grants. The study will be referred as DEU.HSI.PhD- 2002970124 as part of PhD thesis. The contribution of Kenneth Hugdahl was made possible by an ERC Advanced Grant (#249516).

References:

- 1) Leonard CM, Puranik C, Kuldau JM, Lombardino LJ (1998): Normal variation in the frequency and location of human auditory cortex landmarks. Heschl's gyrus: where is it? *Cereb Cortex* 8:397-406.
- 2) Heiervang E, Hugdahl K, Steinmetz H, Inge Smievoll A, Stevenson J, Lund A, Ersland L (2000): Planum temporale, planum parietale and dichotic listening in dyslexia. *Neuropsychologia* 38:1704-1713.
- 3) Steinmetz H, Rademacher J, Huang YX, Heftner H, Zilles K, Thron A, Freund HJ (1989): Cerebral asymmetry: MR planimetry of the human planum temporale. *J Comput Assist Tomogr* 13:996-1005.
- 4) Warrier C, Wong P, Penhune V, Zatorre R, Parrish T, Abrams D, Kraus N (2009): Relating Structure to Function: Heschl's Gyrus and Acoustic Processing. *J Neurosci* 29:61-69.
- 5) Leonard CM, Eckert MA (2008): Asymmetry and Dyslexia. *Dev Neuropsychol* 33: 663–681.
- 6) Smith KM, Mecoli MD, Altaye M, Komlos M, Maitra R, Eaton KP, *et al.* (2011): Morphometric Differences in the Heschl's Gyrus of Hearing Impaired and Normal Hearing Infants. *Cereb Cortex* 21:991-998.
- 7) Gage NM, Juranek J, Filipek PA, Osann K, Flodman P, Isenberg AL, Spence MA (2009): Rightward hemispheric asymmetries in auditory language cortex in children with autistic disorder: an MRI investigation. *J Neurodev Disord* 1:205-214.
- 8) Leonard CM, Lombardino LJ, Walsh K, Eckert MA, Mockler JL, Rowe LA, *et al.* (2002): Anatomical risk factors that distinguish dyslexia from SLI predict reading skill in normal children. *J Commun Disord* 35:501-531.

- 9) Schneider P, Sluming V, Roberts N, Bleeck S, Rupp A (2005): Structural, functional, and perceptual differences in Heschl's gyrus and musical instrument preference. *Ann N Y Acad Sci* 1060:387-394.
- 10) Golestani N, Pallier C (2007): Anatomical correlates of foreign speech sound production. *Cereb Cortex* 17:929-934.
- 11) Hirayasu Y, McCarley RW, Salisbury DF, Tanaka S, Kwon JS, Frumin M, *et al.* (2000): Planum temporale and Heschl gyrus volume reduction in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 57:692-699.
- 12) Okugawa G, Sedvall GC, Agartz I (2002): Reduced grey and white matter volumes in the temporal lobe of male patients with chronic schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252:120–123.
- 13) Sanfilipo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Lautin A, *et al.* (2000): Volumetric Measure of the Frontal and Temporal Lobe Regions in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57:471-480.
- 14) Abdul-Kareem IA, Sluming V (2008): Heschl gyrus and its included primary auditory cortex: structural MRI studies in healthy and diseased subjects. *J Magn Reson Imaging* 28:287-299.
- 15) Buchanan RW, Vladar K, Barta PE, Pearlson GD (1998): Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155:1049-1055.
- 16) Ward KE, Friedman L, Wise A, Schulz SC (1996): Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophr Res* 22:197-213.

- 17) Lim KO, Adalsteinsson E, Spielman D, Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A (1998): Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of cortical gray and white matter in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 55:346-352.
- 18) Lim KO, Hedehus M, Moseley M, de Crespigny A, Sullivan EV, Pfefferbaum A (1999): Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Arch Gen Psychiatry* 56:367-374.
- 19) Bachmann S, Pantel J, Flender A, Bottmer C, Essig M, Schröder J (2003): Corpus callosum in first-episode patients with schizophrenia-a magnetic resonance imaging study. *Psychol Med* 33:1019-1027.
- 20) Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E (2008): The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry* 165:1015-1023.
- 21) Williams LM (2008): Voxel based morphometry in schizophrenia: Implications for neurodevelopmental connectivity models and cognition and affect. *Expert Rev Neurother* 8:1049-1065.
- 22) Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW (2001): A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 49:1-52.
- 23) Kwon JS, McCarley RW, Hirayasu Y, Anderson JE, Fischer IA, Kikinis R, *et al.* (1999): Left planum temporale volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56:142-148.
- 24) Rojas DC, Teale P, Sheeder J, Simon J, Reite M (1997): Sex-specific expression of Heschl's gyrus functional and structural abnormalities in paranoid schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154:1655-1662.

