TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA BELİRGİNLİK AĞI DÜZENLENMESİNDE DOPAMİNİN ROLÜ VE TEDAVİYE YANIT İLE İLİŞKİSİ

Yasemin HOŞGÖREN ALICI

DİSİPLİNLERARASI SİNİR BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof.Dr. Nihal APAYDIN

ANKARA

2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA BELİRGİNLİK AĞI DÜZENLENMESİNDE DOPAMİNİN ROLÜ VE TEDAVİYE YANIT İLE İLİŞKİSİ

Yasemin HOŞGÖREN ALICI

DİSİPLİNLERARASI SİNİR BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr. Nihal APAYDIN

Bu araştırma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu tarafından 222S574 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
2025

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans / Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum "**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA BELİRGİNLİK AĞI DÜZENLENMESİNDE DOPAMİNİN ROLÜ VE TEDAVİYE YANIT İLE İLİŞKİSİ**" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Yasemin Hoşgören Alıcı
Tarih:10/12/2025
İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Disiplinlerarası Sinirbilimleri Anabilim Dalında

Yasemin Hoşgören Alıcı tarafından hazırlanan "**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA BELİRGİNLİK AĞI DÜZENLENMESİNDE DOPAMİNİN ROLÜ VE TEDAVİYE YANIT İLE İLİŞKİSİ**" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05.02.2026

Prof. Dr. Nihal Apaydın
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Nuriye Özlem Küçük
Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Orhan Murat Koçak
Başkent Üniversitesi

Doç. Dr. Berker Duman
Ankara Üniversitesi

Prof.Dr. Ümit Özgür Akdemir
Ankara Üniversitesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fügen Aktan
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Şizofreni Hastalarında Belirginlik Ağı Düzenlenmesinde Dopaminin Rolü ve Tedaviye Yanıt ile İlişkisi

Dinlenim durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (rsfMRG) çalışmalarına göre şizofreni için merkezi öneme sahip üç ağ yapısı tanımlanmıştır: Olağan durum ağı (Default Mode Network/DMN), belirginlik ağı (Salience Network/SN) ve merkezi yönetici ağ (Central Executive Network/CEN). Şizofrenideki bilişsel eksiklikler DMN/CEN koordinasyonundaki işlev bozukluklarına bağlı iken, SN'nin psikotik belirtilerin ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı öne sürülmüştür. SN'nin düzenlenmesinde dopamin, dopamin 1 ve dopamin 2 reseptörleri (D1R ve D2R) büyük önem taşır. D1R hedefe kitlenmeyi ve istikrarı, D2R ise esnekliği sağlar. Dopamin sisteminde dengenin bozuk olduğu durumlarda, prefrontal ağların dinamiğinin, psikotik belirtilerin gelişimini destekleyen uç noktalardan birine doğru kaydığı düşünülmektedir. D1R/D2R dengesinde bir bozulma/farklılaşma olduğunda SN işlevleri değişebilir ve bu da sanrı ve varsanı oluşumunda önemli bir rol oynayabilir. Şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçlar D2R blokajı ile etkinlik göstermekte, ancak hastaların 1/3'ünde bu ilaçlara yanıt alınamamaktadır. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda D2R hiperaktivitesinden çok D1R/D2R dengesinde değişiklik söz konusu olabilir.

Bu tez çalışmasında D1R/D2R dengesinin SN işlevselliği üzerine etkisinin tedaviye yanıt veren ve vermeyen şizofreni hasta gruplarında karşılaştırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla Tedavi yanıtı iyi olan 12 ve tedavi yanıtı kötü olan 7 şizofreni hastasıyla 16 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcımlar ilk olarak D1R görüntülenemsi için [11 C] [C11]NNC112 ile 90 dakikalık dinamik PET çekimine katılmışlar, bu çekimin ilk 10 dakikasında istirahat durumu fMRI kaydı alınmıştır. Ardından katılımcılar D2R görüntülenmesi için 18 F-fallypride ile 90 dakikalık dinamik PET çekimine katılmışlardır. Bağlanma potansiyeli (BPND) tahmini için Statistical Parameter Mapping (SPM) v12 ve QModeling toolbox programları kullanılmıştır. BPnd haritalarının segmentasyonu ve her bir segment için ortalama BPnd değerlerinin hesaplanmasında ise 3D Slicer kullanılmıştır. Bağlantısallık haritası CONN Toolbox yardımıyla hesaplanıp DMN, CEN ve SN'ye ait ilişkili bölgelerin beta değerleri hesaplanmıştır. Üç grup non-parametrik çoklu grup analizi ile karşılaştırılmıştır. Bu ilgili bölgelerle ilgili beta değerleri ve BPnd değerleri arasında korelasyona bakılmıştır.

Çalışmamızda sağlıklı kontrollerde SN–CEN ve DMN–CEN bağlantısallığının bölgesel D1R ve D2R yoğunluklarıyla anlamlı biçimde ilişkili olduğu ve özellikle D1R/D2R dengesinin ağlar arası koordinasyonu desteklediğini gösterilmiştir. Buna karşın şizofreni hastalarında bu düzenli patern kaybolmuştur; özellikle tedavi yanıtı kötü olan hastalarda D1R/D2R oranındaki artışın SN ve CEN arasındaki bağlantıyı daha da zayıflattığı izlenmiştir. Bu bilgiler dopaminin uygunsuz aktivitesinin ağ bağlantıları üzerindeki olumsuz etkilerini destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Belirginlik ağı, D1R, D2R, PET, şizofreni, tedaviye direnç, bağlantısallık

SUMMARY

The Role of Dopamine in Regulating the Salient Network in Patients With Schizophrenia and its Role in Treatment Response

Resting-state functional MRI (rsfMRI) studies have identified three core networks implicated in schizophrenia: the Default Mode Network (DMN), the Salience Network (SN), and the Central Executive Network (CEN). While cognitive deficits in schizophrenia have been linked to dysfunction in DMN–CEN coordination, the SN is thought to play a key role in the emergence of psychotic symptoms. Salience Network (SN) regulation critically depends on dopamine and its D1 and D2 receptors (D1R and D2R). While D1R supports goal-directed engagement and stability, D2R enables flexibility. When balance within the dopaminergic system is disrupted, the dynamics of prefrontal networks are thought to shift toward extreme states that facilitate the development of psychotic symptoms. Disruption of this balance is thought to shift prefrontal network dynamics toward extremes that predispose individuals to psychotic states. Given the central role of D1R/D2R balance in SN functioning, alterations in this ratio may significantly influence SN dynamics and thereby contribute to the formation of delusions and hallucinations. Antipsychotic medications used in the treatment of schizophrenia exert their therapeutic effects primarily through D2R blockade; however, approximately one-third of patients do not respond adequately to these drugs. In treatment-nonresponsive patients, alterations in the D1R/D2R balance rather than D2R hyperactivity alone may be involved.

In this thesis, It was aimed to compare the effects of the D1R/D2R balance on Salience Network (SN) functionality between schizophrenia patients who respond to treatment and those who do not. For this purpose, 12 treatment-responsive and 7 treatment-resistant schizophrenia patients, along with 16 healthy controls, were included in the study. Participants first underwent a 90-minute dynamic PET scan with [C11]NNC112 to image D1 receptors, during which a resting-state fMRI recording was acquired in the first 10 minutes. In the following, a second 90-minute dynamic PET scan with [18 F]fallypride was performed to image D2 receptors. Statistical Parametric Mapping (SPM12) and the QModeling toolbox were used for estimating binding potential (BPND). BPnd maps were segmented using 3D Slicer, and mean BPnd values were calculated for each region. Functional connectivity was computed using the CONN toolbox, and beta values for DMN-, CEN-, and SN-related regions

were extracted. Group differences were examined using a non-parametric multiple-group comparison, and correlations were assessed between beta values and regional BPnd values.

Our findings demonstrated that in healthy controls, SN–CEN and DMN–CEN connectivity was significantly associated with regional D1R and D2R densities, with the D1R/D2R balance particularly supporting inter-network coordination. In contrast, this organized pattern was disrupted in schizophrenia patients, and notably, an increase in the D1R/D2R ratio further weakened SN–CEN connectivity in the treatment-resistant group. These results support the notion that dysregulated dopaminergic activity exerts detrimental effects on functional bsağ anterior insulan networks.

Keywords: Salience Network, D1R, D2R, PET, Schizophrenia, treatment resistant, connectivity

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN ..... **ii**
KABUL VE ONAY ..... **iii**
ÖZET ..... **iv**
SUMMARY ..... **vi**
İÇİNDEKİLER ..... **viii**
ÖNSÖZ ..... **x**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **xi**
1. GİRİŞ **1**
1.1. Şizofreni Hastalığı 4
1.1.1. Tanım 4
1.1.2. Sınıflandırma 4
1.1.3. Epidemiyoloji 6
1.1.4. Şizofreni Hastalığının Patofizyolojisi 7
1.1.4.1. Nöroanatomik Bulgular 7
1.1.4.2. Nörogelişimsel Anormallikler 9
1.1.4.3. Nöroinflamasyon 10
1.1.4.4. Mitokondrial Disfonksiyon 10
1.1.4.5. Nörotransmitter Sistem Disregulasyonu 11
1.2. Beyinde Dopamin Sistemleri 18
1.3. PET/MR 24
1.3.1. Dopaminin PET aracılığı ile görüntülenmesi 26
2. GEREÇ VE YÖNTEM **32**
2.1. Katılımcılar 32
2.2. Veri Toplama Prosedürü ve Araçlar 35
2.2.1. Sosyodemografik Bilgi Formu 35
2.2.2. İlaç Listesi Formu 35
2.2.3. DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5) 35
2.2.4. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) 35
2.2.5. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) 36
2.2.6. Sosyal ve Mesleki İşlevselliğin Değerlendirilmesi Ölçeği (SOFAS) 36
2.2.7. Belirginliğe Atıf Testi (BAT): 36

2.3. Uygulanan Görüntüleme Yöntemleri 38
2.3.1. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) 38
2.3.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme 40
2.4. Çalışmanın Akışı 40
2.5. Verilerin Analizi 43
3. BULGULAR 46
3.1. Katılımcıların Sosyodemografik ve Klinik özellikleri 46
3.2. Belirginliğe Atıf Testi Sonuçları 47
3.3. MRG Verisi Sonuçları 47
3.4. PET Verisi Sonuçları 54
3.4.1. D1R Bağlanma Potansiyeli Karşılaştırmaları 54
3.4.2. D2R Bağlanma Potansiyeli Karşılaştırmaları 58
3.4.3. D1R/D2R Oranı Karşılaştırmaları 62
3.5. Klinik Verilerle Görüntüleme Verileri Birleştirilerek Yapılan Analizler 67
3.5.1. Kontrol Grubunda Ağ Bağlantısallığı ile PET Değerlerinin Korelasyonu 67
3.5.2. Tedaviye Yanıtı İyi Şizofreni Grubunda Ağ Bağlantısallığı ile PET Değerlerinin Korelasyonu 71
3.5.3. Tedaviye Yanıtı Kötü Şizofreni Grubunda Ağ Bağlantısallığı ile PET Değerlerinin Korelasyonu 75
3.6. Klinik Değişkenler ile MRG Verileri Arasındaki İlişkiler 80
3.7. Klinik Değişkenler ile PET Verileri Arasındaki İlişkiler 82
4. TARTIŞMA 84
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 98
6. KAYNAKLAR 101
EKLER 134
Ek-1. Etik Kurul Onayı 134
Ek-2. Sosyodemografik Veri Formu 135
Ek-3. Klinik Global İzlenim Ölçeği 137
Ek-4. Pozitif Ve Negatif Sendrom Ölçeği 138
EK-5. Sosyal ve Mesleki İşlevselliğin Değerlendirilmesi Ölçeği 140
EK-6. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu 141
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU- Sağlıklı gönüllü Formu 141
EK-7. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu 144
ÖZGEÇMİŞ 147

ÖNSÖZ

Bu doktora tezinin ortaya çıkışı, birçok değerli kişinin katkı ve destekleri olmaksızın mümkün olmayacaktı. Doktora sürecim boyunca yalnızca akademik rehberliğiyle değil, her zaman hissettirdiği desteği ve yönlendirmeleriyle yolumu aydınlatan Prof. Dr. Halise DEVRİMCİ ÖZGÜVEN'e gönülden teşekkür ederim.

TÜBİTAK tarafından 222S574 numarasıyla desteklenen proje kapsamında yürütülen bu çalışma, proje ekibinin özverili emekleri sayesinde uzun ve yoğun bir sürecin ardından hayata geçirilmiştir. Başta Prof. Dr. Özlem KÜÇÜK ve Doç. Dr. Mine SOYLU ARAZ olmak üzere, ortak bir amaç doğrultusunda birlikte çalıştığımız, emek verdiğimiz ve zaman zaman yorulduğumuz tüm proje ekibine, görüntüleme teknikerimiz Şükrü DOĞAN'a ve Curium firmasına içtenlikle teşekkür ederim.

Sorgulamaya yönlendiren, bilimsel çalışma yapmaya heveslendiren ve destekleyen Prof. Dr. Orhan Murat KOÇAK'ı da anmak isterim. Kendisi ile çalışmanın büyük bir şans olduğunu düşünüyorum.

Tez sürecinde değerli bilgi ve deneyimiyle bana yol gösteren sayın danışmanım Prof. Dr. Nihal APAYDIN'a, Doktora döneminde beraberce çalıştığımız, süreçte yorulduğum ve vazgeçtiğim yerlerde devam etme gücü veren Doç.Dr. Müge KUZU KUMCU ve Dr.Öğr. Emre MISIR'a teşekkür ederim.

Doktora döneminde pandemide benimle derslere girmek zorunda kalan, çalışmaların sırasında bana sabır gösten kızım Zeynep Duha'ya ve eşim Nurettin ALICI'ya; hayatım boyunca desteklerini ve emeklerini yanımda hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime şükranlarımı sunarım. Bu başarıda onların payı büyüktür.

Meşakatli görüntüleme süreçlerine rağmen, bilime katkı sağlamak amacıyla çalışmaya katılan tüm şizofreni hastalarına ve yakınlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Cumhuriyetimizin kurucusu Mustafa. Kemal ATATÜRK ve silah arkadaşlarına; bilimi rehber edinen bir ülkede eğitim alma fırsatı sunduğu için minnet ve şükranlarımı sunarım. Kadınların eğitim ve bilim alanındaki varlığına verdiği değer sayesinde bugün burada bulunabiliyor olmamın önemini saygıyla anlıyorum.

Yasemin

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC	Anterior Singulat Korteks
lAI	Sol Anterior İnsula
rAI	Sağ Anterior İnsula
rsfMRG	Dinlenim Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
DMN	Default Mode Network-Olağan Durum Ağı
SN	Salience Network - Belirginlik Ağı
CEN	Central Executive Network- Merkezi Yönetici Ağ
DSH	Dual-State Hipotez- Yönelik İkili Durum Hipotezi
D1R	Dopamin 1 Reseptörü
D2R	Dopamin 2 Reseptörü
BPnd	Bağlanma Potansiyeli
SPM	Statistical Parameter Mapping
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
DSM-5	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın beşinci baskısı
ICD-10	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
GWAS	Genom Çapında İlişkilendirme
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi Bölgesi,
NRGN	Nörogranin Geni
TCF4	Transkripsiyon Faktörü 4
GABA	Glutamat ve G-Aminobütirik Asit
PFC	Prefrontal Korteks
GPi	Globus Pallidumun İç Segmenti
SubN	Substantia Nigra

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Dopamin yolları 19

Şekil 1.2. Dopamin ile yapılan PET çalışmalarında görüntüleme hedefleri 29

Şekil 2.1. Belirginliğe atıf testi uyaran akış şeması 38

Şekil 2.2. Ankara Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında bulunan SIGNA PET/MR cihazında katılımcıya dinamik çekimin uygulanması 39

Şekil 2.3. 11C-[C11]NNC112 tutulum görüntüsü ve zaman aktivite bağlanma grafiği 41

Şekil 2.4. 18 F-fallypride tutulum görüntüsü ve zaman aktivite bağlanma grafiği 42

Şekil 2.5. Çalışmanın akışı 43

Şekil 3.1. Şizofreni grupları arasındaki [C11] NNC 112 Bağlanma potansiyeli farkının cam beyine yansıtılması- Phyton aracılığı ile hesaplanarak oluşturulmuştur. 58

Şekil 3.2. Klorpromazin düzeltmesi sonrasında şizofreni grupları arasındaki 18 F-fallypride Bağlanma potansiyeli farkının cam beyine yansıtılması- Görüntü Python aracılığı ile hesaplanarak oluşturulmuştur. 62

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. DSM tanı öçlütleri 5

Çizelge 2.1. Katılımcılarım belirginliğe atıf testi sonuçları 38

Çizelge 2.2. 3-tesla MRG sekanslarının parametreleri 40

Çizelge 3.1. Katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri 46

Çizelge 3.2. Gruplar arasında MRG beta değerlerinin karşılaştırılması 48

Çizelge 3.3. Gruplar arasında [C11]NNC112 bağlanma potansiyelinin incelenmesi 55

Çizelge 3.4. Gruplar arasında D2R bağlanma potansiyelinin incelenmesi 59

Çizelge 3.5. D1R/D2R oranın gruplar arasında kıyaslanması 62

Çizelge 3.6. D1R/D2R oranın gruplar arasında ikili kıyaslanması 65

Çizelge 3.7. Kontrol grubunda ağ bağlantısallığı ve [C11]NNC112 BPnd değerleri korelasyonu 68

Çizelge 3.8. Kontrol grubu ağ bağlantısallığı ile18 F-fallypride BPnd değerleri korelasyonu 69

Çizelge 3.9. Kontrol grubunda ağ bağlantısallığı ve D1R/D2R oranın korelasyonu 70

Çizelge 3.10. Tedaviye Yanıtı İyi Şizofreni Grubunda Bağlantısallık ve D1R BPnd ilişkisi 72

Çizelge 3.11. Tedaviye Yanıtı İyi Şizofreni Grubu Bağlantısallık ve D2R BPnd ilişkisi 73

Çizelge 3.12. Tedaviye Yanıtı İyi Şizofreni Grubunda Bağlantısallık ve D1R/D2R oranı ilişkisi 74

Çizelge 3.13. Tedaviye Yanıtı Kötü Şizofreni Grubunda Bağlantısallık ve [C11]NNC112 BPnd ilişkisi 76

Çizelge 3.14. Tedaviye Yanıtı Kötü Şizofreni Grubunda Bağlantısallık ve 18 F-fallypride BPnd ilişkisi 77

Çizelge 3.15. Tedaviye Yanıtı Kötü Şizofreni Grubunda Bağlantısallık ile D1R/D2R oranı ilişkisi 79

Çizelge 3.16. PANNS puanları ile MRG verisi arasındaki korelasyon 80

Çizelge 3.17. BAT Puanları ve SN bağlantısallık bölgelerinin korelesyonu 81

Çizelge 3.18. PANSS puanları ve [C11]NNC112 BPnd değerlerinin korelasyonları 82

Çizelge 3.19. PANSS puanları ve 18 F-fallypride BPnd korelasyonları 83

Çizelge 3.20. Panss puanları ile D1R/D2R oranı ile korelasyonları 83

1. GİRİŞ

Şizofreni sanrılar, varsanılar, dezorganizasyon belirtileri ve bilişsel işlevlerde bozulma ile giden kronik seyirli bir psikiyatrik hastalıktır. Tedavide kullanılan ilaçlar ağırlıklı olarak Dopamin 2 reseptörünü (DR2) bloke ederek etki göstermektedir (Howes vd., 2017; Kapur ve Mamo, 2003; Patel vd., 2015). Ancak şizofreni hastalarının D2R blokajına yanıtı her zaman yüz güldürücü değildir; hastaların 1/3'ü tedaviye hiç yanıt vermez (Lehmann vd., 2005; Meltzer, 1997). Tedaviye dirençli bu hastalarda elimizdeki yegâne ilaç olan klozapine yanıt ise yaklaşık %30'dur (Lieberman vd., 1994; Meltzer, 1997). Tedaviye dirençli şizofreni tanısının sadece klinik değerlendirme ile konmasının yarattığı güçlük ve klozapin reçete edilmesindeki gönülsüzlük nedeniyle klozapine başlamanın gecikmesi hastalığın olumsuz gidiş riskini artırmaktadır (Howes ve Kapur, 2014)

Artan biyolojik ve epidemiyolojik kanıtlar, şizofreninin heterojen bir hastalık olduğuna, antipsikotiğe yanıtı iyi olan ve olmayan hastaların farklı alt gruplar oluşturabileceğine dikkat çekmektedir (Demjaha vd., 2017; Gillespie vd., 2017; Howes vd., 2017; Lally vd., 2016; Stone vd., 2010; Wimberley vd., 2016). Antipsikotiğe yanıtsızlığın patofizyolojisinin aydınlatılması hem şizofrenin patofizyolojisine dair önemli boşlukları doldurabilir, hem ilaç geliştirme çalışmaları için yeni hedefler belirleyebilir, hem de yordayıcı biyobelirteçlerin geliştirilmesine olanak sağlayarak etkili tedaviye geçişi kolaylaştırarak hastalığa bağlı yıkımı azaltabilir.

Şizofreni etyopatogenezinde genel olarak kabul gören hipotez mezostriatal dopaminerjik aktivitede artışın sanrı ve varsanılardan sorumlu olduğu biçimindedir (Howes vd., 2017). Ventral striatumdaki D2R blokajı antipsikotik etkinlik için bir gereklilik olarak kabul edilir (Kapur ve Mamo, 2003). Ancak, antipsikotiklere yanıt vermeyen şizofreni hastalarında belirtiler D2R blokajına rağmen devam etmektedir (Pilowsky vd., 1993; Wolkin vd., 1989). Bu, antipsikotiğe dirençli hastaların farklı bir patofizyolojiye sahip olabileceğine dair önemli bir işarettir (Howes ve Kapur, 2014). Bunu destekler biçimde, son dönemde yapılan çalışmalarda tedaviye dirençli hastaların striatal dopamin sentez kapasitesinin antipsikotiğe yanıt veren hastalara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (Demjaha vd., 2012; Kim vd., 2017). Bu gelişmeler doğrultusunda tüm şizofreni hastalarında striatal hiperdopaminerjik aktivite olmadığı, tedaviye dirençli bazı hastaların normal dopamin düzeyine sahip olabileceği, hatta hipodopaminerjik aktivite gösterdiği öne sürülmektedir (Howes ve Kapur, 2014; Potkin vd., 2020).

Şizofreni patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülen önemli mekanizmalardan biri de beyinde bağlantısallıkta bozulmadır (Friston, 2002; Friston ve Frith, 1995; Kapur, 2003; Palaniyappan vd., 2011; Skelly vd., 2008; Winton-Brown vd., 2017). Bağlantısallık yapısal ve fonksiyonel olarak ele alınabilir. Dinlenim durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (rsfMRG) çalışmaları, farklı subkortikal ve kortikal beyin bölgelerinin beraber çalışma prensibi ile organize edildiğini, kişilerin bilişsel işlevlerinin ve davranışlarının altında bu organizasyon sonucu oluşan ağların yattığını göstermiştir (Bassett ve Sporns, 2017; Park ve Friston, 2013). Yani dinlenim durumunda eğer iki bölge birlikte çalışıyorsa bir ağın ortak parçasıdırlar, birbirlerine senkron hareket ederler. rsfMRG çalışmalarında tespit edilen ağlardan, şizofreni etyopatogenezinde rolüne işaret edilen üç ağ vardır: Olağan durum ağı (default mode network/DMN), merkezi yönetici ağ (central executive network/CEN) ve belirginlik ağı (salience network/SN). DMN, tipik olarak çalışan bellek görevleri sırasında aktivitede azalma gösteren ve ventromedial prefrontal korteks ile posterior singulat korteksi içeren, prototipik 'görev negatif ağ'dır (Finc vd., 2020). Ayrıca, DMN içindeki görev kaynaklı bağlantı değişiklikleri, n-back gibi çalışma belleği görevlerindeki performansı yordar(Finc vd., 2020). CEN, özellikle dorsolateral prefrontal ve posterior parietal kortekste, odaklanmış uyarana bağlı dikkate katkıda bulunur (Menon ve Uddin, 2010; Seeley vd., 2007). SN, anterior insula ve dorsal anterior singulat bölgeleri ön planda olmak üzere, limbik (ventral) striatum ve substantia nigra üzerinden limbik sistemle de ilişkili olan bir ağdır (Menon ve Uddin, 2010; Peters vd., 2016). SN limbik sistemden ve duyusal alanlardan gelen bilgileri değerlendirir, sıradışı olanı belirleyerek dikkati oraya yönlendirir. Burada özellikle anterior insula içsel uyaranlar ve bunun emosyonla ilişkisini kurma ve bilişsel değerlendirmeye sunmada önemlidir. Anterior singulat korteks ise çelişki ve hatanın taranmasına dönük kaynakları yönetir. SN'nin bir parçası olan sağ anterior insula, birbiri ile rekabet halinde olan ağlar arası aktiviteyi düzenler; böylece hem aşağıdan yukarıya algıyı hem de dikkatin yeniden yönlendirilmesini kolaylaştırarak belirgin uyaranlara uygun davranışsal tepkilerin oluşmasına katkıda bulunur (Menon ve Uddin, 2010). Özellikle anterior singulat korteks ve insula arasındaki bağlantının bilişsel işlevler ve belirginliğin düzenlenmesi ile ilgili süreçlerde önemli olduğu görülmüştür (Dosenbach vd., 2007).

Son dönemde yapılan çalışmalar SN'nin şizofreni etiyopatogenezinde önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Şizofreni hastalarında insula ve anterior singulat korteksin işlevlerinde bozulma olduğu bildirilmiş (Palaniyappan vd., 2011) ve psikotik belirtilerin gelişiminde SN'nin önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (Palaniyappan ve Liddle, 2012; Pu vd., 2012). SN, yürütücü işlevler sırasında DMN'yi düzenlemedeki rolü ile de şizofreni patofizyolojisinde önemli bir konumu hak etmektedir (C. Lefebvre vd., 2016; Wotruba vd.,

2014). Sadece işitsel varsanı yaşayan hastalarda bile SN bağlantısallığının bozulduğu görülmüştür (C. Lefebvre vd., 2016; Sommer vd., 2008). Ek olarak, SN içinde yer alan sağ anterior insulanın dinlenme durumundaki işlevsel bağlantısı, belirti şiddeti ile ilişkilidir (Manoliu vd., 2013). Ağ bağlantısallığında gözlenen bozulmanın, bilgi işlemlemede kesintiye neden olabileceği, bu durumun da anormal derecede belirgin olarak algılanan dış ve iç duyusal uyaranların anormal işlenmesi (aberrant salience) ile sonuçlanabileceği öne sürülmüştür (White vd., 2010).

SN'nin işleyişinin düzenlenmesinde dopaminin belirgin bir yere sahip olduğu ortaya konmuştur (Howes ve Nour, 2016; Kapur, 2003; Winton-Brown vd., 2017). Dopaminin SN işleyişinin düzenlemesine etkisini araştıran çalışmalara göre, Dopamin 1 reseptörleri (D1R) çeldiriciye direnci artırırken, hedef dışı beyin aktivitesinin (gürültü) baskılanmasını sağlayarak hedefe yönelik davranışın gerçekleşmesine hizmet eder ve bunu frontal bölgedeki etkileriyle yapar. D2R aktivitesi ise beynin olasılıklar üzerinde değerlendirme yapabilmesi için beynin üzerindeki baskılanmayı azaltarak olası hedefler arasında geçiş yapabilecek kadar esnek olmasını sağlamaktadır. Beynin ideal şartlarda çalışabilmesi için D1R ve D2R aktivitesinin bir denge içinde olması gerekir ve buna ikili durum hipotezi (Dual state hipotez/DSH) denir (Cools, 2016; Durstewitz ve Seamans, 2008; Montague vd., 2004). D2R'nin baskın olduğu durum, davranışsal düzeyde, çoklu davranış seçeneklerinin entegrasyonunu destekler, küme değiştirme, esnek problem çözme gibi bilişsel işlevleri kolaylaştırır; bununla birlikte, çelinebilirlikte artma ve verilen göreve devam etmekte zorlanma ortaya çıkabilir. Şizofrenide çalışma belleği ve seçici dikkatteki eksiklikler, tutarlı düşünce dizilerinin oluşumunda bozulma, dikkat dağınıklığı D2R ağırlıklı aktivasyonla ilişkili olabilir. Buna karşılık, D1R baskın bir durum, negatif belirtilerin, özellikle ısrarcı düşünme, isteksizlik ve bilişsel esneklikteki eksikliğin temelini oluşturabilir (Berke, 2018; Cools, 2016; Tost vd., 2010) ve dolayısıyla pozitif psikotik belirtilerin inatçılığı ile ilişkili olabilir. İkili durum hipotezi şizofreni kliniğinde pozitif ve negatif belirtilerin bir arada oluşunu ve bu belirtilerin ağırlıklarının zaman zaman değişmesini, bir dengede gitmesi gereken D1R ve D2R etkinliğindeki uçlara kaymalardan kaynaklanan bozulma ile açıklamayı mümkün kılabilir. SN'nin işleyişinde D1R ve D2R'nin düzenleyici rolünün önemi dikkate alındığında, sanrı ve varsanı olumunda ve şiddetinde SN D1R/D2R dengesinde bir bozulmanın/farklılaşmanın önemli rolü olabilir (C. Lefebvre vd., 2016; Sommer vd., 2008).

Sağlıklı bireylerde yapılan bir PET-MR çalışmasında, dopamin sentez kapasitesinin daha büyük SN bağlantısallığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (McCutcheon vd., 2019). Sağlıklı bireylerde dopamin 2/3 reseptörlerinin (D2/3R) ligandı olan 18 F-fallypride kullanılarak

yapılan bir PET çalışmasında ise yürütücü işlev görevi sırasında sağ anterior singulat kortekste dopamin norotranmisyonunda artış olduğu görülmüştür (Ko vd., 2009). Bu durum SN düzenlemesinde dopaminin rolüne dikkat çekmiştir. Anterior singulat korteks, insula ve midbsağ anterior insulan bölgelerine D2/3R ligandı olan 18 F-fallypride bağlanması ile yapılan voxel tabanlı morfometrik ölçümlerde, D2/3R ligand bağlanması ile gri madde yoğunluğu arasında yüksek ters korelasyon gözlenmiştir; buna göre şizofrenide SN'deki dopamin disregülasyonu gri madde yoğunluğundaki azalma riskini artırıyor olabilir (Woodward vd., 2009). Bu bulgular düzensiz striatal dopaminin aktivitesinin, şizofrenide kortiko-talamik diskonnektivite ile topografik olarak bağlantılı olduğu görüşünü desteklemektedir.

1.1. Şizofreni Hastalığı

1.1.1. Tanım

Şizofreni, düşünme, algılama, duygular ve davranışlarda bozulmalarla karakterize ciddi bir zihinsel bozukluktur (DSM-5). Pozitif belirtiler (sanrı vs.), negatif belirtiler (bozulmuş motivasyon, sosyal içe çekilme vs.) ve bilişsel bozukluklar (çalışma belleği bozukluğu, dikkat bozukluğu vs.) hastalığın temel klinik özelliklerini oluşturmaktadır (Joyce ve Roiser, 2007). Pozitif belirtiler nüksetme ve gerileme eğilimindedir, ancak bazı hastalarda uzun süreli rezidüel psikotik belirtiler vardır. Negatif ve bilişsel belirtiler kronik olma eğilimindedir ve sosyal işlevler üzerinde uzun vadeli olumsuz etkilerle ilişkilidir. İlk psikoz atağı genellikle geç ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar, ancak sıklıkla öncesinde bir prodromal evre veya risk altındaki zihinsel durum söz konusudur (Addington ve Heinssen, 2012; Lieberman vd., 2001). Bazı durumlarda, bilişsel veya sosyal işlevsellikteki premorbid bozukluklar ilk psikotik ataktan yıllar önce ortaya çıkabilir (Lewandowski vd., 2011).

1.1.2. Sınıflandırma

Sizofreni tanısı klinik gözleme dayalı olarak öykü ve ruhsal durumun incelenmesiyle konur; herhangi bir laboratuvar tanı testi veya biyobelirteç mevcut değildir. Şizofreni genellikle psikoz ile kendini gösterir; Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın (DSM-5) beşinci baskısına göre, ana ayırıcı tanılar affektif psikozlardır (psikotik özellikleri olan bipolar bozukluk ve psikotik özellikleri olan majör depresif bozukluk) (Çizelge 1.1). Diğer yakından ilişkili ayırıcı tanılar affektif olmayan psikozlar (şizoaffektif bozukluk, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk, kısa psikotik bozukluk ve başka türlü adlandırılamayan psikotik bozukluk), alkol veya diğer maddelerin neden olduğu psikotik bozukluklar ve genel tıbbi bir

hastalığın neden olduğu psikotik bozukluklardır. Ayırıcı tanı, hastalığın süresini, ilişkili madde kullanımının doğasını ve modelini, depresyon veya maninin birlikte görülmesini ve somatik hastalığın varlığını dikkate alır. Şizofreni, çoğu psikiyatrik tanı gibi, sendromik bir kavram olmaya devam etmektedir. DSM-5 veya DSÖ Uluslararası Hastalık Sınıflandırması'nda (ICD-10) yer alanlar gibi operasyonel ölçütlerin kullanımı klinikte psikiyatrik tanılara güvenilir bir yaklaşım sağlasa da, gerek klinik seyir gerekse tedavi yanıtı nedeniyle araştırmalarda heterojen bir kavram olarak ele alınmaktadır (Craddock ve Owen, 2007; Owen, 2012). Öte yandan, birçok psikiyatrik tanı şizofreni ile ortak belirtilere sahiptir ve şizofreni ile diğer bozukluklar arasındaki sınırlar, bozukluk ve iyilik hali arasındaki sınırlar gibi belirsizdir. Varsanılar ve sanrıların sağlıklı nüfusun %5-8'inde hafiflemiş bir şekilde ortaya çıktığının giderek daha fazla farkına varılması (Van Os ve Kapur, 2009), tanı ve sınıflandırmaya yönelik boyutsal yaklaşımların mevcut kategorik yöntemlerin yerini alabileceği önerilerine yol açmaktadır (Craddock ve Owen, 2007; Owen, 2014).

Çizelge 1.1. DSM tanı öçlütleri

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan birinin en az (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

1. Sanrılar
2. Varsanılar
3. Darmadağın konuşma (örneğin, sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma)
4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatonik davranış
5. Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama

B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok başlıca alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez).

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az 6 ay sürer. Bu 6 aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve öncül ya da kalıntı belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ve artakalan evreleri sırasında, yalnızca negatif belirtilerle ya da bu hastalığın A Tanı Ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin eşikaltı biçimleriyle (örneğin, yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoaffektif bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da ikiuçlu duygulanım bozukluğu dışlanır, çünkü ya açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak majör depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da açık evre belirtilerin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk bir maddenin (örneğin, kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun doğrudan fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konulabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrı ve varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur.

1.1.3. Epidemiyoloji

Şizofreni dünya çapında görülen bir hastalıktır ve on yıllar boyunca zaman, coğrafya ve cinsiyete göre değişmeyen %1'lik tek tip bir yaşam boyu hastalık prevelansına sahip olduğu düşünülmüştür. Böyle tek tip bir prevelans çevresel faktörlerin risk oluşturmada önemli olmadığı ya da ilgili maruziyetlerin incelenen tüm popülasyonlarda yaygın olduğu kanısını getirdiği için son dönemde oldukça eleştirilmiş ve 2008 yılında McGrath ve arkadaşları tarafından yapılan bir dizi meta-analizle kesin bir şekilde ortadan kaldırılmıştır (McGrath vd., 2008). Bu çalışmalar sonunda 100000 nüfus başına yılda yaklaşık 15 erkek ve 10 kadın insidansı, 1000'de 4-6 nokta prevalansı ve yaklaşık %0-7 yaşam boyu hastalık riski gibi merkezi tahminler sunmuşlardır. Bu tahminler oldukça muhafazakâr tanı ölçütlerine dayanmaktaydı; sanrısal bozukluk, kısa psikotik bozukluk ve başka türlü adlandırılamayan psikoz gibi diğer psikotik bozuklukları da içeren geniş ölçütler uygulandığında, hızlar 2-3 kat daha yükselmektedtir (Van Os ve Kapur, 2009). Ancak, daha da önemlisi, McGrath ve arkadaşları, tanı veya diğer metodolojik farklılıklara atfedilemeyen, ancak risk faktörlerine maruz kalma ve ortaya çıkma konusunda gerçek farklılıklara işaret eden çalışmalar arasında büyük bir varyasyon (iki kattan fazla) olduğunu belgelemiştir. Tandon ve arkadaşları (2008) yaptıkları meta-analizde şizofreni insidansında güçlü farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur; kentlilik, göç ve erkek cinsiyet şizofreni gelişimi için daha yüksek risk ile ilişkili bulunmuştur (Tandon vd., 2008). Türkiye'de yapılan sistematik bir gözden geçirmede ise, Türkiye'de şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı 1000 kişide 8,9 olarak bulunmuştur (Binbay vd., 2011).

Hastalık sıklıkla genç erişkinlik döneminde başlamaktadır. Uzun süredir şizofreniye çevresel etkileri anlamaya yönelik baskın paradigma nörogelişimsel hipotez olmuştur (Fatemi ve Folsom, 2009). Bu hipotez, dikkatleri gebelik sırasında erken nörogelişimi etkileyen, maternal stres (Khashan vd., 2008), maternal enfeksiyonlar (Brown, 2012; Cheslack-Postava ve Brown, 2022), beslenme yetersizlikleri (Brown, 2012; Firth vd., 2018), intrauterin gelişme geriliği ve gebelik ve doğum komplikasyonları (Brown, 2011; Byrne, 2013; Cannon vd., 2020; Paksarian vd., 2016) başlıca risk faktörleri olarak görülmüştür. Çocuklukta yaşanan olumsuzluklar (Varese vd., 2012) ve göç (hem birinci hem de ikinci nesil) şizofreni ile ilişkili sosyoekonomik faktörler olarak ele alınmıştır (Cantor-Graae ve Pedersen, 2013; Cantor-Graae ve Selten, 2005). Ayrıca, kış sonu veya ilkbahar başında doğan bireylerde (Davies vd., 2003), şehirlerde doğan veya büyüyen bireylerde (Vassos vd., 2012) ve nispeten yaşlı babalara (40 yaş ve üzeri) veya genç ebeveynlere (20 yaş altı) sahip bireylerde yüksek şizofreni hızları tutarlı olarak rapor edilmiştir (McGrath vd., 2014; Miller vd., 2011).

Ergenlik döneminde esrar kullanımı, özellikle de yüksek tetrahidrokanabinol içerikli bileşiklerin kötüye kullanımı ile ilgili kanıtlar (Kiburi vd., 2021; Osborne vd., 2025). Ayrıca, kafa travması (Orlovska vd., 2014), epilepsi (Clancy vd., 2014), otoimmün hastalıklar (Benros vd., 2014) ve ciddi enfeksiyonlar (Benros vd., 2011; Khandaker vd., 2012; Nielsen vd., 2014) gibi faktörler artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. Şizofreni ile ilişkili bazı çevresel maruziyetler, özellikle de erken beyin gelişimini doğrudan etkileyenler, zihinsel engellilik, otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve epilepsi gibi bir dizi diğer nörogelişimsel sonuçla da ilişkilidir (Owen, 2012; Pasamanick vd., 1956).

