

# Şizofreni olgularında sol temporal lob proton manyetik rezonans spektroskopi bulguları

Barbaros Özdemir (\*), Cemil Çelik (\*), Özcan Uzun (\*), AYTEKİN ÖZŞAHİN (\*)

## ÖZET

Şizofreninin birçok belirtisi, temporal bölgeye ait bir hastalığın belirtilerini de akla getirmektedir. Şizofreni hastalarında yapılan <sup>1</sup>H-MRS çalışmaları, özellikle temporal, frontal loblar ve bazal ganglionlar üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmada, şizofreni olgularında sol temporal lob <sup>1</sup>H-MRS bulgularının saptanması amaçlanmıştır. Araştırmaya DSM-IV ölçütlerine göre şizofreni tanısını karşılayan 27 şizofreni ve 10 sağlıklı kontrol olgusu alınmıştır. Şizofreninin belirtileri Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği, Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Spektroskopik görüntülerin hepsi, aynı MR cihazında elde edilmiştir. Şizofreni olgularının kontrol grubuna göre daha yüksek kreatin ve daha düşük N-asetil aspartat/kreatin değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Diğer metabolit düzeylerinin kontrol grubu ile benzer olduğu saptanmıştır. Ayrıca, metabolit düzeyleri ile klinik özellikler ve ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur. Bu çalışmada elde edilen bulgular şizofreni olgularının sol temporal loblarında N-asetil aspartat/kreatin düzeylerinin azalmasına bağlı hipometabolik bir durumun ve nöron kaybının olabileceğini göstermektedir. Sonuçlar şizofreninin nörogerişimsel bir bozukluk olduğu kuramını savunanlar desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Proton manyetik rezonans spektroskopi, sol temporal lob, şizofreni

## SUMMARY

### Proton magnetic resonance spectroscopy findings in the left temporal lobe of patients with schizophrenia

Most of the symptoms of schizophrenia bring mind the symptoms of temporal area illnesses. <sup>1</sup>H-MRS studies carried out on schizophrenia patients focused especially on temporal and frontal lobes and basal ganglions. In this study, it was aimed to detect the <sup>1</sup>H-MRS findings of left temporal lobe in patients with Schizophrenia. Twenty seven patients diagnosed to have schizophrenia according to the criteria of DSM-IV and 10 healthy control cases were included in the study. The symptoms of schizophrenia were assessed with the Brief Psychiatric Rating Scale, The Assessment of Positive Symptoms Scale and The Assessment of Negative Symptoms Scale. All the spectroscopic images were collected with the same MRI device. Patients with schizophrenia had a higher level of creatine and a lower level of N-acetyl aspartate/creatine ratio when compared to the control group. Other metabolite levels in the study group were similar to those of the control group. In addition, there was no significant correlation between the metabolite levels and clinical characteristics and scale ratios. The findings in this study indicate a hypometabolic state and loss of neurons due to the depletion of N-acetyl aspartate/creatine levels in the left temporal lobes of the Schizophrenia patients. Our results support those who advocate the theory that Schizophrenia is a neurodevelopmental disorder.

**Key words:** Proton magnetic resonance spectroscopy, left temporal lobe, schizophrenia

## Giriş

Araştırmalarda şizofreni olgularının bazı beyin işlevlerinde ve yapılarında değişimler olduğu gösterilmiştir (1,2). Bu alanda en çok temporal ve frontal lobların hücresel, moleküler ve yapısal patolojileri üzerinde çalışılmıştır (3). Bu çalışmalarda temporal loblarda yapısal ve metabolik anormallikler bulunduğu saptanmıştır (3-5). Kronik şizofreni hastalarının temporal loblarında N-asetil aspartat (NAA) düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (6). Ayrıca, şizofreni olgularında beyinin asimetric yapısında bir bozulma olduğu, bunun da özellikle sol temporal lobdaki hacim kaybından kaynaklandığı bildirilmiştir (7,8). Ancak, şizofreninin temporal lobla ilişkili nörobiyolojik kökeni henüz açıklığa kavuşturulamamıştır.