- 25) Smiley JF, Rosoklija G, Mancevski B, Mann JJ, Dwork AJ, Javitt DC (2009): Altered volume and hemispheric asymmetry of the superficial cortical layers in the schizophrenia planum temporale. *Eur J Neurosci* 30:449-463.
- 26) Teale P, Carlson J, Rojas D, Reite M (2003): Reduced laterality of the source locations for generators of the auditory steady-state field in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1:1149-1153.
- 27) Green MF (2006): Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 67:e12.
- 28) McCarley RW, Salisbury DF, Hirayasu Y, Yurgelun-Todd DA, Tohen M, Zarate C, *et al.* (2002): Association between smaller left posterior superior temporal gyrus volume on magnetic resonance imaging and smaller left temporal P300 amplitude in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 59:321-31.
- 29) Dorsaint-Pierre R, Penhune VB, Watkins KE, Neelin P, Lerch JP, Bouffard M, *et al.* (2006): Asymmetries of the planum temporale and Heschl's gyrus: relationship to language lateralization. *Brain* 129:1164-1176.
- 30) Hugdahl K, Brønnick K, Kyllingsbaek S, Law I, Gade A, Paulson OB (1999): Brain activation during dichotic presentations of consonant-vowel and musical instrument stimuli: a 15O-PET study. *Neuropsychologia* 37:431-440.
- 31) Hugdahl K, Løberg EM, Nygård M (2009): Left temporal lobe structural and functional abnormality underlying auditory hallucinations in schizophrenia. *Front Neurosci* 3:34-45.
- 32) Paus T, Perry DW, Zatorre RJ, Worsley KJ, Evans AC (1996): Modulation of cerebral blood flow in the human auditory cortex during speech: role of motor-to-sensory discharges. *Eur J Neurosci* 8:2236-2246.

- 33) Bryden MP (1988): Correlates of the dichotic right-ear effect. *Cortex* 24:313-319.
- 34) Hugdahl K (2003): Dichotic listening in the study of auditory laterality. In: Hugdahl K, Davidson RJ, editors. *The Asymmetrical Brain*, Cambridge: MA. MIT Press, 441-478.
- 35) Hiscock M, Kinsbourne M (2011): Attention and the right-ear advantage: What is the connection? *Brain Cogn* 76:263-275.
- 36) Dickey CC, McCarley RW, Voglmaier MM, Frumin M, Niznikiewicz MA, Hirayasu Y, *et al.* (2002): Smaller Left Heschl's Gyrus Volume in Patients With Schizotypal Personality Disorder. *Am J Psychiatry* 159:1521-1527.
- 37) Hugdahl K, Løberg EM, Jørgensen HA, Lundervold A, Lund A, Green MF, *et al.* (2008): Left hemisphere lateralization of auditory hallucinations in schizophrenia: A dichotic listening study. *Cogn Neuropsychiatry* 13:166-179.
- 38) Løberg EM, Jørgensen HA, Hugdahl K (2004): Dichotic listening in schizophrenic patients: effects of previous versus ongoing auditory hallucinations. *Psychiatry Res* 128:167-174.
- 39) Gavrilescu M, Rossell S, Stuart GW, Shea TL, Innes-Brown H, Henshall K, *et al.* (2010): Reduced connectivity of the auditory cortex in patients with auditory hallucinations: a resting state functional magnetic resonance imaging study. *Psychol Med* 40:1149-1158.
- 40) Neckelmann G, Specht K, Lund A, Ersland L, Smievoll AI, Neckelmann D, *et al.* (2006): MR morphometry analysis of grey matter volume reduction in schizophrenia: association with hallucinations. *Int J Neurosci* 116:9-23.
- 41) Dierks T, Linden DE, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, *et al.* (1999): Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 22:615-621.

- 42) Kühn S, Gallinat J (2010): Quantitative Meta-Analysis on State and Trait Aspects of Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia. *Schizophr Bull* [Epub ahead of print]
- 43) Koeda M, Takahashi H, Yahata N, Asai K, Okubo Y, Tanaka H (2006): A functional MRI study: cerebral laterality for lexical-semantic processing and human voice perception. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:1472-1479.
- 44) van Lutterveld R, Sommer IE, Ford JM (2011): The neuropsychology of auditory hallucinations: A historic and contemporary review. *Front Psychiatry* 2:28.
- 45) Rademacher J, Morosan P, Schormann T, Schleicher A, Wernke C, Freund HJ, *et al.* (2001): Probabilistic mapping and volume measurement of human primary auditory cortex. *Neuroimage* 13:669–683.
- 46) Penhune VB, Zatorre RJ, MacDonald JD, Evans AC (1996): Interhemispheric anatomical differences in human primary auditory cortex: probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans. *Cereb Cortex* 6:661–672.
- 47) Hubl D, Dougoud-Chauvin V, Zeller M, Federspiel A, Boesch C, Strik W, *et al.* (2010): Structural analysis of Heschl's gyrus in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Neuropsychobiology* 61:1-9.
- 48) Meisenzahl EM, Zetzsche T, Preuss U (2002): Does the Definition of Borders of the Planum Temporale Influence the Results in Schizophrenia? *Am J Psychiatry* 159:1198–1200.
- 49) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Onitsuka T, Spencer MH, *et al.* (2003): Progressive Decrease of Left Heschl Gyrus and Planum Temporale Gray Matter Volume in First-Episode Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60:766-775.

50) Takahashi T, Wood SJ, Soulsby B, Kawasaki Y, McGorry PD, Suzuki M, *et al.* (2009): An MRI study of the superior temporal subregions in first-episode patients with various psychotic disorders. *Schizophr Res* 113:158-66.

51) Andreasen NC (1997): Linking Mind and Brain in the Study of Mental Illnesses: A Project for a Scientific Psychopathology. *Science* 275:1586-1593.