1.1.4. Şizofreni Hastalığının Patofizyolojisi

Şizofreni, patofizyolojisine katkıda bulunan çoklu nörobiyolojik mekanizmalara sahip karmaşık bir psikiyatrik bozukluktur. Temel mekanizmalar arasında nörogelişimsel anormallikler, nörotransmitter sistem disregülasyonu, nöroinflamasyon, glial hücre disfonksiyonu ve mitokondriyal bozukluk yer alır. Bu başlık altında temel mekanizmalara değinilecektir;

1.1.4.1. Nöroanatomik Bulgular

Çalışmalar, şizofreninin özellikle frontal loblar, temporal loblar ve talamus gibi bölgelerde gri ve beyaz maddede azalma dahil olmak üzere ilerleyici yapısal beyin anormallikleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Otuziki farklı beyin bölgesinin incelendiği yirmi yedi yapısal MR çalışmasının dahil edildiği, 928 hasta ve 867 kontrolü kapsayan bir meta-analizde; şizofreni hastalarında, sağlıklı kontrol deneklerine kıyasla, tüm beyin hacmi, tüm beyin gri maddesi, frontal gri ve beyaz madde, parietal beyaz madde ve temporal beyaz madde hacminde zaman içinde önemli ölçüde daha büyük azalmalar ve lateral ventriküler hacimde daha büyük artış olduğu gösterilmiştir (Olabi vd., 2011).

Dinlenim durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmaları, farklı subkortikal ve kortikal beyin bölgelerinin beraber çalışma prensibi ile organize edildiğini, kişilerin bilişsel işlevlerinin ve davranışlarının altında bu organizasyon sonucu oluşan ağların yattığını göstermiştir (Bassett ve Sporns, 2017; Park ve Friston, 2013). Sensorimotor ağ (Sensory-Motor Network-SMN), varsayılan mod ağı (Default Mode Network- DMN), belirginlik ağı (Salience Network- SN), merkezi yönetici ağ (Central Executive Network-CEN) ve işitsel ve görsel ağlar başlıca örneklerdir.

DMN, tipik olarak çalışan bellek görevleri sırasında aktivitede azalma gösteren ve ventromedial prefrontal korteksi ve posterior singulat korteksi içeren, prototipik 'görev negatif ağıdır' (Finc vd., 2020). Ayrıca, DMN içindeki görev kaynaklı bağlantı değişiklikleri, n-back gibi çalışma belleği görevlerindeki performansı yordar (Finc vd., 2020). CEN, özellikle dorsolateral prefrontal ve posterior parietal kortekslerde, odaklanmış uyarana bağlı dikkate katkıda bulunur (Fox vd., 2005; Menon ve Uddin, 2010; Seeley vd., 2007). Singulo-operküler ağ olarak da adlandırılan SN, anterior insula ve dorsal anterior singulat korteks bölgeleri ön planda olmak üzere, limbik (ventral) striatum ve substantia nigra üzerinden limbik sistemle de ilişkili olan bir ağdır (Goodkind vd., 2015; Peters vd., 2016).

SN'nin bir parçası olan sağ anterior insula, birbiri ile rekabet haline olan ağlar arası aktiviteyi düzenler; böylece hem aşağıdan yukarıya algıyı hem de dikkatin yeniden yönlendirilmesini kolaylaştırarak belirgin uyaranlara uygun davranışsal tepkilerin oluşmasına katkıda bulunur (Menon ve Uddin, 2010). Özellikle anterior singulat korteks ve insula arasındaki bağlantının bilişsel işlevleri ve belirginliği işlemlemede önemli olduğu görülmüştür (Dosenbach vd., 2007). Sizofreni hastalarında insula ve anterior singulat korteks bölgelerinin işlevlerinde defisit belirgindir (Palaniyappan vd., 2011). Şizofrenideki bilişsel eksiklikler DMN/CEN koordinasyonundaki işlev bozukluklarına bağlı iken (Chai vd., 2011; Whitfield-Gabrieli ve Ford, 2012; Whitfield-Gabrieli vd., 2009), SN'nin gerçekliğin çarpıtılması ile ilişkili olup (Palaniyappan ve Liddle, 2012; Pu vd., 2012), psikotik belirtilerin gelişiminde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (Palaniyappan ve Liddle, 2012).

SN ve DMN, tüm psikoz spekturumu boyunca bozulmuş işlevsel bağlantılar gösterir (Schmidt ve Mirnics, 2015). SN, bilişsel görev sırasında varsayılan DMN'yi modüle etmedeki kritik rolüyle de bilinir (S. Lefebvre vd., 2016; Wotruba vd., 2014). Sadece işitsel varsanılar yaşayan hastalarda bile SN içinde değişmiş bağlantılar gösterilmiştir (C. Lefebvre vd., 2016; Sommer vd., 2008). Ek olarak, SN içerisindeki sağ anterior insulanın dinlenme durumundaki işlevsel bağlantısı, belirti şiddeti ile ilişkilidir (Manoliu vd., 2013). Ağ bütünlüğündeki bu bozulmalar, bilgi işlemenin kesintiye uğramasına neden olabilir. Bunun bir sonucunun, anormal derecede belirgin olarak algılanan dış ve iç duyusal uyaranların anormal işlenmesi (aberrant salience) olduğu öne sürülmüştür (White vd., 2010).

1.1.4.2. Nörogelişimsel Anormallikler

Genetik Faktörler

Şizofreni, etiyolojisine katkıda bulunan ılımlı etkiye sahip çok sayıda genin toplam etkisiyle, güçlü bir genetik bileşene sahiptir. Genetik araştırmalar, şizofrenide erken nörogelişimsel olayların çok önemli bir rol oynadığını öne sürerek, bozuklukla ilişkili risk varyantlarını ve lokusları tanımlamıştır (Birnbaum ve Weinberger, 2017). Şizofreni için aday gösterilen lokuslar zihinsel engellilik, otizm spektrum bozuklukları, bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluk gibi diğer psikiyatrik bozukluklarda da rol oynayan genleri içerir(Escudero ve Johnstone, 2014). Bazı spesifik genler ve genetik varyantlar şizofreni ile ilişkilendirilmiştir. Önemli genler arasında APOE, COMT, DAO, DRD1, DRD2, DRD4, DTNBP1, GABRB2, GRIN2B, HP, IL1B, MTHFR, PLXNA2, SLC6A4, TP53 ve TPH bulunmaktadır (Allen vd., 2008). COMT geninin Val158/108Met polimorfizmi, özellikle Avrupa popülasyonlarında şizofreni ile ilişkiye dair nispeten daha makul kanıtlar göstermiştir (Glatt vd., 2009). Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS), majör histokompatibilite kompleksi (MHC) bölgesi, nörogranin geni (NRGN) ve transkripsiyon faktörü 4 (TCF4) belirteçleri ile önemli ilişkiler tespit edilmiştir (Stefansson vd., 2009). Genetik çalışmalar, şizofreni için risk oluşturan ortak genetik varyantların Doğu Asya ve Avrupa kökenliler gibi farklı popülasyonlarda benzer etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, poligenik risk skorları farklı ata gruplarına uygulandığında düşük performansa sahip olabilir (Lam vd., 2019). 22q11.2 delesyon sendromu olan bireylerde şizofreni gelişme riski önemli ölçüde artmıştır. Bu risk, şizofreni için yaygın poligenik risk faktörleri de mevcut olduğunda daha da artar (Cleynen vd., 2021).

Hücre migrasyonu ve faklılaşması ile ilgili bozukluklar

Şizofreni, beyin bağlantısallığının ve yapısının değişmesine yol açabilen nöronal göçteki bozukluklarla ilişkilidir. Çalışmalar, şizofreni hastalarından alınan nöron hücrelerinin hareketliliğinin arttığını ancak yapışmanın azaldığını göstermiştir, bu da içsel göç kusurlarını düşündürmektedir (Brown vd., 2014; Tee ve Mackay-Sim, 2021). Şizofreni hastalarının nöronlarının göç sırasında daha hızlı hareket ettikleri ama matriks proteinlerine yanıt vermedeki değişiklikler sebebiyle daha düz bir yol izledikleri bildirilmiştir. Yazarlar, bu değişmiş göç modelinin beyin gelişimini ve bağlantısallığını etkileyebileceğini iddia etmişlerdir (Tee ve Mackay-Sim, 2021). Şizofreni yatkınlık genlerinden olan DISC1, kortikal internöronların doğru göçü için gereklidir. DISC1'in engellenmesi (knock out), göçün azalmasına ve nöron morfolojisinin değişmesine yol açarak göç kusurlarına yol açabilir

(Steinecke 2012). Yine NOS1AP ve 14-3-3 gibi nöronal göç ve farklılaşmada rol oynayan proteinlerin, aşırı ekspresyonu veya engellenmesi normal göç modellerini bozarak şizofreni patofizyolojisine katkıda bulunabileceği iddia edilmiştir (Carrel vd., 2015).

Oligodendrositler ve astrositler de dahil olmak üzere glial hücrelerin anormal farklılaşması şizofrenide rol oynamaktadır. Çalışmalar, şizofreni hastalarından alınan glial progenitör hücrelerin gecikmiş farklılaşma ve anormal morfolojiler gösterdiğini, bunun da hipomiyelinizasyona ve bozulmuş beyaz madde bütünlüğüne yol açtığını göstermektedir (Liu vd., 2019; Mauney vd., 2015; Windrem vd., 2017). Yine DISC1 öncül havuzların korunması ve göç başlangıcının zamanlaması için gerekli olan foxd3 ve sox10 gibi transkripsiyon faktörlerini düzenleyerek nöral krest hücrelerinin farklılaşmasını da etkiler (Drerup vd., 2009).

1.1.4.3. Nöroinflamasyon

Microglial aktivasyon kusuru

Şizofreni hastalarının postmortem beyin çalışmalarında artmış mikroglial aktivite ve SERPINA3 ve IFITM gibi inflamatuar belirteçlerin yüksek seviyeleri gözlenmiştir, bu da nöroinflamasyonun hastalıkta bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Najjar ve Pearlman, 2015; Trépanier vd., 2016)). Çeşitli çalışmalar şizofrenide, özellikle beyaz cevher bölgelerinde mikroglial aktivasyonun arttığını göstermektedir. Bu aktivasyonun, yapısal beyin değişikliklerine ve işlevsel kopukluğa katkıda bulunabilecek nöroinflamasyon ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir (Laskaris vd., 2016; Marques vd., 2019; Najjar ve Pearlman, 2015). Şizofreni hastalarında mikrogliaların daha yüksek seviyede proinflamatuar sitokin ürettiği, bu durumun da nöronal dejenerasyona ve nörogenezin azalmasına yol açarak beyaz cevher anormalliklerine katkıda bulunuyor olabileceği iddia edilmiştir (Howes vd., 2017; Monji vd., 2009)

Astrosit ve oligodentrosit farklılığı

Astrositlerin ve oligodendrositlerin anormal farklılaşması ve olgunlaşması, sinaptik iletimin ve beyaz madde bütünlüğünün bozulmasına yol açarak şizofreni patofizyolojisine katkıda bulunabilir (Dietz vd., 2020; Najjar ve Pearlman, 2015)

1.1.4.4. Mitokondrial Disfonksiyon

Şizofrenide mitokondriyal işlev bozukluğu, enerji metabolizmasındaki eksiklikleri, artan oksidatif stresi, yapısal anormallikleri ve değişen gen ifadesini kapsar. Şizofreni hastalarında

anterior singulat korteks ve striatum gibi belirli beyin bölgelerinde mitokondri sayısında azalma görülür ve bu durum sinaptik fonksiyonu ve nöronal bağlantıyı etkiler (Roberts, 2017; Somerville vd., 2011). Şizofreninin, enerji üretimi için çok önemli olan mitokondriyal ETC kompleks I'deki bozukluklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ben-Shachar, 2017; Ben-Shachar, 2002; Rajasekaran vd., 2015). Solunum zinciri bileşenlerini kodlayanlar da dahil olmak üzere mitokondriyal işlevle ilgili genlerde yaygın bir azaltıcı düzenleme vardır ((Iwamoto vd., 2005). Mitokondriyal ilişkili genlerin ifadesindeki değişiklikler şizofreni patofizyolojisindeki genler ile bağlantılıdır ve mitokondriyal işlev bozukluğu için genetik bir temel olduğunu düşündürmektedir (Ben-Shachar, 2002; Iwamoto vd., 2005). Mitokondriyal işlev bozukluğunun, immüno-inflamatuar yolları aktive edebilen ve şizofrenide nöroprogressif değişikliklere katkıda bulunabilen oksidatif ve nitrozatif stresin artmasına neden olabileceği düşünülmektedir (Ben-Shachar, 2017; Srivastava vd., 2018).

1.1.4.5. Nörotransmitter Sistem Disregulasyonu

Dopamin Hipotezi

Dopamin hipotezi, psikozun patofizyolojisine ilişkin en eski nörokimyasal teoridir. Geçen yüzyılda klinik gözlemlere dayanılarak ortaya atılan teori, geçtiğimiz yıllarda önemli ölçüde bilimsel ilgi görmüş ve şekillenmiştir. Klopromazinin kazara keşfedilen antipsikotik etkisinden sonra psikiyatri alanında yeni bir dönem açılmış, sedasyon olmadan klinik belirtilerin gerilemesi üzerine yapılan araştırmalara odaklanılmıştır (Delay vd., 1952; Seeman, 1987). Bu keşif aynı zamanda psikozun nörobiyolojik temellerine büyük ilgi duyulmasına yol açmıştır. Dopamin hipotezinin en erken formülasyonu, “dopamin reseptörlerinin aşırı uyarılmasının etiyolojinin bir parçası olabileceğini” tahmin eden Van Rossum'a (1966) kadar izlenebilir. Bu görüşü destekleyen iki önemli kanıt bulunmaktadır: Bunlardan ilki antipsikotiklerin yan etkilerinin, dopamin eksikliğine bağlanan bir motor fenotip olan Parkinson hastalığına benzer ekstrapiramidal belirtileri içermesidir. İkincisi ise, dopamin öncüsü L-Dopa ile yapılan ilk deneylerde, dopamin agonistlerinin ilaca bağlı parkinsonizmi hafiflettiğinin ve psikotik belirtileri tetikleyebileceğinin gözlenmesidir (Yaryura-Tobias vd., 1970).

1974 yılında, nöroleptiklerin D2R’yi seçici olarak inhibe ettiğine ve bu ajanların klinik etkinliğinin reseptör bloke etme güçleriyle doğrudan ilişkili olduğuna dair ilk doğrudan kanıtlar ortaya konulmuştur (Seeman, 1987). Bu süreçte dopamin reseptörlerinin psikozla ilişkisine dair kanıtlar iki ana başlık altında sınıflandırılabilir:

1-*Post-Mortem Çalışmalar*: D2R ailesi, striatumda en yüksek konsantrasyonlarda bulunup kortikal seviyede çok daha az oranda ifade edilir; burada dağılım, azalan yoğunluğun rostralden kaudale doğru bir gradyanını takip etmesi şeklindedir (Farde vd., 1988; Lidow vd., 1989). Düşük konsantrasyonlarına rağmen, D2R kortekste her yerde bulunur ve çok çeşitli beyin fonksiyonel sistemleri üzerinde etkilidir. 1970'lerin sonlarında, antipsikotiklerin klinik etkinliği ve D2R afinitesi arasındaki yakın korelasyon, araştırmacıları psikozda D2R aşırı aktivitesinin postmortem kanıtlarını aramaya teşvik etmiştir. 1980'lerdeki ilk çalışma serisinde D2R ligandı [3H]Spiperone kullanılmış ve şizofrenide striatal D2R durumuna ilişkin çelişkili sonuçlar elde edilmiştir [örneğin; artmış D2R bağlanması (Hess vd., 1987; Mjörndal ve Winblad, 1986) ve fark yok (Mita vd., 1986)]. Knable ve arkadaşları (1994), [3H] Raclopride ve [3H] SCH23390 ligandlarını kullanarak, daha önce ilaç almış olan hastalar ile kotroller arasında striatal D2R ve D1R yoğunlukları açısından fark bulamamıştır (Knable vd., 1994). Bu ilk araştırmanın hayal kırıklığı yaratan sonuçları, birkaç ilginç bulgu üreten bir dizi daha ayrıntılı, bölgeye özgü analizlere yol açmıştır. Diğerlerinin yanı sıra, temporal kortekste D2R'nin modüler ve laminer düzenlemelerindeki anormallikler (Goldsmith vd., 1997), ventral ön beyin ve striatumda yüksek D3R seviyeleri (Gurevich vd., 1997) ve PFC'de azalmış D3R ancak normal D1R ve D2R mRNA ifade seviyeleri bildirilmiştir (Meador-Woodruff vd., 1997).

Diğer postmortem yaklaşımlar D1R ailesinin incelenmesine odaklanmıştır. D1R'ler amigdala, putamen, kaudat, hipokampus ve PFC'de yüksek düzeyde ifade edilerek insan beyninin her yerinde bulunur. Her zaman tutarlı olmasa da çeşitli çalışmalar şizofrenide D1R bağlanmasında anormallikler olduğunu bildirmiştir. [3H]SCH23390 otoradyografisi ile yapılan bir dizi çalışmada, Knable ve arkadaşları (1996) ilaç kullanan şizofreni hastalarında frontal kortekste daha yüksek bir D1R bağlanması tespit etmiştir, ancak striatumda D1R bağlanması ile ilgili bir farklılık yoktur (Knable vd., 1994). Yazarlar çalışmanın ana hatlarının, bu bulguların bozukluğun patofizyolojisi veya tedavisi ile ilgili olup olmadığı konusunda sağlıklı bir sonuca varılmasını engelliyor olabileceğini de bildirmişlerdir. Bir takip çalışmasında Domyo ve arkadaşları (2001), ölümden önce en az 40 gün antipsikotik ilaç almamış şizofreni hastalarında yaptıkları çalışmada, inferior temporal ve superior parietal kortekste [3H] SCH23390 bağlanmasında önemli bir artış olduğunu göstermiştir(Domyo vd., 2001). Bu bulgu, şizofrenide D1R işleyişinde gözlenen değişikliklerin patolojiye özgü olduğunu ve sadece bir tedavi artefaktı olmadığını göstermiştir.

2- *Nükleer görüntüleme çalışmaları*: 1986 yılında, Wong ve arkadaşları alandaki ilk PET görüntüleme çalışmalarından birinde [C^{11}]NMSP radyoligandını kullanmışlar ve nöroleptik

kullanan şizofreni hastalarında dopamin D2R striatal yoğunluğunun arttığını tespit ettiklerini bildirmişlerdir (Wong vd., 1986). Bu durum her ne kadar dopamin hipotezine ilgiyi arttırsa da ne yazık ki, sonraki çalışmalar bu bulguyu tekrarlayamamıştır (Farde vd., 1990). Bu uyumsuzluk bir dizi tartışmada ele alınmıştır (Abi-Dargham vd., 2000; Chugani vd., 1988; Zawarynski vd., 1998). On yıl sonra Laruelle ve arkadaşları (1996) [123I]IBZM SPECT2 kullanarak akut psikotik hastaların bir amfetamin testine yanıt olarak aşırı striatal dopamin salgıladığını göstermiştir (Laruelle vd., 1996). Aynı grubun bir takip çalışması, intrasinaptik dopaminin akut tükenmesinin, ilaçsız ilk atak şizofreni hastalarında orantısız derecede yüksek bir D2R kullanılabilirliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Abi-Dargham vd., 2000). Her iki çalışmada da striatal D2R bağlanma profili, özellikle pozitif belirtilerin şiddeti ve tedavi yanıtının yordayıcısı olmuştur. Bu araştırmalar, psikotik belirtilerin aşırı D2R stimülasyonu ile desteklendiğine dair ilk doğrudan kanıtı sağlamıştır; bulgular, subkortekste dopaminerjik nöronların fazik aktivitesinin arttığını düşündürmektedir. Bir başka çalışmada, prefrontal disfonksiyon ve aşırı subkortikal dopamin sentezinin ilişkili patofizyolojik fenomenler olduğu hipotezini test etmek için [15O] H2O- ve 6- [18F] DOPA PET kullanılmıştır (Meyer-Lindenberg vd., 2002). Striatumda artmış dopamin sentezi doğrulanmış ve ilaçsız şizofreni hastalarında, bilişsel performans sırasında PFC hipoaktivasyon ölçümlerinin striatumdaki presinaptik dopaminerjik disfonksiyonu yordadığı bulunmuştur. Bu sonuç, dopamin iletiminde gözlenen subkortikal disinhibisyonunun kökeninde PFC'nin yukarıdan aşağıya kontrolündeki yetersizlik olduğu hipotezini desteklemektedir. Hirvonen ve arkadaşları (2005) bu dopamin düzensizliğinin psikoz için genetik riskle ilişkili olup olmadığı sorusunu inceleyen [11C] raclopride kullanarak yaptıkları bir PET çalışmasında; şizofreni hastalarının etkilenmemiş monozigotik eş ikizlerinde, etkilenmemiş dizigotik eş ikizlere ve sağlıklı kontrol ikizlerine kıyasla önemli ölçüde daha yüksek kaudat D2R yoğunluğu gözlemlemiştir. Bu bulgu, subkortikal dopamin düzensizliğinin hastalığa yatkınlıkla ilişkili bir genetik fenomen olduğunu düşündürmektedir.

Şizofrenide dopamin işleyişine ilişkin ilk nükleer görüntüleme çalışmaları genellikle striatumla sınırlı kalmıştır. Bu alandaki PET veya SPECT çalışmalarının sadece birkaçı korteksteki D2R yoğunluklarını incelemiştir; bu durum büyük ölçüde ekstrastriatal D2R konsantrasyonunun düşük olması ve buna bağlı olarak yeni yüksek afiniteli radyoligandlara (örneğin, [18F]18 F-fallypride, [123I]Epidepride) ihtiyaç duyulmasıyla ilgilidir. Daha önce yapılan iki çalışmada nöroleptik ilaç alan şizofreni hastalarında anterior singulat korteks (Suhara, Okauchi, vd., 2002) ve temporal kortekste (Suhara vd., 2003) D2R bağlanmasında önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, sadece birkaç nükleer görüntüleme çalışması şizofrenide kortikal D1R yoğunluğunu incelemiştir (Abi-Dargham vd., 2002; Okubo

vd., 1997). Bildirilen reseptör değişiklikleri ve bunların bilişsel performansla ilişkisi, muhtemelen kullanılan farklı radyoligandlar nedeniyle büyük ölçüde çelişkilidir. Okubo ve arkadaşları (1997) tarafından yapılan ilk D1R PET görüntülemesinde, prefrontal korteks gibi düşük yoğunluklu bölgelerde D1R ölçümü için daha az hassas bir belirteç olan [11C] SCH23390 radyoligandı kullanılmıştır. Bu çalışmada yazarlar, şizofreni hastalarının PFC'sinde D1R bağlanmasında negatif belirtilerin şiddeti ve bilişsel eksikliklerle korele olan bir azalma gözlemlemişlerdir (Okubo vd., 1997). Karlsson ve arkadaşları (2002) ise ilaç naif şizofreni hastalarında yaptıkları çalışmada şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık gözlememiştir (Karlsson vd., 2002). Daha sonra Abi-Dargham ve arkadaşları (2002) tarafından yüksek afiniteli radyoligand [11C] NNC-112 kullanılarak yapılan bir çalışmada, şizofrenide artan prefrontal D1R bağlanmasının, bu hastaların çalışma belleği eksiklikleri ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur(Abi-Dargham vd., 2002). Bu bulgu, mezokortikal dopamin sinyalizasyonunda sürekli bir eksikliğe ikincil olarak PFC'de D1R yoğunluğunun verimsiz telafi edici yukarı regülasyonu olarak yorumlanmıştır. Yine Abi-Dargham ve arkadaşlarının (2012) ilaç naif ve 30 gün önce ilacı kesilmiş hastalarda yaptıkları çalışma bu bulguyu destekler nitelikte sonuçlar vermiştir (Abi-Dargham vd., 2012). Yazarlar şizofrenide D1R artışının hastalığın kendisiyle ilişkili olduğunu ve kronik antipsikotik tedavi ile düzeltilip normalleştirilebileceğini iddia etmişlerdir. Dopamin reseptör alt tiplerinin işlevsel etkileşiminin karmaşıklığı, gelecekteki nükleer görüntüleme çalışmalarında D1R ve D2R durumunun birlikte değerlendirilmesi ihtiyacını vurgulamaktadır. Bir dopamin reseptörü alt tipinin yoğunluğundaki değişikliklerin, diğer alt tiplerdeki yoğunluk ve/veya konum değişiklikleri ile dengelenme olasılığı vardır; bu alandaki çelişkili bulguların bazıları telafi edici mekanizmalar ile ilgili olabilir.

Yıllar geçtikçe, tüm psikotik belirtilerin D2R antagonizması ile eşit derecede iyi kontrol edilemediğine dair kanıtlar arttıkça, klasik dopamin hipotezi yeniden formüle edilmiş ve modern nörogelişimsel hastalık modellerine entegre edilmiştir (Tost vd., 2010). Kabul gören hipotezlerden birine göre, psikoz prefrontal-subkortikal ağ oluşumundaki doğum öncesi bir bozukluktan kaynaklanmaktadır (Weinberger, 1987). Bu teoriye göre, kısmen dopamin D1 reseptörlerinin aracılık ettiği prefrontal kortekstеki (PFC) bir işlev bozukluğu, tedaviye dirençli bilişsel eksikliklerin ve negatif belirtilerin merkezinde yer almaktadır. Filogenetik olarak daha eski beyin bölgelerinin yukarıdan aşağıya kontrolünün yetersiz olması nedeniyle, subkortikal D2R fonksiyonunun inhibe edilemediği ve bunun varsanı ve sanrıların oluşumunu destekleyen “psikotik ateşin rüzgarını” yükselttiği düşünülmektedir (Laruelle ve Abi-Dargham, 1999).

Dopamin nörotransmisyonundaki bozukluklar uzun zamandır varsayılsa da psikozun fenomenolojisi, patofizyolojisi ve psikofarmakolojisini birbirine bağlayan kapsamlı bir model hala eksiktir. Kapur (2003) şizofreninin dopamin hipotezini motivasyonel belirginlik verileriyle birleştirerek hem psikozun nörobiyolojik temelini hem de hastanın belirtilere ilişkin öznel deneyimini açıklayan güçlü bir sezgisel çerçeve oluşturmuştur (Kapur, 2003). "Motivasyonel belirginlik (salience)" terimi, bir dış uyaranın farkındalığa geldiği, ödül veya ceza ile ilişkilendirilmesi nedeniyle bir bireyin hedefe yönelik davranışını yönlendirdiği süreci ifade eder. Önceki bilimsel çalışmalar, ödüllendirici olayların öngörülmesinin ve davranışsal sonuçlarla ilgili beklentilerin kodlanmasının, mezolimbik ve mezostriatal sistemdeki dopaminerjik nöronların ateşlenmesiyle kritik bir şekilde bağlantılı olduğunu göstermiştir (Richardson ve Gratton, 1996; Schultz, 1997). Bu bağlamda, dopaminin rolü en iyi şekilde nötr bir uyaranın sinirsel temsillerini motivasyonel olarak anlamlı ("belirgin") deneyime dönüştüren nörokimyasal anahtar olarak tanımlanmaktadır (Berridge ve Robinson, 1998). Kapur, dopaminin rolünü saf bir motivasyonel ipucundan "sapkın belirginliğin (Aberrant salience)" potansiyel bir aracısına genişleterek bu kavramı psikiyatrik alana çevirmiştir. Bu kavrama göre, psikotik belirtilerin oluşumu beyindeki dopaminin kaotik ve uyarıcıdan bağımsız salınımıyla bağlantılıdır. Dopaminerjik nöronların önemsiz günlük olaylara karşı zamansız ateşlenmesi, o olaya dair dikkatin artmasına ve bu uyaranlara aşırı motivasyonel önem atfedilmesine neden olur. Bu durum, örneğin bir TV spikerinin dünyanın ozon tabakasıyla ilgili açıklaması gibi rastgele bir günlük olaya neden uygunsuz bir önem atfedilebildiğini (örneğin, referans sanrıları durumunda kendine atfedilip spikerin yalnızca ona hitap ettiğini düşünmesi) ve hatta en tuhaf davranışları (örneğin, apartman duvarlarının metal panellerle kaplanıp gelen tehlikeden korunmaya çalışmak) gerçekleştirecek motivasyonel gücü kazanabildiğini açıklamaktadır. Bu çerçevede, psikopatolojik "sanrı" olgusu en iyi şekilde, bu tuhaf deneyimleri anlamlandırma çabası içinde olan bireyin yukarıdan aşağıya bilişsel bir açıklaması olarak tanımlanabilir. Benzer şekilde, varsanıların ortaya çıkışı da algıların ve anıların iç temsillerine anormal bir belirginlik atfedilmesi olarak kavramsallaştırılabilir. Antipsikotik ajanların psikotik belirtileri hafifletmedeki etkililiği ve bazı rahatsız edici yan etkileri (örneğin, anhedoni), dopamin blokajının dış ve iç uyaranların motivasyonel belirginliğini "azalttığı" fikriyle uyumludur. Bu çerçevenin sezgisel gücü, psikotik belirtilerin patofizyolojisi, fenomenolojisi ve tedavisi için kapsamlı bir moleküler açıklama sağladığı için alanı önemli ölçüde canlandırmıştır. Son nörogörüntüleme kanıtları, şizofrenide bağlama uygun olmayan çağrışımların oluşumunun, ödül devresindeki dopaminerjik nöronların ana hedef bölgesi olan ventral striatumun işlev bozukluğuyla ilişkili

olduğunu göstererek bu modelin ana ilkelerini desteklemektedir (Corlett vd., 2007; Juckel vd., 2006; Murray vd., 2008)

Schultz ve arkadaşları (1997) mezostriatal dopamin nöronlarının, eşlik eden ödüllere dayanarak uyaranlara değer atamada rol oynadığını gösterirken, daha yakın tarihli araştırmalar, bu nöronların, değerde herhangi bir değişiklik olmadığında bile şaşırtıcı uyaranlara tepki verdiğini göstermiştir (Takahashi vd., 2017; Winton-Brown vd., 2014). Yazarlar bu sonucu mezostsağ anterior insulaatal dopamin nöronlarının genel bilgi akışı içerisinde ilgili uyaranların değerini belirlemede de önemli olduğu şeklinde yorumlamışlardır. Sağlıklı bireylerde yapılan bir PET-MR çalışmasında, dopamin sentez kapasitesinin daha büyük SN bağlantısı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (McCutcheon vd., 2019). Sağlıklı bireylerde D2/3R ligandı olan 18 F-fallypride kullanılarak yapılan bir PET çalışmasında ise yürütücü işlev görevi sırasında sağ anterior singulat kortekste dopamin nörotranmisyonunda artış olduğu görülmüştür (Ko vd., 2009) Bu durum SN düzenlemesinde dopaminin rolüne dikkat çekmiştir. Anterior singulat korteks, insula ve midbsağ anterior insulan bölgelerine D2/3R ligandı olan 18 F-fallypride bağlanması ile yapılan voxel tabanlı morfometrik ölçümlerde, D2/3R ligand bağlanması ile gri madde yoğunluğu arasında yüksek ters korelasyon gözlenmiştir; buna göre şizofrenide SN'deki dopamin disregülasyonu gri madde yoğunluğundaki azalma riskini artırıyor olabilir (Woodward vd., 2009). Şizofreni hastalarında anterior singulat kortekste anormal dopaminerjik aktivasyon gösterilmiştir; bu aktivasyon farmakolojik müdahalelerle değişmektedir (Suhara, Okauchi, vd., 2002).

Şizofrenide belirginliği işlemleme bozuklukları ile kortikostriatal bağlantının da bozulduğu gözlenmiştir (Dandash vd., 2014; Fornito vd., 2013; Levitt vd., 2017). Han ve arkadaşları (2020) risperidon tedavisi öncesinde ve sonrasında fMRI görüntülemesi yapmış ve tedavi öncesi çekimde ventral-dorsal striatum ve SN bağlantısallığında hipoaktivite olduğunu gözlemlemiştir. Dorsal striatal yoldaki hipoaktivite negatif belirtilerle ilişkili iken, ventral striatumdaki hiperaktivite pozitif belirtilerle ilişkili bulunmuştur; risperidon monoterapisine tedavi yanıtının SN ile striatum arasındaki bağlantısallıkla ilişkili olabileceği iddia edilmiştir.

Azalmış adaptif belirginlik işlemlemesi psikotik hastalarda görülen bir durum olup, bunun dopamin antagonistleri ile yapılan tedavinin bir sonucu olabileceği de öne sürülmüştür (Roiser vd., 2009). Bununla birlikte, hastalık açısından yüksek risk taşıyan ilaçsız bireylerde yapılan çalışmalarda benzer bir modelin görülmesi (Roiser vd., 2013; Schmidt vd., 2016), psikozun artmış dopamin sinyali ve buna bağlı olarak gelişen aberan belirginlik işlemlemesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (McCutcheon vd., 2018).

Glutamat Hipotezi

Glutamat, serebral kortekste en bol bulunan uyarıcı nörotransmitterdir. Yaygın antipsikotikler dopamin reseptörleri üzerinde etkili olsa da iyonotropik glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün hipofonksiyonu şizofrenide tamamlayıcı bir mekanizma olarak önerilmiştir. Bu fikir, özellikle fensiklidin (PCP) ve ketamin gibi rekabetçi olmayan NMDA reseptör antagonistlerinin psikoz benzeri etkisi gibi çeşitli kanıtlarla desteklenmektedir. Ayrıca, sinaptik glutamatı (GRM3) modüle eden bir metabotropik reseptördeki allelik varyasyon, şizofreni ve prefrontal bilişsel eksiklikler için artan risk ile ilişkilendirilmiştir (Egan vd., 2004). Her iki dopamin reseptorünün ve glutamaterjik reseptörlerin işlevi ve karşılıklı etkileşimleri göz önünde bulundurularak, iki nörotransmitter sistemini de içeren kapsamlı bir patofizyolojik çerçeveye oluşturulmaya çalışılmıştır (Carlsson vd., 2004; Stone vd., 2007). Dopaminerjik ve glutamaterjik projeksiyonlar beynin birçok seviyesinde birleşir ve etkileşime girer. Dopamin, bir yandan glutamat ve g-aminobütirik asit (GABA) nöronlarının uyarılabilirliğini modüle ederek PFC ve hipokampustaki sinir ağlarının sinyal-gürültü özelliklerini veya "ince ayarını" optimize ederken (Seamans vd., 2001), bir yandan da orta beyindeki dopamin nöronlarının aktivitesi PFC'nin hem uyarıcı hem de engelleyici kontrolü altındadır (Strafella vd., 2003; Vollenweider vd., 2000). Bu etkileşimin karmaşıklığı, dopamin bloke edici ajanların antipsikotik etkinin sadece dopamin aktivasyon düzeyini azaltmakla açıklanamayacağını; aynı zamanda dopaminin prefrontal glutamaterjik mikro devrelerin uyarılabilirliğini nasıl düzenlediğini de ele alarak klasik dopamin hipotezinin kapsamının genişletilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Farmakolojik açıdan bakıldığında bu durum, öncelikle glutamaterjik bir maddenin geliştirilmesinin yeni bir antipsikotik tedavi stratejisi için umut verici bir yol olup olamayacağı sorusunu gündeme getirmektedir. Glutamatın sinaps öncesi salınımını modüle eden antikonvülsan bir ilaç olan lamotrijinin, ketamin kaynaklı psikozu etkili bir şekilde tersine çevirmesi ve atipik antipsikotiklerin etkinliğini artırdığı bilgisi, bu düşünce ile uyumludur (Hosák ve Libiger, 2002; Zoccali vd., 2007). Yakın tarihli kilometre taşı niteliğindeki bir çalışmada, mGlu2/3 reseptörünün seçici agonizmi yoluyla glutamat nörotransmisyonunu modüle eden bir ajan olan LY2140023'ün antipsikotik etkinliği gösterilmiştir. Bu maddenin klinik uygulamadaki nihai önemi henüz kesinleşmemiş olsa da, bu yeni madde sınıfının geliştirilmesi, klorpromazin örneğinde olduğu gibi "bilimsel tesadüflere" değil, psikozun patofizyolojisinin tam olarak anlaşılmasına dayandığından, alanda önemli bir heyecan yaratmıştır (Weinberger, 2007).

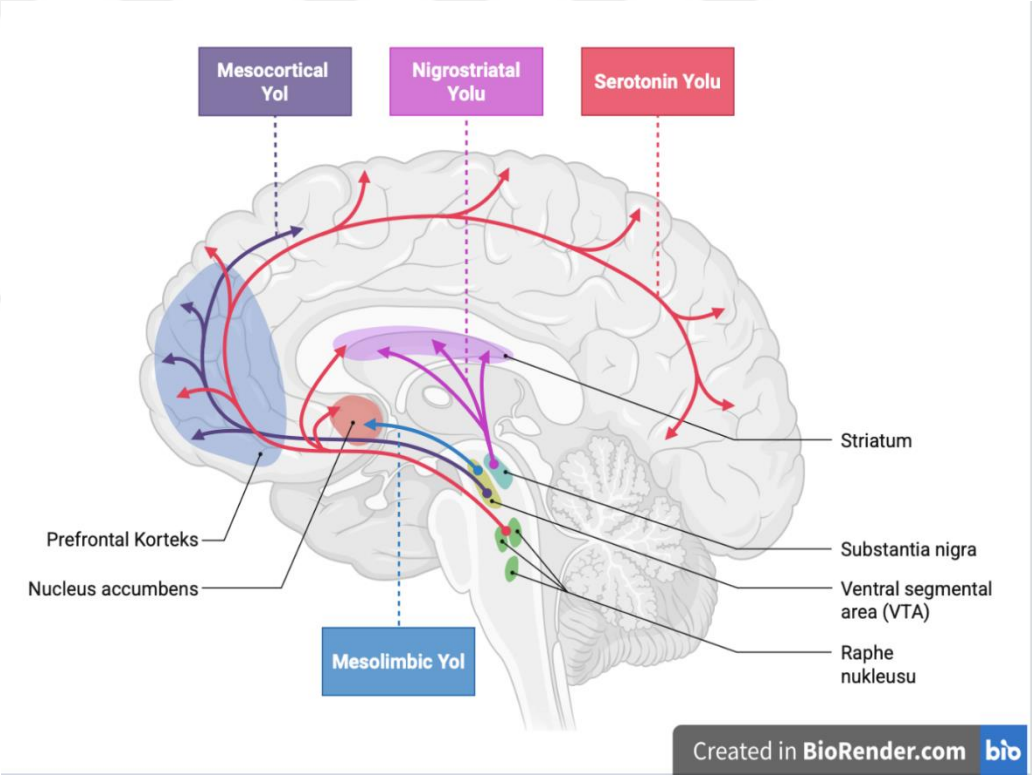
Serotonin Hipotezi

Şizofreninin serotonin hipotezi, serotonerjik sistemdeki — özellikle serotonin reseptörleriyle ilgili — anormalliklerin şizofreninin gelişimine ve belirtilerine katkıda bulunduğunu öne sürer. Başlangıçta dopamin hipotezinin gölgesinde kalan bu görüş, özellikle reseptör alt tipleri ve bunların diğer nörotransmitter sistemleriyle etkileşimi açısından, son dönemde yapılan araştırmalarla yeniden ilgi görmüştür. Serotonin hipotezi 1950'lere kadar uzanır; o dönemde halüsinojenlerin (örneğin LSD'nin) etkileri ile şizofreni belirtileri arasındaki benzerlikler, serotoninin bu hastalıktaki rolü hakkında spekülasyonlara yol açmıştır. Erken dönem teoriler, neden olarak serotonin eksikliği ile fazlalığı arasında gidip gelmiştir. Zamanla odak noktası, özellikle 5-HT2A ve 5-HT1A olmak üzere belirli serotonin reseptörlerine ve bunların psikoz ile bilişsel belirtilere olan etkisine kaymıştır (Eggers, 2013; Geyer ve Vollenweider, 2008; Quednow vd., 2020). Meta-analizler ve otopsi çalışmaları, şizofreni hastalarının prefrontal korteksinde 5-HT1A reseptör yoğunluğunun arttığını, 5-HT2A reseptör yoğunluğunun ise azaldığını tutarlı biçimde göstermektedir. Bu değişikliklerin, hem pozitif (psikotik) hem de negatif (bilişsel) belirtilerin altında yatan mekanizmaları açıklayabileceği düşünülmektedir (Quednow vd., 2020; Selvaraj vd., 2014; Wysokiński vd., 2021).