Manyetik rezonans spektroskopi beyinin nörokimyasal yapısı hakkında bilgiler vermektedir (9,10). Bu yöntemin şizofreni çalışmalarında kullanılmaya başlanması, şizofreni hastalarında beyinin önemli molekülleri olan nörotransmitterler ve biyoenerjik moleküllerin ölçülmesine olanak sağlamıştır (11). Proton manyetik rezonans spektroskopi (<sup>1</sup>H-MRS) ile beyindeki NAA, kolin, kreatin, inositol,  $\gamma$ -aminobütirik asid ve glutamat/glutamin düzeyleri saptanabilmektedir. NAA, santral sinir sistemi dışında bulunmaz ve nöronal belirteç olarak beyindeki nöron miktarı ve bütünlüğü hakkında bilgi verir. NAA düzeyinin düşüklüğü nöronal ölümü (çoğunlukla geri dönüşsüz) ve aksonal hasarı (çoğunlukla geri dönüşlü) gösterir. Kreatin, sağlam beyin enerji metabolizmasının oldukça güvenilir göstergesidir. Hipometabolik durumlarda artar, hipermetabolik durumlarda ise azalır. Kolin, hücre zarı fosfolipid metabolizmasının bir parçasıdır. Kolin, zar dönüşümünü yansıttığı gibi asetilkolinin de ön maddesidir. Asetilkolin bellek, kavrama ve duygu ile ilgili önemli bir nörotransmitterdir. Kolindeki artış zar yapım-yıkımındaki hızlanmayı veya hücre sayısındaki artışı yansıtmaktadır (12,13).

\*GATF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

**Aynı basım isteği:** Dr. Barbaros Özdemir, GATF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Etlik-06018, Ankara  
**E-mail:** ozdemirbarbaros@yahoo.com

**Makalenin geliş tarihi:** 26.06.2009 • **Kabul tarihi:** 03.09.2009

Şizofreni olguları ile kontrol gruplarının karşılaştırıldığı temporal bölge <sup>1</sup>H-MRS çalışmalarında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Nasrallah ve ark. şizofrenide NAA/kolin ve NAA/kreatin oranlarının sağ lobda azalmış, sol lobda ise normal olduğunu bulmuşlardır (14). Fukuzako ve ark. ise kolin/kreatin oranının sol temporal lobda artmış olduğunu saptamışlardır (15). Bartha ve ark. sol temporal lobda hiçbir metabolit düzeyinin kontrol grubundan farklı olmadığını bildirmişlerdir (16). Ancak genel bir değerlendirme yapılacak olursa, yapılan çalışmalar temporal loblarda NAA seviyelerinin azaldığını göstermektedir (17). Bununla birlikte ortaya çıkan çelişkili bulgular bu alanda yeni çalışmaların yapılmasını gerekli kılmaktadır.

Bu çalışmada, şizofreni olgularında sol temporal lob <sup>1</sup>H-MRS bulgularının saptanması ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