Figure Legends:

Figure 1: Axial T1-weighted MRI image showing boundaries of the right Heschl Gyrus (HG) (obtained from a typical control subject). 1 - first HG; 2 - second HG; 3 - first transverse sulcus; 4 - Heschl sulcus; 5 - second Heschl sulcus; 6 - insula; and 7 – Planum temporale

Figure 2. Orthogonal reformatting of axial slices for HG. (A) Original axial image, (A') Para-axial image showing full length HG. (B) Clockwise rotation of A' (C) Para-coronal plane image of B (D) Para-sagittal plane image of B. Finally obtaining a plane of reformatted para-sagittal image perpendicular to HG in order to perform volumetry measurement.

Figure 3. Schematic representation of the procedural step for removal of ambiguous distal (and proximal) sections of HG. On the left, a broader representation of HG with the neighboring structures are shown. Right: a sample HG extracted from background. The whole HG is divided into 40 slices ; from 5 to 25 the segments will further be used at Step 3.

Figure 4. Segmentation and gray matter labelling of HG with thresholding and tracing methods (Step 4 – 5). (A) The para-sagittal image obtained at figure 2.D (B) The thresholding procedure was applied to A, and the gray matter was labeled with red color. The operator marked the HG boundaries (shown with yellow line). (C) The marked boundaries were processed at every slice in order to obtain a volume of GM within HG (green area).

Figure 5. Display of various HG's from the study group. From left to right ((left) single corpus, (middle) branched ,(right) duplicated varieties are provided.

Figure 6. Scatter-plots and correlations coefficients of percent correct reports for the right (upper quadrants) and left (lower quadrants) ear stimulus in the dichotic listening task versus Heschl's Gyrus (HG) volume asymmetry index (LHG = Left HG; RHG = Right HG) for the control subjects (left quadrants) and patients (right quadrants)

Figure 7. Scatter-plots and correlations coefficients of left HG volume (upper quadrants) and right HG volume (lower quadrants) versus PANSS positive symptoms (left quadrants) and negative symptoms (right quadrants). POS SYMPT = positive symptoms, NEG SYMPT = negative symptoms

Table 1. The volumetric results (left) from patients (SCH, N=16), and (right) control subjects (N=18). The columns indicate the subject number (S_i or C_i respectively), right HG volume (in mm^3), left HG volume and the average volumes.

Table 1:

SCH	Right HG	Left HG	Avg
S1	1006.80	1482.50	1244.65
S2	1496.50	1691.70	1594.10
S3	1089.00	1431.80	1260.40
S4	938.60	1292.40	1115.50
S5	991.00	1011.50	1001.25
S6	1205.60	1270.70	1238.15
S7	843.10	803.90	823.50
S8	838.10	1253.40	1045.75
S9	892.00	1278.10	1085.05
S10	1206.80	1251.60	1229.20
S11	853.30	1254.70	1054.00
S12	995.30	1367.10	1181.20
S13	1301.70	1360.30	1331.00
S14	1296.50	1396.40	1346.45
S15	1292.80	1331.60	1312.20
S16	1007.60	1423.50	1215.55
Mean	1078.42	1306.33	1192.37

Control	Right HG	Left HG	Avg
C1	1906.10	2824.90	2365.50
C2	1500.30	1881.60	1690.95
C3	1605.30	2129.50	1867.40
C4	1735.00	1872.00	1803.50
C5	1751.80	2610.90	2181.35
C6	1739.00	1863.20	1801.10
C7	1681.70	1930.30	1806.00
C8	1425.50	1895.10	1660.30
C9	1227.20	1505.30	1366.25
C10	1226.00	1199.80	1212.90
C11	1720.20	1822.80	1771.50
C12	1081.10	1925.60	1503.35
C13	1706.30	1639.90	1673.10
C14	1216.70	1941.10	1578.90
C15	1178.80	1023.10	1100.95
C16	1439.20	1763.70	1601.45
C17	1268.10	1869.90	1569.00
C18	939.90	1421.50	1180.70
Mean	1463.79	1840.01	1651.90

Figure 1
[Click here to download high resolution image](#)

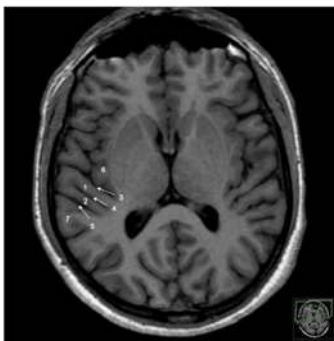


Figure 2
[Click here to download high resolution image](#)

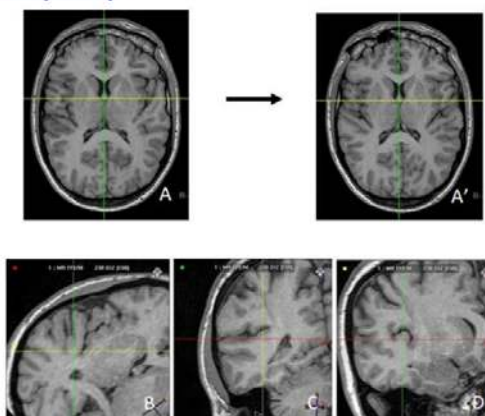


Figure 3
[Click here to download high resolution image](#)

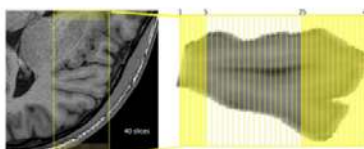


Figure 4
[Click here to download high resolution image](#)

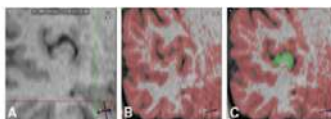


Figure 5
[Click here to download high resolution image](#)