1.2. Beyinde Dopamin Sistemleri

Dopaminerjik projeksiyonlar klasik olarak nigrostriatal, mezolimbik ve mezokortikal sistemlere ayrılır (Lindvall vd., 1983). Nigrostriatal sistem substantia nigra'dan (SubN) dorsal striatuma projekte olur ve klasik olarak bilişsel entegrasyon, habituasyon, sensorimotor koordinasyon ve hareketin başlatılması ile ilgilidir. Mezolimbik sistem ventral tegmental alandan (VTA) ventral striatum, hipokampus ve amigdala gibi limbik yapılara projeksiyon yapar. Mezokortikal sistem VTA'dan kortikal bölgelere, çoğunlukla orbitofrontal, medial prefrontal ve singulat kortekslere, aynı zamanda dorsolateral prefrontal, temporal ve parietal kortekslere projeksiyon yapar. Mezolimbik ve mezokortikal sistemler motivasyon, dikkat ve ödülün düzenlenmesinde rol oynar (Mogenson vd., 1980). Kortikostriatal-talamokortikal döngüler dopamin modülasyonunun önemli hedefleridir (Şekil 1.1). Bu döngülerin genel şeması korteksten striatuma, globus pallidumun iç segmentine (GPi) veya SubN pars reticulata'ya (SNr), talamusa ve tekrar kortekse projeksiyonları içerir. Bu döngüler "limbik" döngüler olarak sınıflandırılmıştır (medial prefrontal ve orbitofrontal korteks-ventral striatum-ventral pallidum-mediodorsal talamik çekirdekler-korteks), ilişkisel döngüler (dorsolateral prefrontal korteks-kaudatın başı-GPi/SNr-ventral anterior talamik çekirdekler-korteks) ve motor döngüler (premotor ve motor alanlar-putamen ve kaudatın gövdesi-GPi/SNr-ventral

anterior talamik çekirdekler arka-korteks) (Abi-Dargham ve Grace, 2010). Amigdala ve hipokampus ventral striatuma önemli girdiler sağlayarak limbik döngüde bilgi entegrasyonuna katkıda bulunur (Grace, 2000; Kunishio ve Haber, 1994; Pennartz ve da Silva, 1994). Hayvan çalışmaları, nükleus akumbensin hem tipik hem de atipik antipsikotik ilaçların antipsikotik etkilerini gösterdiği kritik bölge olduğunu göstermektedir (Chiodo ve Bunney, 1983; Robertson ve Jian, 1995). Bu farklı kortikostriatal-talamokortikal döngülerin tamamen ayrılmış paralel döngüler olmadığına dikkat etmek önemlidir. Kortikostriatal-talamik döngüler genellikle bu döngülerde yer alan striatal alt bölgelere girdi sağlayan kortikal alana tekrar girerek kapalı devreler oluşturup ayrıştırıcı süreçlere hizmet ederken, aynı zamanda korteksin diğer alanlarına geri yansıyarak açık devreler oluşturur ve bütünleştirici süreçlere hizmet ederler (Joel ve Weiner, 2000).



Şekil 1.1. Dopamin yolları (Lindvall vd., 1983)

Her bir döngü içinde, striatum çıktısı GPi/SNR'ye doğrudan bir yolla ve globus pallidus (GPe) ve subtalamik çekirdeklerin (STN) dış segmenti boyunca ilerleyen dolaylı bir yolla ulaşır; her iki yol da GPi/SNr'ye antagonistik girdiler sağlar (Gerfen, 1992; Joel ve Weiner, 2000). Doğrudan/uyarıcı yola karşı dolaylı/inhibitör yolun antagonistik doğası görüşü aşırı

basitleştirici olarak eleştirilmiştir (Parent ve Hazrati, 1995). Bununla birlikte, kortikostriatal glutamaterjik afferentler tarafından striatumdaki orta dikenli (medium spiny) GABAerjik nöronların aktivasyonunun talamokortikal projeksiyon üzerinde hem uyarıcı hem de inhibe edici etkiler sağlayabileceğini akılda tutmak önemlidir (Carlsson vd., 2004).

DA bu döngüler içindeki bilgi akışını modüle eder. Primatlarda, VTA'daki DA hücreleri ventral striatum ve kortekse projeksiyon yapar. SubN'nin dorsal katmanı tüm striatal bölgelere ve kortekse projeksiyon yapan hücreler içerir ve SubN'nin ventral katmanı dorsal striatum boyunca geniş çapta projeksiyon yapar, ancak kortekse projeksiyon yapmaz. Striatum, VTA ve SubN'ye geri GABA projeksiyonları sağlar. Ventral striatumdan (VST) orta beyin DA nöronlarına projeksiyonlar VTA ve SubN'nin dorsal katmanı (VST'ye projeksiyon yapan DA nöronlarının bulunduğu yer) ile sınırlı olmayıp, SubN'nin ventral katmanında da (dorsal striatuma projeksiyon yapan DA nöronlarının bulunduğu yer) sonlanır. Bu bilgilere dayanarak, dopamin sisteminin ventral limbik kortikostriatal-talamokortikal döngülerde işlenen bilgiyi, nigrostriatal döngü boyunca aktararak bilişsel ve sensorimotor döngüleri beslediğini ve böylece dürtülerin eyleme dönüştürülmesinde bir köprü işlevi gördüğünü öne sürülmüştür (Fudge ve Haber, 2000).

1980'lerin sonlarında moleküler biyoloji tekniklerinin ortaya çıkması, D1R ve D2R reseptörlerinin yanı sıra, D3, D4 ve D5 reseptörleri olarak adlandırılan üç yeni DA reseptörünün klonlanmasını sağlamıştır (Sunahara vd., 1991; Tiberi ve Caron, 1994; Van Tol vd., 1991). Sekans homolojilerine dayanarak, beş DA reseptör alt tipi iki kategoride sınıflandırılmıştır, D1 benzeri bir aile (D1R ve D5R dahil) ve D2 benzeri bir aile (D2R, D3R ve D4R) (Civelli vd., 1993). Bu sınıflandırma, D1R ve D2R sinyal sistemleri, yani Gs ve Gi proteinlerine bağlanmaları ve adenilat siklaz üzerindeki zıt etkileri temelindendeki ayrımla da uyumludur (Kebabian ve Calne, 1979). D2 benzeri aile reseptörleri hem postsinaptik hem de presinaptik otoreseptörlerdir(Diaz vd., 2000; Missale vd., 1998).

DA reseptörleri insan beynindeki bölgesel lokalizasyonları bakımından farklılık (Joyce ve Meador-Woodruff, 1997; Meador-Woodruff ve Healy, 2000). D1R, PFC de dahil olmak üzere yaygın bir neokortikal dağılım gösterir ve striatumda da yüksek konsantrasyonda bulunur. D5R, hipokampus ve entorinal kortekste (EC) yoğunlaşmıştır. D2R, medial temporal yapılar (hipokampus, EC, amigdala) ve talamusta düşük konsantrasyonda olmak üzere striatumda yoğunlaşmıştır. PFC'deki D2R konsantrasyonu son derece düşüktür. D3R, özellikle ventral striatumda olmak üzere, striatumda mevcuttur. D4R, PFC ve hipokampüste mevcuttur, ancak striatumda tespit edilmemiştir (Lahti vd., 1998).

D2R, striatumda, doğrudan yollara katkıda bulunan, enkefalin bakımından zengin GABAerjik nöronlarda bulunurken, D1R en çok doğrudan yollara katkıda bulunan dynorphin / Substance P bakımından zengin GABAerjik nöronlarda bulunur (Gerfen, 1992; Hersch vd., 1995). Kemirgenlerde, D3R Calleja Adası'nda ve nükleus akumbensin rostral ve ventromedial kabuğunun orta büyüklüklü dikenli (medium spiny) nöronlarda ifade edilir (Diaz vd., 2000), insanlarda ise striatumda daha yaygındır (Gurevich vd., 1997). Striatal nöronlarda D1R ve D2R'lerin birlikte ekspresyonuna karşı ayrışmanın boyutu hala tartışma konusudur (Surmeier vd., 1996). VST'de, D3R, D1R, Substance P, dynorphin ve/veya nörotensin (Diaz vd., 2000; Ridray vd., 1998)) ve TrkB'yi ifade eden nöronlarda tercihen birlikte yer alır. Nukleus akumbens kabuğunda, D1R ve D3R'nin aktivasyonu, Substance P gen ifadesinin sinerjik bir şekilde artmasına neden olur (Ridray vd., 1998). Bu bölgedeki orta büyüklüklü dikenli (medium spiny) nöronlarda D1R ve D3R alt tiplerinin sıklıkla birlikte bulunduğu göz önüne alındığında; sinerjistik etkinin tek hücre düzeyinde gerçekleşmesi, D3R'nin cAMP yolu üzerinden D1R'iyi desteklemesi ve bu sürecin sonunda MAP kinaz yolunun etkinleşmesini sağlaması yoluyla olabilir.

D2R ve D1R'nin davranışsal düzeyde genellikle sinerjik etkileri olmasına rağmen (örneğin hem D1R hem de D2R'nin uyarılması lokomosyonu uyarır), hücre içi sinyalleme üzerindeki etkileri (adenilat siklaz aktivitesinden başlayarak) birçok açıdan zıttır. Örneğin, D1R ve D2R'nin uyarılması, sırasıyla DARP32 fosforilasyonunu artırır veya azaltır, c-fos ifadesini indükler veya bloke eder, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör fonksiyonunu teşvik eder veya inhibe eder (Dunah ve Standaert, 2001; Leveque vd., 2000). Dolayısıyla, D2R'nin DA tarafından aktivasyonu dolaylı yol üzerinde inhibitör bir etki sağlayabilir ve D1R'nin DA tarafından aktivasyonu doğrudan yol üzerinde uyarıcı bir etki sağlayabilir. Her iki etkinin de talamokortikal nöronların uyarılmasıyla sonuçlanması beklenir.

Bununla birlikte, DA'nın hedef nöronlar üzerindeki etkisi basit bir uyarma veya inhibisyon gibi görülmemelidir. Klasik "hızlı" reseptörlerin aksine DA doğrudan iyon kanallarını harekete geçirmez. DA G-proteinine bağlı reseptörün uyarılması, hücrelerin diğer reseptörlere verdiği tepkinin modülasyonuyla sonuçlanan bir dizi hücre içi sinyalizasyona neden olur. DA ne "inhibitör" ne de "eksitatör "dür, etkisi nöronların stimülasyon anındaki durumuna bağlı olacaktır (Yang vd., 1999). Kortikal glutamaterjik afferentler ve DA projeksiyonları striatumdaki GABAerjik orta dikenli (spiny) nöronlarda, genellikle dendritik şaftlarda ve dikenlerde (spine) birleşir (Kötter, 1994; Starr, 1995). Bu kesişim noktasında DA, glutamatat (Glu) iletimi üzerinde güçlü modülatör etkilere sahiptir (Cepeda ve Levine, 1998; Konradi ve Heckers, 2003; Nicola vd., 2000). Genel olarak, D2R uyarımı NMDA aracılı Glu iletimini ve

uzun vadeli güçlenmeyi (Long time potantiation- LTP) engeller; D1R uyarımı ise Glu iletimini ve LTP'yi kolaylaştırır (Centonze vd., 2001; Levine vd., 1996)). D2R uyarımının Glu iletimi üzerindeki etkisi hem sinaps öncesi hem de sinaps sonrası etkileri içerir: D2R uyarımı Glu salınımını engeller ve orta dikenli (spiny) nöronların uyarılabilirliğini azaltır (Cepeda ve Levine, 1998; Leveque vd., 2000; West ve Grace, 2002). Buna karşılık, D1R uyarımı genellikle NMDA işlevini ve medium spiny nöron uyarılabilirliğini, daha spesifik olarak da uyarıcı girdilerin birleşimi nedeniyle hücreler depolarize olduğunda, teşvik eder (Dunah ve Standaert, 2001; West ve Grace, 2002).

PFC'de, D1/5R'ler hem piramidal hücrelerde (dendritik şaft ve dikenelerde -spine) hem de nondopaminerjik nöronların aksonal terminallerinde lokalize olurken (Smiley vd., 1994), bazı veriler D4R'nin GABA internöronlarında lokalize olabileceğini göstermektedir (Mrzljak vd., 1996). DA hem doğrudan hem de GABAerjik internöronlar aracılığıyla piramidal hücre uyarılabilirliğini modüle eder (Yang vd., 1999). Son veriler, DA'nın PFC'deki GABAerjik aktiviteyi D1R- veya D2R benzeri mekanizmalar yoluyla farklı şekilde etkilediğini, D1/5R ve D2/4R stimülasyonunun ise sırasıyla GABAerjik aktiviteyi artırdığını veya inhibe ettiğini göstermektedir. Burada da DA'nın glutamaterjik afferentlerin sinyal-gürültü oranını artırdığı öne sürülmüştür (Seamans vd., 2001).

PFC bilişsel kontrolü yönlendirmek için tek başına hareket etmez, bunun yerine fronto-striato-talamo- frontal devreler olarak adlandırılan bir dizi derin beyin subkortikal yapısıyla, özellikle de bazal gangliyonlarla etkileşime girer. DA'nın salınma zamanı ve miktarı bu düzenlemede önemlidir. VTA ve SubN pars compacta'daki dopaminerjik nöronlar pekiştirmeli öğrenme, motivasyon ve motor çıktıda kilit öneme sahiptir (Cagniard vd., 2006; Graybiel vd., 1994)). Bu nöronların çoğu, düzenli ateşlemeden patlama ateşlemesine kadar değişen ateşleme modelleriyle kendiliğinden aktiftir. Buna ek olarak, ödüller ve göze çarpan olaylar kısa süreli patlamalara neden olurken, olumsuz olaylar aktiviteyi azaltma eğilimindedir (Schultz, 1998; (Redgrave ve Gurney, 2006).

D2R'ler D1R'lere göre daha erken ve daha düşük konsantrasyonlarda aktive olma eğilimindedir. Sonuç olarak, D2R'ler fazik (geçici) DA salınımına, D1R'lere göre daha duyarlıdır; tonik (arka plan) DA salınımı için ise tam tersi bir desen vardır (Grace, 1991). Ayrıca DA sinyalleri ile çalışma belleği kapasitesi arasında "ters u" şeklinde bir ilişki olduğuna dair çok sayıda kanıt bulunmaktadır (Goldman-Rakic vd., 2000). Çok fazla veya çok az DA prefrontal korteksin çalışmasını bozacaktır (Goldman-Rakic vd., 2000). Bu konsepte göre, dopamin PFC nöronlarının görevle ilgili olan ve olmayan nöral ateşleme ('ayarlama') oranını

kritik bir şekilde belirler, maksimum sinyal-gürültü oranı ve görev performansı D1R stimülasyonunun orta seviyelerinde elde edilir.

Önemli bir ağ modeli, Seamans ve Durstewitz tarafından oluşturulan prefrontal korteks DA fonksiyonunun ikili durum teorisidir (Durstewitz ve Seamans, 2008; Seamans ve Yang, 2004). Yazarlar, D1R ve D2R sınıfı reseptörlerin etkileşiminden kaynaklanan akımların nörobilişimsel simülasyonlarına dayanarak, optimum aralıklı ekstrasinaptik (yani tonik) D1R uyarımında sürekli ve gürültüye dayanıklı sinirsel durumların oluşumunu öngörmüşlerdir. Bu ağ dinamiği, çalışma belleği görevlerinin gecikme dönemlerinde bellek öğelerinin aktif olarak sürdürülmesinin nöral temeli olarak yorumlanmıştır. Çünkü bu nöral temel "çalışma belleği tamponlarını tek bir eylem moduna kilitliyor gibi görünmektedir, öyle ki bir veya birkaç temsil, yanıt esnekliği pahasına eylemi tamamen yönlendirmektedir" (Seamans ve Yang, 2004). Fizyolojik koşullar altında, bu dinamik düzenli olarak yüksek seviyelerde intrasinaptik (yani fazik) dopamin ile sıfırlanır. İkili durum modelinde, fazik dopaminerjik ateşlemenin, inhibisyonda net bir azalma ile karakterize edilen daha geçici, D2R baskın bir ağ durumunun kurulmasını teşvik ettiği düşünülmektedir. Bu dinamik, düşük kazançlı ağ temsillerinin sayısında bir artışa yol açar ve prefrontal ağlara yeni bilgilerin erişimini teşvik eder. Davranışsal düzeyde, D2R'nin baskın olduğu durum çoklu davranışsal seçeneklerin entegrasyonunu destekler, set kaydırma ve esnek problem çözme gibi bilişsel işlevleri kolaylaştırır. Ancak bu faydaların bir bedeli vardır, çünkü ortaya çıkan ağ dinamiği daha az kararlı ve sinirsel gürültüye karşı daha hassastır. Sağlıklı beyinde, genel ağ dinamiği dengelidir, yani saf D1R ve D2R baskın ağ durumları bir sürekliliğin iki uç noktasını temsil eder. Bununla birlikte, dopaminerjik sistemde bozukluk durumunda, prefrontal ağların dinamiğinin, psikotik belirtilerin gelişimini destekleyen aşırı uçlardan birine doğru çarpık olduğu düşünülmektedir. Psikozun bazı temel fenomenleri bu modelle uyumludur. Çalışma belleği ve seçici dikkatteki eksiklikler, tutarlı düşünce dizilerinin oluşumunu bozan, dikkat dağınıklığını destekleyen, varsanılar ve sanrılar gibi yetersiz nöral temsillerin ortaya çıkmasını teşvik eden ağırlıklı olarak D2R kontrollü bir ağ durumundan kaynaklanabilir. Diğer uçta, aşırı yüksek enerji bariyerine sahip çok güçlü bir D1R durumu, özellikle perseveratif düşünme, avolisyon ve bilişsel esneklikteki eksiklikler gibi negatif belirtilerin gelişiminin kökeninde olabilir(Tost vd., 2010). Pozitif ve negatif belirtiler genellikle bir arada görüldüğünden, kortikal ağ durumlarının uç noktalarına dayanan bu yorum, bu tür durumların zamansal gelişimini ve potansiyel üst konumunu dikkate alan bir modelle tamamlanmalıdır.

1.3. PET/MR

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), pozitron yayan radyotracerlerden yayılan gama ışınlarını tespit ederek vücuttaki biyolojik süreçlerin ayrıntılı görüntülerini oluşturan bir görüntüleme yöntemidir. Bu süreç, öncelikle biyolojik olarak aktif bir moleküle (örneğin, glikoz, flor vb.) bağlı az miktarda radyoaktif madde olan radiotracer'in hastaya enjekte edilmesiyle başlar. En yaygın kullanılan tracer, glikozu taklit eden ve yüksek metabolik aktivite gösteren bölgeleri vurgulayan florodeoksiglikoz (FDG)'dir. Radyotracer bozunurken pozitronlar (pozitif yüklü parçacıklar) yayar; bu pozitronlar vücutta bir elektronla karşılaştığında birbirlerini yok eder (annihilasyon). Bu sırada zıt yönlerde hareket eden iki gama fotonu ortaya çıkar. Hastayı çevreleyen dedektör halkası, bu gama foton çiftlerini eşzamanlı olarak algılar ve yok olma olayının gerçekleştiği hattı belirler. Ardından, gelişmiş bilgisayar algoritmaları gama ışınlarının kaynağını yeniden yapılandırarak, radiotracerin vücut içindeki dağılımını gösteren ayrıntılı üç boyutlu görüntüler oluşturur. Bu sayede kullanılan tracere bağlı olarak doku metabolizması, kan akışı veya reseptör aktivitesi hakkında değerli bilgiler elde edilir (Herscovitch ve Ernst, 2000; Rong vd., 2025; Vaquero ve Kinahan, 2015). PET görüntüleme sürecinde uygulama protokolleri dinamik veya statik olabilir. Klinik ve teknik açıdan değerlendirildiğinde, statik PET taramaları hızlı, güvenilir ve rutin tanı ve evrelemede yaygın olarak kullanılmakta olup, yorumlanması kolay standart uptake value (SUV) değerleri sağlar; ancak bu değerler zamanlama ve hasta faktörlerinden etkilenebilir. Dinamik PET taramaları ise kinetik modelleme (örneğin Patlak veya kompartman modelleri) yapılmasına olanak tanır ve glikoz metabolizması veya reseptör bağlanması gibi daha ayrıntılı fizyolojik bilgiler sunarak özellikle yüksek arka plan aktivitesine sahip dokularda daha yüksek özgüllük sağlayabilir. Son dönemde geliştirilen yöntemler (örneğin çift zaman aralıklı taramalar, kısaltılmış protokoller, tüm vücut PET) dinamik taramaların süresini kısaltmak veya hibrit yaklaşımlar uygulamak suretiyle hasta konforunu ve iş akışını iyileştirirken nicel doğruluğu korumaktadır. Dinamik protokoller rutin klinik uygulamada daha zahmetli ve az kullanılan yöntemler olmakla birlikte, yeni tarayıcı teknolojileri ve hesaplama yöntemleri ile giderek daha uygulanabilir hale gelmektedir. Sonuç olarak, statik PET taramaları basitliği ve hızı nedeniyle çoğu klinik uygulamada standart iken, dinamik taramalar araştırma ve belirli klinik senaryolarda daha zengin nicel veriler sunar; tercih, klinik hedefler, mevcut teknoloji ve ileri düzey nicelleştirme gereksinimi ile iş akışı verimliliği arasında dengelenir (Samimi vd., 2020; Wu vd., 2024).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), güçlü manyetik alanlar ve radyo dalgaları kullanarak beynin ve vücudun iç yapılarının ayrıntılı görüntülerini oluşturan bir tekniktir. MRI'ın temel

çalışma prensibi, vücutta su ve yağ içinde bolca bulunan hidrojen protonlarının doğal manyetik özelliklerine dayanır. Kişi MRI tarayıcısının içine yerleştirildiğinde, güçlü manyetik alan bu protonların manyetik alana paralel olarak hizalanmasını sağlar. Ardından uygulanan radyo frekans (RF) darbesi, protonları geçici olarak bu hizadan çıkarır. RF darbesi kapatıldığında protonlar yeniden eski hizalarına dönerken enerji açığa çıkarır; bu enerji alıcı bobinler tarafından algılanır ve vücut dokularının ayrıntılı görüntülerini oluşturmak için kullanılır. MRI tarayıcısı, gradyan bobinleri aracılığıyla manyetik alanı yerel olarak ayarlayabilir ve böylece vücudun belirli kesitlerine odaklanabilir. Farklı dokular (örneğin, yağ ve su), RF darbesi sonrasında farklı hızlarda gevşer; bu gevşeme süreleri T1 ve T2 relaksasyon zamanları olarak adlandırılır. Bu farklılıklar, görüntülerde kontrast oluşturarak çeşitli dokuların ve anormalliklerin ayırt edilmesini sağlar. Ayrıca, farklı darbe dizileri (pulse sequence) kullanılarak belirli dokuların vurgulanması veya bazı sinyallerin bastırılması mümkün olur; bu da hastalıkların tespitini kolaylaştırır (Berger, 2002)

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI), nöral aktiviteye bağlı kan oksijenlenmesindeki değişiklikleri tespit ederek, deoksihemoglobinin manyetik özelliklerinden yararlanmak suretiyle beyin fonksiyonlarının ayrıntılı ve noninvaziv haritalarını oluşturan bir tekniktir. fMRI'nin temel mekanizması, kan oksijenlenme düzeyine bağlı (BOLD) etkiye dayanır. Beynin belirli bir bölgesi aktif hale geldiğinde, o bölgedeki nöronlar daha fazla oksijen tüketir; buna yanıt olarak kan akışı artar ve bu artış, oksihemoglobinin miktarını deoksihemoglobine göre yükselterek aşırı bir telafi oluşturur. Deoksihemoglobin paramanyetik özellik gösterdiğinden, yerel manyetik alanı değiştirir ve MRI sinyalini etkiler; fMRI bu sinyal değişimini nöral aktivitenin dolaylı bir göstergesi olarak algılar. Görüntüleme süreci, nükleer manyetik rezonans (NMR) prensiplerine dayanır ve beynin su molekülleri içindeki hidrojen çekirdeklerinin davranışını ölçer. Manyetik alan gradyanları ve radyo frekans darbeleri uygulanarak, bu çekirdeklerin uzamsal dağılımını yansıtan görüntüler oluşturulur. Modern fMRI, yaklaşık 1 mm^3 düzeyinde uzamsal ve 1 saniye civarında zamansal çözünürlük sağlayarak beyin aktivitesinin zaman içindeki ayrıntılı haritalanmasına olanak tanır. Ayrıca, enjeksiyon ya da radyasyon gerektirmemesi nedeniyle tekrarlanan ölçümler ve uzunlamasına araştırmalar için güvenli bir yöntemdir. fMRI, bilişsel süreçlerin, beyin bağlantısallığının ve klinik durumların incelenmesinde, belirli görevler sırasında veya dinlenme halinde aktif olan beyin bölgelerini haritalamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak BOLD sinyali, nöral aktivitenin dolaylı bir ölçümüdür ve kan akışı ya da damar yapısındaki değişiklikler gibi nöral olmayan etmenlerden etkilenebilir; ayrıca, hemodinamik yanıtın yavaşlığı nedeniyle zamansal çözünürlüğü sınırlıdır (Buxton vd., 2013; Howseman vd., 1999; Glower vd., 2011).

PET ve MRI, klinik ve araştırma alanlarında kullanılan, birbirini tamamlayıcı bilgiler sağlayan yerleşik görüntüleme yöntemleridir. MRI'ın mükemmel yumuşak doku kontrastı ve zamansal çözünürlüğü ile PET'in yüksek duyarlılığı ve moleküler özgüllüğü bir araya getirildiğinde güçlü bir kombinasyon elde edilmektedir. Küçük hayvanlarda eşzamanlı PET/MR görüntüleme ilk olarak yaklaşık 20 yıl önce önerilmiş ve uygulanmıştır (Shao vd., 1997; Woods vd., 1993). Ancak, beynin ilk **e**şzamanlı PET/MR görüntülemesinin geliştirilmesi için yaklaşık on yıllık bir çalışma sürecini gerektirmiştir (Schlemmer vd., 2008). Eş zamanlı PET/MR, her iki modalitenin güçlü yönlerini bir araya getirir: PET, hassas moleküler ve metabolik bilgiler sağlarken, MRI yüksek çözünürlüklü yapısal, fonksiyonel ve fizyolojik veriler sunar. Bu entegrasyon; beyin aktivitesi, metabolizma ve yapının uzamsal ve zamansal olarak hassas bir şekilde ilişkilendirilmesini mümkün kılar (Catana vd., 2012; Chen vd., 2019; Hess vd., 1987; Miller-Thomas ve Benzinger, 2017); bu da dinamik süreçlerin ve hastalık mekanizmalarının incelenmesinde kritik öneme sahiptir. PET/MR kombinasyonu, moleküler biyobelirteçlerin (PET) ileri MRI teknikleriyle (örneğin fMRI, DTI, MRS) birlikte kullanılması sayesinde Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar, epilepsi, beyin tümörleri ve psikiyatrik bozuklukların tanı ve araştırmalarında önemli gelişmeler sağlar (Barthel vd., 2015; Drzezga vd., 2014; Miller-Thomas ve Benzinger, 2017; Overcast vd., 2021). Ayrıca, nörotransmitter sistemleri ve nöroreseptör işlevlerinin daha iyi anlaşılmasına olanak tanır; çünkü farmakolojik veya davranışsal müdahaleler sırasında nörokimyasal değişikliklerin (PET) ve hemodinamik yanıtların (fMRI) eşzamanlı ölçülmesini mümkün kılar (Catana vd., 2012; Sander vd., 2020; Zürcher vd., 2025). Bununla birlikte, hastalıkların erken tanısı, ilerleyişinin izlenmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için yeni görüntüleme biyobelirteçlerinin geliştirilmesi ve doğrulanmasına da katkıda (Drzezga vd., 2014; Overcast vd., 2021; Zürcher vd., 2025).

1.3.1. Dopaminin PET aracılığı ile görüntülenmesi

PET ile DA görüntülemek için reseptörlere, taşıyıcılara veya diğer hedef moleküllere bağlanan veya alternatif olarak bir metabolik yolu izleyen radyoligandlar uygulanır.

Reseptörlere geri dönüşümlü olarak bağlanan radyoligandlar için en yaygın ölçülen parametre bağlanma potansiyeli (BP)'dir:

$$BP \propto \frac{B_{\text{avail}}}{K_D}$$

Burada:

- **B_{AVAIL}** =radyoaktifizleyiciye (Radiotracer) bağlanmaya hazır hedef molekül konsantrasyonu

- **K_D** = Ligandın hedefe bağlanma/ayrılma denge sabiti

BP'nin farklı versiyonları vardır; bunlar, referans olarak hangi radiotracer konsantrasyonunun alındığına göre değişir. Sıklıkla kullanılan değiştirilemeyen kompartmana göre bağlanma potansiyeli (BP_{ND}) için referans, beyindeki serbest ve spesifik olmayan şekilde bağlı radiotracerın toplamını içeren değiştirilemeyen kompartmandır:

$$BPND = f_{ND} \times \frac{B_{\text{avail}}}{K_D}$$

- fND = değiştirilemeyen kompartmandaki serbest radiotracer fraksiyonu

BP_{ND}, K_D ve f_{ND}'nin gruplar arasında farklı olmadığı varsayımıyla hedef molekül kullanılabilirliğinin göstergesidir. B_{AVAIL}, toplam hedef konsantrasyonu olan B_{MAX}'in aksine, endojen ligandların bağlanmasıyla maskelenen hedefleri dikkate alır. BP_{ND} ayrıca denge durumunda spesifik olarak bağlı / değiştirilemeyen radiotracer oranını temsil eder ve sinyal-gürültü oranını gösterir. BP_{nd} < 0,5 ise (yani sinyal arka planın yarısından düşükse) anlamlı bilgi sağlamaz (Innis vd., 2007)

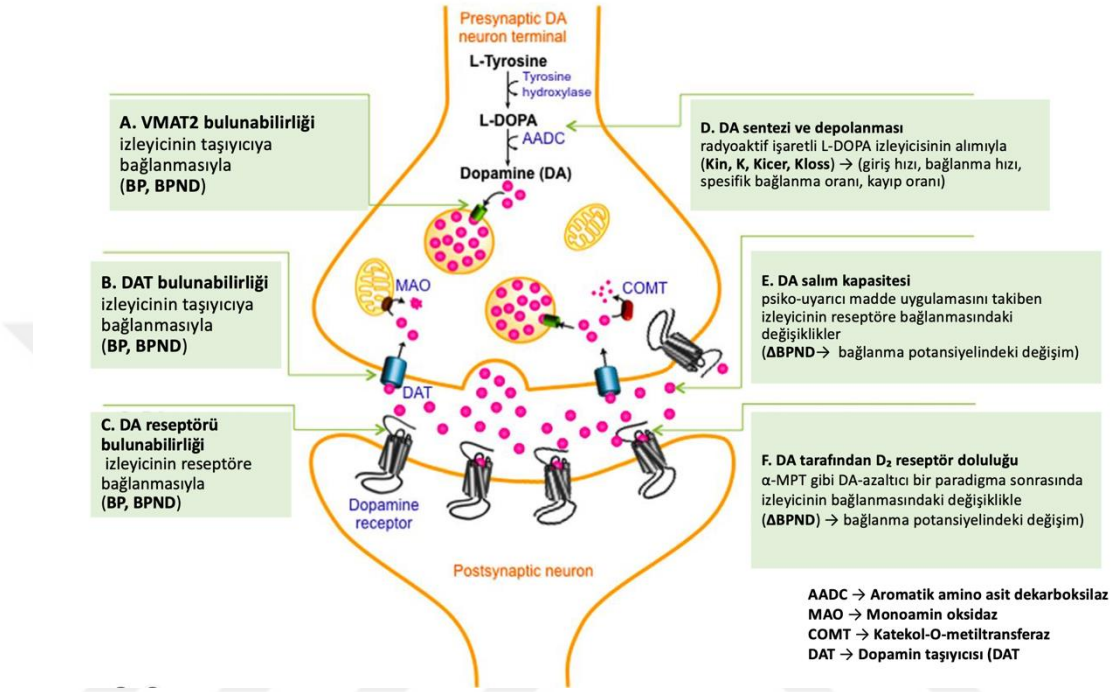
Orta afiniteli D2-benzeri reseptörler (D2R ve D3R, bundan sonra D2R olarak anılacaktır) için kullanılan [11C]raclopride ve [123I]iodobenzamide gibi radiotracerlar striatumda güvenilir BP_{ND} değeri sağlar. [18F]18 F-fallypride ise bir mertebe daha yüksek afiniteye sahiptir ve striatum, talamus, orta beyin, hipokampüs, amigdala ve temporal kortekste güvenilir ölçüm sağlar. Daha yüksek afiniteli radiotracerlar ([11C]FLB457 veya [123I]epidepride) kortekste D2R yoğunluğunu ölçmek için kullanılabilir; ancak striatumda dengeye ulaşmaları çok yavaş olduğundan uygun değildir. Farmakolojik olarak bu radiotracerların hepsi antagonisttir [11C]-(1)-PHNO ise D3R'ye tercihli bir agonisttir (Weinstein vd., 2016).

D1-benzeri reseptörler (D1R ve D5R, bundan sonra D1R olarak anılacaktır) için radiotracerlar [11C][C11]NNC112 ve [11C]SCH23390'dır. Her iki radiotracer de korteks ve striatumda D1R ölçümü için kullanılmıştır; ancak [11C]SCH23390'nin BP_{ND} değeri kortekste <0,5'tir (Weinstein vd., 2016).

D2R radiotracerleri, dopamin konsantrasyonundaki değişikliklere rekabetçi etkileşim yoluyla duyarlıdır. Sinaptik DA'yı artıran farmakolojik uyarılar (örneğin amfetamin ile eşzamanlı salım ve geri alım blokajı veya metilfenidat ile geri alım blokajı) BP_{ND} değerini düşürür; bunun aksine bazal sinaptik DA'yı azaltan deplesyon paradigmaları (örneğin, tirozin hidroksilaz aktivitesinin alfa-metil-para-tirozin ile blokajı) BP_{ND} değerini artırır. Bu değişiklikler, koşullar arasındaki BP_{ND} değerinin yüzdesel değişimi olan ΔBPND ile ölçülebilir. Dopamin salınımı arttığında dopamin salınım noktalarına yakın bölgelerde D2R'yi görüntülemek için kullanılan radyotraceri yerinden itebilir. Bu nedenle, perisinaptik reseptörlerdeki radiotracer bağlanmasındaki net değişikliğin PET ile ölçülen DA salımı sinyalini oluşturabileceği öne sürülmüştür. Bu, PET ile ölçtüğümüz intrasinaptik DA seviyesini ifade eder; bu ölçüm ya amfetamin uygulaması sonucu uyarılmış DA'yı ya da deplesyon paradigması ile ölçülen bazal DA seviyesini gösterir (Weinstein vd., 2017)

[18F]DOPA, L-dihidroksifenilalanin'i (DOPA) dopamine dönüştüren amino asit dekarboksilaz enziminin bir substratıdır. Bu enzimi içeren nöronal uçlarda [18F]DOPA, [18F]6-florodopamin'e ([18F]6-FDA) dönüştürülür; [18F]6-FDA ise veziküler monoamin taşıyıcısı 2 (VMAT2) aracılığıyla presinaptik dopamin veziküllerine alınır. [18F]6-FDA, ekzositoz, dopamin taşıyıcısı (DAT) yoluyla sinaptik aralıktan geri alım ve veziküllere yeniden yükleme döngüsünden geçer ve bu süreç genellikle geri dönüşsüz olarak kabul edilir. Bu yöntemle elde edilen başlıca ölçüt, plazma ve beyin [18F]DOPA konsantrasyonlarının bir denge durumunda olduğu varsayımıyla hesaplanan sabit durum alım hızı sabitidir (Kin) ve DA sentez kapasitesini yansıtır. Buna yakın bir diğer ölçüt ise Ki_{cer}, yani Kin'in, arteriyel plazma yerine serebellumdaki [18F]DOPA konsantrasyonuna oranıdır. Ancak Ki_{cer} kullanımı, gruplar arasında serebellar [18F]DOPA konsantrasyonunun farklı olmadığı varsayımına dayanır. 18F]DOPA kuantifikasyonu, periferde katekol-O-metiltransferaz (COMPT) aktivitesi sonucu oluşan radyoaktif metabolit 3-O-metil-FDOPA nedeniyle karmaşık bir süreçtir; bu etki entakapon ile ön tedavi uygulanarak azaltılabilir. Ayrıca, [18F]DOPA alımının geri dönüşsüz olduğu varsayımı tam olarak doğru değildir; çünkü [18F]6-FDA, hem monoamin oksidaz hem de COMPT için bir substrattır ve oluşan metabolitler beyinden difüze olarak dışarı çıkar. Bu durum, Kin ölçümünü etkileyebilir. Bazı modeller, bu yıkım ve dışa difüzyon etkisini k_{loss} adı verilen bir parametreyle dengelemektedir. [18F]DOPA'nın Kin değeri striatumda ölçülebilirken, ekstrastriatal bölgelerde bu değer daha düşüktür ve ölçülmesi daha zordur. SubN'de Kin, striatumdakinin yaklaşık yarısı kadardır; kortekste ise o kadar düşüktür ki anlamlı ölçüm yapmak genellikle mümkün değildir. Ayrıca dopaminerjik taşıyıcılar da farklı radyoligandlarla görüntülenebilmektedir: (±)-α-[11C]dihidrotetrabenazin ([11C]DTBZ), VMAT2 için;

[11C]PE2I**,** DAT için (striatal ve ekstrastriatal bölgelerde PET ile); ve [123I]βCIT, SPECT ile striatal DAT görüntülemesi için kullanılmaktadır (Cropley vd., 2008; Kumakura vd., 2005; Sossi vd., 2001). Dopamin reseptörlerinin görüntülenmesi ile ilgili bilgi Şekil 1.2.'de özetlenmiştir (Weinstein vd., 2017)



Şekil 1.2. Dopamin ile yapılan PET çalışmalarında görüntüleme hedefleri- Weinstein ve arkadaşlarının (2017) "Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia" isimli makalesinden alınmış ve düzenlenmiştir.