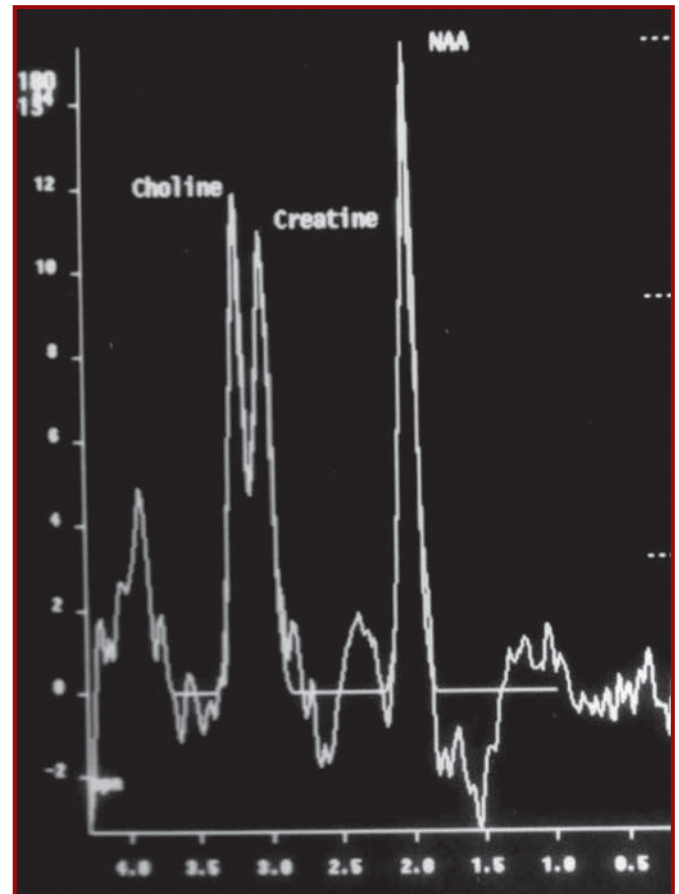
Çalışma, GATF Psikiyatri AD Psikotik Bozukluklar Ayaktan İzleme Ünitesi ve Radyodiyagnostik Radyoloji AD'da gerçekleştirilmiştir. Araştırma protokolü anlatılarak hasta veya yakınlarının yazılı onayları alınmıştır. Şizofreni dışında özgül bir psikiyatrik bozukluğu olan, kafa travması öyküsü, organik hastalığı, organik ruhsal bozukluğu veya alkol veya madde kötüye kullanımı/bağımlılığı bulunan olgular çalışmadan dışlanmıştır. Araştırmaya DSM-IV (18) ölçütlerine göre şizofreni tanısını karşılayan 32 hasta ve kontrol grubu olarak 13 sağlıklı olgu alınmıştır. Şizofreni grubundan beş ve kontrol grubundan üç olgu görüntüleme tekniğine uyum sağlayamamış, sonuçta çalışma 27 şizofreni ve 10 sağlıklı kontrol olgusu ile tamamlanmıştır. Grupların tamamı sağ el dominansı olan olgulardan oluşmuştur. Şizofreni grubunun tamamı antipsikotik tedavi altında bulunan (17 olgu risperidon, 10 olgu olanzapin) olgulardan seçilmiştir.

**Ölçekler:** Şizofreni tanısı DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formunun (SCID-I) Türkçe versiyonu ile doğrulanmıştır (19,20). Şizofreninin belirtileri Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği (KPDÖ) (21,22), Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PBDÖ) (23,24) ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (NBDÖ) ile değerlendirilmiştir (25,26).

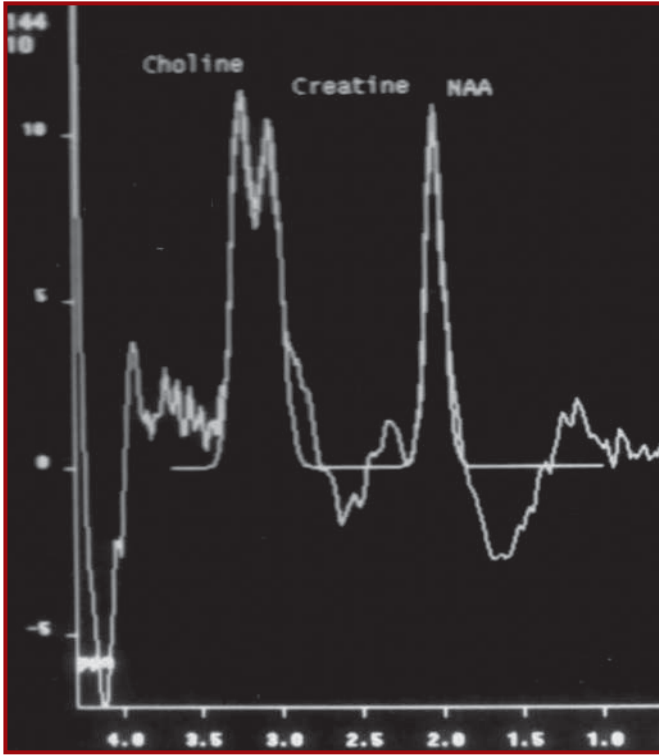
**<sup>1</sup>H-MRS incelemeleri:** Tek voksel proton spektrumlarının hepsi aynı görüntüleme sistemi (GATF Radyodiyagnostik Radyoloji AD'da Siemens 1.5-Tesla Magnetom VISION MRG/MRS cihazı) ile elde edilmiştir. Proton spektrumları standart "head coil" ile alınmıştır. Seçilecek bölgeyi belirlemek için çoğunlukla "fast spin-echo" (FSE) T2A görüntüleri kullanılmıştır. Uygun sol temporal bölge kesitlerinden ortalama 2x2x2 cm<sup>3</sup> voksel boyutu seçilmiştir. Yağ kontami-