Figure 6
[Click here to download high resolution image](#)

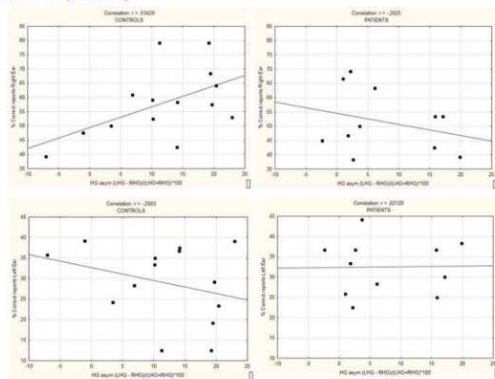
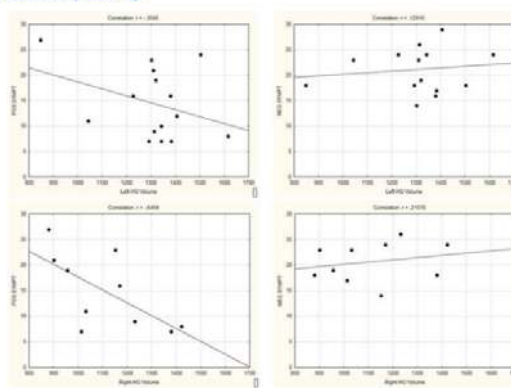


Figure 7
[Click here to download high resolution image](#)



EK.2. Etik Kurul Onay Belgesi

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU Tarih ve Sayı:07.05.2007/ 167	
Etik Kurul Üyeleri Prof.Dr.Taner ÇAMSARI Prof.Dr.Tunc ALKIN Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR Doç.Dr.Ayça Arzu SAYINER Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK Doç.Dr.Mustafa SEÇİL Doç.Dr.Murat DUMAN Doç.Dr.Güven ASLAN İrd.Doç.Dr.Murat ÖRMEN Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN İunus KARSLI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA, Etik Kurulumuzun 03 Mayıs 2007 tarih ve 04/12/2007 no.lu toplantısında, 114/2007 Protokol numaralı Sağlık Bilimleri Enst. Biyofizik Anabilim Dalı Doktora programı öğrencisi Nuri KARABAY'ın sorumlu olduğu "Beynin yapısal özelliklerinin elektrofizyolojisi ile ortak değerlendirilmesi" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur. Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.  Prof. Dr.Taner ÇAMSARI Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Başkanı
Etik Kurul Başkanı Prof. Dr. Taner ÇAMSARI	
Etik Kurul Sekreteri Hatice İGCI	

Tel: 0232 412 22 54

EK.3. Aydınlatılmış Onam Formu

**"BEYNİN YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN ELEKTROFİZYOLOJİSİ İLE ORTAK
DEĞERLENDİRİLMESİ"
MANYETİK REZONANS (MR) GÖRÜNTÜLEME BASAMAKLARI**

Manyetik rezonans görüntüleme ile sizin beyin görüntülenizi gerçekleştireceğiz.

1. KALP PİLİNİZ var ise kesinlikle MR'a giremezsiniz.
2. İşlem yaklaşık 20 dakika sürmektedir ve ağrıdır.
3. MR görüntüleme görüntülü bir inceleme yöntemi olup, rahatsız olmanızı engellemek amacı ile size kulaklık verilecektir.
4. Üzerinizde MR'a girerken kredi kartı, telefon kartı, çağrı cihazı, cep telefonu, silah, anahtar, cüzdan, radyo, walkman, saat, hesap makinesi, cep bilgisayar gibi metalik cihazların ve aletlerin bulunması gerekmektedir. Mümkünse gelmeden önce bu tip eşyalarınızı ve üzerinizdeki metalik olan veya metalik aksesuar bulunan eşyayı evde bırakın. Kredi kartı ve telefon kartlarınız içeride silinebilir, saatiniz bozulabilir dikkat ediniz.
5. Daha önce olduğunuz ameliyatlardan dolayı vücudunuzda protez, kalp kapağı, metal plak, anevrizma klipsi, cerrahi dikiş materyali veya klips gibi şeyler var ise önceden haber veriniz.
6. İşitme cihazınız var ise MR'a girmeden önce çıkartın, kulak ameliyatı geçirmiş iseniz doktorunuzu/teknisyeni bu durumdan haberdar ediniz.
7. Göz içi ve dışı lenslerin pek çoğu ile MR'a girilebilir ancak göz ameliyatı geçirmiş iseniz doktorunuzu bu durumdan haberdar ediniz.
8. Üzerinizde insülin pompası, kateter, kolostomi torbası, idrar sondası, sürekli diyaliz cihazı gibi tıbbi malzemeler ve cihazlar var ise doktorunuza/teknisyene haber veriniz.
9. Makyaj yapmış iseniz tetkike başlamadan önce yada tetkike makyaj yapmadan gelmeniz gereklidir. Kolye, küpe, toka, bilezik ve yüzük gibi kıymetli eşyalarınızı evde bırakınız.
10. Çıkarılabilen diş proteziniz var ise çıkartınız.
11. Eğer kaynak işi ile ilgili iseniz çok küçük metal parçacıklar vücudunuzda olabileceğinden doktorunuza önceden haber veriniz.
12. Tetkikten önce size söylenmedikçe herhangi bir hazırlık yapmanıza gerek yoktur. Aç kalmanız, herhangi bir ilaç kullanmanız gerekmez. Kullanmakta olduğunuz ilaçlarınızı tetkik günü ve saatinde de kullanabilirsiniz.
13. Verilen randevu saatlerine özen ile uyulması, randevu saatinden 15 dk. önceden randevu yerinde bulunulması, herhangi bir nedenle gelinmeyecekse 0 232 412 5991 no.lu telefona haber verilmesi gerekmektedir.