Bu projede şizofrenide SN'nin -hem ağ içi hem de ağlar arası- işlevsel bağlantısallığının değişmesinin, D1R/D2R dengesinde bozulma ile ilişkili olduğunun ortaya konması amaçlanmıştır. SN'nin bir parçası olan sağ anterior insulanın, birbiri ile rekabet halinde olan ağlar arası aktiviteyi düzenlemesine dair bulgular ile şizofreni patofizyolojisinde önemi ortaya konmuş üç network içinde SN'nin düzenleyici rolüne dair bulgular bir arada düşünülerek, araştırmada SN'nin bağlantısallığı merkeze alınmıştır. Literatürde, şizofreni hastalarında SN ve dopamin ilişkisini araştıran sadece bir PET çalışması bulunmaktadır ve o çalışmada striatumdaki dopamin sentez kapasitesi SN ile ilişkili bulunmuştur; dopamin sentez kapasitesi azaldıkça kortikotalamik diskonnektivite artmaktadır(Avram vd., 2020). Bu çalışmada striatumdaki dopamin düzeyine bakılmış ancak reseptörlerle ilgili bir değerlendirme yapılmamıştır. Genel beyin işleyişi ile ilgili olarak nörotransmitter düzeylerinden çok reseptör dinamikleri önemlidir. Çünkü aynı nörotransmitter farklı işlev gören birden fazla reseptör

üzerinden etki gösteriyor olabilir. Dolayısı ile etkisi maddenin miktarından çok, bağlandığı reseptörün işlevi ve miktarı üzerindendir. Bizim çalışmamız, bağlantısallıkta dopamin etkisini incelerken reseptörlerin ele alındığı ilk çalışma olması sebebiyle önemlidir.

Şizofreni hastalarında bağlantısallığın bozulduğu ve tedavi ile bağlantısallıkta değişiklikler olduğu bildirilmiştir (Dong vd., 2018; Han vd., 2020; Mehta vd., 2021). Elli iki çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, şizofrenide bağlantısallıkta bozulmanın (diskonnektivitenin) oluşumunda, SN'deki bozulmanın temel bir rol oynadığı bildirilmiştir (Dong vd., 2018). Şizofrenide dopamin rezervi ve salınımı da değişmektedir. Şizofreni tedavisinde etki mekanizması D2R'yi bloke etmek olan antipsikotik ilaçların kullanılması, bu rezervi değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Şizofreni tedavisinde klasik olan D2R blokajı pozitif psikotik belirtileri hedeflemektedir. Şizofrenide çok önemli bir belirti kümesi olan bilişsel bozuklukların altında ise D1R'nin rolü olduğu tahmin edilmektedir. Psikotik belirtilerin devam etmesinde bilişsel bozuklukların da büyük önemi olduğu düşünülürse, D2R ile birlikte D1R'yi de ele almak tedaviye yanıtsızlığın altında neyin yattığını anlamamızı kolaylaştıracaktır. Bunu anlamanın, antipsikotik tedavinin düzenlenmesinde ve yeni ilaçların geliştirilmesinde yol gösterici olması beklenmektedir.
Çalışmamızda şizofreni hastalarında nöral ağlardaki bağlantısallığın dopamin reseptörleri ile ilişkisinin sağlıklı kontrollerdeki bağlantısallıktan farklı olup olmadığının aydınlatılması; ayrıca tedaviye yanıtı iyi ve kötü olan şizofreni hastalarının nöral ağlarındaki bağlantısallığın birbirinden farklı olup olmadığının incelenmesi amaçlanmaktadır; böylece tedaviye dirençle dopamin reseptörlerinin dağılımı arasındaki ilişki incelenmiş olacaktır.

Hipotezler, aşağıda detaylandırılmış olan yöntem ile elde edilen bağlantısallık verilerinin üç grupta (tedavi yanıtı iyi olan şizofreni hastaları, tedaviye yanıt vermeyen şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller) karşılaştırılması yoluyla sınanacaktır:

1. Tek yönlü ANOVA'da anterior singulat korteks ile anterior insula bağlantısallığında (SN ağ bağlantısallığı) anlamlı grup etkisi gözlenecektir. Burada farkın tedaviye yanıt vermeyen şizofreni grubunun bağlantısallığının diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşük olmasından kaynaklanacağı düşünülmektedir.
2. PET verisinin tüm beyin analizinde, tekrarlayan ölçümlü ANOVA'ya göre, BPnd değerleri için anlamlı grup X bölge X reseptör etkileşimi saptanacaktır. Buna göre SN bölgelerinin ortalama D2R BPnd değerleri tedaviye dirençli şizofreni grubunda düşük çıkacaktır.

3. ANOVA'da grup X ağ X reseptör etkileşimi anlamlı bulunmaktadır. Tedaviye yanıt vermeyen grupta SN bağlantısallığında anlamlı yüksek D1R etkisi gözlenecektir. Tedaviye yanıtı iyi olan grupta SN bağlantısallığında anlamlı yüksek D2R etkisi gözlenecektir.
4. Pozitif PANSS puanlarının bağımlı değişken, posterior singulat korteks ile anterior insula bağlantısallığı ve anterior insula D2R düzeylerinin bağımsız değişken olduğu lineer regresyon modeline göre her iki bağımsız değişkenin, her iki şizofreni grubunda da negatif anlamlı etki gösterdiği saptanacaktır.
5. Belirginliğe atıf testi (BAT) ile SN bağlantısallığı arasında anlamlı ilişki saptanacaktır. Aberrant belirginliğe atıf ile SN negatif koreledir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Katılımcılar

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, DSM-5'e göre şizofreni tanısı alan ve tedavi yanıtı iyi olan 12 ve tedavi yanıtı kötü olan 7 hasta, herhangi bir nöropsikiyatrik bozukluğu bulunmayan ve yaş, 16 birey çalışmaya alınmıştır. Tedaviye yanıt, Psikozda Tedavi Yanıtı ve Direnç (Treatment response and resistance in psychosis-TRRIP) çalışma grubunun belirlediği fikir birliği kriterlerinin gruplar arası farkı belirginleştirmek amacıyla mümkün olduğunca konservatif olarak uygulanması ile yapılmıştır ((Howes vd., 2017). Tedaviye yanıtı iyi olan grup, hastalık başlangıcından beri maksimum iki antipsikotik ile tedavi görmüş veya ikiden fazla ilaç değişimi olduysa bu durum hasta tercihinden ya da yan etkilerden kaynaklanmış, Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI) puanı 4'ün altında, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği **(**PANSS) toplam puanı 60'in altında, Sosyal ve Mesleki İşlevselliğin Değerlendirilmesi Ölçeği **(**SOFAS) puanı 50'nin üzerinde olan hastalardan; tedavi yanıtı kötü olan grup, minimum terapötik dozların üzerindeki dozlarda olmak üzere, her biri en az 4- 6 hafta süreyle en az 2 farklı antipsikotik kullanılmasına rağmen CGI puanı 4'ün üzerinde, PANSS toplam puanı en az 70 ve SOFAS puanı 50'nin altında olan hastalardan oluşmaktadır. Sağlıklı gönüllüler sosyal medya üzerinden ilan verilerek toplanacaktır. İlana binaen başvuran gönüllüler herhangi bir nöropsikiyatrik hastalığı olmadığı psikiyatri uzmanı tarafından teyit edilerek çalışmaya dahil edilmiştir.

Şizofreni hastaları için çalışmaya dahil olma ölçütleri:

- 18-65 yaş arasında olmak
- En az 1 yıl önce DSM-5 ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış olmak
- En az 8 yıllık ilköğretim mezunu olmak
- Sağ elli olmak
- En az 6 haftadır aynı ilacı kullanıyor olmak

Şizofreni grubu iki ana alt kümeye ayırılmıştır.

Şizofreni hastalarında tedaviye yanıtı iyi olan gruba dahil olma ölçütleri

- Hastalık başlangıcından beri maksimum iki farklı antipsikotikle tedavi görmüş olmak; eğer ikiden fazla ilaç değişimi oldu ise bu durumun hasta tercihinden veya yan etkilerden kaynaklanmış olması
- CGI puanının 4'ün altında olması
- PANSS toplam puanının 60'ın altında olması ve hiçbir alt maddenin 4'ün üzerinde olmaması
- SOFAS puanının 50'nin üzerinde olması

Şizofreni hastalarında tedaviye dirençli gruba dahil olma ölçütleri:

- Günlük en az 600 mg klomipramine eş değer olacak şekilde terapötik dozlarda, her biri en az 6 hafta olacak şekilde, en az biri ikinci kuşak antipsikotik olan en az iki farklı antipsikotik kullanılmasına rağmen CGI puanının 4'ün üzerinde, PANSS toplam puanının 70'in üzerinde ve SOFAS puanının 50'nin altında olması
- Hastanın tedaviye direnç olarak ele alınıp klozapin kullanımı için planlama yapılmış olması

Sağlıklı kontrolleri için çalışmaya dahil olma ölçütleri:

- En az 8 yıllık ilköğretim mezunu olmak
- SCID-5'e göre herhangi bir psikiyatrik bozukluğa sahip olmamak
- Yaş, cinsiyet ve eğitim açısından hasta grubuyla benzer özelliklere sahip olmak
- Sağ elli olmak

Şizofreni hastaları için çalışmadan dışlanma ölçütleri:

- Araştırmaya katılmayı kabul etmemesi
- Psikiyatrik ölçekler ve bilişsel testlerin uygulanmasına engel olacak herhangi bir fiziksel özür varlığı (görme, işitme kaybı, motor kayıp vb.)
- Halihazırda veya öyküsünde klozapin kullanımının olması

- Alkol-madde kullanım bozukluğunun olması
- İntrakranial tümör, kanama, hipoksi gibi bilişsel işlevlere etki edebilecek hastalık öyküsünün bulunması
- Kanser, böbrek yetmezliği, transplantasyon, koroner by-pass gibi ağır tıbbi hastalık öyküsünün olması
- Gebe veya emziriyor olması
- Şizofreni hastaları için ilaç uyumunun bozuk olduğu şüphesi
- MRG'ye girmesine engel olacak kontrendikasyona sahip olması
- Son 6 ayda EKT tedavisi almış olması
- En az 30 dk bilinç kaybına sebep olan kafa travması geçirme öyküsünün olması

Sağlıklı kontroller için çalışmadan dışlanma ölçütleri:

- Araştırmaya katılmayı kabul etmemesi
- Psikiyatrik ölçekler ve bilişsel testlerin uygulanmasına engel olacak herhangi bir fiziksel özür varlığı (görme, işitme kaybı, motor kayıp vb.)
- Alkol-madde kullanım bozukluğunun olması
- Birinci derece yakınlarında şizofreni spektrum bozukluğu veya bipolar bozukluk tanısının olması
- İntrakranial tümör, kanama, hipoksi gibi bilişsel işlevlere etki edebilecek hastalık öyküsünün bulunması
- Kanser, böbrek yetmezliği, transplantasyon, koroner by-pass gibi ağır tıbbi hastalık öyküsünün olması
- Gebe veya emziriyor olması
- MRG'ye girmesine engel olacak kontrendikasyona sahip olması
- Psikiyatri dışı bir tanı sebebiyle de olsa psikotrop ilaç kullanıyor olması

- En az 30 dk bilinç kaybına sebep olan kafa travması geçirme öyküsünün olması

2.2. Veri Toplama Prosedürü ve Araçlar

2.2.1. Sosyodemografik Bilgi Formu

Bu forma katılımcılara ait yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim durumu gibi sosyodemografik özellikler ve geçmiş tedavi öyküsü, tıbbi hastalık öyküsü ve tıbbi soy geçmiş bilgileri gibi klinik bilgiler kaydedilmiştir.

2.2.2. İlaç Listesi Formu

Hastanın şimdi ve geçmişte kullandığı psikiyatrik ilaçların kullanım süreleri, dozları, uygulama yolları kaydedilmiştir

2.2.3. DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5)

Başlıca Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM-5) tanılarını koymak için yarı yapılandırılmış bir görüşme kılavuzudur. DSM-5 sınıflandırmasına ve tanı ölçütlerine aşina olan bir klinisyen veya eğitimli ruh sağlığı uzmanı tarafından uygulanır. 10 modülden oluşmaktadır. 32 tanısal kategoride ayrıntılı tanı ölçütleri, 17 tanısal kategoride ise yalnızca araştırıcı sorular yer almaktadır. Modüller psikotik belirtiler, psikotik bozukluklar, duygudurum bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklar ile travma sonrası stres bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, diğer bozukluklar için araştırıcı sorular ve uyum bozukluğunu içermektedir (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013). Türkçe geçerlik güvenililirlik çalışması Elbir ve arkadaşları tarafından (2019) yapılmıştır. Bilgi kaynakları hastanın kendisi, hastanın ailesi ve yakınları, sağlık ekibi, tıbbi kaynaklar ve gözlemlerdir. Gerekli görülürse ek bilgiler ışığında düzeltme yapılabilir ve birden fazla oturumda tamamlanabilir. Ortalama uygulama süresi 40-60 dakikadır.

2.2.4. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Kay ve arkadaşları tarafından (1987) geliştirilen ölçek, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda pozitif ve negatif psikotik belirtilerin şiddetini değerlendirmektedir (Kay vd., 1989). Görüşmeci tarafından doldurulan ölçek 7 pozitif, 7 negatif belirti maddesi ve 16 genel psikopatoloji maddesini içeren toplam 30 maddeden oluşmuştur. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve

güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Kostakoğlu vd., 1999). Her madde yedi puanlı şiddet değerlendirmesini içermektedir (1: Yok, 2: Çok hafif, 3: Hafif, 4: Orta, 5: Orta/Ağır, 6: Ağır, 7: Çok ağır). Puanlama her maddenin puanlarının toplanmasıyla yapılmaktadır. Ölçeğin puan aralığı 7-49, genel psikopatoloji alt ölçeğinin puan aralığı ise 16-112'dir. Toplam puan 30-210 arasında değişmektedir. Leucht ve arkadaşlarının (2005) PANSS puanlarını Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) puanları ile ilişkilendirdikleri çalışmada, 58-74 puanın hafif, 75-94 puanın orta, 95-115 puanın belirgin, 116 ve üzeri puanın ağır hastalık şiddetini gösterdiği saptanmıştır (Leucht vd., 2005). Bu ölçek tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Aynı zamanda PANSS puanları ile ağ bağlantısına spesifik radyoligandların BPnd değerleri arasındaki ilişki incelenecektir

2.2.5. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)

Guy (1976) tarafından geliştirilen bu ölçek herhangi bir tıbbi rahatsızlığın ciddiyet derecesini, muayene eden hekimin izlenimine göre derecelendirmesi esasına dayanır. Buna göre klinisyen, daha önceki tecrübesi ışığında rahatsızlığın derecesini 1-7 arasında derecelendirir(Guy, 1976). Bu ölçek tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmıştır.

2.2.6. Sosyal ve Mesleki İşlevselliğin Değerlendirilmesi Ölçeği (SOFAS)

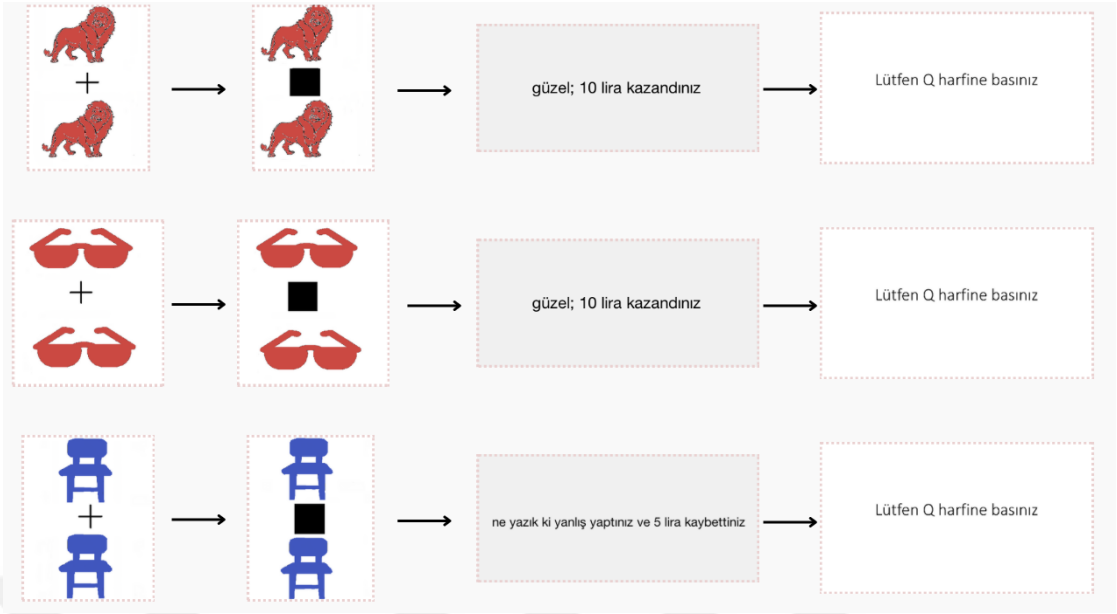
Sosyal ve mesleki işlevselliği "mükemmel" ile "belirgin bozukluk" arasında değişen bir çizgi üzerinde değerlendirir. İşlevsellikte hem fiziksel kısıtlılıklar hem de ruhsal hastalıklar sonucu olan bozukluklar değerlendirmeye katılmalıdır. Bozukluk sayılabilecek durumun fiziksel veya ruhsal hastalığın doğrudan sonucu olması gerekir; imkân yokluğu veya diğer çevresel sınırlılıklar değerlendirmeye katılmaz. 1– 100 puan arasında puanlanır (Goldman vd., 1992)). Bu ölçek tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmıştır.

2.2.7. Belirginliğe Atıf Testi (BAT):

Bu test Rosier ve arkadaşları tarafından şizofreni hastalarında görülen uygunsuz belirginliğe atıf davranışını ölçmek amacıyla geliştirilmiştir (Rosier vd.,2009). Görevle ilgili ve ilgisiz boyutlar arasında değişen ipuçlarını kullanan, olasılıksal bir ödül öğrenme oyunudur; adaptif (uyarlanabilir) ve aberrant (anormal) ödül öğrenmenin davranışsal çıktılarını sağlar. Testte katılımcıdan iki boyutta [renk (kırmızı ve mavi) ve şekil (eşya ve hayvan)] değişen uyaranlarla eşleştirilmiş bir sonuca ulaşması istenir. Bu boyutlardan biri yüksek bir ödül olasılığı içermektedir. Örneğin renk boyutunda ödül varsa bu kırmızı ya da maviden birisi için hızlı yanıtla cevap verilmesi durumunda daha yüksek para ödülü verileceği anlamına gelir. Bu

uyaran dizisi (trial) içerisindeki diğer uyaran (örneğin ödül kırmızı ile ilişkiliyse, mavi eşya ve mavi hayvan) ödül ile ilişkisizdir. Denekten, uyaran geldiği andan sonra ipucunun çıktığı anda sağ ya da sol butona basarak karar vermesi istenir; kararın doğruluğu/yanlışlığı ve hızı (reaksiyon zamanı) mantığı üzerine hesaplama yapılır. İpuçları renk ve şekil olmak üzere iki farklı görsel boyutta değişmektedir, böylece dört farklı kategori belirlenir; mavi hayvan, mavi eşya, kırmızı hayvan, kırmızı eşya. Katılımcı teste alınmadan önce, testi tam olarak anlaması için, herhangi bir ödülün olmadığı bir deneme oyunu oynar. Bu sırada verdiği yanıtlara ait reaksiyon zamanlarına göre, bireyin ödülden bağımsız bazal ortalama yanıt süresi hesaplanır ve buna göre her birey için ödül bağımlı reaksiyon zamanı belirlenir (oranlanarak). Denek her deneme sonunda ne kadar kazandığı hakkında bilgilendirilir (Roiser vd., 2009). Uygulanan test Rosier ve arkadaşlarını kuralları doğrultusunda Matlab programı üzerinden yeniden yazılmıştır. Testin akışı Şekil 2.1'de özetlenmiştir

BAT belirginliğe atıf performansını sayısallaştıran bir görevdir. Bir ağın bölgeleri ile bağlantısının işlevin belirleyicisi olduğu bilinmektedir. Dolayısı ile SN bağlantısallığı kalitesinin/ düzeyinin/idealle örtüşmesinin fenomenolojik düzeyde de gözlenmesi beklenir. Bu doğrultuda şizofreni hastlarında SN sağlıklı kontrollerle benzer olduğunda BAT testindeki aktivasyonun da benzer olması beklenir. Bizim çalışmamızda katılımcıdan iki boyutta [renk (kırmızı ve mavi) ve şekil (eşya ve hayvan)] değişen uyaranlarla eşleştirilmiş bir sonuca ulaşması istenmiştir. Bu boyutlardan biri yüksek bir ödül olasılığı içermektedir. Uyarladığımız testte Roseir ve arkadaşlarının (2019) önerdiği şekilde ödül olasılığı, işaret boyutlarından biri boyunca değişmektedir. Birinci oturumda, renk boyutu şeçildi, kırmızı uyaranlar: %87,5 ödüllendirilmiş; mavi uyaranlar: %12,5 ödüllendirilmiştir, ancak görevle ilişkisiz boyut için bu oran değişmemiştir (örneğin, biçim-hayvan ve eşya uyaranları: her ikisi de %50 ödüllendirildi). İkinci oturumda biçim boyutu şeçilmiştir, hayvan ağırlıklı ödüldür. Bu sebeple hayvan uyaranlar: %87,5 ödüllendirildi; eşya uyaranlar: %12,5 ödüllendirilmiştir, ancak diğeri boyut için oranlar değişmemiştir (örneğin, renklerin her ikisi de %50 ödüllendirilmiştir). Her oyunun sonunda ödülün nerede olduğu ve yüzde kaç olduğu sorulmuştur.



Şekil 2.1. Belirginliğe atıf testi uyaran akış şeması

Test ön değerlendirme için 5 sağlıklı kontrole ve 2 şizofreni hastasına uygulanmış, hastaların teste uyumu ve elde edilen sonuçlar kıyaslanmıştır. Bulgular Çizelge 2.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. Katılımcılarım belirginliğe atıf testi sonuçları

Katılımcı kodu	Bat1 puanı	Bat2puanı	Bat3 puanı
Kontrol01	776	728	770
Kontrol02	784	785	786
Kontrol03	783	735	736
Sch01	586	340	461
Sch02	379	412	474

2.3. Uygulanan Görüntüleme Yöntemleri

2.3.1. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

Pozitron emisyon tomografi (PET), pozitron yayıcı radyofarmasötikler kullanılarak yapılan bir fonksiyonel görüntüleme tekniğidir. Görüntüleme ilkesi olarak pozitronun-elektron yok olma olayı (anhilasyon) sonucunda ortaya çıkan iki adet 511 KeV enerjili yok olma fotonun eş zamanlı deteksiyonu kullanılarak üç boyutlu tomografik görüntüler elde edilir (Kegeles ve Mann, 1997). Kullanılan bu radyofarmasötikler intravenöz yolla verilir. N-13 ve O-15

perfüzyon, C-11 ve F-18 işaretli radyofarmasötikler ise metabolizma veya canlı insan beynindeki taşıyıcılar, reseptörler ve enzimler gibi protein moleküllerinin miktarını ölçmek için de kullanılabilmektedir. Nörogörüntüleme çalışmalarında daha sıklıkla reseptör görüntüleme tercih edilmekte olup, bu kullanımda pozitron yayan radyoizotoplar; hedeflenen taşıyıcı, reseptör veya enzime bağlanarak radyofarmasötik hazırlanır. PET aracılığıyla moleküler nörogörüntüleme, çeşitli santral sinir sistemi hastalıklarının ve bu hastalıkların tedavisinin daha iyi anlaşılması için önemli bir araç olarak kullanılmaktadır ((Nasrallah ve Dubroff, 2013; Thanos vd., 2008). Kullanılan radyonüklidlerin (C-11 ve F-18) enerjileri yüksek olmakla beraber, yarı ömürlerinin çok kısa olması nedeniyle hastanın maruz kalacağı radyasyon dozu çok küçüktür, güvenlidir ve sağlıklı gönüllülerde araştırma için radyoaktivitenin kullanımına ilişkin uluslararası yönergeler dahilindedir (Frackowiak ve Friston, 1994). Maruz kalınan radyasyon dozu C-11 [C11]NNC112 için 2.98-4.49mSv, Fa-18 [F18]fallypride için ise 3.15-5.25mSv 'dir. Uzmanlar PET beyin görüntüleme prosedürlerinin günlük yaşam aktiviteleri üzerinde herhangi bir riskle ilişkili olmadığı konusunda hemfikirdir (Raji ve Henderson, 2018). Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda bulunan 3 Tesla General Electiric (GE) Healthcare Signa 3.0 PET/MR 750W cihazı D1R için [C11]NNC112, D2R için [F18]fallypride IV uygulanarak kullanılmıştır (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Ankara Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında bulunan SIGNA PET/MR cihazında katılımcıya dinamik çekimin uygulanması

2.3.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

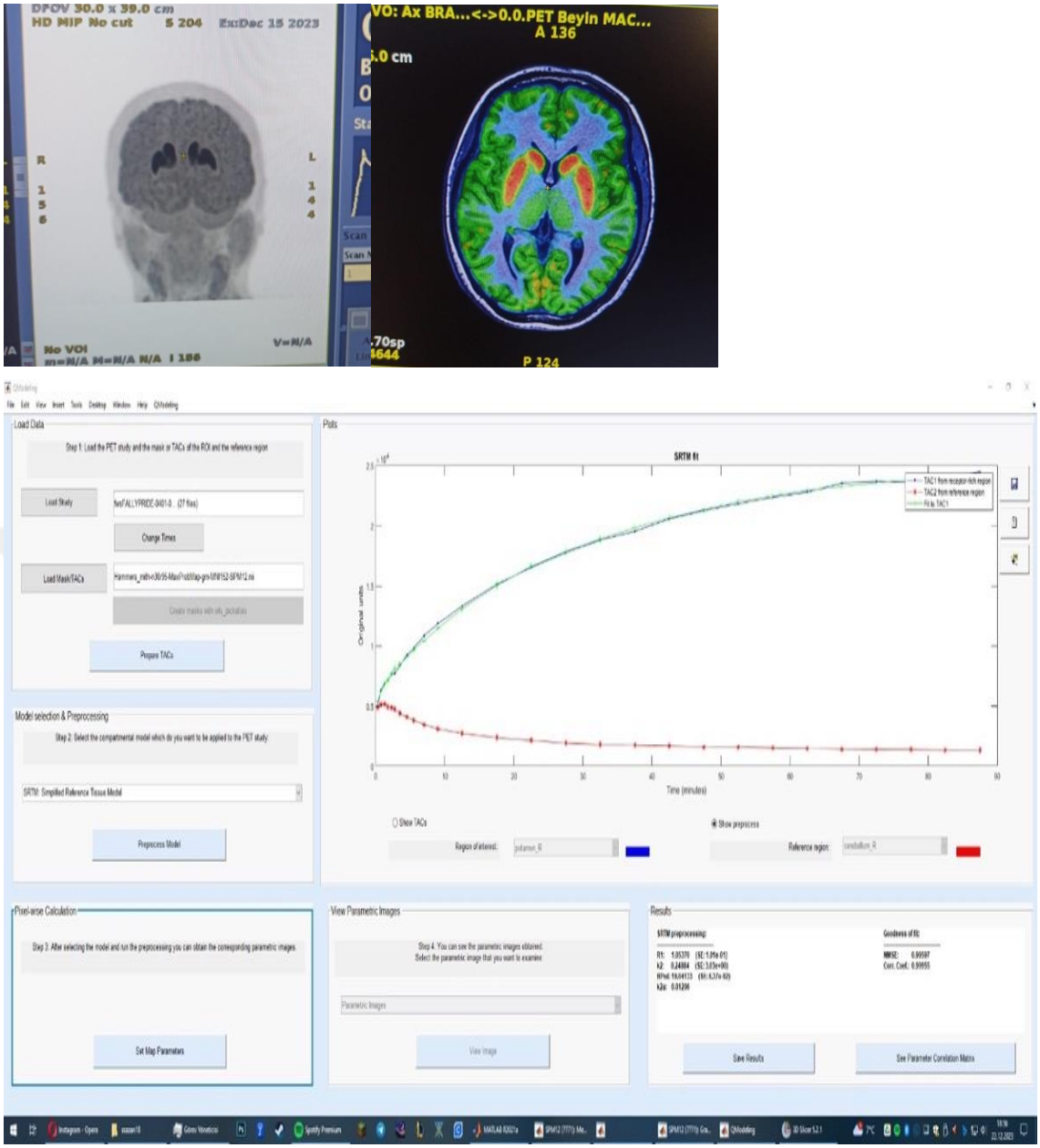
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda bulunan 3 Tesla General Electric (GE) Healthcare Signa 3.0 PET/MR 750W cihazı kullanılmıştır. PET çekimi ile eş zamanlı olarak gözler kapalı istirahat durumunda 10 dk rsfMRG çekim kaydı alınacaktır (IP2). İstirahat durumu fMRG çekimi için, sürenin veri güveniliirliğine etkisini değerlendiren bir çalışmada 9-12 dk süren bir çekimin verinin değerlendirilmesi açısından optimum süre olduğunu bildirmiştir (Birn vd., 2013). Çizelge 2.2'de görüntülemenin parametreleri gösterilmektedir.

Çizelge 2.2. 3-Tesla MRG sekanslarının parametreleri

Sekans parametreleri	**Yapısal T1**	**fMRG**
TR (ms)	8.5	2500
TE (ms)	3.24	10.3
FOV (mm)	256 x 256	192 mm x 192 mm
Kesit kalınlığı (mm)	1.4	3.6
Voksel boyutu (mm)	1.0*1.0*1.4	3.8*3.8*3.6
Flip açısı	12º	90º
Kesit sayısı	160	68
Matrix	512x512	64x64

2.4. Çalışmanın Akışı

Her bir katılımcının [C11]NNC112 PET görüntülemesi için, dinamik PET görüntüleme 1 dakikalık bir süre boyunca 185-525 MBq [C11]NNC112'nin bolus intravenöz enjeksiyonu ile başlatılmıştır. Görüntüleme protokolü, 6 kare 30 saniye, 3 kare 1 dakika, 2 kare 2 dakika ve 16 kare 5 dakikalık edinim süresi olmak üzere toplam 90 dakika boyunca 27 kareden oluşmuştur. Literatürle uyumlu olacak şekilde bağlanma grafiği elde edilmiştir (Şekil 2.3).

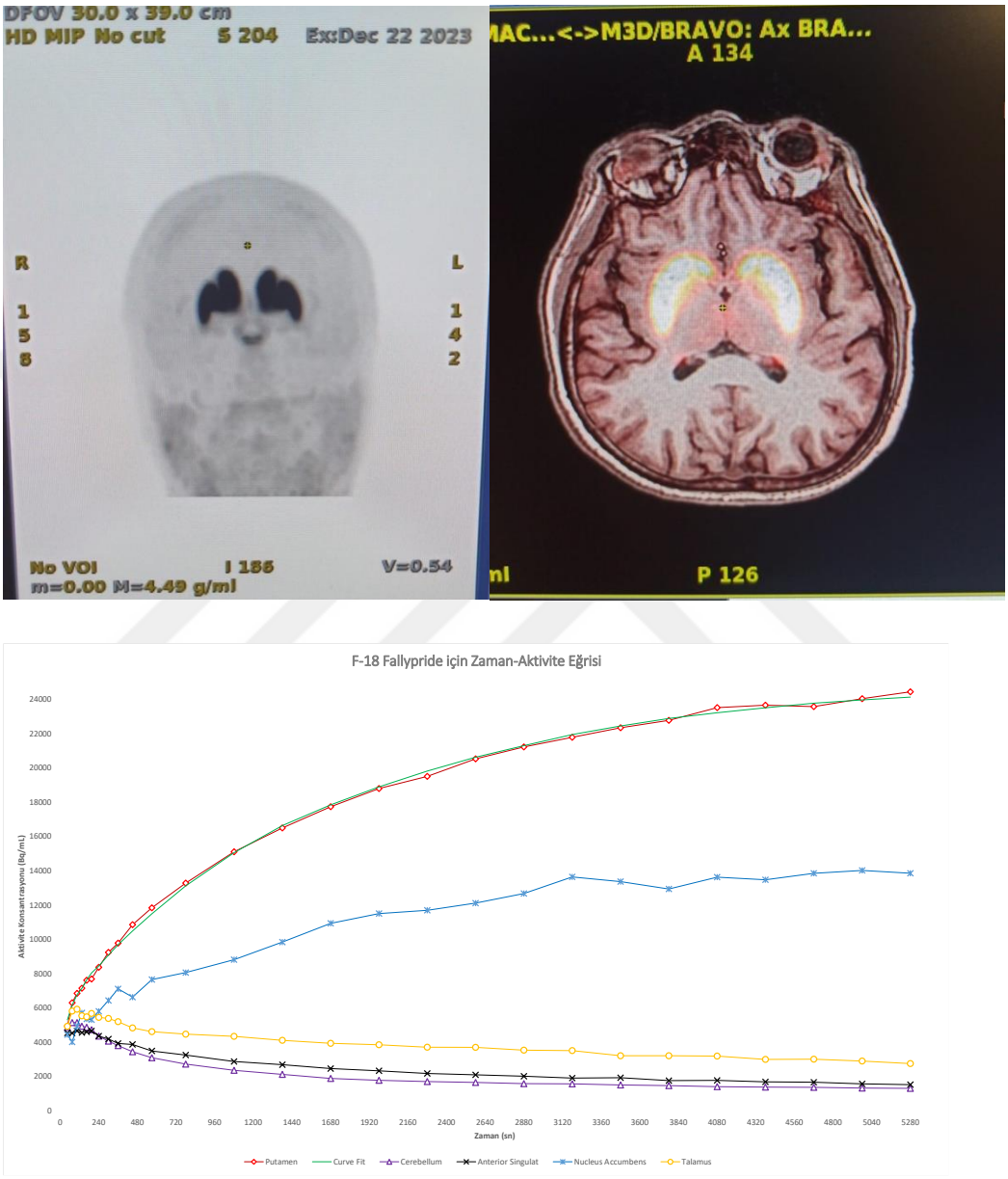


Şekil 2.3. [C11]NNC112 tutulum görüntüsü ve zaman aktivite bağlanma grafiği

Hastaların NNC çekimi sırasında ilk 10 dk istirahat durumu fMRI çekimi yukarda belirtilen parametrelerle yapılmıştır.

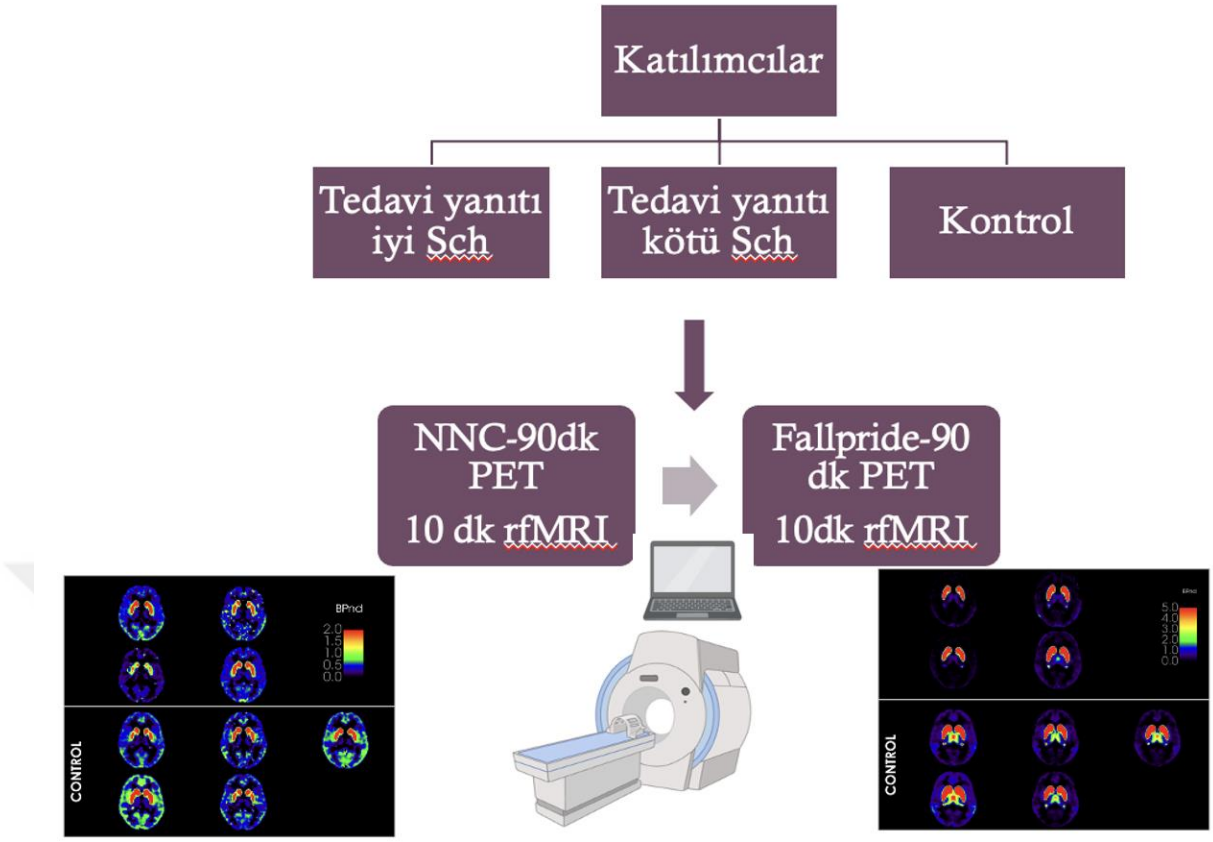
[F18]fallypride çekimi öncesinde katılımcılara BAT uygulaması yapılmıştır. [C11]NNC112 uygulamasına benzer protokol [F18]fallypride için de uygulanmıştır. Dinamik PET görüntüleme, kilogram başına 3 MBq [F18]fallypride'ın bolus IV enjeksiyonu ile başlatılmıştır. PET görüntüleme protokolü, [C11]NNC112 PET görüntüleme ile aynı

özelliklere sahip 27 kare içermektedir ve aynı rekonstrüksiyon protokolü kullanılmıştır. Çekim sonucunda literatürle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. [F18]fallypride tutulum görüntüsü ve zaman aktivite bağlanma grafiği

Çalışmanın akışı Şekil 2.5'de görselleştirilmiştir.