nasyonunu engellemek için voksel, kafatasından en az 15 mm uzağa yerleştirilmiştir. Spektrumların alınmasında yüksek sinyal/gürültü oranına (SNR) sahip PRESS sekansı kullanılmıştır (TR/TE= 1500/135 ms, 256 acquisition). "Gradient shimming", su sinyalinin baskılanması ve veri işlemleri özel olarak geliştirilmiş olan tek voksel proton MRS paket programı ile otomatik olarak yapılmıştır. Böylece kullanıcıdan kaynaklanabilecek ve hastadan hastaya değişebilecek değerlerin sabit kalması sağlanmıştır. Spektruma ait verilerin taban çizgi düzeltilmesi, çizgi genişletilmesi, Fourier dönüşümü işlemi, birinci ve ikinci derecede faz düzeltme işlemleri manuel olarak yapılmıştır. Bu işlemler sonrası 2 ppm'deki pik NAA, 3 ppm'deki pik kreatin, ve 3.2 ppm'deki pik kolin piki olarak tanımlanmıştır. Bu pikler altındaki alanlar kullanılarak sistemin kendi iş istasyonunda metabolit değerleri elde edilmiştir (Şekil 1,2,3).

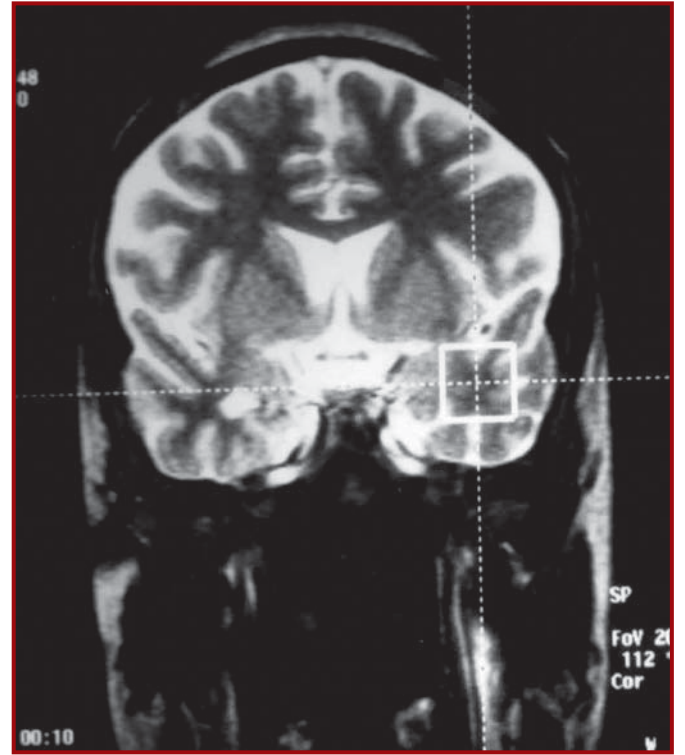
İstatistiksel analizde ortalama ve yüzde değerler arasındaki fark Mann-Whitney U ve Ki-kare testleri ile değerlendirilmiştir. Anlamlı bulunan değişkenlerin bağımlı olabileceği diğer etkenlerin saptanması için regresyon analizi yapılmıştır. Klinik özellikler ve klinik ölçek puanları ile metabolit düzeyleri arasındaki ilişki, Pearson korelasyon testiyle değerlendirilmiştir.