Yapılacak olan MR tetkiki ile tüm riskler tarafıma ayrıntılı olarak anlatıldı. Üzerimde kalp pili, kulak işitme cihazı, damar stenti, anevrizma klipsi, ortopedik protez vb. herhangi bir metal veya ferromanyetik bir cisim bulundurmadığımı, MR tetkiki için uygun olmayan bir durumumun bulunmadığını tetkik ile ilgili tüm riskleri bilerek ve anlayarak üstlendiğimi beyan ve kabul ederim.

AD ve SOYAD:

HASTA YAKINI :

İMZA:

“ Beynin Yapısal Özelliklerinin Elektrofizyolojisi ile Ortak Değerlendirilmesi ”

ELEKTROFİZYOLOJİK ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Araştırmaya katılmak isterseniz size uygulanan tıbbi işlemler şöyle olacaktır: Önce Dr. tarafından çalışmaya uygunluğunuz kontrol edilecek.

Tüm deneye katılan kişilerde beyin elektrofizyolojik aktivitesi, hiçbir girişim yapılmadan, bazı ışık ve resimler gösterilerek, değişik tonda ses ve heceler dinletilerek kaydedilecektir. Kayıt işlemi toplam iki saat sürecektir. Sonuçlar bilgisayar işlemlerinden geçirilecektir ve araştırmanın görüntüleme ayağı doğrultusunda size yapılmış olan manyetik rezonans görüntüleme analizleri ile birlikte değerlendirilecektir.

Bu işlemler için gerekli masraflar size veya güvencesi altında olduğunuz resmi veya özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız durumunda size herhangi bir yaptırım uygulanmayacaktır. Araştırmacı denemeye katılan bireyin kendi rızasına bakmadan, kişinin verilerini araştırma dışı bırakabilir. **Bu çalışma size doğrudan bir tıbbi yarar sağlamayacaktır.**

Bu araştırma da yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız ve kişisel bilgileriniz kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılmayacaktır.

Katılımcının beyanı:

Dr. tarafından "Beynin Yapısal Özelliklerinin Elektrofizyolojisi ile Ortak Değerlendirilmesi " isimli bir araştırmanın yapılacağı bana belirtildi. Araştırmanın amacı ve uygulanma biçimi ile riskleri ve tıbbi bilgilerimle ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma sırasında temas kuracağım telefon numarası verildi. İstediğim zaman kendisi ile temasa geçebilirim. İstediğim zaman araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılmamam veya katılıp daha sonra araştırmadan çekilmem durumunda herhangi bir sorunla karşılaşmayacağım belirtildi. Bu araştırmaya kendi gönüllü olurumla katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının

Adı:

Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

Tarih:

İmza:

Tanığın

Adı:

Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

Tarih:

İmza:

Hekimin

Adı:

Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

Tarih:

İmza:

Görüşme tarihi ve saati;

EK.4. Kişisel Bilgi Formu ve PUKİ



Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı
Balçova, 35340, İzmir.
Telefon: 0- 232 412 4481 Faks: 0- 232 412 4489



KİŞİSEL BİLGİ FORMU

Tarih:/...../.....

Adı-Soyadı:

1. Doğum Tarihiniz:/...../.....

2. Cinsiyetiniz ☐ Bayan ☐ Bay

3. Medeni haliniz ☐ Evli ☐ Bekar ☐ Boşanmış

4. Adres:

İlçe / İl Tel (Ev/İş): Tel (Cep):

E-mail:

6. Eğitim durumunuz:

☐ Okur-yazar değil ☐ İlköğretim ☐ Lise ☐ Üniversite ☐ Lisansüstü

7. En son mezun olduğunuz veya okumakta olduğunuz bölümünüz? (Lise veya fakülte branşınızı yazınız.)

8. Mesleğiniz:

☐ Memur ☐ İşçi ☐ Serbest meslek ☐ Öğrenci ☐ Diğer.....

9. Boyunuz: 10. Vücut ağırlığınız:

Hastalık öyküsü

11. Geçirmiş olduğunuz önemli hastalık, kaza ve ameliyatlar (Özellikle ruhsal, nörolojik veya kronik; Hangi tarihte):

1.
2.
3.

12. Tedavisini görmekte olduğunuz hastalıklar:

Hastalık Adı:	İlaç Adı:	Doz Miktarı:
.....		
.....		
.....		

13. Soygeçmiş (Aile üyelerinin geçirmiş olduğu ruhsal, nörolojik ve kronik hastalıklar):

.....
.....