Şekil 2.5. Çalışmanın akışı

2.5. Verilerin Analizi

Elde edilen veriler, QClear β ile flight time özellikli VPFX algoritması kullanılarak yeniden yapılandırılmış: 500 parametresi, 256 matris ve MRAC sekanslarıyla ölçülen atenüasyon düzeltmesi ile 1,17x1,17x2,78 mm voksel boyutu elde edilmiştir. Bağlanma potansiyeli (BPnd) değerlendirmesi için Statistical Parameter Mapping (SPM) v12 ve QModeling toolbox programları kullanılmıştır. Başlangıçta, dinamik PET görüntüleri, görüntüleme sırasında hasta hareketini düzeltmek için iki geçişli bir prosedür kullanılarak PET görüntülerinin ortalamasına yeniden hizalandırılmıştır. Eş zamanlı PET ve MRG rağmen, uzun görüntüleme prosedürü sırasında modaliteler arasındaki olası hasta hareketini hesaba katmak için T1 ağırlıklı BRAVO MR ve dinamik PET sekansları kullanılarak bir görüntü hizalama (coregistration) adımı uygulanmıştır. Ardından, PET görüntüleri T1 ağırlıklı BRAVO MR görüntüleri kullanılarak MNI uzayında 1x1x1 mm voksel boyutuna normalize edilmiş ve ardından 2 mm tam genişlikte yarı maksimum (full-width at half-maximum-FWHM) değeri ile düzeltilmiştir. Normalize edilmiş görüntüler daha sonra QModeling aracına aktarılmış ve segmentasyon gri madde için

Hammers maksimum olasılık atlasları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Serebellum gri maddesi referans bölge olarak kullanılırken, BPnd değerlerini hesaplamak için Basitleştirilmiş-Referans Doku Modellemesinde (Simplified-Reference Tissue Modeling-SRTM) putamen reseptör açısından zengin bölge olarak belirlenmiştir. Voksel bazında hesaplama yapılarak bireysel 3D BPnd haritaları elde edilmiştir. Son olarak, BPnd haritalarının segmentasyonu ve her segment için ortalama BPnd değerlerinin hesaplanması için Slicer 3D kullanılmıştır. Slicer 3D üzerinden segmentasyon CONN atlası kullanılarak yapılmıştır.

İstirahat durumu fonksiyonel MR kaydı fonksiyonel bağlantı analizleri için CONN toolbox'ın 17. Versiyonun varsayılan işlem hattı kullanılmıştır. Önişleme aşamasında sırasıyla hareket düzeltme (realignment ve unwarp), dilim zamanlama düzeltmesi (slice-timing correction), aykırı değer tespiti (ART-based scrubbing), MNI uzayına normalize etme, doku sınıflandırması (segmentation) ve uzaysal yumuşatma (smoothing) işlemleri uygulanmıştır. Gürültü giderme (Denoising) aşamasında hareket parametreleri ile beyaz madde ve beyin omurilik sıvısı (BOS) sinyallerinin regresyonu yapılmış, ardından 0.008–0.09 Hz aralığında bant geçiren filtre uygulanmıştır.

Çalışmamızda birinci seviye fonksiyonel bağlantı analizleri CONN toolbox kullanılarak yürütülmüştür. Bu aşamada, öncelikle her bir bölge (ROI) veya voxel için BOLD zaman serileri CONN atlas tabanlı maskeleme yöntemleri üzerinden elde edilmiştir. CONN atlasına göre DMN için tohum bölgeler medial prefrontal korteks, posterior singulat korteks ve lateral parietal korteks olarak seçilmiş olup CEN bağlantısallığı için lateral prefrontal korteks ve posterior parietal korteks, SN bağlantısallığı için anterior insula, anterior singulat korteks, rostral prefrontal korteks ve supramarginal girus seçilmiştir.

Yukarıda belirtilen ön işleme adımları sonrasında düzeltilmiş zaman serileri kullanılarak bireysel düzeyde fonksiyonel bağlantı ölçütleri hesaplanmıştır. Bu ölçütler üç farklı yaklaşımla elde edilmiştir: (i) ROI'ler arası Fisher-z dönüştürülmüş Pearson korelasyonları (ROI-to-ROI connectivity), (ii) belirlenen bir tohum (seed) ROI ile tüm beyin voxelleri arasındaki korelasyonlar (seed-to-voxel connectivity) ve (iii) tüm beyin düzeyinde voxel-voxel ilişkilerini inceleyen yöntemler (voxel-to-voxel connectivity).

CONN toolbox kullanılarakyapılan birinci seviye analizlerden elde edilen çıktılar beta haritaları olarak alınmıştır. Beta haritaları, ilgili ROI veya tohum bölgesinin zaman serisinin oluşumunda (fonksiyonel salınımında) diğer voksellerin her birinin salınımının ne kadar etkisi olduğunu (lineer regresyon ile beta etkisini) temsil etmektedir. Dolasıyla, Beta değerleri bireysel düzeyde bağlantı gücünün nicel göstergesi olarak kullanılmıştır. Daha önceden

sunulan Matlab kodu ile elde edilen bu beta değer ortalamaları daha sonraki grup karşılaştırmaları ve korelasyonlarda girdi olarak değerlendirilmiştir.

İlgili ağları oluşturan ROI'lerin her biri için CONN toolbox birinci seviye analizlerinden elde edilen beta değerleri, ROI düzeyinde bağlantı gücünün bireysel ölçütleri olarak değerlendirilmiş ve her bir ağ içerisindeki bölgeler karşılaştırmalı analizlere tabi tutulmuştur.

3. BULGULAR

3.1. Katılımcıların Sosyodemografik ve Klinik özellikleri

Çalışmaya tedavi yanıtı iyi olan 12 [8 kadın (%66.7), ortalama yaş=32.91±8.90, ortanca yaş=30 (min-maks=23-50), eğitim süresi 13±2.62] ve tedavi yanıtı kötü olan 7 [2 kadın (%28.6), ortalama yaş=45.71±11.48, ortanca yaş=47 (min-maks=25-59), eğitim suresi=11.71±1.79] şizofreni hastası ve 16 sağlıklı kontrol [7 kadın (%44), ortalama yaş=27.54±4,06, ortanca yaş= 26 (min-max= 23-36), eğitim süresi=16±2] alınmıştır.

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık bulunmazken (Kruskal-Wallis, p = 0.38), gruplar arasında yaş ve eğitim açısından fark (Kruskal-Wallis, sırasıyla p=0.04 ve p=0.02) görülmüştür. Bu durum sağlıklı kontrollerin daha genç ve eğitim düzeyinin daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Tüm katılımcıların sağ eli baskındır.

Hastaların kullandığı ilaçların isim ve doz bilgileri elde edilmiştir. İlaç dozlarının klorpromazin eş değer dozları hesaplanmıştır (http://eebc.ca/chlorpromazineR_shiny/- web sitesine en son 01 Ağustos 2025'te girilmiştir). Hastaların hastalık şiddetinin belirti boyutlarına göre ayrıntılı değerlendirilmesi için PANNS, hastalık şiddetinin genel bir değerlendirmesi için CGI ve işlevselliğin değerlendirilmesi için SOFAS uygulanmıştır. Katılımcıların klinik verilerine dair bilgiler Çizelge 3.1 'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri

	Tedavi yanıtı iyi şizofreni grubu (n=12)	**Tedavi yanıtı kötü şizofreni grubu** (n=7)	p
Hastalığın başlama yaşı[a] (ort±SS)	21.75±4.23	25.14±4.70	0.165
PANNS_p[b] (medyan)	4.75	11.71	0.001**
PANNS_n[a] (ort±SS)	11.37±4.62	19.57±8.18	0.030*
PANNS_genel[a](ort±SS)	21.25±3.91	36.57±4.92	<0.001***
PANNS_toplam[a](ort±SS)	44 (35-57)	81 (71-93)	<0.001***
CGI (ort±SS)	5±1.3	8.33±3.14	0.018*
SOFAS [a](ort±SS)	78.75±19.03	50±18.70	0.011*
İlaç dozu[b] (medyan)	350	600	0,068

Not: * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001. [a]:Bağımsız örneklem t-testi uygulanmıştır.
[b]: Mann–Whitney U testi uygulanmıştır
PANNS: Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği, CGI: Klinik Global İzlem Ölçeği, SOFAS: Sosyal ve Mesleki İşlevselliği Değerlendirme Ölçeği

3.2. Belirginliğe Atıf Testi Sonuçları

BAT 1. oturum puanı (BAT1) sağlıklı kontrollerde ortalama 575.79±301.01, tedavi yanıtı iyi olan şizofreni hastalarında 354.71±236.26 ve tedavi yanıtı kötü olan şizofreni hastalarında ise ortalama 190.5±147.41'dir.

2. oturuma (BAT2) dair ortalama puanlar sağlıklı kontrollerde 605.50±371.46, tedavi yanıtı iyi olan hasta grubunda 386.37±224.89 ve tedavi yanıtı kötü olan hastalarda 112±124.37'dir.

BAT 3. oturum (BAT3) puanları için ortalamalar sağlıklı kontrollerde 756.08±472.25 (ortanca=445, min-maks= 321-1471), tedavi yanıtı iyi olan şizofreni hastalarında 538.12± 395.95 ve tedavi yanıtı kötü olan şizofreni hastalarında 244.50±253.29 olarak belirlenmiştir.

Örneklem büyüklükleri küçük ve gruplar arasında dengesiz dağılım bulunduğundan, non-parametrik Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Test sonuçları, üç grup arasında BAT puanlarında anlamlı farklılıklar olduğunu göstermiştir. Analiz sonucunda BAT1 için $\chi^2(2) = 11.813$, $p = 0.003$; BAT2 için $\chi^2(2) = 11.865$, $p = 0.003$; BAT3 için $\chi^2(2) = 9.351$, $p = 0.009$ bulunmuştur.

3.3. MRG Verisi Sonuçları

Üç grup arasında beta değerleri Kruskal–Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Çizelge 3.2.'de gösterilmiştir. Analizler sonucunda medial prefrontal korteks–sol lateral Parietal korteks (p=0.003), sol lateral parietal korteks–sağ posterior parietal korteks (p=0.022), posterior singulat korteks–posterior parietal korteks (p=0.018), sağ anterior insula–sağ lateral prefrontal korteks (p=0.028), sol supramarginal girus–sağ posterior parietal korteks (p=0.011) ve sol supramarginal girus–sağ lateral prefrontal korteks (p=0.025) bağlantılarında anlamlı grup farkları saptanmıştır.

Çizelge 3.2. Gruplar arasında MRG beta değerlerinin karşılaştırılması

Bölge	**Kontrol grubu** (n=16) Ortalama±SS	**Tedavi yanıtı iyi şizofreni grubu** (n=12) Ortalama±SS	**Tedavi yanıtı kötü şizofreni grubu** (n=7) Ortalama±SS	**p**
Medial Prefrontal Korteks_Medial Prefrontal Korteks	1.52 ± 0.31	1.60 ± 0.21	1.49 ± 0.12	0.690
Medial Prefrontal Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	0.10 ± 0.19	0.08 ± 0.16	0.32 ± 0.05	0.003*
Medial Prefrontal Korteks_Sağ Lateral Parietal Korteks	0.11 ± 0.17	0.10 ± 0.20	0.27 ± 0.16	0.177
Medial Prefrontal Korteks_Posterior Singulat Korteks	0.13 ± 0.20	0.09 ± 0.19	0.20 ± 0.18	0.557
Medial Prefrontal Korteks_Anterior Singulat Korteks	0.07 ± 0.18	0.00 ± 0.08	0.07 ± 0.11	0.419
Medial Prefrontal Korteks_Sol Anterior İnsula	-0.08 ± 0.18	-0.17 ± 0.07	-0.10 ± 0.07	0.395
Medial Prefrontal Korteks_Sağ Anterior İnsula	-0.03 ± 0.17	-0.18 ± 0.14	-0.10 ± 0.11	0.193
Medial Prefrontal Korteks_Sol Rostral Prefrontal Korteks	-0.01 ± 0.23	-0.17 ± 0.09	-0.02 ± 0.14	0.122
Medial Prefrontal Korteks_Sağ Rostal Prefrontal Korteks	0.04 ± 0.26	-0.09 ± 0.18	-0.08 ± 0.11	0.263
Medial Prefrontal Korteks_Sol Supramarginal Girus	-0.11 ± 0.14	-0.20 ± 0.10	0.00 ± 0.28	0.168
Medial Prefrontal Korteks_Sağ Supramarginal Girus	-0.11 ± 0.16	-0.20 ± 0.10	-0.05 ± 0.20	0.111
Medial Prefrontal Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	-0.02 ± 0.23	-0.07 ± 0.19	-0.01 ± 0.18	0.678
Medial Prefrontal Korteks_Posterior Parietal Korteks	-0.05 ± 0.16	-0.10 ± 0.11	0.09 ± 0.18	0.093
Medial Prefrontal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.06 ± 0.21	-0.03 ± 0.14	0.00 ± 0.19	0.531
Medial Prefrontal Korteks_ Sağ Posterior Parietal Korteks	-0.04 ± 0.11	-0.14 ± 0.14	0.05 ± 0.08	0.022*
Sol Lateral Parietal Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	1.77 ± 0.27	1.71 ± 0.18	1.79 ± 0.31	0.768
Sol Lateral Parietal Korteks_Sağ Lateral Parietal Korteks	0.61 ± 0.15	0.72 ± 0.15	0.63 ± 0.20	0.418
Sol Lateral Parietal Korteks_ Posterior Singulat Korteks	0.19 ± 0.26	0.13 ± 0.16	0.31 ± 0.15	0.227
Sol Lateral Parietal Korteks_ Anterior Singulat Korteks	-0.02 ± 0.22	0.04 ± 0.09	0.07 ± 0.15	0.395
Sol Lateral Parietal Korteks_Sol Anterior İnsula	-0.08 ± 0.15	0.00 ± 0.10	-0.16 ± 0.09	0.029*
Sol Lateral Parietal Korteks_Sağ Anterior İnsula	-0.10 ± 0.18	-0.01 ± 0.11	-0.11 ± 0.21	0.284

Sol Lateral Parietal Korteks_Sol Rostral Prefrontal Korteks	-0.05 ± 0.20	0.00 ± 0.16	0.03 ± 0.15	0.510
Sol Lateral Parietal Korteks_Sağ Rostal Prefrontal Korteks	-0.07 ± 0.19	-0.06 ± 0.20	0.03 ± 0.10	0.534
Sol Lateral Parietal Korteks_Sol Supramarginal Girus	0.02 ± 0.27	0.07 ± 0.16	0.12 ± 0.38	0.715
Sol Lateral Parietal Korteks_Sağ Supramarginal Girus	-0.07 ± 0.21	0.08 ± 0.11	0.09 ± 0.26	0.119
Sol Lateral Parietal Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	0.22 ± 0.18	0.19 ± 0.19	0.37 ± 0.27	0.358
Sol Lateral Parietal Korteks_Posterior Parietal Korteks	0.48 ± 0.18	0.46 ± 0.15	0.46 ± 0.17	0.954
Sol Lateral Parietal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.16 ± 0.13	0.17 ± 0.16	0.40 ± 0.29	0.073
Sol Lateral Parietal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.18 ± 0.13	0.35 ± 0.15	0.28 ± 0.12	0.033*
Sağ Lateral Parietal Korteks_Sağ Lateral Parietal Korteks	1.65 ± 0.26	1.63 ± 0.15	1.64 ± 0.24	0.864
Sağ Lateral Parietal Korteks_Posterior Singulat Korteks	0.16 ± 0.31	0.13 ± 0.18	0.33 ± 0.11	0.214
Sağ Lateral Parietal Korteks_Anterior Singulat Korteks	0.00 ± 0.18	0.03 ± 0.16	0.05 ± 0.14	0.734
Sağ Lateral Parietal Korteks_Sol Anterior İnsula	-0.03 ± 0.15	0.02 ± 0.20	-0.17 ± 0.12	0.124
Sağ Lateral Parietal Korteks_Sağ Anterior İnsula	-0.12 ± 0.17	-0.04 ± 0.17	-0.20 ± 0.18	0.271
Sağ Lateral Parietal Korteks_Sol Rostral Prefrontal Korteks	-0.05 ± 0.16	-0.09 ± 0.16	0.03 ± 0.09	0.316
Sağ Lateral Parietal Korteks_Sağ Rostal Prefrontal Korteks	0.01 ± 0.19	-0.01 ± 0.19	0.03 ± 0.07	0.734
Sağ Lateral Parietal Korteks_Sol Supramarginal Girus	0.06 ± 0.25	0.09 ± 0.19	0.24 ± 0.29	0.431
Sağ Lateral Parietal Korteks_Sağ Supramarginal Girus	-0.05 ± 0.22	0.04 ± 0.20	0.28 ± 0.25	0.041*
Sağ Lateral Parietal Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	0.25 ± 0.12	0.20 ± 0.19	0.22 ± 0.30	0.698
Sağ Lateral Parietal Korteks_Posterior Parietal Korteks	0.37 ± 0.14	0.39 ± 0.07	0.41 ± 0.14	0.700
Sağ Lateral Parietal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.28 ± 0.17	0.24 ± 0.22	0.37 ± 0.20	0.871

Sağ Lateral Parietal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.45 ± 0.19	0.54 ± 0.14	0.56 ± 0.15	0.214
Posterior Singulat Korteks_Posterior Singulat Korteks	1.28 ± 0.33	1.34 ± 0.16	1.19 ± 0.17	0.454
Posterior Singulat Korteks_Anterior Singulat Korteks	-0.05 ± 0.15	0.04 ± 0.12	0.05 ± 0.07	0.214
Posterior Singulat Korteks_Sol Anterior İnsula	-0.20 ± 0.34	-0.12 ± 0.13	-0.18 ± 0.09	0.799
Posterior Singulat Korteks_Sağ Anterior İnsula	-0.11 ± 0.19	-0.11 ± 0.13	-0.22 ± 0.14	0.433
Posterior Singulat Korteks_Sol Rostral Prefrontal Korteks	0.01 ± 0.16	-0.07 ± 0.15	0.12 ± 0.26	0.268
Posterior Singulat Korteks_Sağ Rostal Prefrontal Korteks	0.09 ± 0.17	0.07 ± 0.21	0.11 ± 0.20	0.935
Posterior Singulat Korteks_Sol Supramarginal Girus	-0.20 ± 0.21	-0.12 ± 0.11	-0.03 ± 0.36	0.443
Posterior Singulat Korteks_Sağ Supramarginal Girus	-0.22 ± 0.19	-0.12 ± 0.14	-0.07 ± 0.23	0.520
Posterior Singulat Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	-0.02 ± 0.19	0.00 ± 0.12	0.18 ± 0.39	0.661
Posterior Singulat Korteks__Posterior Parietal Korteks	-0.17 ± 0.16	-0.04 ± 0.16	0.14 ± 0.20	0.018*
Posterior Singulat Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.10 ± 0.16	0.05 ± 0.11	0.27 ± 0.39	0.548
Posterior Singulat Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	-0.17 ± 0.20	-0.07 ± 0.16	0.01 ± 0.07	0.071
Anterior Singulat Korteks_Anterior Singulat Korteks	1.46 ± 0.24	1.42 ± 0.23	1.25 ± 0.19	0.159
Anterior Singulat Korteks_Sol Anterior İnsula	0.11 ± 0.14	0.09 ± 0.19	0.06 ± 0.13	0.686
Anterior Singulat Korteks_Sağ Anterior İnsula	0.17 ± 0.17	0.11 ± 0.17	0.01 ± 0.13	0.144
Anterior Singulat Korteks_Sol Rostral Prefrontal Korteks	0.17 ± 0.22	0.05 ± 0.12	0.23 ± 0.19	0.165
Anterior Singulat Korteks_Sağ Rostal Prefrontal Korteks	0.20 ± 0.22	0.10 ± 0.17	0.21 ± 0.03	0.584
Anterior Singulat Korteks_Sol Supramarginal Girus	-0.03 ± 0.23	-0.01 ± 0.16	0.11 ± 0.11	0.414
Anterior Singulat Korteks_Sağ Supramarginal Girus	-0.07 ± 0.21	-0.08 ± 0.13	0.04 ± 0.11	0.201
Anterior Singulat Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	-0.03 ± 0.23	0.06 ± 0.14	0.10 ± 0.06	0.395
Anterior Singulat Korteks_Posterior Parietal Korteks	0.01 ± 0.21	0.22 ± 0.11	0.02 ± 0.11	0.031*
Anterior Singulat Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.04 ± 0.16	0.12 ± 0.15	0.18 ± 0.07	0.056
Anterior Singulat Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.01 ± 0.25	0.15 ± 0.25	0.06 ± 0.14	0.516

Sol Anterior İnsula_Sol Anterior İnsula	1.67 ± 0.31	1.72 ± 0.28	1.57 ± 0.28	0.520
Sol Anterior İnsula_Sağ Anterior İnsula	0.54 ± 0.24	0.64 ± 0.20	0.60 ± 0.26	0.731
Sol Anterior İnsula_Sol Rostral Prefrontal Korteks	0.03 ± 0.14	0.05 ± 0.08	0.04 ± 0.13	0.993
Sol Anterior İnsula_Sağ Rostal Prefrontal Korteks	-0.01 ± 0.15	0.00 ± 0.15	0.00 ± 0.18	0.960
Sol Anterior İnsula_Sol Supramarginal Girus	0.20 ± 0.22	0.14 ± 0.15	0.18 ± 0.13	0.498
Sol Anterior İnsula_Sağ Supramarginal Girus	0.13 ± 0.21	0.07 ± 0.12	0.16 ± 0.15	0.611
Sol Anterior İnsula_Sol Lateral Parietal Korteks	0.05 ± 0.18	0.00 ± 0.11	-0.09 ± 0.27	0.420
Sol Anterior İnsula_Posterior Parietal Korteks	0.04 ± 0.15	0.12 ± 0.09	-0.03 ± 0.21	0.285
Sol Anterior İnsula_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.01 ± 0.18	0.03 ± 0.18	-0.15 ± 0.24	0.274
Sol Anterior İnsula_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.03 ± 0.13	0.15 ± 0.13	-0.04 ± 0.05	0.028*
Sağ Anterior İnsula_Sağ Anterior İnsula	1.68 ± 0.29	1.81 ± 0.22	1.57 ± 0.21	0.217
Sağ Anterior İnsula_Sol Rostral Prefrontal Korteks	0.02 ± 0.14	0.08 ± 0.09	0.02 ± 0.08	0.552
Sağ Anterior İnsula_Sağ Rostal Prefrontal Korteks	0.01 ± 0.21	-0.04 ± 0.07	0.01 ± 0.10	0.490
Sağ Anterior İnsula_Sol Supramarginal Girus	0.16 ± 0.20	0.20 ± 0.14	0.20 ± 0.17	0.582
Sağ Anterior İnsula_Sağ Supramarginal Girus	0.17 ± 0.20	0.05 ± 0.12	0.20 ± 0.14	0.151
Sağ Anterior İnsula_Sol Lateral Parietal Korteks	-0.06 ± 0.19	-0.01 ± 0.16	0.00 ± 0.14	0.668
Sağ Anterior İnsula_Posterior Parietal Korteks	0.03 ± 0.15	0.09 ± 0.11	0.02 ± 0.19	0.553
Sağ Anterior İnsula_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-0.15 ± 0.22	-0.12 ± 0.21	-0.12 ± 0.15	0.698
Sağ Anterior İnsula_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.03 ± 0.17	0.05 ± 0.14	-0.13 ± 0.10	0.063
Sol Rostral Prefrontal Korteks_Sol Rostral Prefrontal Korteks	1.60 ± 0.26	1.63 ± 0.11	1.43 ± 0.18	0.181
Sol Rostral Prefrontal Korteks_Sağ Rostal Prefrontal Korteks	0.64 ± 0.19	0.57 ± 0.19	0.46 ± 0.11	0.134
Sol Rostral Prefrontal Korteks_Sol Supramarginal Girus	0.18 ± 0.23	0.17 ± 0.06	0.18 ± 0.11	0.969
Sol Rostral Prefrontal Korteks_Sağ Supramarginal Girus	0.16 ± 0.21	0.17 ± 0.20	0.19 ± 0.16	0.986
Sol Rostral Prefrontal Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	0.28 ± 0.19	0.29 ± 0.16	0.26 ± 0.15	0.926

Sol Rostral Prefrontal Korteks_Posterior Parietal Korteks	0.03 ± 0.17	0.04 ± 0.18	0.07 ± 0.09	0.774
Sol Rostral Prefrontal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.24 ± 0.21	0.22 ± 0.19	0.23 ± 0.20	0.917
Sol Rostral Prefrontal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.11 ± 0.16	0.05 ± 0.20	-0.01 ± 0.13	0.356
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Sağ Rostal Prefrontal Korteks	1.66 ± 0.25	1.70 ± 0.12	1.53 ± 0.20	0.326
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Sol Supramarginal Girus	0.11 ± 0.23	0.10 ± 0.07	0.16 ± 0.14	0.703
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Sağ Supramarginal Girus	0.07 ± 0.32	0.10 ± 0.14	0.09 ± 0.18	0.908
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	0.15 ± 0.20	0.24 ± 0.21	0.28 ± 0.17	0.271
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Posterior Parietal Korteks	-0.03 ± 0.13	0.04 ± 0.20	0.18 ± 0.07	0.028*
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.37 ± 0.21	0.37 ± 0.23	0.55 ± 0.08	0.104
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.14 ± 0.18	0.05 ± 0.16	0.12 ± 0.13	0.583
Sol Supramarginal Girus_Sol Supramarginal Girus	1.74 ± 0.30	1.65 ± 0.09	1.61 ± 0.19	0.199
Sol Supramarginal Girus_Sağ Supramarginal Girus	0.68 ± 0.17	0.55 ± 0.17	0.56 ± 0.15	0.174
Sol Supramarginal Girus_Sol Lateral Parietal Korteks	0.05 ± 0.23	0.05 ± 0.12	0.29 ± 0.21	0.104
Sol Supramarginal Girus_Posterior Parietal Korteks	0.40 ± 0.25	0.32 ± 0.07	0.46 ± 0.23	0.669
Sol Supramarginal Girus_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-0.06 ± 0.18	-0.05 ± 0.12	0.28 ± 0.17	0.003*
Sol Supramarginal Girus_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.49 ± 0.23	0.38 ± 0.10	0.28 ± 0.13	0.098
Sağ Supramarginal Girus_Sağ Supramarginal Girus	1.77 ± 0.30	1.66 ± 0.07	1.62 ± 0.19	0.229
Sağ Supramarginal Girus_Sol Lateral Parietal Korteks	0.01 ± 0.21	0.09 ± 0.17	0.20 ± 0.06	0.060
Sağ Supramarginal Girus_Posterior Parietal Korteks	0.21 ± 0.22	0.28 ± 0.14	0.31 ± 0.13	0.362
Sağ Supramarginal Girus_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-0.15 ± 0.20	-0.03 ± 0.22	0.03 ± 0.17	0.172
Sağ Supramarginal Girus_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.44 ± 0.25	0.46 ± 0.17	0.47 ± 0.24	0.973
Sol Lateral Prefrontal Korteks _Sol Lateral Prefrontal Korteks	0.59 ± 0.24	0.56 ± 0.18	0.66 ± 0.14	0.695

Sol Lateral Prefrontal Korteks _ Sol Posterior Parietal Korteks	0.16 ± 0.19	0.12 ± 0.12	0.26 ± 0.19	0.246
Sol Lateral Prefrontal Korteks _ Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.36 ± 0.19	0.34 ± 0.18	0.47 ± 0.28	0.602
Sol Lateral Prefrontal Korteks _ Sağ Posterior Parietal Korteks	0.20 ± 0.18	0.15 ± 0.20	0.11 ± 0.15	0.567
Sol Posterior Parietal Korteks _ Sol Posterior Parietal Korteks	0.79 ± 0.22	0.85 ± 0.10	0.74 ± 0.09	0.236
Sol Posterior Parietal Korteks _ Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.06 ± 0.08	0.14 ± 0.06	0.15 ± 0.07	0.011*
Sol Posterior Parietal Korteks _ Sağ Posterior Parietal Korteks	0.32 ± 0.08	0.36 ± 0.07	0.25 ± 0.14	0.233
Sağ Lateral Prefrontal Korteks _ Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.54 ± 0.18	0.50 ± 0.15	0.72 ± 0.10	0.025*
Sağ Lateral Prefrontal Korteks _ Sağ Posterior Parietal Korteks	0.17 ± 0.15	0.11 ± 0.12	0.13 ± 0.06	0.648
Sağ Posterior Parietal Korteks _ Sağ Posterior Parietal Korteks	1.38 ± 0.28	1.42 ± 0.25	1.11 ± 0.34	0.219

Birinci (kontrol grubu) ve ikinci (tedavi yanıtı iyi olan şizofreni hastaları) grup arasında ROI bağlantıları Mann–Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Analiz sonucunda sol lateral parietal korteks_sağ posterior parietal korteks (p=0.015) ve anterior singulat korteks_posterior parietal korteks (p=0.022) bağlantılarında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Bunun dışında incelenen diğer ROI'lerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çoklu karşılaştırma nedeniyle Bonferroni düzeltmesi uygulandığında (p<0.0167), yalnızca sol lateral parietal korteks_sağ posterior parietal korteks bağlantısı anlamlılığını korumuştur. Diğer bağlantılar ise trend düzeyinde kalmıştır.

Birinci (kontrol) ve üçüncü (tedavi yanıtı kötü şizofreni hastaları) grup arasında ROI bağlantıları Mann–Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Analiz sonucunda medial prefrontal korteks_sol lateral Parietal korteks (p=0.002), sağ rostral prefrontal korteks_ sol posterior parietal korteks (p=0.004) ve sol supramarginal girus_ sağ lateral prefrontal korteks (p=0.002) bağlantılarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca sağ lateral parietal korteks _sağ supramarginal girus (p=0.016), posterior singulat korteks__ sol posterior parietal korteks (p=0.006), ve sağ lateral prefrontal korteks_sağ lateral prefrontal korteks (p=0.024) bağlantılarında anlamlılığa yaklaşan farklar gözlenmiştir. Çoklu karşılaştırma için Bonferroni düzeltmesi uygulandığında (p<0.0167), medial prefrontal korteks_sol lateral parietal korteks, posterior singulat korteks__sol posterior parietal korteks, sağ lateral parietal_ sağ supramarginal girus, sağ rostral prefrontal korteks_sol posterior parietal korteks ve sol supramarginal girus_sağ lateral prefrontal korteks bağlantıları anlamlılığını korumuştur.

İkinci (tedavi yanıtı iyi olan şizofreni hastaları) ve üçüncü grup (tedavi yanıtı kötü olan şizofreni hastaları) arasında ROI bağlantıları Mann–Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Analiz sonucunda medial prefrontal korteks_sol lateral parietal (p=0.003), sol supramarginal girus_sağ lateral prefrontal korteks (p=0.003), medial prefrontal korteks_sağ posterior parietal korteks(p=0.010), sol lateral parietal _sol anterior insula (p=0.010), anterior singulat korteks_sol posterior parietal korteks (p=0.015), sol _sol posterior parietal korteks (p=0.007) ve sağ lateral prefrontal korteks_sağ lateral prefrontal korteks (p=0.007) bağlantılarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Çoklu karşılaştırma için Bonferroni düzeltmesi uygulandığında (p<0.0167) tüm bölgeler anlamlılıklarını korumuştur.

3.4. PET Verisi Sonuçları

3.4.1. D1R Bağlanma Potansiyeli Karşılaştırmaları

[C11]NNC112 tutulumlarını değerlendirmek için yapılan Kruskal–Wallis testi sonuçlarına göre özellikle insular korteksin her iki tarafında (sağ: χ^2 (2) = 6.94, p = 0.031; sol: χ^2 (2) = 9.31, p = 0.010) ve superior temporal girusun posterior bölümlerinde (sağ: χ^2 (2) = 6.98, p = 0.031; sol: χ^2 (2) = 6.69, p = 0.035) gruplar arasında belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Benzer şekilde, middle temporal girusun anterior bölümünde (χ^2 (2) = 8.31, p = 0.016) ve posterior bölümünde (sağ: χ^2 (2) = 6.69, p = 0.035; sol: χ^2 (2) = 6.98, p = 0.031) anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Ayrıca parasingulat girus (sağ/sol: χ^2 (2) ≈ 5.97–5.98, p = 0.050–0.044) ve posterior singulat girusta (χ^2 (2) = 7.74, p = 0.021) anlamlı grup farklılıkları saptanmıştır. İşitsel korteksin temel yapılarını oluşturan Heschl girusunda da sağ (χ^2 (2) = 8.32, p = 0.016) ve sol (χ^2 (2) = 8.99, p = 0.011) hemisferlerde anlamlı farklar bulunmuştur. Subkortikal yapılardan talamusun sağ tarafında ise oldukça güçlü bir fark gözlenmiştir (χ^2 (2) = 9.50, p = 0.009). Bunlara ek olarak temporal fusiform korteks ve oksipital pol gibi bazı temporal ve oksipital bölgelerde de sınırda anlamlılık düzeyinde bulgular ($p \approx 0.040–0.049$) elde edilmiştir (Çizelge3.3).

Çizelge 3.3. Gruplar arasında [C11]NNC112 (D1R) bağlanma potansiyellerinin karşılaştırılması

Bölge	**Kontrol grubu** (n=16) Ortalama±SS	**Tedavi yanıtı iyi şizofreni grubu** (n=12) Ortalama±SS	**Tedavi yanıtı kötü şizofreni grubu** (n=7) Ortalama±SS	**p**
Frontal Pol Sağ	0.34 ± 0.10	0.24 ± 0.11	0.22 ± 0.09	0.048
Frontal Pol Sol	0.33 ± 0.10	0.24 ± 0.12	0.21 ± 0.09	0.059
Sağ İnsular Korteks	0.55 ± 0.15	0.39 ± 0.14	0.39 ± 0.14	0.031
Sol İnsular Korteks	0.55 ± 0.14	0.40 ± 0.15	0.37 ± 0.14	0.01*
Sağ Superior Frontal Girus	0.34 ± 0.12	0.25 ± 0.13	0.28 ± 0.09	0.29
Sol Superior Frontal Girus	0.36 ± 0.13	0.27 ± 0.12	0.27 ± 0.08	0.293
Sağ Middle Frontal Girus	0.35 ± 0.11	0.25 ± 0.11	0.26 ± 0.08	0.064
Middle Frontal Girus Sol	0.34 ± 0.11	0.27 ± 0.10	0.25 ± 0.09	0.113
İnferior Frontal Girus, Pars Triangularis Sağ	0.33 ± 0.12	0.25 ± 0.12	0.25 ± 0.10	0.179
İnferior Frontal Girus, Pars Triangularis Sol	0.34 ± 0.12	0.27 ± 0.15	0.22 ± 0.09	0.084
İnferior Frontal Girus Pars Opercularis Sağ	0.42 ± 0.14	0.28 ± 0.11	0.29 ± 0.11	0.051
İnferior Frontal Girus, Pars Opercularis, Sol	0.38 ± 0.13	0.27 ± 0.13	0.25 ± 0.12	0.089
Precentral Girus Sağ	0.30 ± 0.10	0.23 ± 0.10	0.26 ± 0.07	0.336
Precentral Girus Sol	0.30 ± 0.11	0.25 ± 0.12	0.26 ± 0.07	0.637
Temporal Pol Sağ	0.40 ± 0.14	0.26 ± 0.16	0.27 ± 0.11	0.064
Temporal Pol Sol	0.40 ± 0.14	0.26 ± 0.14	0.26 ± 0.12	0,035
Superior Temporal Girus, Anterior Division, Sağ	0.51 ± 0.13	0.35 ± 0.17	0.35 ± 0.12	0.035
Superior Temporal Girus, Anterior Division, Sol	0.50 ± 0.13	0.39 ± 0.17	0.38 ± 0.16	0.133
Superior Temporal Girus, Posterior Division, Sağ)	0.45 ± 0.14	0.35 ± 0.13	0.32 ± 0.13	0.109
Superior Temporal Girus, Posterior Division, Sol	0.47 ± 0.13	0.37 ± 0.15	0.32 ± 0.13	0.069
Middle Temporal Girus, Anterior Division, Sağ)	0.48 ± 0.14	0.33 ± 0.13	0.31 ± 0.13	0.016*
Middle Temporal Girus, Anterior Division, Sol	0.51 ± 0.16	0.36 ± 0.17	0.34 ± 0.15	0.031
Middle Temporal Girus, Posterior Division Sağ	0.48 ± 0.14	0.34 ± 0.13	0.34 ± 0.13	0.035
Middle Temporal Girus. Posterior Division Sol	0.49 ± 0.14	0.38 ± 0.16	0.34 ± 0.13	0.061
Middle Temporal Girus, Temporooksipital Part, Sağ	0.49 ± 0.13	0.37 ± 0.11	0.35 ± 0.14	0.054
Middle Temporal Girus, Temporooksipital Part, Sol	0.52 ± 0.14	0.40 ± 0.15	0.38 ± 0.15	0.06
Inferior Temporal Girus, Anterior Division, Sağ	0.54 ± 0.17	0.38 ± 0.12	0.35 ± 0.15	0.031
Inferior Temporal Girus, Anterior Division, Sol	0.55 ± 0.19	0.38 ± 0.18	0.34 ± 0.15	0.031
Inferior Temporal Girus, Posterior Division Sağ	0.57 ± 0.17	0.41 ± 0.12	0.45 ± 0.19	0.081
Inferior Temporal Girus, Posterior Division, Sol	0.57 ± 0.18	0.44 ± 0.14	0.44 ± 0.15	0.051
Inferior Temporal Girus, Temporooksipital Part, Sağ	0.53 ± 0.16	0.40 ± 0.14	0.44 ± 0.17	0.085