Şekil 1. Sağlıklı bir olgudan elde edilen sol temporal lob spektrumu



Şekil 2. Şizofreni olgusundan elde edilen sol temporal lob spektrumu



Şekil 3. 1H-MRS yöntemiyle elde edilen sol temporal single-voxel lokalizasyonu

Değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alınmıştır.

### Bulgular

Şizofreni grubu ile kontrol grubu arasında sosyodemografik özellikler (cinsiyet, yaş, eğitim süresi, medeni durum) yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Olguların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması ve klinik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

**<sup>1</sup>H-MRS bulguları:** Kreatin düzeyi şizofreni olgularında  $26.2 \pm 7.7$ , kontrol grubunda  $19.5 \pm 6.1$  olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki farklılığın anlamlı olduğu saptanmıştır ( $Z = -2.309$ ,  $p = 0.021$ ). Ayrıca, NAA/kreatin oranları şizofreni olgularında  $1.4 \pm 0.5$ , kontrol grubunda  $2.1 \pm 0.6$  olarak bulunmuştur ( $Z = -2.633$ ,  $p = 0.008$ ). Mann Whitney U analizlerine göre, grupların diğer metabolit düzeyleri ve oranları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemli görülmemiştir ( $p > 0.05$ ) (Tablo II). Regresyon analizlerinde, kreatin düzeylerinin kolin ( $\beta = 0.639$ ,  $p < 0.001$ ), NAA/kreatin ( $\beta = -0.576$ ,  $p = 0.001$ ), kolin/kreatin ( $\beta = -0.416$ ,  $p = 0.003$ ) değerleriyle ve NAA/kreatin düzeylerinin NAA ( $\beta = 0.361$ ,  $p = 0.010$ ), kreatin ( $\beta = -0.874$ ,  $p = 0.001$ ), NAA/kolin ( $\beta = 0.489$ ,  $p = 0.016$ ) değerleriyle bağlantılı olduğu saptanmıştır.

Klinik özellikler (yaş, hastalığın başlama yaşı, hastalığın süresi) ve klinik ölçek (KPDÖ, PBDÖ, NBDÖ) pu-

anları ile metabolit (NAA, kolin, kreatin, NAA/kreatin, NAA/kolin, kolin/kreatin) düzeyleri arasında ise anlamlı bir korelasyon olmadığı bulunmuştur ( $p > 0.05$ ).

### Tartışma

Bu çalışmadaki temel bulgu, şizofreni olgularının sol temporal lob kreatin düzeyinin yüksek, NAA/kreatin oranının ise düşük olduğunun saptanmasıdır. Bu metabolik veriler daha önceki bazı çalışma sonuçlarını desteklemektedir (5,15,27).

Şizofrenide tanımlanan görüntüleme bulgularından birisi sol temporal lobda hacim kaybının olmasıdır (4). NAA nöron miktarı ve bütünlüğü hakkında bilgi verdiği için, sol temporal lobda NAA düzeyinin düşük olması beklenmektedir. Ancak, önceki <sup>1</sup>H-MRS çalışmalarında bu düşünce doğrulanamamıştır. Örneğin, Bartha ve ark. (16) ile Buckley ve ark. (27) şizofreni olgularını sağlıklı deneklerle karşılaştırmış ve sol temporal lob NAA düzeylerinin farklı olmadığını saptamışlardır. Çalışmamızda da şizofreni olgularının sol temporal lob NAA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuyla benzer olduğu görülmüştür.