Alışkanlıklar (sigara/alkol/ madde kullanımı/keşif verici ilaç):

14. Sigara içiyor musunuz?

☐ Evet ☐ Bıraktım ☐ Hayır (18. soruya geçiniz)

15. Düzenli olarak sigara içmeye kaç yaşında başladınız?/başlamıştınız?

16. Kaç adet sigara içiyorsunuz?/içiyordunuz? Günde...../Haftada...../Ayda.....

17. Sigara içmeyi ne kadar zaman önce bıraktınız?



Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı
Balçova, 35340, İzmir.
Telefon: 0- 232 412 4481 Faks: 0- 232 412 4489



18. Düzenli olarak alkol kullanıyor musunuz (Haftada 3 gün ve üstü =Düzenli kullanım)?
☐ Evet ☐ Bıraktım ☐ Hayır (22. soruya geçiniz)
19. Düzenli olarak alkol içmeye kaç yaşında başladınız?/başlamıştınız?
20. Alkol kullanım miktarınız nedir? Günde...../Haftada...../Ayda.....
21. Alkol kullanmayı ne zaman bıraktınız?
22. Keyif verici madde kullanıyor musunuz?
☐ Evet ☐ Bıraktım ☐ Hayır (26. soruya geçiniz)
23. Düzenli olarak bu maddeyi içmeye kaç yaşında başladınız?/başlamıştınız?
24. Madde kullanım miktarınız nedir? Günde...../Haftada...../Ayda.....
25. Bu maddeyi içmeyi ne zaman bıraktınız?
26. Görme sorunuz var mıdır? ☐ Evet(varsa açıklayınız):..... ☐ Hayır
27. İşitme sorunuz var mıdır? ☐ Evet(varsa açıklayınız):..... ☐ Hayır
28. El tercihi anket sonucunu yazınız: ☐ Sağ ☐ Sol :
- Aşağıdaki sorular yalnızca geçen ayki uyku alışkanlıklarınızla ilgilidir. Cevaplarınız geçen ay içindeki gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir.
29. Son bir ay içinde geceleri genellikle ne zaman yattınız?
30. Son bir ay içinde geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman aldı?
.....
31. Son bir ay içinde sabahları genellikle ne zaman kalktınız?
32. Son bir ay içinde geceleri kaç saat uyudunuz? (Yatakta geçirdiğiniz süreyi değil tam uyku süresini yazınız).....
33. Son bir ay içerisinde kaç kez uykuya dalmanız 30 dakikadan uzun sürdü?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
34. Son bir ay içerisinde kaç kez gece yarısı ya da sabah erkenden uyandınız?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
35. Son bir ay içerisinde kaç kez banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
36. Son bir ay içerisinde kaç kez rahat nefes alıp veremediğiniz için uyandınız?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
37. Son bir ay içerisinde kaç kez öksürdüğünüz ya da yüksek sesle horladığınız için rahatsız uyudunuz?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla



Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı
Balçova, 35340, İzmir.
Telefon: 0- 232 412 4481 Faks: 0- 232 412 4489



38. Son bir ay içerisinde kaç kez çok üşüdüğünüz için rahatsız uyudunuz?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
39. Son bir ay içerisinde kaç kez çok sıcakladığınız için rahatsız uyudunuz?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
40. Son bir ay içerisinde kaç kez kötü rüyalar gördüğünüz için rahatsız uyudunuz?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
41. Son bir ay içerisinde kaç kez ağrınız olduğu için rahatsız uyudunuz?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
42. Son bir ay içerisinde kaç kez nedeniyle rahatsız uyudunuz?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
43. Son bir ay için uyku kalitenizi nasıl değerlendirirsiniz?
☐ Çok iyi ☐ Oldukça iyi ☐ Oldukça kötü ☐ Çok kötü
44. Son bir ay içerisinde uyumak için ne sıklıkta uyku ilacı aldınız?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
45. Son bir ay içerisinde günlük aktiviteleriniz sırasında (araç kullanırken, yemek yerken, sosyal aktivitelerde vs.) uyanık kalmak için zorlandığınız oldu mu? Kaç kez?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
46. Son bir ay içerisinde işlerinizi yaparken isteksizlik hissettiğiniz için zorlandığınız oldu mu?
☐ Hiç ☐ Çok az ☐ Oldukça ☐ Çok büyük

Anketimize katıldığınız için teşekkür ederiz.

KAYITLARA GELİRKEN:

- Denemeye katılacağınız günün akşamında alkol veya herhangi bir ilaç kullanmamanız ve uykunuzu yeterli miktarda almanız gerekmektedir.
- Saçınızın temiz olması ve yanınızda tıraşınızın bulunması önemlidir.
- Denemeye geleceğiniz gün karnınızın aç veya aşırı tok olmaması ve en az 2 saat öncesinden çay-kahve-sigara içiminin durdurulması gerekmektedir.
- Herhangi bir endişeniz veya sorunuz olursa bölüm çalışanlarından bilgi ediniz.

EK.5. El Kullanım Testi



Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı

Balçova, 35340, İzmir.
Telefon: 0- 232 412 4481 Faks: 0- 232 412 4489



El Kullanımı Testi

Adı Soyadı:

Yaş :

Cinsiyet : Kadın () Erkek ()

Sağ veya sol elinizi hangi işlemlerde kullandığınızı bilmek istiyoruz. Lütfen her işlemde kullandığınız ele göre 'sol' veya 'sağ' hanesini işaretleyin. Mesela yazı yazarken, genellikle sağ ama ara sıra sol elinizi kullanıyorsanız, 'sağ' hanesine bir X yapın. Daima sağ elinizi kullanıyorsanız, XX yazın. Diğer soruları aynı şekilde cevaplandırın.