Inferior Temporal Girus, Temporooksipital Part, Sol	0.55 ± 0.17	0.42 ± 0.17	0.44 ± 0.18	0.132
Postcentral Girus Sağ	0.30 ± 0.11	0.23 ± 0.10	0.25 ± 0.07	0.195
Postcentral Girus Sol	0.31 ± 0.11	0.24 ± 0.10	0.23 ± 0.07	0.222
Superior Parietal Lobul Sağ	0.32 ± 0.12	0.25 ± 0.12	0.26 ± 0.07	0.367
Superior Parietal Lobul Sol	0.35 ± 0.13	0.27 ± 0.14	0.26 ± 0.08	0.222
Supramarginal Girus, Anterior Division Sağ	0.40 ± 0.11	0.28 ± 0.11	0.28 ± 0.11	0.031
Supramarginal Girus. Anterior Division, Sol	0.42 ± 0.13	0.31 ± 0.12	0.27 ± 0.11	0.065
Supramarginal Girus, Posterior Divisioni Sağ	0.45 ± 0.12	0.34 ± 0.12	0.33 ± 0.12	0.071
Supramarginal Girus, Posterior Division, Sol	0.45 ± 0.12	0.35 ± 0.13	0.32 ± 0.11	0.063
Angular Girus Sağ	0.47 ± 0.13	0.35 ± 0.11	0.35 ± 0.12	0.024*
Angular Girus Sol	0.50 ± 0.14	0.39 ± 0.15	0.36 ± 0.13	0.089
Lateral Oksipital Korteks, Superior Division Sağ)	0.36 ± 0.10	0.28 ± 0.10	0.30 ± 0.09	0.154
Lateral Oksipital Korteks, Superior Division Sol	0.37 ± 0.10	0.29 ± 0.12	0.31 ± 0.11	0.31
Lateral Oksipital Korteks, İnferior Division, Sağ	0.42 ± 0.12	0.33 ± 0.11	0.33 ± 0.12	0.063
Lateral Oksipital Korteks, İnferior Division, Sol	0.40 ± 0.12	0.34 ± 0.13	0.33 ± 0.13	0.29
Intracalcarine Korteks Sağ	0.47 ± 0.13	0.39 ± 0.09	0.38 ± 0.16	0.245
Intracalcarine Korteks Sol	0.49 ± 0.13	0.38 ± 0.09	0.40 ± 0.17	0.101
Frontal Medial Korteks	0.52 ± 0.14	0.37 ± 0.16	0.34 ± 0.16	0.044
Juxtapositional Lobul Korteks - Formerly Supplementary Motor Korteks- Sağ	0.36 ± 0.13	0.27 ± 0.14	0.31 ± 0.10	0.437
Juxtapositional Lobul Korteks - Formerly Supplementary Motor Korteks- Sol	0.38 ± 0.14	0.29 ± 0.14	0.32 ± 0.09	0.423
Subcallosal Korteks)	0.54 ± 0.17	0.38 ± 0.16	0.35 ± 0.16	0.063
Paracingulate Girus Sağ	0.49 ± 0.16	0.33 ± 0.12	0.34 ± 0.15	0.05
Paracingulate Girus Sol	0.50 ± 0.16	0.35 ± 0.11	0.35 ± 0.13	0.021
Cingulate Girus, Anterior Division	0.50 ± 0.15	0.35 ± 0.13	0.35 ± 0.13	0.024
Cingulate Girus, Posterior Division)	0.49 ± 0.14	0.37 ± 0.11	0.38 ± 0.13	0.098
Precuneous Korteks	0.49 ± 0.13	0.38 ± 0.14	0.41 ± 0.12	0.232
Cuneal Korteks Sağ	0.45 ± 0.13	0.36 ± 0.13	0.40 ± 0.14	0.393
Cuneal Korteks Sol	0.42 ± 0.12	0.36 ± 0.12	0.41 ± 0.15	0.443
Frontal Orbital Korteks Sağ	0.40 ± 0.14	0.29 ± 0.13	0.29 ± 0.13	0.11
Frontal Orbital Korteks Sol	0.40 ± 0.14	0.29 ± 0.15	0.27 ± 0.13	0.118
Parahippocampal Girus, Anterior Division Sağ	0.27 ± 0.12	0.18 ± 0.09	0.27 ± 0.15	0.235
Parahippocampal Girus, Anterior Division Sol	0.28 ± 0.11	0.19 ± 0.09	0.28 ± 0.12	0.178
Parahippocampal Girus, Posterior Division, Sağ	0.33 ± 0.14	0.21 ± 0.08	0.24 ± 0.13	0.093
Parahippocampal Girus, Posterior Division Sol	0.32 ± 0.14	0.20 ± 0.06	0.22 ± 0.13	0.055
Lingual Girus Sağ	0.43 ± 0.14	0.32 ± 0.09	0.39 ± 0.16	0.142

Lingual Girus Sol	0.45 ± 0.13	0.34 ± 0.12	0.42 ± 0.15	0.185
Temporal Fusiform Korteks, Anterior Division Sağ	0.50 ± 0.16	0.36 ± 0.14	0.39 ± 0.14	0.04
Temporal Fusiform Korteks, Anterior Division, Sol	0.56 ± 0.19	0.39 ± 0.17	0.42 ± 0.21	0.048
Temporal Fusiform Korteks, Posterior Division Sağ	0.56 ± 0.18	0.36 ± 0.10	0.41 ± 0.14	0.021
Temporal Fusiform Korteks, Posterior Division Sol	0.57 ± 0.18	0.40 ± 0.14	0.40 ± 0.14	0.045
Temporal Oksipital Fusiform Korteks Sağ	0.46 ± 0.13	0.38 ± 0.11	0.39 ± 0.12	0.342
Temporal Oksipital Fusiform Korteks Sol	0.49 ± 0.13	0.41 ± 0.11	0.40 ± 0.14	0.213
Oksipital Fusiform Girus Sağ	0.42 ± 0.13	0.36 ± 0.11	0.40 ± 0.15	0.473
Oksipital Fusiform Girus Sol	0.45 ± 0.14	0.38 ± 0.14	0.42 ± 0.18	0.502
Frontal Operculum Korteks Sağ	0.45 ± 0.14	0.30 ± 0.10	0.30 ± 0.13	0.016
Frontal Operculum Korteks Sol	0.43 ± 0.13	0.31 ± 0.13	0.26 ± 0.13	0.011*
Central Opercular Korteks Sağ	0.49 ± 0.15	0.36 ± 0.13	0.34 ± 0.15	0.044
Central Opercular Korteks Sol	0.49 ± 0.13	0.37 ± 0.14	0.33 ± 0.14	0.039
Parietal Operculum Korteks Sağ	0.48 ± 0.12	0.38 ± 0.12	0.34 ± 0.14	0.022
Parietal Operculum Korteks Sol	0.51 ± 0.14	0.43 ± 0.14	0.37 ± 0.17	0.148
Planum Polare Sağ	0.43 ± 0.15	0.29 ± 0.19	0.32 ± 0.13	0.074
Planum Polare Sol	0.40 ± 0.14	0.29 ± 0.12	0.26 ± 0.12	0.037
Heschl's Girus Sağ	0.50 ± 0.14	0.39 ± 0.21	0.32 ± 0.15	0.024
Heschl's Girus Sol	0.53 ± 0.13	0.41 ± 0.18	0.37 ± 0.16	0.022
Planum Temporale Sağ	0.47 ± 0.13	0.36 ± 0.12	0.35 ± 0.14	0.122
Planum Temporale Sol	0.45 ± 0.14	0.39 ± 0.15	0.34 ± 0.16	0.266
Supracalcarine Korteks Sağ	0.54 ± 0.14	0.40 ± 0.14	0.43 ± 0.13	0.077
Supracalcarine Korteks Sol	0.53 ± 0.15	0.42 ± 0.12	0.43 ± 0.16	0.146
Oksipital Pol Sağ	0.32 ± 0.09	0.26 ± 0.11	0.28 ± 0.12	0.342
Oksipital Pol Sol	0.29 ± 0.09	0.26 ± 0.12	0.27 ± 0.12	0.719
Thalamus Sağ	0.14 ± 0.06	0.14 ± 0.03	0.17 ± 0.04	0.299
Thalamus Sol	0.14 ± 0.06	0.14 ± 0.03	0.18 ± 0.06	0.27
Caudate Sağ	2.22 ± 0.66	1.51 ± 0.47	1.30 ± 0.66	0.017*
Caudate Sol	2.21 ± 0.64	1.48 ± 0.45	1.32 ± 0.67	0.007*
Putamen Sağ	2.42 ± 0.54	1.82 ± 0.41	1.83 ± 0.57	0.035
Putamen Sol	2.35 ± 0.54	1.78 ± 0.37	1.79 ± 0.54	0.039
Pallidum Sağ	0.74 ± 0.24	0.71 ± 0.09	0.70 ± 0.23	0.948
Pallidum Sol	0.80 ± 0.27	0.72 ± 0.09	0.70 ± 0.22	0.803
Hippokampus Sağ	0.22 ± 0.11	0.18 ± 0.06	0.21 ± 0.10	0.692
Hippokampus Sol	0.22 ± 0.09	0.19 ± 0.08	0.20 ± 0.10	0.899
Amigdala Sağ	0.35 ± 0.13	0.29 ± 0.11	0.30 ± 0.08	0.393
Amigdala Sol	0.39 ± 0.12	0.32 ± 0.14	0.33 ± 0.09	0.342
Nükleus Akkumbens Sağ	2.09 ± 0.57	1.47 ± 0.40	1.30 ± 0.51	0.009*
Nükleus Akkumbens Sol	2.11 ± 0.60	1.48 ± 0.50	1.36 ± 0.49	0.049

Not:* Bonferoni düzeltmesi sonrasında anlamlılığı devam eden

Kontrol grubu ve tedavi yanıtı iyi olan şizofreni grupları arasında yapılan Mann–Whitney U analizlerinde, sol insular korteks (p = 0.060), sağ middle temporal girus anterior (p = 0.036), sol frontal operculum (p = 0.082), sağ caudat (p = 0.043), sol caudat (p = 0.020) ve sağ nucleus nukleus akkumbens (p = 0.025) bölgelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık eğilimi saptanmıştır. Ancak Bonferroni düzeltmesi uygulandıktan sonra bu farklılıklar anlamlılık

düzeyini korumamıştır (düzeltilmiş p = 0.0167). Özellikle sol kaudat ve sağ nukleus akkumbens bölgelerinde bulgular anlamlılık eşiğine yakın bulunmuştur. Kontrol grubu ve tedavi yanıtı kötü şizofreni grubu arasında yapılan Mann–Whitney U analizlerinde özellikle nucleus akkumbens sağ tarafında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir (düzeltilmiş p= 0.013). Ayrıca sol insula, sol frontal operculum ve sağ/sol kaudat bölgelerinde anlamlılık eğilimi izlenmiş (p= 0.019), ancak Bonferroni düzeltmesi sonrası bu bulgular istatistiksel anlamlılık düzeyini korumamıştır. Tedavi yanıtı iyi olan şizofreni hastaları ve tedavi yanıtı kötü olan şizofreni hastaları arasında yapılan Mann–Whitney U analizlerinde herhangi bir bölgede anlamlı farklılık saptanmamıştır (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Şizofreni grupları arasındaki [C11]NNC112 bağlanma potansiyeli farkının cam beyine yansıtılması- Phyton aracılığı ile hesaplanarak oluşturulmuştur.

3.4.2. D2R Bağlanma Potansiyeli Karşılaştırmaları

Üç grup arasında [F18]fallypride tutulumu Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır (Çizelge 3.4). Sağlıklı kontroller ve şizofreni hastalarında antipsikotik kullanıma bağlı fark olabileceğidüşünülmüştür. Bu nedenle, kullanılan antipsikotiklerin D2R üzerindeki etkisi göz önünde bulundurularak tedavi yanıtı iyi olan ve tedaviye dirençli olan hastalarda gruplar arasındaki farkları klorpromazin eşdeğer dozu kontrol edilerek incelemek amacıyla R 4.4.1 yazılımındaki coin paketinden yararlanılarak parametrik varsayımlara dayanmayan permütasyon tabanlı bir ANCOVA analizi uygulanmıştır (Hothorn vd., 2008). Bu yöntemde, sıfır hipotezi altında test istatistiğinin dağılımı yeniden örnekleme (10.000 permütasyon) yoluyla elde edilerek doğru p-değerleri hesaplanmıştır. Her bir ROI için [F18]fallypride değeri bağımlı değişken olarak, grup bağımsız değişken olarak, klorpromazin eşdeğer dozu (CPZEq)

ise kovaryat olarak analize dahil edilmiştir. İlaç kullanan gruplar (tedavi yanıtı iyi ve tedavi yanıtı kötü şizofreni) için klorpromazin eşdeğer dozu kovaryant olarak eklenerek ANCOVA ile ek analiz yapılmıştır. Analiz sonucunda tedavi yanıtı iyi olan ve tedavi yanıtı kötü olan gruplar arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir (Şekil 3.2).

Çizelge 3.4. Gruplar arasında [F18]fallypride (D2R) bağlanma potansiyellerinin karşılaştırılması

Bölge	**Kontrol grubu** (n=16) Ortalama±SS	**Tedavi yanıtı iyi şizofreni grubu** (n=12) Ortalama±SS)	**Tedavi yanıtı kötü şizofreni grubu** (n=12) Ortalama±SS)	**p**
Frontal Pol Sağ	0.35 ± 0.098	0.10 ± 0.04	0.10 ± 0.04	0
Frontal Pol Sol	0.35 ± 0.098	0.11 ± 0.04	0.08 ± 0.02	0
Sağ İnsular Korteks	0.8545111 ± 0.22	0.27 ± 0.07	0.15 ± 0.06	0
Sol İnsular Korteks	0.87 ± 0.19	0.28 ± 0.06	0.16 ± 0.05	0
Sağ Superior Frontal Girus	0.26 ± 0.11	0.07 ± 0.05	0.09 ± 0.05	0.001
Sol Superior Frontal Girus	0.27 ± 0.12	0.07 ± 0.04	0.09 ± 0.05	0.001
Sağ Middle Frontal Girus	0.26 ± 0.10	0.08 ± 0.03	0.10 ± 0.04	0
Middle Frontal Girus Sol	0.27 ± 0.11	0.10 ± 0.04	0.09 ± 0.04	0.001
İnferior Frontal Girus. Pars Triangularis Sağ	0.29 ± 0.10	0.09 ± 0.05	0.08 ± 0.03	0
İnferior Frontal Girus. Pars Triangularis Sol	0.34 ± 0.11	0.11 ± 0.05	0.08 ± 0.02	0
İnferior Frontal Girus Pars Opercularis Sağ	0.33 ± 0.10	0.08 ± 0.04	0.10 ± 0.05	0
İnferior Frontal Girus. Pars Opercularis. Sol	0.34 ± 0.10	0.11 ± 0.04	0.06 ± 0.02	0
Precentral Girus Sağ	0.21 ± 0.09	0.06 ± 0.03	0.08 ± 0.05	0.001
Precentral Girus Sol	0.23 ± 0.10	0.08 ± 0.04	0.08 ± 0.05	0.001
Temporal Pol Sağ	0.98 ± 0.17	0.23 ± 0.10	0.17 ± 0.10	0
Temporal Pol Sol	1.06 ± 0.17	0.26 ± 0.10	0.16 ± 0.06	0
Superior Temporal Girus. Anterior Division. Sağ	0.94 ± 0.24	0.23 ± 0.09	0.17 ± 0.04	0
Superior Temporal Girus. Anterior Division. Sol	1.01 ± 0.26	0.26 ± 0.07	0.16 ± 0.06	0
Superior Temporal Girus. Posterior Division. Sağ)	0.69± 0.19	0.19 ± 0.05	0.13 ± 0.03	0
Superior Temporal Girus. Posterior Division. Sol	0.79 ± 0.24	0.25 ± 0.06	0.16 ± 0.05	0
Middle Temporal Girus. Anterior Division. Sağ)	0.86 ± 0.17	0.23 ± 0.08	0.17 ± 0.04	0
Middle Temporal Girus. Anterior Division. Sol	0.99± 0.19	0.28 ± 0.06	0.18 ± 0.06	0
Middle Temporal Girus. Posterior Division Sağ	0.77± 0.17	0.25 ± 0.06	0.16 ± 0.02	0
Middle Temporal Girus. Posterior Division Sol	0.85± 0.19	0.29 ± 0.07	0.19 ± 0.07	0
Middle Temporal Girus. Temporooksipital Part. Sağ	0.69 ± 0.18	0.25 ± 0.06	0.18 ± 0.04	0
Middle Temporal Girus. Temporooksipital Part. Sol	0.82 ± 0.20	0.33 ± 0.12	0.22 ± 0.06	0
İnferior Temporal Girus. Anterior Division. Sağ	1.11 ± 0.23	0.29 ± 0.09	0.26 ± 0.14	0

İnferior Temporal Girus. Anterior Division. Sol	1.25 ± 0.26	0.38 ± 0.12	0.29 ± 0.12	0
İnferior Temporal Girus. Posterior Division Sağ	1.06 ± 0.23	0.33 ± 0.09	0.24 ± 0.05	0
İnferior Temporal Girus. Posterior Division. Sol	1.19 ± 0.28	0.39 ± 0.09	0.27 ± 0.06	0
İnferior Temporal Girus. Temporooksipital Part. Sağ	0.86 ± 0.21	0.32 ± 0.09	0.26 ± 0.06	0
İnferior Temporal Girus. Temporooksipital Part. Sol	0.94 ± 0.21	0.37 ± 0.12	0.27 ± 0.06	0
Postcentral Girus Sağ	0.24 ± 0.12	0.09 ± 0.04	0.07 ± 0.05	0.002
Postcentral Girus Sol	0.27 ± 0.13	0.10 ± 0.05	0.07 ± 0.04	0.002
Superior Parietal Lobul Sağ	0.29 ± 0.18	0.10 ± 0.07	0.08 ± 0.04	0.004
Superior Parietal Lobul Sol	0.32 ± 0.19	0.12 ± 0.08	0.08 ± 0.05	0.008
Supramarginal Girus. Anterior Division Sağ	0.48 ± 0.17	0.17 ± 0.06	0.11 ± 0.04	0
Supramarginal Girus. Anterior Division. Sol	0.52 ± 0.15	0.20 ± 0.07	0.12 ± 0.04	0
Supramarginal Girus. Posterior Divisioni Sağ	0.54 ± 0.17	0.21 ± 0.06	0.15 ± 0.03	0
Supramarginal Girus. Posterior Division. Sol	0.59 ± 0.18	0.25 ± 0.07	0.15 ± 0.03	0
Angular Girus Sağ	0.55 ± 0.17	0.23 ± 0.06	0.17 ± 0.04	0
Angular Girus Sol	0.65 ± 0.19	0.26 ± 0.06	0.18 ± 0.05	0
Lateral Oksipital Korteks. Superior Division Sağ)	0.39± 0.16	0.19 ± 0.09	0.15 ± 0.02	0.002
Lateral Oksipital Korteks. Superior Division Sol	0.43 ± 0.16	0.21 ± 0.10	0.16 ± 0.03	0.001
Lateral Oksipital Korteks. İnferior Division. Sağ	0.51 ± 0.17	0.23 ± 0.13	0.18 ± 0.06	0.001
Lateral Oksipital Korteks. İnferior Division. Sol	0.55 ± 0.19	0.25 ± 0.11	0.19 ± 0.06	0.001
Intracalcarine Korteks Sağ	0.23 ± 0.11	0.10 ± 0.03	0.10 ± 0.05	0.006
Intracalcarine Korteks Sol	0.24 ± 0.12	0.11 ± 0.03	0.10 ± 0.03	0.004
Frontal Medial Korteks	0.54 ± 0.13	0.13 ± 0.05	0.09 ± 0.01	0
Juxtapositional Lobul Korteks - Formerly Supplementary Motor Korteks- Sağ	0.29 ± 0.15	0.08 ± 0.07	0.10 ± 0.06	0.002
Juxtapositional Lobul Korteks - Formerly Supplementary Motor Korteks- Sol	0.30 ± 0.15	0.09 ± 0.06	0.09 ± 0.04	0.001
Subcallosal Korteks)	0.84± 0.27	0.26 ± 0.12	0.12 ± 0.04	0
Paracingulate Girus Sağ	0.45 ± 0.14	0.12 ± 0.05	0.10 ± 0.02	0
Paracingulate Girus Sol	0.46 ± 0.14	0.13 ± 0.04	0.10 ± 0.01	0
Cingulate Girus. Anterior Division	0.46 ± 0.15	0.12 ± 0.04	0.08 ± 0.01	0
Cingulate Girus. Posterior Division)	0.35± 0.12	0.14 ± 0.04	0.12 ± 0.03	0
Precuneous Korteks	0.36 ± 0.18	0.15 ± 0.06	0.14 ± 0.04	0.003
Cuneal Korteks Sağ	0.35 ± 0.20	0.17 ± 0.08	0.14 ± 0.05	0.02
Cuneal Korteks Sol	0.3 ± 0.17	0.17 ± 0.09	0.15 ± 0.03	0.028
Frontal Orbital Korteks Sağ	0.62 ± 0.16	0.19 ± 0.06	0.12 ± 0.03	0
Frontal Orbital Korteks Sol	0.59 ± 0.13	0.18 ± 0.05	0.11 ± 0.03	0
Parahippocampal Girus. Anterior Division Sağ	0.82 ± 0.19	0.25 ± 0.09	0.12 ± 0.03	0

Parahippocampal Girus. Anterior Division Sol	0.87 ± 0.21	0.27 ± 0.10	0.15 ± 0.04	0
Parahippocampal Girus. Posterior Division. Sağ	0.58 ± 0.20	0.11 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0
Parahippocampal Girus. Posterior Division Sol	0.57 ± 0.20	0.10 ± 0.04	0.07 ± 0.02	0
Lingual Girus Sağ	0.36 ± 0.15	0.14 ± 0.05	0.11 ± 0.03	0.001
Lingual Girus Sol	0.38± 0.17	0.15 ± 0.05	0.12 ± 0.02	0.001
Temporal Fusiform Korteks. Anterior Division Sağ	1.28 ± 0.29	0.36 ± 0.14	0.25 ± 0.09	0
Temporal Fusiform Korteks. Anterior Division. Sol	1.43± 0.26	0.44 ± 0.14	0.32 ± 0.08	0
Temporal Fusiform Korteks. Posterior Division Sağ	1.11 ± 0.25	0.29 ± 0.09	0.21 ± 0.05	0
Temporal Fusiform Korteks. Posterior Division Sol	1.16 ± 0.28	0.31 ± 0.07	0.22 ± 0.05	0
Temporal Oksipital Fusiform Korteks Sağ	0.59 ± 0.18	0.19 ± 0.04	0.15 ± 0.03	0
Temporal Oksipital Fusiform Korteks Sol	0.63 ± 0.21	0.22 ± 0.04	0.16 ± 0.04	0
Oksipital Fusiform Girus Sağ	0.38 ± 0.16	0.17 ± 0.07	0.14 ± 0.03	0.001
Oksipital Fusiform Girus Sol	0.43 ± 0.18	0.20 ± 0.06	0.16 ± 0.04	0.001
Frontal Operculum Korteks Sağ	0.44± 0.13	0.10 ± 0.03	0.06 ± 0.02	0
Frontal Operculum Korteks Sol	0.44 ± 0.12	0.09 ± 0.04	0.05 ± 0.03	0
Central Opercular Korteks Sağ	0.48 ± 0.14	0.11 ± 0.04	0.06 ± 0.02	0
Central Opercular Korteks Sol	0.50 ± 0.14	0.13 ± 0.04	0.06 ± 0.02	0
Parietal Operculum Korteks Sağ	0.47 ± 0.17	0.13 ± 0.04	0.08 ± 0.04	0
Parietal Operculum Korteks Sol	0.52 ± 0.18	0.17 ± 0.05	0.11 ± 0.04	0
Planum Polare Sağ	0.64 ± 0.17	0.12 ± 0.07	0.05 ± 0.02	0
Planum Polare Sol	0.65 ± 0.16	0.13 ± 0.06	0.03 ± 0.03	0
Heschl's Girus Sağ	0.41 ± 0.13	0.09 ± 0.04	0.03 ± 0.02	0
Heschl's Girus Sol	0.49 ± 0.18	0.14 ± 0.06	0.06 ± 0.04	0
Planum Temporale Sağ	0.43 ± 0.15	0.13 ± 0.04	0.08 ± 0.03	0
Planum Temporale Sol	0.51 ± 0.18	0.17 ± 0.05	0.09 ± 0.05	0
Supracalcarine Korteks Sağ	0.33 ± 0.18	0.14 ± 0.04	0.13 ± 0.04	0.004
Supracalcarine Korteks Sol	0.32 ± 0.17	0.12 ± 0.05	0.10 ± 0.04	0.004
Oksipital Pol Sağ	0.32± 0.14	0.23 ± 0.11	0.19 ± 0.07	0.358
Oksipital Pol Sol	0.33 ± 0.16	0.22 ± 0.10	0.17 ± 0.07	0.237
Thalamus Sağ	2.03 ± 0.36	0.62 ± 0.17	0.32 ± 0.08	0
Thalamus Sol	2.02 ± 0.35	0.63 ± 0.17	0.33 ± 0.09	0
Caudate Sağ	23.06± 3.65	9.01 ± 2.37	4.64 ± 1.68	0
Caudate Sol	23.16 ± 3.32	9.04 ± 2.73	4.41 ± 1.83	0
Putamen Sağ	25.87 ± 2.94	12.49 ± 2.97	8.64 ± 3.59	0
Putamen Sol	25.35 ± 3.08	12.00 ± 2.72	8.28 ± 3.43	0
Pallidum Sağ	7.24 ± 1.41	5.36 ± 0.92	3.70 ± 1.10	0.002
Pallidum Sol	7.60 ± 0.96	5.57 ± 1.15	3.75 ± 1.33	0
Hippokampus Sağ	0.78 ± 0.17	0.35 ± 0.07	0.18 ± 0.04	0
Hippokampus Sol	0.86 ± 0.19	0.37 ± 0.08	0.18 ± 0.05	0
Amigdala Sağ	2.02 ± 0.31	0.69 ± 0.23	0.32 ± 0.10	0
Amygdala Sol	2.17 ± 0.30	0.72 ± 0.24	0.36 ± 0.12	0
Nükleus Akkumbens Sağ	20.33 ± 3.76	8.19 ± 2.72	4.67 ± 1.46	0
Nükleus Akkumbens Sol	20.12 ± 2.88	8.19 ± 2.97	5.03 ± 1.77	0



Şekil 3.2. Klorpromazin düzeltmesi sonrasında şizofreni grupları arasındaki [F18]fallypride bağlanma potansiyeli farkının cam beyine yansıtılması- Görüntü Python aracılığı ile hesaplanarak oluşturulmuştur.

3.4.3. D1R/D2R Oranı Karşılaştırmaları

D1R/D2R oranının gruplar arasında fark gösterip göstermediğini değerlendirmek için yapılan Kruskal–Wallis testi sonuçları Çizelge 3.5'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.5. D1R/D2R oranlarının gruplar arasında karşılaştırılması

Bölge	**Kontrol grubu** (n=16) Ortalama±SS	**Tedavi yanıtı iyi şizofreni grubu** (n=12) Ortalama±SS	**Tedavi yanıtı kötü şizofreni grubu** (n=12) Ortalama±SS)	**p**
Frontal Pol Sağ	0.99 ± 0.44	2.26 ± 0.94	2.73 ± 1.28	.004*
Frontal Pol Sol	0.96 ± 0.44	2.27 ± 1.06	3.09 ± 1.55	.004*
Sağ İnsular Korteks	0.60 ± 0.25	1.38 ± 0.33	3.10 ± 1.80	.000*
Sol İnsular Korteks	0.60 ± 0.26	1.33 ± 0.30	2.74 ± 1.48	.001*
Sağ Superior Frontal Girus	1.38 ± 0.71	4.36 ± 3.03	3.67 ± 1.56	.002*
Sol Superior Frontal Girus	1.40 ± 0.81	4.67 ± 3.64	3.74 ± 1.85	.002*
Sağ Middle Frontal Girus	1.40 ± 0.69	3.30 ± 1.42	3.65 ± 2.55	.007*
Middle Frontal Girus Sol	1.35 ± 0.69	3.06 ± 1.61	4.03 ± 3.26	.016*
İnferior Frontal Girus, Pars Triangularis Sağ	1.23 ± 0.62	3.36 ± 2.13	3.42 ± 1.87	.004*
İnferior Frontal Girus, Pars Triangularis Sol	1.08 ± 0.57	2.59 ± 1.47	3.36 ± 1.97	.009*
İnferior Frontal Girus Pars Opercularis Sağ	1.27 ± 0.65	3.62 ± 2.21	4.59 ± 3.71	.003*
İnferior Frontal Girus, Pars Opercularis, Sol	1.13 ± 0.55	2.80 ± 1.49	4.98 ± 3.34	.005*
Precentral Girus Sağ	1.42 ± 0.73	3.40 ± 1.26	4.53 ± 2.56	.002*
Precentral Girus Sol	1.34 ± 0.70	3.21 ± 1.76	4.57 ± 2.48	.004*

Temporal Pol Sağ	0.38 ± 0.17	0.95 ± 0.54	2.31 ± 1.21	.004*
Temporal Pol Sol	0.35 ± 0.16	0.90 ± 0.37	2.14 ± 1.23	.004*
Superior Temporal Girus, Anterior Division, Sağ	0.52 ± 0.22	1.42 ± 0.77	2.37 ± 0.93	.000*
Superior Temporal Girus, Anterior Division, Sol	0.48 ± 0.21	1.40 ± 0.60	2.76 ± 1.35	.001*
Superior Temporal Girus, Posterior Division, Sağ)	0.65 ± 0.30	1.67 ± 0.77	2.79 ± 1.11	,000*
Superior Temporal Girus, Posterior Division, Sol	0.59 ± 0.29	1.33 ± 0.51	2.28 ± 1.01	.001*
Middle Temporal Girus, Anterior Division, Sağ)	0.52 ± 0.21	1.29 ± 0.38	2.03 ± 0.78	.001*
Middle Temporal Girus, Anterior Division, Sol	0.47 ± 0.21	1.11 ± 0.41	2.04 ± 0.94	.001*
Middle Temporal Girus, Posterior Division Sağ	0.61 ± 0.25	1.26 ± 0.45	2.23 ± 0.81	.001*
Middle Temporal Girus, Posterior Division Sol	0.56 ± 0.24	1.23 ± 0.45	2.06 ± 0.98	.002*
Middle Temporal Girus, Temporooksipital Part, Sağ	0.70 ± 0.30	1.39 ± 0.49	2.10 ± 0.76	.002*
Middle Temporal Girus, Temporooksipital Part, Sol	0.61 ± 0.28	1.19 ± 0.48	1.78 ± 0.68	.003*
İnferior Temporal Girus, Anterior Division, Sağ	0.46 ± 0.20	1.18 ± 0.24	1.84 ± 1.14	.001*
İnferior Temporal Girus, Anterior Division, Sol	0.41 ± 0.18	0.86 ± 0.30	1.43 ± 0.78	.007*
İnferior Temporal Girus, Posterior Division Sağ	0.52 ± 0.22	1.15 ± 0.26	2.06 ± 1.03	.001*
İnferior Temporal Girus, Posterior Division, Sol	0.46 ± 0.21	1.08 ± 0.33	1.74 ± 0.86	.000*
İnferior Temporal Girus, Temporooksipital Part, Sağ	0.62 ± 0.26	1.21 ± 0.46	1.80 ± 0.72	.001*
İnferior Temporal Girus, Temporooksipital Part, Sol	0.57 ± 0.25	1.12 ± 0.52	1.68 ± 0.64	.004*
Postcentral Girus Sağ	1.41 ± 0.81	2.81 ± 1.71	5.27 ± 3.26	.018
Postcentral Girus Sol	1.29 ± 0.75	2.91 ± 2.51	4.64 ± 2.96	.021
Superior Parietal Lobul Sağ	1.39 ± 0.81	4.25 ± 5.71	4.30 ± 2.28	.021
Superior Parietal Lobul Sol	1.25 ± 0.71	3.00 ± 3.07	4.26 ± 2.65	.025
Supramarginal Girus, Anterior Division Sağ	0.89 ± 0.41	1.88 ± 1.27	2.97 ± 1.36	.027
Supramarginal Girus, Anterior Division, Sol	0.81 ± 0.36	1.67 ± 1.01	2.56 ± 1.15	.009*
Supramarginal Girus, Posterior Divisioni Sağ	0.87 ± 0.38	1.73 ± 0.91	2.47 ± 0.98	.009*
Supramarginal Girus, Posterior Division, Sol	0.76 ± 0.35	1.47 ± 0.82	2.15 ± 0.75	.010*
Angular Girus Sağ	0.89 ± 0.39	1.52 ± 0.70	2.24 ± 0.91	.023
Angular Girus Sol	0.77 ± 0.35	1.45 ± 0.71	2.15 ± 0.73	.007*
Lateral Oksipital Korteks, Superior Division Sağ)	1.02 ± 0.51	1.61 ± 1.05	2.11 ± 0.76	.080
Lateral Oksipital Korteks, Superior Division Sol	0.94 ± 0.47	1.54 ± 1.11	1.99 ± 0.72	.093
Lateral Oksipital Korteks, İnferior Division, Sağ	0.89 ± 0.42	1.43 ± 0.60	1.92 ± 0.80	.023
Lateral Oksipital Korteks, İnferior Division, Sol	0.79 ± 0.36	1.32 ± 0.64	1.82 ± 0.69	.028

Intracalcarine Korteks Sağ	2.39 ± 1.23	4.13 ± 1.57	5.53 ± 4.78	.035
Intracalcarine Korteks Sol	2.32 ± 1.22	3.68 ± 1.66	4.60 ± 2.31	.063
Frontal Medial Korteks	0.95 ± 0.40	3.01 ± 1.95	3.96 ± 1.78	.001*
Juxtapositional Lobul Korteks - Formerly Supplementary Motor Korteks- Sağ	1.37 ± 0.85	5.65 ± 6.35	4.20 ± 1.84	.006*
Juxtapositional Lobul Korteks - Formerly Supplementary Motor Korteks- Sol	1.27 ± 0.68	4.65 ± 4.71	4.29 ± 1.84	.001*
Subcallosal Korteks)	0.64 ± 0.30	1.32 ± 0.40	3.70 ± 2.53	.002*
Paracingulate Girus Sağ	1.04 ± 0.46	2.89 ± 1.53	3.66 ± 1.58	.001*
Paracingulate Girus Sol	1.02 ± 0.45	2.70 ± 0.93	3.63 ± 1.53	.001*
Cingulate Girus, Anterior Division	1.01 ± 0.44	2.88 ± 1,47	4,83 ± 1,95	0.001 *
Cingulate Girus, Posterior Division)	1.40 ± 0.67	2.74 ± 1.09	3.80 ± 1.70	.010*
Precuneous Korteks	1.56 ± 0.85	2.66 ± 1.22	3.55 ± 1.63	.020
Cuneal Korteks Sağ	1.71 ± 1.33	2.65 ± 2.46	3.55 ± 1.63	.186
Cuneal Korteks Sol	1.62 ± 1.07	2.83 ± 2.37	3.14 ± 1.35	.109
Frontal Orbital Korteks Sağ	0.63 ± 0.29	1.27 ± 0.28	2.77 ± 1.45	.002*
Frontal Orbital Korteks Sol	0.65 ± 0.30	1.41 ± 0.41	2.81 ± 1.40	.003*
Parahippocampal Girus, Anterior Division Sağ	0.32 ± 0.15	0.65 ± 0.26	2.51 ± 1.41	.001*
Parahippocampal Girus, Anterior Division Sol	0.31 ± 0.14	0.59 ± 0.13	2.26 ± 1.52	,000*
Parahippocampal Girus, Posterior Division, Sağ	0.55 ± 0.25	1.59 ± 0.29	4.15 ± 2.26	.001*
Parahippocampal Girus, Posterior Division Sol	0.53 ± 0.23	2.00 ± 0.64	3.71 ± 2.18	.001*
Lingual Girus Sağ	1.32 ± 0.68	2.37 ± 0.90	3.75 ± 1.47	.006*
Lingual Girus Sol	1.37 ± 0.68	2.39 ± 0.95	3.53 ± 1.15	.006*
Temporal Fusiform Korteks, Anterior Division Sağ	0.38 ± 0.17	0.92 ± 0.32	1.81 ± 0.88	.002*
Temporal Fusiform Korteks, Anterior Division, Sol	0.37 ± 0.16	0.85 ± 0.24	1.52 ± 0.78	.004*
Temporal Fusiform Korteks, Posterior Division Sağ	0.48 ± 0.21	1.19 ± 0.24	2.19 ± 1.08	.000*
Temporal Fusiform Korteks, Posterior Division Sol	0.46 ± 0.20	1.14 ± 0.17	2.00 ± 0.92	.000*
Temporal Oksipital Fusiform Korteks Sağ	0.78 ± 0.33	1.90 ± 0.48	2.90 ± 1.04	.000*
Temporal Oksipital Fusiform Korteks Sol	0.79 ± 0.34	1.87 ± 0.55	2.62 ± 0.97	.001*
Oksipital Fusiform Girus Sağ	1.26 ± 0.55	2.29 ± 0.94	3.01 ± 1.06	.005*
Oksipital Fusiform Girus Sol	1.18 ± 0.58	1.99 ± 0.80	2.69 ± 0.91	.008*
Frontal Operculum Korteks Sağ	0.98 ± 0.45	3.38 ± 1.45	6.24 ± 4.04	.001*
Frontal Operculum Korteks Sol	0.98 ± 0.48	4.60 ± 4.11	7.12 ± 5.69	.001*
Central Opercular Korteks Sağ	1.03 ± 0.48	3.13 ± 1.07	7.10 ± 3.86	.000*
Central Opercular Korteks Sol	0.96 ± 0.44	2.93 ± 1.35	7.32 ± 4.40	.001*
Parietal Operculum Korteks Sağ	1.06 ± 0.48	2.86 ± 1.19	5.76 ± 3.48	.002*
Parietal Operculum Korteks Sol	0.98 ± 0.44	2.36 ± 0.91	3.78 ± 1.88	.003*
Planum Polare Sağ	0.66 ± 0.29	2.27 ± 1.20	7.30 ± 4.02	.000*
Planum Polare Sol	0.60 ± 0.28	2.49 ± 1.32	12.90 ± 9.14	.000*
Heschl's Girus Sağ	1.21 ± 0.52	4.25 ± 2.00	32.98 ± 34.43	.001*
Heschl's Girus Sol	1.17 ± 0.64	3.04 ± 1.67	11.15 ± 9.92	.002*
Planum Temporale Sağ	1.12 ± 0.54	2.81 ± 1.38	5.20 ± 2.87	.003*
Planum Temporale Sol	0.92 ± 0.45	2.15 ± 0.87	4.76 ± 2.57	.001*

Supracalcarine Korteks Sağ	1.98 ± 1.06	3.19 ± 2.17	4.08 ± 2.26	.128
Supracalcarine Korteks Sol	2.08 ± 1.28	4.18 ± 2.64	5.33 ± 3.66	.052
Oksipital Pol Sağ	1.24 ± 0.72	1.15 ± 0.66	1.50 ± 0.52	.455
Oksipital Pol Sol	1.15 ± 0.66	1.21 ± 0.83	1.60 ± 0.47	.287
Thalamus Sağ	0.06 ± 0.03	0.23 ± 0.06	0.58 ± 0.20	.000*
Thalamus Sol	0.06 ± 0.03	0.23 ± 0.07	0.58 ± 0.19	.000*
Caudate Sağ	0.09 ± 0.04	0.15 ± 0.04	0.28 ± 0.14	.001*
Caudate Sol	0.09 ± 0.04	0.15 ± 0.04	0.29 ± 0.14	.001*
Putamen Sağ	0.09 ± 0.04	0.14 ± 0.03	0.24 ± 0.10	.000*
Putamen Sol	0.09 ± 0.04	0.14 ± 0.03	0.24 ± 0.10	.000*
Pallidum Sağ	0.10 ± 0.05	0.13 ± 0.02	0.20 ± 0.06	.017
Pallidum Sol	0.10 ± 0.04	0.13 ± 0.02	0.21 ± 0.07	.008*
Hippokampus Sağ	0.24 ± 0.11	0.47 ± 0.10	1.16 ± 0.50	.001*
Hippokampus Sol	0.24 ± 0.11	0.47 ± 0.15	1.10 ± 0.52	.004*
Amigdala Sağ	0.16 ± 0.08	0.38 ± 0.11	1.03 ± 0.36	.000*
Amigdala Sol	0.16 ± 0.07	0.38 ± 0.12	0.99 ± 0.42	.000*
Nükleus Akkumbens Sağ	0.10 ± 0.05	0.17 ± 0.04	0.30 ± 0.14	.001*
Nükleus Akkumbens Sol	0.10 ± 0.04	0.17 ± 0.04	0.28 ± 0.12	.000*

Not:*Bonferoni düzeltmesi sonrasında anlamlılığı devam edenler

Grupların Man-Whitney U ile karşılaştırılması sonucu elde edilen değerler Çizelge 3.6'da gösterilmiştir. Tedavi yanıtı iyi ve tedavi yanıtı kötü olan hastalar arasında anlamlı fark gösteren karşılaştırmalar, klorpromazin dozunun kontrol edilmesiyle anlamlılığını yitirmiştir.