Öte yandan, sol temporal lob kreatin değerinin şizofreni olgularında kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Yüksek kreatin düzeyi sol temporal lobda hipometabolik bir durum olduğunu göstermektedir (10). Bu bulgu, temporal bölgede hacim azalması ve metabolik değişiklikler olduğunu göste-

**Tablo I. Olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri**

Özellikler	Olgular		İstatistiksel analiz
	Şizofreni (n=27)	Kontrol (n=10)	
Cinsiyet (n [%])			p=1.00**
Erkek	18 (66.7)	7 (70.0)	
Kadın	9 (33.3)	3 (30.0)	
Yaş (Yıl)*	29.8±4.9	28.9±5.3	Z=-0.566, p=0.571***
Eğitim (Yıl)*	12.6±2.6	12.5±2.9	Z=-0.196, p=0.844***
Medeni durum [n (%)]			p=1.00**
Bekar	18 (66.7)	7 (70.0)	
Eveli	9 (33.3)	3 (10.0)	
Hastalığın başlama yaşı (Yıl)*	24.6±4.6		
Hastalık süresi (Yıl)*	5.2±3.9		
Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği toplam puanı*	21.6±7.8		
Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği toplam puanı*	20.1±16.3		
Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği toplam puanı*	46.5±18.5		

\*: Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

\*\* : Fisher's exact test

\*\*\*: Mann Whitney-U testi

ren çalışma sonuçlarını desteklemektedir (28). Ayrıca, şizofreni olgularında sol temporal lob NAA/kreatin değerleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Benzer şekilde, Yurgelun-Todd ve ark. şizofreni olgularını sağlıklı kontrollerle karşılaştırmış, sol temporal lob NAA/kreatin oranının şizofreni olgularında düşük olduğunu saptamışlardır (5). Düşük NAA ve/veya düşük NAA/kreatin oranı sinaptik budanma veya nöronal kaybı yansıtmaktadır (29,30). Saptanan düşük NAA/kreatin oranı şizofreni olgularının sol temporal loblarındaki nöronal kayıba işaret etmekte ve şizofreninin nörogelişimsel bir bozukluk olduğu varsayımını desteklemektedir.

Şizofrenide sol temporal lob hücre zarı fosfolipid metabolizmasının değiştiği gösterilmiştir (31). Ancak çalışmamızda, sol temporal lob kolin düzeyleri ve NAA/kolin oranları yönünden şizofreni ve kon-

trol grubu arasında farklılık olmadığı saptanmıştır. Ulaşılan bu sonuçlar Buckley ve ark.nın bulgularını (27) desteklemektedir. Buckley ve ark. şizofreni olgularının sol temporal lob kolin düzeyleri ve NAA/kolin oranlarının sağlıklı kontrollerle benzer olduğunu saptamışlardır. Öte yandan, Fukuzako ve ark. sol temporal lob NAA/kolin oranlarının şizofreni olgularında düşük bulunduğunu bildirmişlerdir (15).

Kolin/kreatin oranı da hücre zarı lipid metabolizmasındaki değişimleri gösterebilir (9). Temporal lob kolin/kreatin oranlarını değerlendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Cecil ve ark. şizofrenide temporal lob kolin/kreatin oranının sağlıklı olgulara göre düşük olduğunu bulmuşlardır (32). Fukuzako ve ark. ise temporal lob kolin/kreatin oranının şizofreni hastalarında artmış olduğunu göstermişlerdir (15). Bu çalışmada ise önceki çalışmalardan farklı olarak

**Tablo II. Olguların sol temporal lob N-asetil aspartat, Kreatin, Kolin Değerleri ve N-asetil aspartat/Kreatin, N-asetil aspartat/Kolin, Kolin/Kreatin oranları**

Değişken	Olgular		İstatistiksel analiz**
	Şizofreni*	Kontrol*	
N-asetil aspartat	35.2±9.7	38.6±3.4	Z=-0.752, p=0.844
Kreatin	26.2±7.7	19.5±6.1	Z=-2.309, p=0.021
Kolin	24.9±7.1	21.1±7.2	Z=-1.231, p=0.218
N-asetil aspartat/Kreatin	1.4±0.5	2.1±0.6	Z=-2.633, p=0.008
N-asetil aspartat/Kolin	1.5±0.6	2.1±0.8	Z=-1.710, p=0.087
Kolin/Kreatin	0.9±0.3	1.1±0.3	Z=-1.129, p=0.259

\*: Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

\*\* : Mann Whitney-U testi

şizofrenide sol temporal lob kolin/kreatin oranının kontrol grubuyla benzer olduğu saptanmıştır.