		Sol	Sağ
1	Yazmak		
2	Çizmek		
3	Taş Atmak		
4	Makas kullanmak		
5	Diş fırçası kullanmak		
6	Bıçak kullanmak		
7	Kaşık kullanmak		
8	Süpürge kullanmak (üst el)		
9	Kibrit çakmak		
10	Kutunun kapağını açmak		

$$LQ = \frac{\sum R - \sum L}{\sum R + \sum L} \times 100$$

LQ =

EK.6. STAI FORM TX-1



Biyofizik Anabilim Dalı
Tıp Fakültesi
Dokuz Eylül Üniversitesi
Balçova, 35340, İzmir
Tel: 232- 412 4481 Tel ve faks: 232- 4485



Adı Soyadı:

....../....../200...

Saat::.....

STAI FORM TX-1

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hiç	Biraz	Çok	Tamamıyla
1. Şu anda sakinim	(1)	(2)	(3)	(4)
2. Kendimi emniyette hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
3. Şu anda sınırlarım gergin	(1)	(2)	(3)	(4)
4. Pişmanlık duygusu içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
5. Şu anda huzur içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
6. Şu anda hiç keyfim yok.	(1)	(2)	(3)	(4)
7. Başıma geleceklerden endişe ediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
8. Kendimi dinlenmiş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
9. Şu anda kaygılıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
11. Kendimi rahat hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
12. Kendime güvenim var.	(1)	(2)	(3)	(4)
13. Çok sinirliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
14. Sınırlarımın çok gergin olduğunu hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
15. Kendimi rahatlamış hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
16. Şu anda halimden memnunum.	(1)	(2)	(3)	(4)
17. Şu anda endişeliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
18. Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
19. Şu anda sevinçliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
20. Şu anda keyfim yerinde	(1)	(2)	(3)	(4)

Durumluk kaygı puanı:.....

EK.7. SCL-90-R



Biyofizik Anabilim Dalı
Tıp Fakültesi
Dokuz Eylül Üniversitesi
Balçova, 35340, İzmir
Tel: 232- 412 4481 Tel ve faks: 232- 4124489



Ad ve Soyad:

Tarih:..../..../200...

Saat:.....

SCL-90-R

Aşağıda zaman zaman herkeste olabilecek yakınma ve sorunların bir listesi vardır. Lütfen her birini dikkatlice okuyunuz. Sonra her bir durumun, bugün de dahil olmak üzere son on beş gün içinde sizi ne ölçüde huzursuz ve tedirgin ettiğini göz önüne alarak, cevap kağıdında belirtilen tanımlamalardan (Hiç / Çok az / Orta derecede / Oldukça fazla / İleri derecede) uygun olanının (yalnızca bir seçeneğin) altındaki parantez arasına bir (x) işareti koyunuz. Düşüncenizi değiştirirseniz ilk yaptığınızı tamamen silmeyi unutmayınız. Lütfen anlamadığınız bir cümleyle karşılaştığınızda uygulamaya danışınız.

	Hiç	Çok az	Orta derecede	Oldukça fazla	İleri derecede
1. Baş ağrısı	()	()	()	()	()
2. Sinirlilik ya da içinin titremesi	()	()	()	()	()
3. Zihinden atamadığınız, yineleyici, hoşa gitmeyen düşünceler	()	()	()	()	()
4. Baygınlık veya baş dönmesi	()	()	()	()	()
5. Cinsel arzu ve ilginin kaybı	()	()	()	()	()
6. Başkaları tarafından eleştirilme duygusu	()	()	()	()	()
7. Herhangi bir kimsenin düşüncelerimizi kontrol edebileceği fikri	()	()	()	()	()
8. Sorunlarınızdan pek çoğu için başkalarının suçlanması gerektiği duygusu	()	()	()	()	()
9. Olayları anımsamada güçlük	()	()	()	()	()
10. Dikkatsizlik veya sakarlıkla ilgili endişeler	()	()	()	()	()
11. Kolayca gücenme, rahatsız olma hissi	()	()	()	()	()
12. Göğüs veya kalp bölgesinde ağrılar	()	()	()	()	()
13. Caddelerde veya açık alanlarda korku hissi	()	()	()	()	()
14. Enerjinizde azalma veya yavaşlama hali	()	()	()	()	()
15. Yaşamınızın sonlanması düşünceleri	()	()	()	()	()
16. Başka kişilerin duymadıkları sesleri duyma	()	()	()	()	()
17. Titreme	()	()	()	()	()
18. Çoğu kişiye güvenilmemesi gerektiği hissi	()	()	()	()	()
19. İştah azalması	()	()	()	()	()
20. Kolayca ağlama	()	()	()	()	()
21. Karşı cinsten kişilerle utangaçlık ve rahatsızlık hissi	()	()	()	()	()
22. Tuzaga düşürülmüş veya yakalanmış olma hissi	()	()	()	()	()
23. Bir neden olmaksızın aniden korkuya kapılma	()	()	()	()	()
24. Kontrol edilemeyen öfke patlamaları	()	()	()	()	()
25. Evden dışarı yalnız çıkma korkusu	()	()	()	()	()
26. Olanlar için kendisini suçlama	()	()	()	()	()