Çizelge 3.6. D1R/D2R oranlarının gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmaları

Bölge	**Grup1-2**	**Grup1-3**	**Grup 2-3**
Frontal Pol Sağ D1R/D2R	0.002*	0.021	0.391
Frontal Pol Sol D1R/D2R	0.003*	0.016*	0.199
İnsular Korteks Sağ D1R/D2R	0*	0.003*	0.046
İnsular Korteks Sol D1R/D2R	0*	0.009*	0.046
Superior Frontal Girus Sağ D1R/D2R	0.001*	0.016*	0.886
Superior Frontal Girus Sol D1R/D2R	0.001*	0.016*	0.775
Middle Frontal Girus Sağ D1R/D2R	0.004*	0.021	0.775
Middle Frontal Girus Sol D1R/D2R	0.021	0.016*	0.668
İnferior Frontal Girus Pars Triangularis Sağ D1R/D2R	0.002*	0.021	0.568
İnferior Frontal Girus Pars Triangularis Sol D1R/D2R	0.01*	0.016*	0.391
İnferior Frontal Girus Pars Opercularis Sağ D1R/D2R	0.001*	0.016*	0.568
İnferior Frontal Girus Pars Opercularis Sol D1R/D2R	0.004*	0.016*	0.199
Precentral Girus Sağ D1R/D2R	0.001*	0.016*	0.153
Precentral Girus Sol D1R/D2R	0.003*	0.016*	0.153
Temporal Pol Sağ D1R/D2R	0.004*	0.021	0.046
Temporal Pol Sol D1R/D2R	0.006*	0.016*	0.063
Superior Temporal Girus Anterior Division Sağ D1R/D2R	0.001*	0.002*	0.086
Superior Temporal Girus Anterior Division Sol D1R/D2R	0.002*	0.003*	0.063
Superior Temporal Girus Posterior Division Sağ D1R/D2R	0.001*	0.004*	0.086
Superior Temporal Girus Posterior Division Sol D1R/D2R	0.002*	0.005*	0.086
Middle Temporal Girus Anterior Division Sağ D1R/D2R	0.001*	0.009*	0.046
Middle Temporal Girus Anterior Division Sol D1R/D2R	0.002*	0.007*	0.063
Middle Temporal Girus Posterior Division Sağ D1R/D2R	0.001*	0.005*	0.046
Middle Temporal Girus Posterior Division Sol D1R/D2R	0.002*	0.012*	0.153

Middle Temporal Girus Temporooksipital Part Sağ D1R/D2R	0.002*	0.012*	0.046
Middle Temporal Girus Temporooksipital Part Sol D1R/D2R	0.008*	0.007*	0.153
Inferior Temporal Girus Anterior Division Sağ D1R/D2R	0*	0.021	0.063
Inferior Tempora Girus Anterior Division Sol D1R/D2R	0.01*	0.021	0.046
Inferior Temporal Girus Posterior Division Sağ D1R/D2R	0.001*	0.009*	0.046
Inferior Temporal Girus Posterior Division Sol D1R/D2R	0.001*	0.002*	0.032
Inferior Temporal Girus Temporooksipital Part Sağ D1R/D2R	0.003*	0.003*	0.086
Inferior Temporal Girus Temporooksipital Part Sol D1R/D2R	0.008*	0.012*	0.063
Supramarginal Girus Anterior Division Sol D1R/D2R	0.013*	0.016*	0.199
Supramarginal Girus Posterior Division Sağ D1R/D2R	0.008*	0.021	0.317
Supramarginal Girus Posterior Division Sol D1R/D2R	0.026	0.009*	0.253
Angular Girus Sol D1R/D2R	0.033	0.005*	0.199
Frontal Medial Korteks D1R/D2R	0*	0.016*	0.199
Juxtapositional Lobul Korteks Sağ D1R/D2R	0.004*	0.016*	0.668
Juxtapositional Lobul Korteks Sol D1R/D2R	0*	0.009*	0.317
Subcallosal Korteks D1R/D2R	0.001*	0.016*	0.046
Paracingulate Girus Sağ D1R/D2R	0*	0.016*	0.253
Paracingulate Girus Sol D1R/D2R	0*	0.007*	0.116
Cingulate Girus Anterior Division D1R/D2R	0*	0.007*	0.086
Cingulate Girus Posterior Division D1R/D2R	0.016*	0.016*	0.153
Frontal Orbital Korteks Sağ D1R/D2R	0.002*	0.016*	0.046
Frontal Orbital Korteks Sol D1R/D2R	0.002*	0.016*	0.046
Parahippocampal Girus Anterior Division Sağ D1R/D2R	0.003*	0.003*	0.032
Parahippocampal Girus Anterior Division Sol D1R/D2R	0.001*	0.001*	0.046
Parahippocampal Girus Posterior Division Sağ D1R/D2R	0*	0.012*	0.046
Parahippocampal Girus Posterior Division Sol D1R/D2R	0*	0.012*	0.063
Lingual Girus Sağ D1R/D2R	0.026	0.009*	0.063
Lingual Girus Sol D1R/D2R	0.042	0.007*	0.046
Temporal Fusiform Korteks Anterior Division Sağ D1R/D2R	0.001*	0.016*	0.063
Temporal Fusiform Korteks Anterior Division Sol D1R/D2R	0.006*	0.012*	0.063
Temporal Fusiform Korteks Posterior Division Sağ D1R/D2R	0*	0.004*	0.046
Tempora Fusiform Korteks Posterior Division Sol D1R/D2R	0*	0.005*	0.046
Temporal Oksipital Fusiform Korteks Sağ D1R/D2R	0*	0.001*	0.063
Temporal Oksipital Fusiform Korteks Sol D1R/D2R	0*	0.009*	0.046
Oksipital Fusiform Girus Sağ D1R/D2R	0.013*	0.007*	0.253
Oksipital Fusiform Girus Sol D1R/D2R	0.026	0.009*	0.116
Frontal Operculum Korteks Sağ D1R/D2R	0*	0.016*	0.086
Frontal Operculum Korteks Sol D1R/D2R	0*	0.016*	0.391
Central Opercular Korteks Sağ D1R/D2R	0.001*	0.003*	0.046
Central Opercular Korteks Sol D1R/D2R	0.001*	0.005*	0.063
Parietal Operculum Korteks Sağ D1R/D2R	0.001*	0.012*	0.153
Parietal Operculum Korteks Sol D1R/D2R	0.002*	0.016*	0.116
Planum Polare Sağ D1R/D2R	0.001*	0.001*	0.032
Planum Polare Sol D1R/D2R	0.001*	0.001*	0.032
Heschl Girus Sağ D1R/D2R	0*	0.009*	0.046
Heschl Girus Sol D1R/D2R	0.004*	0.005*	0.086
Planum Temporale Sağ D1R/D2R	0.003*	0.016*	0.086
Planum Temporale Sol D1R/D2R	0.002*	0.005*	0.063
Thalamus Sağ D1R/D2R	0*	0.001*	0.007*
Thalamus Sol D1R/D2R	0*	0.001*	0.007*
Caudate Sağ D1R/D2R	0.003*	0.002*	0.116
Caudate Sol D1R/D2R	0.003*	0.002*	0.086
Putamen Sağ D1R/D2R	0.002*	0.001*	0.022
Putamen Sol D1R/D2R	0.002*	0.001*	0.015*
Pallidum Sağ D1R/D2R	0.113	0.012*	0.063

Pallidum Sol D1R/D2R	0.077	0.007*	0.046
Hippocampus Sağ D1R/D2R	0.001*	0.012*	0.046
Hippocampus Sol D1R/D2R	0.004*	0.021	0.046
Amygdala D1R/D2R	0*	0.001*	0.003*

Not: * Bonferroni düzeltmesi sonrasında anlamlılığı devam edenler. Grup 1: Kontrol grubu, Grup 2: Tedavi yanıtı iyi şizofreni grubu Grup 3: Tedavi yanıtı kötü şizofreni grubu

3.5. Klinik Verilerle Görüntüleme Verileri Birleştirilerek Yapılan Analizler

Bağlantısallık analizlerinde gruplar arası farkın oluşmasında etkili olan bölgelerin, o bölgelere ait D1R BPnd değerleri, D2R BPnd değerleri ve D1R/D2R oranı ile korelasyonuna bakılmıştır. Gruplara dair etkileşim paternini gözleyebilmek adına gruplar ayrı ayrı ele alınmıştır.

3.5.1. Kontrol Grubunda Ağ Bağlantısallığı ile PET Değerlerinin Korelasyonu

Kontrol grubunda ağ bağlantısallığı ve [C11]NNC112 BPnd değerleri korelasyonu açısından korelasyonuna bakıldığında sol posterior singulat korteks ve posterior parietal korteks arası bağlantısallık, sağ frontal pol ($r = 0.65$, $p = 0.023$), sol frontal pol ($r = 0.62$, $p = 0.030$), sağ insular korteks ($r = 0.71$, $p = 0.010$), sol insular korteks ($r = 0.71$, $p = 0.010$), anterior singulat korteks ($r = 0.71$, $p = 0.009$), posterior singulat korteks ($r = 0.73$, $p = 0.007$), sağ superior parietal lob ($r = 0.58$, $p = 0.049$), sağ angular girus ($r = 0.70$, $p = 0.011$), sol angular girus ($r = 0.71$, $p = 0.009$), frontal medial korteks ($r = 0.63$, $p = 0.028$) ve precuneous korteks ($r = 0.63$, $p = 0.029$) NNC BPnd değerleri ile pozitif yönde anlamlı korelasyon göstermiştir.

Sol posterior parietal korteks ve sağ lateral prefrontal korteks arasındaki bağlantısallık ile sağ frontal pol ($r = 0.65$, $p = 0.021$), sol frontal pol ($r = 0.60$, $p = 0.041$), sağ insular korteks ($r = 0.66$, $p = 0.020$), sol insular korteks ($r = 0.65$, $p = 0.023$), anterior singulat korteks ($r = 0.69$, $p = 0.013$), posterior singulat korteks ($r = 0.60$, $p = 0.040$) ve frontal medial korteks ($r = 0.62$, $p = 0.031$) arasında anlamlı pozitif ilişkiler bulunmuştur (Çizelge 3.7).

Çizelge 3.7. Kontrol grubunda ağ bağlantısallığı ile [C11]NNC112 (D1R) BPnd değerlerinin korelasyonu

Bölge	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Medial Prefrontal Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	-0.152	-0.138	-0.115	-0.129	-0.041	-0.182	- 0.269	- 0.128	-0.223	- 0.169	- 0.17	- 0.171
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Posterior Parietal Korteks	0.176	0.192	0.221	0.216	0.238	0.193	-0.036	-0.051	0.251	0.241	0.232	0.132
Sol Supramarginal Girus_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.236	0.225	0.212	0.202	0.224	0.202	0.046	-0.014	0.2	0.256	0.215	0.143
Posterior Singulat Korteks__Posterior Parietal Korteks	0.648*	0.623*	0.708**	0.711**	0.712**	0.734**	0.578*	0.504	0.700*	0.714**	0.630*	0.628*
Sol Posterior Parietal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.653*	0.595*	0.658*	0.646*	0.688*	0.597*	0.459	0.456	0.512	0.557	0.621*	0.535
Sol Lateral Parietal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.075	0.081	0.146	0.103	0.092	0.155	0.176	-0.012	0.212	0.16	0.131	0.077
Sağ Lateral Parietal Korteks_Sağ Supramarginal Girus	-0.258	-0.25	-0.263	-0.246	-0.236	-0.196	- 0.185	-0.247	-0.371	-0.303	-0.256	-0.263

Not: 1. Sağ Frontal Pol_NNC 2.Sol Frontal Pol_NNC 3.Sağ Insular Korteks_NNC 4.Sol Insular Korteks NNC 5. Anterior Singulat Korteks NNC 6. Posterior Singulat Korteks NNC 7. Sağ Superior Parietal Lobul NNC 8.Sol Superior Parietal Lobul NNC 9. Sağ Angular Girus NNC 10. Sol Angular Girus NNC 11. Frontal Medial Korteks NNC 12. Precuneous Korteks NNC

** Korelasyon 0.01 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır. * Korelasyon 0.05 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır.

Kontrol grubunun diğer gruplarla farklı çıkan ağ bağlantısallıklarının [F18]fallypride BPnd değerleri ile korelasyonuna bakıldığında sol supramarginal girus ve Sağ lateral prefrontal korteks bağlantısallık ve sağ superior parietal lobul ($r = –0.55$, $p = 0.040$), sol superior parietal lobul ($r = –0.58$, $p = 0.030$), sağ angular girus ($r = –0.64$, $p = 0.013$), sol angular girus ($r = –0.59$, $p = 0.026$) ve precuneous korteks ($r = –0.56$, $p = 0.039$) [F18]fallypride BPnd değerleri arasında negatif korelasyonlar saptanmıştır. Ayrıca, sol lateral parietal korteks- sağ posterior parietal korteks arası bağlantısallık ile sağ insular korteks [F18]fallypride BPnd arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür ($r = 0.54$, $p = 0.049$) (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8. Kontrol grubunda ağ bağlantısallığı ile [F18]fallypride(D2R) BPnd değerlerinin korelasyonu

Bölge	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Medial Prefrontal Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	-0.248	-0.239	-0.416	-0.053	0.237	-0.188	-0.146	-0.283	-0.305	-0.315	-0.103	-0.223
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Posterior Parietal Korteks	-0.194	-0.186	-0.124	-0.095	0.093	-0.328	-0.339	-0.262	-0.248	-0.038	-0.163	-0.259
Sol Supramarginal Girus_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-0.478	-0.484	-0.255	-0.207	-0.126	-0.554*	-0.579*	-0.644*	-0.590*	-0.328	-0.451	-0.555*
Posterior Singulat Korteks__Posterior Parietal Korteks	0.234	0.164	0.33	0.124	0.29	0.017	0.01	0.111	0.12	0.134	0.197	0.005
Sol Posterior Parietal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-0.103	-0.154	0.076	0.188	0.425	-0.3	-0.296	-0.37	-0.33	-0.035	-0.049	-0.324
Sol Lateral Parietal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.375	0.337	0.535*	0.193	-0.071	0.291	0.263	0.421	0.413	0.307	0.283	0.349
Sağ Lateral Parietal Korteks_Sağ Supramarginal Girus	0.015	0.105	-0.172	-0.142	-0.265	0.011	-0.005	-0.067	-0.039	0.048	-0.151	0.011

Not: 1.Sağ Frontal Pol Fal 2.Sol Frontal Pol FAL 3. Sağ Insular Korteks_FAL 4. Sol Insular Korteks FAL 5.Anterior Cingulat FAL 6. Sağ Superior Parietal Lobul FAL 7. Sol Superior Parietal Lobul fal 8. Sağ Angular Girus FAL 9. Sol Angular Girus FAL 10. Frontal Medial Korteks FAL 11.Posterior Singulat Korteks FAL 12. Precuneous Korteks FAL ** Korelasyon 0.01 Düzeyinde (Çift Kuyruklu) Anlamlıdır. * Korelasyon 0.05 Düzeyinde (Çift Kuyruklu) Anlamlıdır.

Bağlantısallık bölgeleri ile D1R/D2R oranı arasındaki korelasyona baktığımızda sol supramarginal girus ve sağ lateral prefrontal korteks arasındaki bağlantısallık ile sağ superior parietal lobul (r = 0.60, p = 0.049), sağ angular girus (r = 0.62, p = 0.041) ve sol angular girus (r = 0.61, p = 0.046) arasında pozitif ilişkiler saptanmıştır. Yine sol posterior parietal korteks ve sağ sağ lateral prefrontal korteks arasındaki bağlantısallık sağ insular korteks (D1R/D2R) arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (r = 0.60, p = 0.049) (Çizelge 3.9).

Çizelge 3.9. Kontrol grubunda ağ bağlantısallığı ile D1R/D2R oranlarının korelasyonu

Bölge	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Medial Prefrontal Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	-0.173	-0.141	-0.029	-0.223	-0.445	-0.248	-0.118	-0.134	-0.168	-0.135	-0.129	-0.132
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Posterior Parietal Korteks	0.327	0.337	0.257	0.205	0.156	0.379	0.59	0.517	0.428	0.375	0.228	0.501
Sol Supramarginal Girus_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.561	0.521	0.461	0.382	0.422	0.553	0.603*	0.57	0.623*	0.611*	0.444	0.559
Posterior Singulat Korteks__Posterior Parietal Korteks	-0.228	-0.161	-0.148	-0.008	0.046	-0.19	-0.255	-0.29	-0.2	-0.215	0.04	-0.29
Sol Posterior Parietal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.463	0.405	0.603*	0.45	0.327	0.398	0.26	0.295	0.438	0.469	0.536	0.382
Sol Lateral Parietal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	-0.146	-0.093	-0.237	-0.078	0.171	-0.144	-0.138	-0.202	-0.081	-0.104	-0.01	-0.274
Sağ Lateral Parietal Korteks_Sağ Supramarginal Girus	-0.302	-0.356	-0.411	-0.393	-0.243	-0.143	0.074	-0.055	-0.232	-0.224	-0.43	-0,095

Not: 1. Sağ Frontal Pol D1R/D2R 2. Sol Frontal Pol_ D1R/D2R 3. Sağ Insular Korteks_ D1R/D2R 4. Sol Insular Korteks D1R/D2R 5. Anterior Singulat Korteks D1R/D2R 6. Posterior Singulat Korteks D1R/D2R 7. Sağ Superior Parietal Lobul D1R/D2R 8. Sol Superior Parietal Lobul D1R/D2R 9. Sağ Angular Girus D1R/D2R 10. Sol Angular Girus D1R/D2R 11. Frontal Medial Korteks D1R/D2R 12. Precuneous Korteks D1R/D2R

** Korelasyon 0.01 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır. * Korelasyon 0.05 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır.

3.5.2. Tedaviye Yanıtı İyi Şizofreni Grubunda Ağ Bağlantısallığı ile PET Değerlerinin Korelasyonu

Tedavi yanıtı iyi olan şizofreni grubunda diğer gruplardan farklılık gösteren bağlantısallık bölgelerinin [11C]NNC BPnd değerleri ile etkileşimine bakıldığında; medial prefrontal korteks ve sağ posterior parietal korteks arasındaki bağlantısallık ile sağ insular korteks ($r = –0.84$, $p = 0.019$), sol insular korteks ($r = –0.83$, $p = 0.022$), anterior singulat korteks ($r = –0.84$, $p = 0.019$), posterior singulat korteks ($r = –0.92$, $p = 0.004$), sağ superior parietal lobul ($r = –0.91$, $p = 0.005$), sol superior parietal lobul ($r = –0.87$, $p = 0.011$), sağ angular girus ($r = –0.91$, $p = 0.005$), sol angular girus ($r = –0.88$, $p = 0.009$) ve precuneous korteks ($r = –0.94$, $p = 0.002$) D1R BPnd değerleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyonlar bulunmuştur.

Benzer şekilde, sol supramarginal girus ve sağ lateral prefrontal korteks arasındaki bağlantısallık ile de geniş bir ağda D1R BPnd değerleri negatif korelasyonlar gözlenmiştir. Bu bölgedeki bağlantısallık, sol frontal pol ($r = –0.780$, $p = 0.039$), sağ insular korteks ($r = –0.87$, $p = 0.010$), sol insular korteks ($r = –0.96$, $p = 0.001$), anterior singulat korteks ($r = –0.92$, $p = 0.004$), posterior singulat korteks ($r = –0.95$, $p = 0.001$), sağ superior parietal lobul ($r = –0.89$, $p = 0.007$), sol superior parietal lobul ($r = –0.93$, $p = 0.003$), sağ angular girus ($r = –0.90$, $p = 0.007$), sol angular girus ($r = –0.96$, $p < 0.001$), frontal medial korteks ($r = –0.82$, $p = 0.025$) ve precuneous korteks ($r = –0.93$, $p = 0.002$) D1R BPnd değerleri ile negatif yönde anlamlı korelasyonlar göstermiştir.

Buna ek olarak, sol lateral parietal korteks ve sağ posterior parietal korteks arasındaki bağlantısallık ile sağ frontal pol ($r = 0.91$, $p = 0.004$), sol frontal pol ($r = 0.92$, $p = 0.003$) ve frontal medial korteks ($r = 0.88$, $p = 0.009$) D1R BPnd değerleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur (Çizelge 3.10).

Çizelge 3.10. Tedaviye yanıtı iyi şizofreni grubunda ağ bağlantısallığı ile [C11] NNC112 (D1R) BPnd değerleri arasındaki korelasyonlar

Bölgeler	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Medial Prefrontal Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	-0.785*	-0.754	-0.654	-0.546	-0.681	-0.601	-0.34	-0.309	-0.708	-0.545	-0.745	-0.398
Medial Prefrontal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	-0.657	-0.628	-0.836*	-0.826*	-0.836*	-0.916**	-0.907**	-0.868*	-0.909**	-0.882**	-0.643	-0.935**
Sol Supramarginal Girus_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-0.754	-0.780*	-0.874*	-0.955**	-0.918**	-0.954**	-0.892**	-0.929**	-0.895**	-0.963**	-0.817*	-0.932**
Anterior Singulat Korteks_Posterior Parietal Korteks	-0.409	-0.464	-0.003	-0.175	-0.143	-0.062	0.039	0.051	0.02	0.016	-0.403	0.055
Sol Anterior İnsula_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.115	0.097	0.293	0.365	0.308	0.367	0.601	0.524	0.308	0.242	0.125	0.537
Posterior Singulat Korteks__Posterior Parietal Korteks	0.053	0.124	0.111	0.087	0.001	-0.02	-0.168	0.012	-0.132	0.107	0.197	0.002
Sağ Lateral Prefrontal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-0.211	-0.211	0.007	-0.048	-0.065	0.046	-0.006	0.077	0.058	0.251	-0.207	0.049
Sol Posterior Parietal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-0.039	-0.148	-0.129	-0.325	-0.187	-0.118	-0.162	-0.32	0.009	-0.178	-0.25	-0.159
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Posterior Parietal Korteks	-0.094	-0.004	0.16	0.37	0.206	0.241	0.388	0.525	0.105	0.35	0.085	0.357
Sol Lateral Parietal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.914**	0.921**	0.625	0.672	0.731	0.66	0.448	0.404	0.664	0.561	0.878**	0.478
Sağ Lateral Parietal Korteks_Sağ Supramarginal Girus	-0.095	-0.163	-0.246	-0.432	-0.325	-0.39	-0.428	-0.53	-0.304	-0.533	-0.19	-0.398

Not: 1. Sağ Frontal Pol NNC, 2. Sol Frontal Pol NNC, 3. Sağ Insular Korteks NNC, 4. Sol Insular Korteks FAL, 5. Anterior Singulat Korteks NNC 6.Posterior Singulat Korteks NNC, 7. Sağ Superior Parietal Lobul NNC 8. Sol Superior Parietal Lobul NNC, 9. Sağ Angular Girus Sol FAL, 11. Sol Frontal Medial Korteks NNC, 12. Precuneous Korteks NNC **Korelasyon 0.01 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır. *Korelasyon 0.05 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır.

Tedavi yanıtı iyi olan şizofreni grubunda diğer gruplardan farklılık gösteren bağlantısallık bölgelerinin [F18]fallypride BPnd değerleri ile korelasyonlarına bakıldığında hiçbir bölgede anlamlı korelasyona rastlanmamıştır (Çizelge 3.11).

Çizelge 3.11. Tedaviye yanıtı iyi şizofreni grubunda ağ bağlantısallığı ile [F18]fallypride (D2R) BPnd değerleri arasındaki korelasyonlar

Bölgeler	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Medial Prefrontal Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	0.101	0.244	-0.448	-0.012	-0.278	0.288	0.395	0.385	0.352	0.595	-0.272	0.444
Medial Prefrontal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	-0.358	-0.268	-0.564	-0.586	-0.602	-0.287	-0.495	-0.417	-0.299	-0.196	-0.225	-0.596
Sol Supramarginal Girus_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-0.207	-0.228	-0.461	-0.647	-0.66	-0.393	-0.376	-0.455	0.095	0.005	-0.139	-0.492
Anterior Singulat Korteks_Posterior Parietal Korteks	-0.455	-0.401	-0.306	-0.513	-0.418	-0.333	0.154	-0.02	0.58	0.37	-0.48	0.116
Sol Anterior İnsula_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.522	0.388	0.347	0.668	0.403	0.298	0.632	0.517	0.408	0.335	0.091	0.72
Posterior Singulat Korteks__Posterior Parietal Korteks	-0.162	0.026	0.075	0.155	0.296	0.158	-0.439	-0.198	-0.745	-0.256	-0.106	-0.094
Sağ Lateral Prefrontal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-0.373	-0.148	-0.348	-0.423	-0.261	0.078	0.177	0.17	0.351	0.444	-0.277	0.163
Sol Posterior Parietal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.347	0.126	0.268	-0.225	-0.103	-0.202	0.005	-0.265	0.616	0.258	0.413	-0.053
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Posterior Parietal Korteks	-0.243	0.024	-0.344	0.253	0.069	0.405	0.475	0.648	-0.071	0.254	-0.472	0.509
Sol Lateral Parietal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.385	0.232	0.648	0.544	0.631	0.154	-0.161	-0.072	-0.471	-0.505	0.559	-0.126
Sağ Lateral Parietal Korteks_Sağ Supramarginal Girus	0.201	-0.055	0.292	-0.12	-0.049	-0.432	-0.506	-0.64	-0.1	-0.328	0.272	-0,447

Not: 1. Sağ Frontal PolFAL, 2. Sol Frontal Pol FAL, 3. Sağ Insular Korteks FAL, 4. Sol Insular Korteks FAL, 5. Anterior Singulat Korteks FAL, 6. Posterior Singulat Korteks FAL, 7. Sağ Superior Parietal Lobul FAL, 8. Sol Superior Parietal Lobul FAL, 9. Sağ Angular Girus FAL, 10. Sol Angular Girus FAL, 11. Frontal Medial Korteks FAL, 12. Precuneous Korteks FAL

Tedavi yanıtı iyi olan şizofreni grubunda diğer gruplardan farklılık gösteren bağlantısallık bölgelerinin D1R/D2R oranı ile etkileşiminin incelendiği korelasyon analizleri sonucunda; medial prefrontal korteks ve sol lateral parietal korteks arası bağlantısallığı ile sağ frontal pol ($r = –0.79$, $p = 0.036$), sol frontal pol ($r = –0.83$, $p = 0.021$), sol insular korteks ($r = –0.80$, $p =$

0.032), sağ superior parietal lobul (r = –0.94, p = 0.002), sol superior parietal lobul(r = –0.93, p = 0.002), sol angular girus (r = –0.82, p = 0.023) ve precuneous korteks (r = –0.93, p = 0.002) D1R/D2R oranı arasında negatif yönde anlamlı korelasyon gösterilmiştir.

Sol supramarginal girus ve sağ lateral prefrontal korteks arasındaki bağlantısallık, sağ angular girus (r = –0.76, p = 0.046) ve sol angular girus (r = –0.78, p = 0.039) D1R/D2R oranı ile negatif yönde anlamlı korelasyon göstermiştir (Çizelge 3.12).

Çizelge 3.12. Tedaviye yanıtı iyi şizofreni grubunda ağ bağlantısallığı ile D1R/D2R oranları arasındaki korelasyonlar

Bölgeler	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
Medial Prefrontal Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	-0.787*	-.830*	-0.348	-.795*	-0.283	-0.674	-.940**	-.930**	-0.746	-.822*	-0.198	-.933**
Medial Prefrontal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	-0.319	-0.309	-0.469	-0.572	0.07	-0.235	-0.391	-0.407	-0.548	-0.593	-0.248	-0.365
Sol Supramarginal Girus_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-0.519	-0.461	-0.571	-0.663	0.138	-0.184	-0.438	-0.43	-0.763*	-0.779*	-0.478	-0.396
Anterior Singulat Korteks_Posterior Parietal Korteks	-0.068	-0.12	0.359	0.186	0.286	0.23	-0.153	-0.075	-0.256	-0.186	0.036	-0.015
Sol Anterior İnsula_Sağ Posterior Parietal Korteks	-0.203	-0.18	0.091	-0.098	-0.15	-0.121	-0.282	-0.264	0.005	-0.053	0.123	-0.22
Posterior Singulat Korteks__Posterior Parietal Korteks	0.107	-0.003	-0.064	-0.146	-0.501	-0.285	0.05	0.048	0.356	0.287	0.326	-0.089

Sağ Lateral Prefrontal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-0.045	-0.142	0.289	0.217	0.024	-0.048	-0.041	-0.013	-0.117	-0.022	-0.035	-0.086
Sol Posterior Parietal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-0.341	-0.215	-0.384	-0.16	0.103	0.105	0.151	0.171	-0.371	-0.281	-0.653	0.079
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Posterior Parietal Korteks	0.104	-0.044	0.507	0.162	-0.123	-0.229	-0.374	-0.375	0.159	0.108	0.547	-0.303
Sol Lateral Parietal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.563	0.623	0.082	0.48	-0.064	0.288	0.742	0.691	0.745	0.754	0.145	0.635
Sağ Lateral Parietal Korteks_Sağ Supramarginal Girus	-0.187	-0.064	-0.533	-0.383	0.025	0.113	0.105	0.119	-0.2	-0.226	-0.345	0.102

Not: 1. Sağ Frontal Pol D1R/D2R, 2. Sol Frontal Pol D1R/D2R, 3. Sağ Insular Korteks D1R/D2R, 4. Sol Insular Korteks D1R/D2R, 5. Anterior Singulat Korteks D1R/D2R, 6. Posterior Singulat Korteks D1R/D2R, 7. Sağ Superior Parietal Lobul D1R/D2R 8. Sol Superior Parietal Lobul D1R/D2R, 9. Sağ Angular Girus D1R/D2R, 10. Sol Angular Girus D1R/D2R, 11. Frontal Medial Korteks D1R/D2R, 12. Precuneous Korteks D1R/D2R ** Korelasyon 0.01 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır. * Korelasyon 0.05 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır.

3.5.3. Tedaviye Yanıtı Kötü Şizofreni Grubunda Ağ Bağlantısallığı ile PET Değerlerinin Korelasyonu

Tedavi yanıtı kötü olan şizofreni grubunda diğer gruplardan farklılık gösteren bağlantısallık bölgeleri ile [C11]NNC112 BPnd değerleri arasındaki korelasyon analizleri sonucunda; anterior singulat korteks ve sol posterior parietal korteks arasındaki bağlantısallık ile sağ superior parietal lobul D1R BPnd değerleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($r = –0.83$, $p = 0.040$). Sağ lateral prefrontal korteks ve sağ lateral prefrontal korteks arasındaki bağlantısallık sol frontal pol ($r = –0.83$, $p = 0.042$), sağ insular korteks ($r = –0.82$, $p = 0.046$), sağ superior parietal lobul ($r = –0.90$, $p = 0.014$) ve sol angular girus ($r = –0.85$, $p = 0.031$) D1R BPnd değerleri arasında negatif ilişki gözlenmiştir (Çizelge 3.13).

Çizelge 3.13. Tedaviye yanıtı kötü şizofreni grubunda ağ bağlantısallığı ile [C11]NNC112 (D1R) BPnd değerleri arasındaki korelasyonlar

Bölgeler	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Medial Prefrontal Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	-0.72	-0.666	-0.498	-0.504	-0.543	-0.444	-0.608	-0.192	-0.338	-0.365	-0.524	-0.498
Medial Prefrontal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.45	0.452	0.306	0.354	0.552	0.28	0.316	-0.101	0.099	0.038	0.205	0.302
Sol Supramarginal Girus_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.327	0.386	0.518	0.439	0.28	0.375	0.037	0.032	0.205	0.238	0.423	0.203
Anterior Singulat Korteks_Posterior Parietal Korteks	-0.572	-0.588	-0.517	-0.606	-0.742	-0.646	-0.832*	-0.799	-0.736	-0.696	-0.55	-0.773
Sol Anterior İnsula_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.234	0.237	0.381	0.297	-0.006	0.312	0.144	0.371	0.351	0.438	0.459	0.212
Posterior Singulat Korteks__Posterior Parietal Korteks	0.078	0.134	0.294	0.245	0.065	0.227	-0.169	-0.013	0.119	0.095	0.229	0.04
Sağ Lateral Prefrontal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-0.799	-0.828*	-0.819*	-0.777	-0.785	-0.731	-0.901*	-0.741	-0.72	-0.853*	-0.81	-0.809
Sol Posterior Parietal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.317	0.361	0.522	0.351	0.128	0.279	0.23	0.272	0.236	0.473	0.496	0.217
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Posterior Parietal Korteks	0.154	0.257	0.501	0.406	0.251	0.415	0.307	0.664	0.502	0.65	0.468	0.377
Sol Lateral Parietal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.532	0.537	0.625	0.538	0.316	0.531	0.541	0.625	0.576	0.719	0.699	0.514
Sağ Lateral Parietal Korteks_Sağ Supramarginal Girus	0.393	0.39	0.394	0.335	0.21	0.252	0.01	-0.219	0.035	0.042	0.336	0.107

Not: 1. Sağ Frontal Pol NNC, 2. Sol Frontal Pol NNC, 3. Sağ Insular Korteks NNC, 4. Sol Insular Korteks NNC, 5. Anterior Singulat Korteks NNC, 6. Posterior Singulat Korteks NNC 7. Sağ Superior Parietal Lobul NNC 8. Sol Superior Parietal Lobul NNC, 9. Sağ Angular Girus NNC, 10. Sol Angular Girus NNC, 11. Frontal Medial Korteks NNC, 12. Precuneous Korteks NNC ** Korelasyon 0.01 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır. * Korelasyon 0.05 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır.

Tedavi yanıtı kötü olan şizofreni grubunda diğer gruplardan farklılık gösteren bağlantısallık bölgelerinin [F18]fallypride BPnd değerleri ile etkileşimine bakıldığında sağ medial prefrontal korteks ve posterior parietal korteks arasındaki bağlantısallık ile sol frontal pol (r = –0.96, p = 0.003) D2R BPnd değerleri arasında güçlü negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca, anterior singulat korteks ve sol posterior parietal korteks arasındaki bağlantısallık ile sağ superior parietal lobul (r= 0.81, p = 0.049) ve posterior singulat korteks D2R BPnd değerleri arasında pozitif korelasyon göstermiştir (r = 0.93, p = 0.008). Buna ek olarak, sol anterior insula ve sağ posterior parietal korteks arası bağlantısallık, ile frontal medial korteks D2R BPnd değerleri ile de pozitif yönde anlamlı ilişki gözlenmiştir (r= 0.90, p = 0.014). Sağ lateral prefrontal korteks ve sağ lateral prefrontal korteks arası bağlantısallık ile, sol superior parietal lob D2R BPnd değerleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (r = 0.82, p = 0.047). Ayrıca, sağ LPve sağ supramarginal girus arasındaki bağlantısallık ile anterior singulat korteks D2R BPnd değerleri arasında çok güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır (r= 0.93, p = 0.008) (Çizelge 3.14).

Çizelge 3.14. Tedaviye yanıtı kötü şizofreni grubunda ağ bağlantısallığı ile [F18]fallypride (D2R) BPnd değerleri arasındaki korelasyonlar

Bölgeler	1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	11	12
Medial Prefrontal Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	0.386	0.623	0.121	0.36	0.351	0.643	0.056	0.081	0.337	-0.241	0.007	0.128
Medial Prefrontal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	-0.583	-0.958**	-0.172	-0.597	-0.311	-0.658	-0.495	-0.711	-0.579	0.369	0.083	0.152
Sol Supramarginal Girus_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-0.323	-0.057	0.547	0.141	-0.209	-0.237	-0.118	-0.191	0.682	0.763	0.324	-0.281
Anterior Singulat Korteks_Posterior Parietal Korteks	0.72	0.495	0.757	0.353	0.813*	0.723	0.635	-0.301	0.398	0.692	0.927**	0.618
Sol Anterior İnsula_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.113	0.632	0.439	0.569	-0.11	0.109	0.389	0.664	0.903*	0.153	-0.003	-0.535
Posterior Singulat Korteks_Posterior Parietal Korteks	-0.136	0.224	0.636	0.398	-0.057	0.029	0.003	-0.151	0.793	0.58	0.288	-0.222

Sağ Lateral Prefrontal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.701	0.487	0.538	0.473	0.81	0.818*	0.494	-0.46	0.082	0.134	0.575	0.72
Sol Posterior Parietal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-0.06	0.253	0.161	0.003	-0.205	-0.124	0.089	0.579	0.657	0.418	0.109	-0.486
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Posterior Parietal Korteks	-0.312	0.367	-0.201	0.09	-0.513	-0.14	-0.348	0.741	0.677	-0.215	-0.521	-0.809
Sol Lateral Parietal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	-0.171	0.284	0.028	0.195	-0.422	-0.264	0.129	0.794	0.585	-0.014	-0.283	-0.716
Sağ Lateral Parietal Korteks_Sağ Supramarginal Girus	-0.167	-0.225	0.656	0.086	-0.002	-0.236	0.141	-0.406	0.405	0.926**	0.594	0.029

Not: 1. Sağ Frontal Pol, 2. Sol Frontal Pol FAL, 3. Sağ Insular Korteks FAL, 4. Sol Insular Korteks FAL, 5. Anterior Singulat Korteks FAL, 6. Posterior Singulat Korteks FAL, 7. Sağ Superior Parietal Lobul FAL, 8. Sol Superior Parietal Lobul FAL, 9. Sağ Angular Girus FAL, 10. Sol Angular Girus FAL, 11. Frontal Medial Korteks FAL, 12. Precuneous Korteks FAL ** Korelasyon 0.01 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır. * Korelasyon 0.05 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır.

Tedavi yanıtı kötü olan hastalarda ağ bağlantısallığının D1R/D2R oranı ile ilişkisine bakıldığında; anterior singulat korteks ve sol posterior parietal korteks arasındaki bağlantısallık ile sağ superior parietal lobul (*r* = –0.85, *p* = 0.032), sağ angular girus (*r* = –0.83, *p* = 0.040), posterior singulat korteks (*r*= –0.85, *p* = 0.032) ve anterior singulat korteks (*r*= –0.93, *p* = 0.008) D1R/D2R oranları arasında negatif korelasyon saptanmıştır (Çizelge 3.15).