Temporal alanla ilgili anormalliklerin özellikle şizofreninin pozitif belirtileri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (33,34). Bu nedenle pozitif belirti puanları ile metabolit değerleri arasında bir ilişki olabileceği düşünülmüştür. Ancak, şizofreni olgularının sol temporal lob metabolit değerleri ile KPDÖ, PBDÖ ve NBDÖ puanları arasında anlamlı bir bağlantı saptanmamıştır. Fukuzako ve ark. da klinik belirti düzeyleri ile temporal lob metabolit düzeyleri arasında anlamlı bir bağlantı olmadığını bildirmişlerdir (15).

Bu çalışmanın sonuçları değerlendirilirken üç önemli nokta göz önünde bulundurulmalıdır. Birincisi, çalışılan örneklem grubunun sayısının oldukça düşük olmasıdır. Küçük örneklem gruplarının istatistiksel güçlerinin zayıflığı nedeniyle her zaman negatif bulgular verme olasılığı vardır. İkinci temel sorun, önceki birçok çalışmada olduğu gibi beyaz ve gri madde ayırımının yapılmamış olmasıdır. Oysaki, özellikle NAA düzeylerinin daha çok beyaz madde ile ilişkili olduğu bulunmuştur (35). Şizofrenide bulduğumuz anormal metabolit oranları bu farklılıktan etkilenmiş olabilir. Son olarak, çalışmamızdaki şizofreni olgularının tamamı antipsikotik kullanan hastalardan seçilmiştir. Bazı yazarlar metabolit değerlerinin antipsikotik kullanımından etkilenmediğini göstermiştir. Örneğin, Tsai ve ark. bir postmortem çalışmada, antipsikotik kullanmış olan şizofreni olguları ile normal kontrol grubunun metabolit düzeyleri arasında farklılık olmadığını bildirmişlerdir (36). Ancak, antipsikotiklerin metabolit düzeylerini etkileyebileceğini öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (37). Kısaca, bu alanda tedavi almayan büyük örneklem gruplarında, beyaz-gri madde ayırımının yapıldığı yeni araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Sonuç olarak, şizofreni olgularının sol temporal loblarında kreatinin düzeyinin yüksek, NAA/kreatin oranının ise düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, şizofreni olgularının sol temporal loblarında hipometabolik bir durumun ve nöron kaybının olabileceğini göstermektedir.