	Hiç	Çok az	Orta derecede	Oldukça Fazla	İleri derecede
27. Belin alt kısmında ağrılar	()	()	()	()	()
28. İşlerin yapılmasında erteleme duygusu	()	()	()	()	()
29. Yalnızlık hissi	()	()	()	()	()
30. Karamsarlık hissi	()	()	()	()	()
31. Her şey için çok fazla endişe duyma	()	()	()	()	()
32. Her şeye karşı ilgisizlik hali	()	()	()	()	()
33. Korku hissi	()	()	()	()	()
34. Duygularınızın kolayca incitilebilmesi hali	()	()	()	()	()
35. Diğer insanların sizin özel düşüncelerinizi bilmesi	()	()	()	()	()
36. Başkalarının sizi anlamadığı veya hissedemeyeceği duygusu	()	()	()	()	()
37. Başkalarının sizi sevmediği ya da dostça olmayan davranışlar gösterdiği hissi	()	()	()	()	()
38. İşlerin doğru yapıldığından emin olabilmek için çok yavaş yapma	()	()	()	()	()
39. Kalbin çok hızlı çarpması	()	()	()	()	()
40. Bulantı veya midede rahatsızlık hissi	()	()	()	()	()
41. Kendini başkalarından aşağı görme	()	()	()	()	()
42. Adale (kas) ağrıları	()	()	()	()	()
43. Başkalarının sizi gözlediği veya hakkınızda konuştuğu hissi	()	()	()	()	()
44. Uykuya dalmada güçlük	()	()	()	()	()
45. Yaptığınız işleri bir ya da birkaç kez kontrol etme	()	()	()	()	()
46. Karar vermede güçlük	()	()	()	()	()
47. Otobüs, tren, metro gibi araçlarla yolculuk etme korkusu	()	()	()	()	()
48. Nefes almada güçlük	()	()	()	()	()
49. Soğuk veya sıcak basması	()	()	()	()	()
50. Sizi korkutan belirli uğraş, yer ve nesnelerden kaçınma durumu	()	()	()	()	()
51. Hiçbir şey düşünmeme hali	()	()	()	()	()
52. Bedeninizin bazı kısımlarında uyuşma, karıncalanma olması	()	()	()	()	()
53. Boğazınıza bir yumru tıkanmış olma hissi	()	()	()	()	()
54. Gelecek konusunda ümitsizlik	()	()	()	()	()
55. Düşüncelerinizi bir konuya yoğunlaştırmada güçlük	()	()	()	()	()
56. Bedeninizin çeşitli kısımlarında zayıflık hissi	()	()	()	()	()
57. Gerginlik veya çöşku hissi	()	()	()	()	()
58. Kol ve bacaklarda ağırlık hissi	()	()	()	()	()
59. Ölüm ya da olme düşünceleri	()	()	()	()	()
60. Aşırı yemek yeme	()	()	()	()	()

	Hiç	Çok az	Orta derecede	Oldukça Fazla	İleri derecede
61. İnsanlar size baktığı veya hakkınızda konuştuğu zaman rahatsızlık duyma	()	()	()	()	()
62. Size ait olmayan düşüncelere sahip olma	()	()	()	()	()
63. Bir başkasına vurmak, zarar vermek, yaralamak dürtülerinin olması	()	()	()	()	()
64. Sabahın erken saatlerinde uyanma	()	()	()	()	()
65. Yıkama, sayma, dokunma gibi bazı hareketleri yineleme hali	()	()	()	()	()
66. Uykuda huzursuzluk rahat uyuyamama	()	()	()	()	()
67. Bazı şeyleri kırıp dökme isteği	()	()	()	()	()
68. Başkalarının paylaşımını Kabul etmediği inanç ve düşüncelerin olması	()	()	()	()	()
69. Başkalarının yanında kendini çok sıkışık hissetme	()	()	()	()	()
70. Çarşı, sinema gibi kalabalık yerlerde rahatsızlık hissi	()	()	()	()	()
71. Her şeyin bir yük gibi görünmesi	()	()	()	()	()
72. Dehşet ve panik nöbetleri	()	()	()	()	()
73. Toplum içinde yiyip-içerken huzursuzluk hissi	()	()	()	()	()
74. Sık sık tartışmaya girme	()	()	()	()	()
75. Yalnız bırakıldığında sinirlilik hali	()	()	()	()	()
76. Başkalarının sizi başarılarınız için yeterince takdir etmediği duygusu	()	()	()	()	()
77. Başkalarıyla birlikte olunan durumlarda bile yalnızlık hissetme	()	()	()	()	()
78. Yerinizde duramayacak ölçüde huzursuzluk duyma	()	()	()	()	()
79. Değersizlik duygusu	()	()	()	()	()
80. Size kötü bir şey olacaktı duygusu	()	()	()	()	()
81. Bağırma ya da eşyaları fırlatma	()	()	()	()	()
82. Topluluk içinde bayılacağınız korkusu	()	()	()	()	()
83. Eğer izin verirsiniz insanların sizi sömüreceği duygusu	()	()	()	()	()
84. Cinsiyet konusunda sizi çok rahatsız eden düşüncelerin olması	()	()	()	()	()
85. Günahlarınızdan dolayı cezalandırılmanız gerektiği düşüncesi	()	()	()	()	()
86. Korkutucu türden düşünce ve hayaller	()	()	()	()	()
87. Bedeninizin ciddi bir rahatsızlık olduğu düşüncesi	()	()	()	()	()
88. Başka bir kişiye asla yakınlık duyamama	()	()	()	()	()
89. Suçluluk duygusu	()	()	()	()	()
90. Aklınızda bir bozukluğun olduğu düşüncesi	()	()	()	()	()

Not:

Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakóltesi
Biyofizik AD
Balçova, İzmir
35340