## Kaynaklar

1. Shenton ME, Wible CG, McCarley RW. A review of magnetic resonance imaging studies of brain abnormalities in schizophrenia. In: Krishnan K, Doraiswamy P (eds). *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. New York: Marcel Dekker Inc, 1997: 297-380.
2. Henn FA, Braus DF. Structural neuroimaging in schizophrenia. An integrative view of neuromorphology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249 (Suppl 4): 48-56.
3. Wong AH, Van Tol HH. Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27: 269-306.
4. Andreasen NC, Ehrhardt JC, Swayze VW, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. The pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 35-44.
5. Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF, Gruber SA, Waternaux CM, Cohen BM. Proton magnetic resonance spectroscopy of the temporal lobes in schizophrenics and normal controls. *Schizophr Res* 1996; 19: 55-59.
6. Steen RG, Hamer RM, Lieberman JA. Measurement of brain metabolites by <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1949-1962.
7. DeLisi LE, Hoff AL, Neale C, Kushner M. Asymmetries in the superior temporal lobe in male and female first-episode schizophrenic patients: measures of the planum temporale and superior temporal gyrus by MRI. *Schizophr Res* 1994; 12: 19-28.
8. Maher BA, Manschreck TC, Yurgelun-Todd DA, Tsuang MT. Hemispheric asymmetry of frontal and temporal gray matter and age of onset in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 413-417.
9. Maton BM, Kuzniecky RI. Proton MRS. N-acetyl aspartate, creatine, and choline. *Adv Neurol* 2000; 83: 253-259.
10. Vance ALA, Velakoulis D, Maruff P, Wood SJ, Desmond P, Pantelis C. Magnetic resonance spectroscopy and schizophrenia: what have we learnt? *Aust NZJ Psychiatry* 2000; 34: 14-25.
11. Wood SJ, Berger BE, Wellard RM, et al. <sup>1</sup>H-MRS investigation of the medial temporal lobe in antipsychotic-naïve and early-treated first episode psychosis. *Schizophr Res* 2008; 102: 363-370.
12. İncesu, L. Proton MR-Spektroskopi ve kraniyal patolojilerde klinik uygulamalar. *Tanışal ve Girişimsel Radyoloji* 1998; 4: 305-311.
13. Sanal HT. Beyin tümörlerinin MR spektroskopi ile karşılaştırılması. *GATA Radyodiagnostik Radyoloji AD Uzmanlık Tezi, Ankara: 2002.*
14. Nasrallah HA, Skinner TE, Schmalbrock P, Robitaille PM. Proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H MRS) of the hippocampal formation in schizophrenia: a pilot study. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 481-485.
15. Fukuzako H, Takeuchi K, Hokazono Y, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the left medial temporal and frontal lobes in chronic schizophrenia: preliminary report. *Psychiatry Res* 1995; 61: 193-200.
16. Bartha R, al-Semaan YM, Williamson PC, et al. A short echo proton magnetic resonance spectroscopy study of the left mesial-temporal lobe in first-onset schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1403-1411.
17. Abbott C, Bustillo J. What have we learned from proton magnetic resonance spectroscopy about schizophrenia? A critical update. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 135-139.
18. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders, 4th ed.* Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

19. First MB, Spitzer RL, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1997.
20. Çorapcıoğlu A, Aydemir O, Yıldız M, Esen A, Köroğlu E. DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu. Hekimler Yayın Birliği, Ankara: 1999.
21. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962; 10: 799-812.
22. Soykan C. Institutional differences and case typicality as related to diagnosis system severity, prognosis and treatment. Master Tezi. Ortadoğu Teknik Üniversitesi, Ankara: 1989.
23. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City: University of Iowa, 1984a.
24. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991 (a); 4: 20-24.
25. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City: University of Iowa, 1984b.
26. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991 (b); 4: 14-15.
27. Buckley PF, Moore C, Long H, et al. 1H-Magnetic resonance spectroscopy of the left temporal and frontal lobes in schizophrenia: clinical, neurodevelopmental and cognitive correlates. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 792-800.
28. McDonald C, Bullmore E, Sham P, et al. Regional volume deviations of brain structure in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: computational morphometry study. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 369-377.
29. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 1982; 17: 319-334.
30. Kegeles LS, Humaran TJ, Mann JJ. In vivo neurochemistry of the brain in schizophrenia as revealed by magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 382-398.
31. Moore CM, Bonello CM, Sherwood AR, Cohen BM, Renshaw PF, Yurgulen-Todd DA. Mesial temporal lobe Cho to Cr(PCr) ratio asymmetry in chronic schizophrenics. *Schizophr Res* 2002; 57: 35-42.
32. Cecil KM, Lenkinski RE, Gur RE, Gur RC. Proton magnetic resonance spectroscopy in the frontal and temporal lobes of neuroleptic naive patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 1999; 20: 131-140.
33. Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, et al. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med* 1992; 327: 604-612.
34. Petty RG, Barta PE, Pearlson GD, et al. Reversal of asymmetry of the planum temporale in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 715-721.
35. Lim KO, Adalsteinsson E, Spielman D, Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of cortical gray and white matter in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 346-352.
36. Tsai G, Passani LA, Slusher BS, et al. Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 829-836.
37. Heimberg C, Komoroski RA, Lawson WB, Cardwell D, Karson CN. Regional proton magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia and exploration of drug effect. *Psychiatry Res* 1998; 83: 105-115.