Sağ lateral prefrontal korteks ve sağ lateral prefrontal korteks arasındaki bağlantısallık ile sağ frontal pol (*r*= –0.83, *p* = 0.041), sağ insular korteks (*r* = –0.95, *p* = 0.004) ve sol insular korteks (*r* = –0.91, *p* = 0.012) D1R/D2R oranları arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Çizelge 3.15. Tedaviye yanıtı kötü şizofreni grubunda ağ bağlantısallığı ile D1R/D2R oranları arasındaki korelasyonlar

Bölgeler	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Medial Prefrontal Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	-0.704	-0.761	-0.564	-0.665	-0.509	-0.766	-0.249	-0.446	-0.672	-0.378	-0.121	-0.173
Medial Prefrontal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.639	0.766	0.288	0.575	0.173	0.46	0.302	0.7	0.419	0.35	-0.077	-0.173
Sol Supramarginal Girus_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.305	0.186	-0.15	0.131	-0.103	-0.121	0.176	0.394	0.203	-0.024	-0.046	0.116
Anterior Singulat Korteks_Posterior Parietal Korteks	-0.65	-0.656	-0.772	-0.632	-0.850*	-0.745	-0.833*	-0.589	-0.729	-0.927**	-0.851*	-0.712
Sol Anterior İnsula_Sağ Posterior Parietal Korteks	-0.01	-0.209	-0.023	-0.113	0.135	-0.076	0.039	-0.165	0.166	-0.058	0.258	0.488
Posterior Singulat Korteks_Posterior Parietal Korteks	0.019	-0.12	-0.411	-0.2	-0.306	-0.437	0.059	0.219	-0.047	-0.142	-0.049	0.071
Sağ Lateral Prefrontal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-.831*	-0.787	-0.947**	-0.908*	-0.949**	-0.963**	-0.747	-0.535	-0.902*	-0.75	-0.66	-0.736
Sol Posterior Parietal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.216	0.074	0.326	0.332	0.32	0.28	0.118	-0.082	0.308	-0.042	0.106	0.39
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Posterior Parietal Korteks	0.129	-0.058	0.333	0.202	0.446	0.115	0.531	0.065	0.273	0.325	0.607	0.732
Sol Lateral Parietal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.348	0.188	0.473	0.343	0.582	0.443	0.331	0.039	0.54	0.286	0.495	0.709
Sağ Lateral Parietal Korteks_Sağ Supramarginal Girus	0.339	0.297	-0.176	0.151	-0.188	-0.016	-0.076	0.341	0.201	-0.162	-0.311	-0.149

Not: 1. Sağ Frontal Pol D1R/D2R, 2. Sol Frontal Pol D1R/D2R, 3. Sağ Insular Korteks D1R/D2R, 4. Sol Insular Korteks D1R/D2R, 5. Anterior Singulat Korteks D1R/D2R 6. Posterior Singulat Korteks, 7. Sağ Superior Parietal Lobul D1R/D2R 8. Sol Superior Parietal Lobul, 9. Sağ Angular Girus D1R/D2R, 10. Sol Angular Girus D1R/D2R, 11. Frontal Medial Korteks D1R/D2R, 12. Precuneous Korteks D1R/D2R ** Korelasyon 0.01 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır. * Korelasyon 0.05 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır.

3.6. Klinik Değişkenler ile MRG Verileri Arasındaki İlişkiler

PANNS puanları ile bağlantısallık farklılıkları arasındaki ilişkiye baktığımız zaman, pozitif semptom şiddeti arttıkça frontaparietal bağlantısallıkta artış olduğu görülmüştür (sol supramarginal girus–sol pfc (r = 0.545*), sağ rostral prefrontal korteks– sol posterior parietal korteks (r = 0.597**). Negatif belirtiler ile sağ rostral prefrontal korteks-posterior parietal korteks bağlantısallığı arasında pozitif ilişki olduğu görülmüştür (r=0.692**). PANNS genel puanları ise medial prefrontal korteks-sol lateral parietal korteks, sol supramarginal girus-sağ lateral prefrontal korteks, medial prefrontal korteks-sağ posterior parietal korteks ve sağ rostral prefrontal korteks-sol posterior parietal korteks arası bağlantısallıkla pozitif korele olup, anterior singulat korteks-posterior parietal korteks ile negatif korelasyona sahiptir (Çizelge 3.16).

Çizelge 3.16. PANNS puanları ile MRG verileri arasındaki korelasyonlar

	1	2	3	4	5	6	7
PANNS_p	0.333	0.545*	0.376	-0.047	-0.052	-0.455	0.597**
PANNS_n	0.425	0.434	0.148	-0.061	0.168	-0.326	0.692**
PANNS_genel	0.671*	0.713**	0.579*	-0.529	-.587*	-0.546	0.555*

Not: 1. Medial Prefrontal Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks 2. Sol Supramarginal Girus_Sağ Lateral Prefrontal Korteks 3. Medial Prefrontal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks 4. Sol Lateral Parietal Korteks_Sol Anterior İnsula 5. Sol Lateral Parietal Korteks_Sol Anterior İnsula 6. Anterior Singulat Korteks_Posterior Parietal Korteks 7. Sol Anterior İnsula_Sağ Posterior Parietal Korteks 8. Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Posterior Parietal Korteks PANNS_p: PANNS pozitif belirtiler alt ölçeği, PANNS_n: PANNS negatif belirtiler altölçeği PANNS_genel: PANNS genel psikopatoloji alt ölçeği

BAT puanları ile SN arasındaki ilişki araştırıldığında, her üç ayrı ölçüm için sol Aİ–sol lateral prefrontal korteks**,** sol Aİ–sağ lateral prefrontal korteks**,** sol rostral prefrontal korteks–sosol rostral prefrontal korteks**,** sol rostral prefrontal korteks–sağ rostral prefrontal korteks**,** sol supramarginal girus–sağ posterior parietal korteks ve sağ supramarginal girus–sağ supramarginal girus bağlantısallık çiftleri anlamlı pozitif ilişkiler göstermiştir. Özellikle sol anterior insula - sol lateral prefrontal korteks bağlantısallığı ile BAT1 arasında pozitif (r = *0.60, p <0.01),* BAT2 arasında pozitif (*r = 0.58, p <0.01)* ve BAT3 arasında yine pozitif (*r = 0.48, p <0.05)* korelasyon saptanmış olup, güçlü ve tutarlı bir pozitif ilişki ortaya konmuştur. Benzer şekilde, sol rostral prefrontal korteks - sağ rostral prefrontal korteks bağlantısallığı ile

BAT1 arasında pozitif (*r =0.62, p <0.01)*, BAT2 arasında pozitif (*r = 0.47, p <0.05)* ve BAT3 arasında pozitif (*r = 0.57, p <0.01)* korelasyon bulunmuştur. Sağ supramarginal girus–sağ supramarginal girus bağlantısallığı ile BAT1 arasında pozitif (r = *0.51, p <0.01)*, BAT2 arasında pozitif (r = *0.51, p < 0.01)* ve BAT3 arasında pozitif (*r = 0.47, p < 0.05)*; sol supramarginal girus-sağ posterior parietal korteks bağlantısallığı ile BAT1 arasında pozitif (*r=0.58, p < 0.01)*, BAT2 arasında pozitif (*r = 0.58, p < 0.01)* ve BAT3 arasında yine pozitif (*r = 0.48, p < 0.05)* korelasyon bulunmuştur. Buna ek olarak, sağ anterior insula–sol posterior parietal korteks bağlantısallığı yalnızca BAT3 ile anlamlı pozitif korelasyon gösetrmiştir (*r =0,40, p < 0.05*). Bulgular Çizelge 3.17'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.17. BAT Puanları ile SN bağlantısallık bölgeleri arasındaki korelesyonlar

Bölgeler	BAT1_sum	BAT2_sum	BAT3_sum
Anterior Singulat Korteks_Anterior Singulat Korteks	0.255	0.313	0.145
Anterior Singulat Korteks_Sol Anterior İnsula	-0.161	-0.12	-0.142
Anterior Singulat Korteks_Sağ Anterior İnsula	-0.102	-0.12	-0.044
Anterior Singulat Korteks_Sol Rostral Prefrontal Korteks	0.123	0.002	0.104
Anterior Singulat Korteks_Sağ Rostal Prefrontal Korteks	0.234	0.077	0.243
Anterior Singulat Korteks_Sol Supramarginal Girus	-0.334	-0.339	-0.198
Anterior Singulat Korteks_Sağ Supramarginal Girus	-0.28	-0.295	-0.121
Anterior Singulat Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	-0.03	0.019	0.12
Anterior Singulat Korteks_Posterior Parietal Korteks	-0.337	-0.201	-0.012
Anterior Singulat Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-0.136	-0.164	-0.053
Anterior Singulat Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	-0.321	-0.234	-0.033
Sol Anterior İnsula_Sol Anterior İnsula	0.118	0.16	0.064
Sol Anterior İnsula_Sağ Anterior İnsula	0.083	0.104	0.085
Sol Anterior İnsula_Sol Rostral Prefrontal Korteks	0.051	-0.031	0.056
Sol Anterior İnsula_Sağ Rostal Prefrontal Korteks	0.195	0.221	0.291
Sol Anterior İnsula_Sol Supramarginal Girus	0.162	0.08	0.248
Sol Anterior İnsula_Sağ Supramarginal Girus	0.211	0.064	0.221
Sol Anterior İnsula_Sol Lateral Parietal Korteks	.596**	.578**	.476*
Sol Anterior İnsula_Posterior Parietal Korteks	0.128	0.182	0.3
Sol Anterior İnsula_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	.433*	.465*	0.359
Sol Anterior İnsula_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.099	0.175	0.291
Sağ Anterior İnsula_Sağ Anterior İnsula	0.145	0.177	0.122
Sağ Anterior İnsula_Sol Rostral Prefrontal Korteks	-0.277	-0.317	-0.163
Sağ Anterior İnsula_Sağ Rostal Prefrontal Korteks	-0.141	-0.145	-0.057
Sağ Anterior İnsula_Sol Supramarginal Girus	-0.022	-0.159	0.015
Sağ Anterior İnsula_Sağ Supramarginal Girus	0.098	-0.026	0.042
Sağ Anterior İnsula_Sol Lateral Parietal Korteks	0.257	0.166	0.204
Sağ Anterior İnsula_Posterior Parietal Korteks	0.218	0.281	.396*
Sağ Anterior İnsula_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.232	0.253	0.227
Sağ Anterior İnsula_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.062	0.051	0.176
Sol Rostral Prefrontal Korteks_Sol Rostral Prefrontal Korteks	.383*	.451*	.414*
Sol Rostral Prefrontal Korteks_Sağ Rostal Prefrontal Korteks	.622**	.470*	.568**
Sol Rostral Prefrontal Korteks_Sol Supramarginal Girus	-0.261	-0.174	-0.126
Sol Rostral Prefrontal Korteks_Sağ Supramarginal Girus	-0.252	-0.197	-0.085
Sol Rostral Prefrontal Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	0.292	0.267	0.323
Sol Rostral Prefrontal Korteks_Posterior Parietal Korteks	-0.339	-0.209	-0.208
Sol Rostral Prefrontal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.287	0.208	0.274
Sol Rostral Prefrontal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	-0.238	-0.126	-0.033
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Sağ Rostal Prefrontal Korteks	.428*	.417*	0.382
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Sol Supramarginal Girus	-0.134	-0.068	-0.007
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Sağ Supramarginal Girus	-0.139	-0.084	0.02
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Sol Lateral Parietal Korteks	0.053	0.073	0.13

Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Posterior Parietal Korteks	-0.241	-0.208	-0.141
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	0.183	0.146	0.201
Sağ Rostal Prefrontal Korteks_Sağ Posterior Parietal Korteks	-0.106	-0.008	0.157
Sol Supramarginal Girus_Sol Supramarginal Girus	0.266	0.328	0.308
Sol Supramarginal Girus_Sağ Supramarginal Girus	0.358	0.309	0.365
Sol Supramarginal Girus_Sol Lateral Parietal Korteks	-0.112	-0.098	-0.163
Sol Supramarginal Girus_Posterior Parietal Korteks	0.349	0.321	0.25
Sol Supramarginal Girus_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-0.347	-0.359	-0.36
Sol Supramarginal Girus_Sağ Posterior Parietal Korteks	.575**	.581**	.482*
Sağ Supramarginal Girus_Sağ Supramarginal Girus	.510**	.511**	.470*
Sağ Supramarginal Girus_Sol Lateral Parietal Korteks	-0.135	-0.097	-0.156
Sağ Supramarginal Girus_Posterior Parietal Korteks	0.24	0.237	0.143
Sağ Supramarginal Girus_Sağ Lateral Prefrontal Korteks	-0.232	-0.203	-0.152
Sağ Supramarginal Girus_Sağ Posterior Parietal Korteks	0.339	.394*	0.329

3.7. Klinik Değişkenler ile PET Verileri Arasındaki İlişkiler

PANNS puanları ile [C11]NNC112 BPnd değerleri arasındaki korelasyonlara baktığımız zaman, PANSS-P ile precuneus korteksi [C11]NNC112 BPnd değerleri arasında anlamlı pozitif bir ilişki saptanmıştır (r = 0.588, p = 0.027). Diğer bölgelerdeki [C11]NNC112 BPnd değerleri ile PANSS-P puanları arasında da pozitif yönde ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyonlar gözlendi. PANSS-N ve PANSS-Genel puanları ile [C11]NNC112 BPnd değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Çizelge 3.18).

Çizelge 3.18. PANSS puanları ile [C11]NNC112 (D1R) BPnd değerleri arasındaki korelasyonlar

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
PANNS_p	0.455	0.517	0.519	0.471	0.499	0.457	0.422	0.433	0.473	0.517	0.515	0.588*
PANNS_n	0.015	0.084	0.128	0.102	0.23	0.228	0.084	0.239	0.075	0.049	0.13	0.197
PANNS_genel	0.192	0.245	0.281	0.199	0.287	0.223	0.168	0.126	0.166	0.274	0.274	0.356
Toplam	0.378	0.453	0.464	0.383	0.407	0.359	0.35	0.374	0.383	0.431	0.442	0.464

Not: 1- Sağ Frontal Pol, 2- Sol Frontal Pol, 3- Sağ Insular Korteks, 4- Sol Insular Korteks 5- Sağ Superior Parietal Lobul, 6- Sol Superior Parietal Lobul, 7- Sağ Angular Girus, 8- Sol Angular Girus, 9-Frontal Medial Korteks, 10-Anterior Singulat Korteks,11- Posterior, 12-Precuneous Korteks PANSS_p: PANNS ölçeği pozitif sbelirtiler PANNS_n: PANNS ölçeği negatif belirtiler PANNS_genel: PANNS ölçeği genel belirtiler
** Korelasyon 0.01 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır. * Korelasyon 0.05 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır.

Şizofreni hastaları tek grup olarak alınıp ağ bağlantıları ile ilgili beyin bölgeleri ile klinik değişkenler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, pozitif belirti şiddetinin artışı ile frontal ve insular bölgelerde D2R yoğunluğunun anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır (Çizelge 3.19). Özellikle sağ (r = -0.655, p = 0.011) ve sol insular korteks (r = -0.731, p = 0.003), sol frontal pol (r = -0.556, p = 0.039) ve sağ angular girus (r = -0.562, p = 0.037) D2R BPnd değerleri ile PANNS-pozitif belirti puanları arasında negatif yönde güçlü ilişkiler gözlenmiştir. Ayrıca

frontal medial korteks ve sol angular girus D2R BPnd değerleri ile PANNS-pozitif belirti puanları arasında da negatif ilişki eğilimleri saptanmıştır (p = 0.05). PANNS-genel belirti puanları açısından da benzer bir desen mevcuttur; daha yüksek PANSS puanları, özellikle insular ve frontal bölgelerde düşük D2R BPnd değerleri ile ilişkiliydir.

Çizelge 3.19. PANSS puanları ile [F18]fallypride (D2R) BPnd değerleri arasındaki korelasyonlar

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
PANNS_p	-0,338	-,556*	-,655*	-,731**	-0,424	-0,267	-0,306	-0,441	-,562*	-0,49	-0,484	-0,211
PANNS_n	0,219	-0,111	-0,497	-0,471	-0,249	0,184	0,254	0,241	-0,269	-0,195	-0,354	0,29
PANNS Genel	-0,18	-0,517	-,609*	-,688**	-0,381	-0,116	-0,103	-0,262	-0,482	-,545*	-,535*	0,039
Toplam	-0,111	-0,475	-,608*	-,709**	-0,36	-0,09	-0,112	-0,236	-0,505	-0,52	-0,481	-0,003

Not: 1-Sağ frontal pol, 2- Sol frontal pol, 3-Sağ Insular Korteks, 4-Sol Insular Korteks, 5-Sağ Superior Parietal Lobul, 6-Sol Superior Parietal Lobul, 7- Sağ Angular Girus, 8- Sol Angular Girus, 9- Frontal Medial Korteks, 10-Anterior Singulat Korteks,11- Posterior Singulat Korteks, 12-Precuneous Korteks PANNS_p= PANNS pozitif belirtiler PANNS_n= PANNS negatif belirtiler, PANNS_genel: PANNS ölçeği genel belirtiler
** Korelasyon 0.01 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır. * Korelasyon 0.05 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır.

PANNS_pozitif belirti şiddeti ile D1R/D2R oranları arasında anlamlı ve pozitif yönde ilişkiler bulunmuştur. PANSS-pozitif puanları; sağ frontal pol (r = 0.588, p = 0.034), sol frontal pol (r = 0.646, p = 0.017), sağ insular korteks (r = 0.760, p = 0.003), sol insular korteks (r = 0.790, r = 0.001), sağ angular girus (r = 0.602, p = 0.029), sol angular girus (r = 0.605, p = 0.028), frontal medial korteks (r = 0.699, p = 0.008) ve anterior singulat girus (r = 0.649, p = 0.016) D1R/D2R oranı ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Bu bulgular, PANSS_pozitif belirti şiddetinin özellikle frontal, insular, singulat ve angular bölgelerde artmış D1R/D2R oranları ile ilişkili olduğunu ve bu bölgelerdeki dopaminerjik disfonksiyonun nörobiyolojik yansımalarının psikotik belirtilerde kritik rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Çizelge 3.20).

Çizelge 3.20. PANNS puanları ile D1R/D2R oranları arasındaki korelasyonlar

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
PANNS_p	0.588*	0.646*	0.760**	.790**	0.5	0.533	0.602*	0.605*	0.699**	0.649*	0.5	0.47
PANNS_n	-0.116	-0.05	0.281	0.209	-0.096	-0.124	0.207	0.022	0.099	0.107	-0.041	-0.025
PANNS_genel	0.257	0.393	0.617*	0.611*	0.26	0.324	0.432	0.468	0.47	0.495	0.282	0.185
Toplam	0.467	0.549	.648*	.725**	0.396	0.44	0.5	0.549	0.522	0.511	0.363	0.379

Not: 1-Sağ Frontal Pol, 2-Sol Frontal Pol, 3- Sağ Insular Korteks, 4- Sol Insular Korteks, 5-Sağ Superior Parietal Lobul, 6-Sol Superior Parietal Lobul, 7- Sağ Angular Girus, 8- Sol Angular Girus, 9-Frontal Medial Korteks, 10-Anterior Singulat Korteks,11- Posterior Singulat Korteks, 12-Precuneous Korteks PANNS_p= PANNS pozitif belirtiler PANNS_n= PANNS negatif belirtiler, PANNS_genel: PANNS ölçeği genel belirtiler
** Korelasyon 0.01 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır. * Korelasyon 0.05 düzeyinde (çift kuyruklu) anlamlıdır

4. TARTIŞMA

Psikozun patofizyolojisini anlamada uygunsuz belirginliğe atıf önemli bir görüş olarak ele alınmaktadır (Kapur, 2003). Belirginliğe atıf beynin gelen uyaranlara, onlara atfettiği değerlere göre önemlilik vermesidir (Berridge ve Robinson, 1998). Sanrı ve varsanıların, uyaranlara , düşüncelere ve algılara uygunsuz olarak önem atfedilmesiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (Kapur, 2003). Rosier ve arkadaşları (2009) uygunsuz belirginliğe atıfları değerlendirebilmek amacıyla olasılığa dayalı bir ödül öğrenme paradigmasına dayanan BAT'ı geliştirmiştir (Roiser vd., 2009). Şizofreni hastalarının BAT'ta daha düşük puanlar aldığı, psikotik belirtiler ve negatif belirtiler arttıkça belirginliğe atıftaki bozulmanın arttığı belirtilmiştir (Bergaoui vd., 2013; Katthagen vd., 2016; Roiser vd., 2009; Schmidt ve Roiser, 2009). Bizim bulgularımız bu bilgi ile tutarlı olarak şizofreni hastalarının BAT'ta sağlıklı kontrollerden daha düşük puanlar aldığını göstermektedir.

Belirginliğe atıf ile ilgili yapılan çalışmalarda anterior singulat korteks, insula gibi SN içerisinde bulunan bölgeler sıklıkla BAT performansı ile ilişkili çıkmıştır (Kowalski vd., 2021). Özellikle duyusal, duygusal ve bilişsel bilgileri bütünleştirerek olayların öneminin değerlendirilmesinde rol üstlenen anterior insula ve insula ile yakından etkileşimde bulunarak uyaranların önemini değerlendirmekte ve uygun davranışsal tepkinin başlatılmasını koordine etmekte görevli anterior singulat korteks ön plana çıkmaktadır (Das ve Menon, 2020; Hu vd., 2025; Seeley, 2019; Uddin vd., 2014). Bu bölgeler haricinde amigdala, talamus, ventral striatum, hipotalamus, prefrontal korteks, temporoparieral junction gibi birçok farklı bölge de belirginliğe atıfla ilişkili bulunmuştur (Ghosh vd., 2021; Hu vd., 2025; Kahnt vd., 2014; Roiser vd., 2009; Seeley, 2019). Psikotik hastalarda BAT görevi kullanılarak yapılan bir fMRI çalışmasında psikoz riski taşıyan bireylerde ve ilk atak psikoz hastalarında insula, anterior singulat korteks, ventral striatum ve talamusta aktivasyonun farklılaştığı gösterilmiştir (Smieskova vd., 2015). Bizim çalışmamızda BAT performansı literatürle uyumlu olarak SN bağlantısallığı ile pozitif ilişkili çıkmıştır.

Gruplar ağ bağlantısallıkları açısından karşılaştırıldıklarında; DMN, CEN ve SN işleyişileri açısından farklılıkları oldukları görülmüştür. Kontrol grubu ile tedavi yanıtı iyi olan şizofreni hastaları arasında ikili karşılaştırmalarda sadece sol lateral parietal ve sağ posterior parietal korteks arasındaki bağlantısallıkta farklı bulunmuşken; kontrol grubu ile tedavi yanıtı kötü olan şizofreni hastaları arasında daha yaygın bir farklılaşma görülmüştür. Tedavi yanıtı iyi olan ve tedavi yanıtı kötü olan şizofreni hastaları ise belirgin bir ayrışma göstermiş olup medial prefrontal korteks–sol lateral Parietal korteks, supramarginal girus–sağ lateral prefrontal

korteks, medial prefrontal korteks– sağ posterior parietal korteks, sol lateral parietal korteks–anterior insula, anterior singulat korteks–sol posterior parietal korteks, anterior insula–sağ posterior parietal korteks ve bilateral prefrontal korteks bağlantıları farklılık göstermiştir. Bu durum şizofrenide her üç ağın da hastalıktan etkilendiğini göstermektedir.

Literatürde, şizofreni hastalarında varsayılan mod ağı, belirginlik ağı, işitsel, somatomotor, öz-referanssal ve çekirdek ağlar gibi başlıca beyin ağları içinde ve bu ağlar arasında, özellikle prefrontal korteks, precuneus ve süperior temporal girus bölgelerinde bağlantısallık azalması olduğu bildirilmiştir (X. Li vd., 2019; Pankow vd., 2015; Ruiz-Torras vd., 2023)). Hastalar, bağlantı güçlerinin dağılımında daha yüksek rastlantısallık ve değişkenlik (artmış entropi) sergilemekte olup, bu durum daha az yapılandırılmış ve daha kaotik ağ etkileşimlerine işaret etmektedir (Maksymchuk vd., 2025; Yu vd., 2025). Antipsikotik tedavinin, bu ağ anormalliklerini kısmen düzeltebildiği veya modüle edebildiği; ancak bu etkinin esas olarak tedaviye yanıt veren hastalarda görüldüğü bildirilmiştir. Tedavite yanıt veren hastalarda global etkinlikte iyileşmeler ve ağ topolojisinin normale dönmesi gözlenirken, tedaviye yanıt vermeyen veya tedaviye dirençli hastalarda ise sıklıkla kalıcı ya da kendine özgü bağlantısallık bozuklukları ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (Cadena vd., 2019; Hadley vd., 2016; Lin vd., 2021; Molent vd., 2019). Lou ve arkadaşları (2025), 79 şizofreni hastası ve 90 sağlık kontrolü dahil ettikleri çalışmalarında 12 haftalık antipsikotik tedavinin beyin bağlantısallığına etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada, tedaviye yanıt vermeyen grupta CEN–DMN/SN ve SN–subkortikal ağ arasındaki bağlantısallığın tedavi sonrasında belirgin şekilde azaldığı, buna karşılık tedaviye yanıt veren grupta neredeyse hiçbir değişiklik görülmediği saptanmıştır. Ayrıca başlangıçta tedavi yanıtı kötü olan grubun primer ağlar–DMN/SN arasındaki bağlantısallığının tedavi yanıtı iyi olan gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişler, çekirdek beyin ağlarındaki başlangıç bağlantısallığı düzeylerinin belirti iyileşmesini anlamlı biçimde modüle ettiğini ve bu bağlantısallık paternlerinin tedaviye yanıt alt tiplerini yüksek doğrulukla sınıflandırabildiğini iddia edilmiştir (Luo vd., 2025). Hadley ve arkadaşları (2016), 6 haftalık risperidon tedavisi sonrasında tedaviye yanıt veren katılımcıların ağ bağlantılarının integresyon ve segregasyonunda artış olduğunu bildirmişler ve bu bulgularının sizofrenin diskonnektivite sendromu olduğu görüşünü desteklediğini bildirmişlerdir (Hadley vd., 2016). Bizim çalışmamızda da bu literatürle uyumlu olarak tedavi yanıtı iyi olan şizofreni hastaları nispeten kontrol grubuna benzer ağ dinamikleri gösterirken tedavi yanıtı kötü olan şizofreni hastaları DMN, SN ve CEN bölgelerinde bağlantısallık açısından farklılıklar göstermiştir. Tedavi yanıtı kötü olan şizofreni hastalarında DMN'in iç bağlantısallığına dair aktivite artmıştır, SN'den DMN'ye geçişi sağlayan bağlantısalıkta da

artış görünmektedir. Bu bulgu psikozda DMN bağlantısallığında artış bildiren çalışmalarla da uyumludur (Sasabayashi vd., 2023; Sendi vd., 2021)

Bağlantısallığın klinik değişkenlerle ilişkisine bakıldığında pozitif belirtiler CEN bağlantısallığındaki artış ile ilişkili bulunmuştur. Supramarginal girus, multisensorial duyuları bütünleştirmede görev alan yüksek derecede lateralize olmuş bir bölgedir: Sol taraf**,** dil, bellek ve motor dikkat için merkezi bir rol oynarken, sağ taraf**,** sosyal biliş, duygu tanıma ve propriosepsiyon için kritik öneme sahiptir (Graves vd., 2023; Schaal vd., 2017). Sağ rostral prefrontal korteks, özellikle dorsolateral ve frontopolar bölgeleri, inhibitör kontrol süreçlerinde yoğun olarak görev alır; yani uygunsuz eylem, düşünce veya duyguları bastırabilme yeteneği ile ilişkilidir (Gavazzi vd., 2023; Levy, 2024). "Gateway hipotezi"ne göre, sağ rostral prefrontal korteks dışşsal ve içsel uyaranlar arasında geçişi sağlamaktadır. Bu işlevi için esnek bir dikkat, çoklu duyusal girdinin entegrasyonu, içsel ve dışşal hedef değiştirebilme, odaklamayı sürdürme gibi bilişsel işlevlere ihtiyaç vardır (Burgess vd., 2007). Ayrıca bu bölge analojik düşünme, yaratıcılık ve semantik bilgiyi entegre etmede de önemlidir (Levy, 2024). Posterior singulat korteks ise bellek, kendilik referanslı düşünceler, dikkat düzenleme ve içsel ile dışsal bilgilerin entegrasyonunda rol oynayan önemli bir beyin bölgesidir. Dışsal bir görev sırasında aktivitesinin azalması, yürütücü işlevler sırasında ihtiyaç olduğunda bellekten hedef odaklı bilgiyi getirmesi beklenir. Görevleri arasında birçok beyin bölgesinin entegrasyonunu, düşüncenin esnekliğini ve davranışın yeniden adapte edilmesini de bulunmaktadır (Foster vd., 2023; Leech vd., 2012; Leech ve Sharp, 2014; Monosov vd., 2020). Bu bilgiler doğrultusunda; duyusal girdinin entegrasyonun ve prefrontal korteks ile ilgili bağlantıların bozulmasının, hatalı bilişsel kontrol ve dikkati yöneltme sorunları sonucunda pozitif belirtilere sebep olabileceği iddia edilebilir. Bu çıkarım belirginliğe atıf ve psikotik belirtiler arasındaki ilişkiyi de destekler niteliktedir.

Çalışmamızda negatif belirtiler sağ rostral prefrontal korteks-posterior parietal korteks bağlantısallığı ile pozitif korelasyon göstermiştir. SN- CEN arası uygunsuz veya artmış bağlantısallık literatürde şizofreni hastalarında gösterilen bir bulgudur (Lalousis vd., 2022; Huang vd., 2020; Wang vd., 2015; Manoliu vd., 2014). Manoliu ve arkadaşları (2013) şizofreni hastalarında SN-CEN arasındaki bağlantısallık artışını negatif belirtilerle pozitif korele bulmuşlar ve gelen uyaranların uygunsuz değerlendirilmesi sonucu ödül ve sosyal etkileşimin azalabileceğini ifade etmişledir.

Çalışmamızda PANNS genel puanı ise medial prefrontal korteks–sol lateral parietal korteks, sol supramarginal girus–sağ lateral prefrontal korteks, medial prefrontal korteks–sağ posterior

parietal korteks ve sağ rostral prefrontal korteks–sol posterior parietal korteks bağlantısallıklarıyla pozitif korele çıkmıştır. Bu durum DMN ve CEN arasında geniş çaplı bir hiperkonnektivite durumuna işaret etmektedir. Hiperkonnektivitenin hasarlı ve etkin çalışmayan bölgeyi kompanze etme çabası olduğu ama bu durumun da ikincil patolojilere yol açabileceği bildirilmiştir (Hillary ve Grafman, 2017). Ayrıca bu bulgular belirtilerin şiddeti arttıkça ağlar arasındaki ayrışmanın bozulduğuna da işaret ediyor olabilir. Anterior singulat korteks ve posterior parietal korteks arasındaki bağlantısallık ile genel belirtiler arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Anterior singulat korteks, duygu düzenleme, bilişsel kontrol, ağrı işlemesi, belirginliğe atıf, ödülü görme ve karar verme, motivasyon ve bilgi entegrasyonu gibi birçok bilişsel görevde rol oynamaktadır (Journée vd., 2023; Monosov vd., 2020; Rolls, 2019; Shenhav vd., 2013). Başka bir entegrasyonla görevli bölge olan posterior parietal korteks ile bağlantısının azalması bilginin entegrasyonu ve düzenlenmesinde bozulmanın işaretçisi olabilir bu durum da genel belirtilerdeki artış ile ilişkili gibi görünmektedir.

Çalışmamızda şizofreni hastaları tedavi yanıtına göre gruplandırıldığında, iki grubun D1R ve D2R reseptör düzeylerinde arasında anlamlı fark bulunmamıştır. D1R ve şizofreni ilişkisini araştıran çalışmalar birbiri ile tutarlı olmayan sonuçlar vermiştir. Abidargham ve arkadaşları (2012) ilaç naif 12hasta, ilaçsız 13 hasta ve 40 sağlıklı kontrolde NNC-112 çekimi ile D1R görüntüledikleri çalışmada ilaç naif bireylerde D1R miktarının daha yüksek olduğunu bildirmişler, şizofrenide artmış D1R ekspresyonun (upregulation) doğrudan hastalığın kendisiyle ilişkili olduğunu ve kronik antipsikotik tedavi ile düzeltilebilip normal seviyelere getirilebileceğini iddia etmişlerdir (Abidargham vd., 2012). Lyniych (1992), şizofreni ve D1R bağlamında, kortikofugal PFC nöronlarının VTA'dan gelen dopaminerjik innervasyonla inhibe edildiğini, ancak nükleus akkumbens tarafından uyardığını belirtir. Dopaminerjik projeksiyonların lezyonları, D1R ve D2R arasındaki işlevsel bağlantıyı keserek, D1R'nin bağımsız aktivasyonuna izin verir. Şizofreni beyninde bu bağlantının kaybı, prefrontal korteksteki D1R'nin nükleus akkumbense giden kortikofugal çıkışları aşırı inhibe edebileceğini öne sürer; bu durum nükleus akkumbensin dopamin aktivitesinde azalmaya ve negatif belirtilerin ortaya çıkmasına yol açabilir. Düşük doz dopamin agonistleri ise prefrontal kortekste D1R'yi doğrudan uyararak bu mekanizmayı etkileyebilir (Lynch, 1990). Şizofreni hastalarında D1R'nin prefrontal kortekste düşük olduğu da bildirilmiştir (Heiss, 2016; Okubo vd., 1997). Onsekiz ilaç naif ilk psikotik atak hastasının dahil edildiği [$_{11}$C] SCH23390 radyoligandı kullanılarak yapılan D1R bağlanma potansiyellerinin ölçüldüğü bir PET çalışmasında, psikoz hastalarında prefrontal D1R BPnd değerinin kontrollere göre daha düşük olduğu saptanmıştır (Stenkrona vd., 2019). Şizofreni hastalarında prefrontal korteksteki D1R'nin bilişsel bozukluk ve negatif belirtilerle yakından ilişkili olduğu sıklıkla bildirilmiştir

(Abi-Dargham vd., 2002). İlaç naif şizofreni hastalarında [11C]NNC-112 kullanılarak yapılan bir çalışmada dorsalateral prefrontal kortekste D1R BPnd değeri arttıkça çalışma belleği kapasitesinin düştüğü gözlenmiştir. Kullanılan yönteme ve hasta belirtilerine göre anlamlı fark olmayacağını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Abi-Dargham vd., 2002; Seeman vd., 1987; Seeman ve Niznik, 1990; Stenkrona vd., 2019). Kronik antipsikotik kullanımı nedeniyle D1R seviyelerinin düşebilmesinin literatürdeki bu tutarsızlığı açıklayabileceği iddia edilmiştir (Abi-Dargham vd., 2022; Stenkrona vd., 2019). Bizim çalışmamızda da antipsikotik düzeltmesi sonrasında tedaviyi yanıtı kötü ve tedavi yanıtı iyi olan şizofreni grupları arasında anlamlı fark çıkmamıştır.

Şizofreni hastalarını tek grup olarak alınıp PANSS puanları ile D1R BPnd değerleri arasındaki ilişkiye baktığımız zaman precuneus korteksi NNC değerleri pozitif belirtilerle pozitif ilişkili çıkmıştır. DMN ana düğümlerinden(nod) biri olan precuneus, şizofrenide tutarlı anormallikler göstermektedir. Hastalarda, sağlıklı kontrollere kıyasla precuneusta azalmış fonksiyonel bağlantısallık ve artmış instabilite izlenmekte, bu durum hem pozitif hem de negatif belirtilerle– özellikle apati ve öz işleme (self referantial processing) bozuklukları ile – ilişkilendirilmektedir (Forlim vd., 2020; Rolls vd., 2020). Bilişsel işlevler için D1R aktivitesinin optimal düzeyi kritik öneme sahiptir. Hem aşırı hem de yetersiz D1R sinyallemesi bilişsel bozukluklara yol açmaktadır (Stenkrona vd., 2019). Precunes da artmış D1R miktarı da bu sebeple psikotik belirtilerle ilişkili olabilir.

D2R, şizofreninin hem patofizyolojisinde hem de tedavisinde merkezi bir rol oynar. Klasik dopamin hipotezi, özellikle striatumdaki düzensiz D2R sinyal iletiminin psikotik belirtilerin temelinde yattığını öne sürer ve mevcut tüm antipsikotik ilaçlar bu reseptörleri hedef alır (Abi-Dargham vd., 2000; Seeman vd., 2006). Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar, genetik, bölgesel ve işlevsel düzeylerde daha karmaşık ve incelikli bir durum olduğunu ortaya koymaktadır (Urs vd., 2017). Graff-Guerro ve arkadaşları (2009), 12 ilaçsız akut ataktaki şizofreni hastası ve eşleştirilmiş kontrol grubunda [$_{11}$C]-(+)-PHNO ile striatal D2R görüntülemesi yapmış ve iki grup arasında anlamlı fark çıkmamıştır (Graff-Guerrero vd., 2009). On dokuz ilaç naif şizofreni hastasında ve eşleştirilmiş kontrol grubunda [$_{11}$C]FLB457 ile yapılan görüntüleme çalışmasında şizofreni hastalarında talamusda D2R'de azalma görülmüştür (Plavén-Sigray vd. 2022). Raclopride ile yapılan bir başka çalışmada da talamusta D2R miktarının azaldığı bulunmuştur (Talvik vd., 2006). [$_{11}$C]FLB457 ile anterior singulat kortekste azalmış D2R BPnd değeri bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Suhara, Okubo, vd., 2002). Bir başka çalışmada, 26 şizofreni hastasında tedavi öncesi ve sonrası SPECT[$_{123}$I]-IBZM ile D2R görüntülemesi yapıldığında, başlangıçtaki striatal D2/3 reseptör BPnd değeri

ile pozitif belirtilerdeki iyileşme arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur (Wulff vd., 2015). Tedaviye yanıt veren hastalar ile yanıt vermeyenler karşılaştırıldığında, yanıt verenlerde başlangıç BPnd değerlerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür (Wulff vd., 2015). [F18]fallypride kullanılarak görüntüleme yapılan 15 ilaçsız şizofreni hastasnda da striatal D2R reseptörlerinin artmıyor olabileceği gösterilmiştir (Veselinović vd., 2018). Şizofrenide artmış sinaptik dopaminin, radyoligandlarla yarışarak, görünen BPnd değerlerini düşürebileceği ve bu durumun gerçek reseptör yoğunluğunu maskeleyebileceği bildirilmiştir (Wulff vd., 2015). Bizim çalışmamızda Şizofreni hastalarını tek grup olarak alıp PANSS puanları ve D2R BPnd değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, özellikle sağ ve sol insular korteks, sol frontal pol ve sağ angular girusta olmak üzere, çeşitli kortikal bölgelerde D2R BPnd değerleri ile pozitif belirti puanları arasında güçlü ve anlamlı negatif ilişkiler saptanmıştır. Bu bulgular, pozitif belirtilerin şiddeti arttıkça bu bölgelerde D2R bağlanabilirliğinin belirgin şekilde azaldığını göstermektedir. Düşük D2R BPnd değerleri, ilgili bölgelerde reseptör yoğunluğunun azalmasına veya artmış endojen dopamin düzeylerine bağlı olarak reseptörlerin daha yüksek oranda meşgul olmasına işaret ediyor olabilir (Colom vd., 2019; Pais vd., 2025). Frontal medial korteks ve sol angular girusta gözlenen negatif eğilimler de bu deseni desteklemektedir. Ayrıca genel PANSS puanlarının da özellikle insular ve frontal bölgelerdeki düşük D2R değerleri ile ilişkili olması, pozitif belirtilerin yalnızca striatal dopamin aktivitesiyle sınırlı olmayıp, kortikal dopaminerjik dengesizlikle de yakından bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir.

Birçok çalışma, şizofrenide daha yüksek striatal dopamin sentez kapasitesinin antipsikotik tedaviye daha iyi yanıtla ilişkili olduğunu, daha düşük kapasitenin ise tedavi direnciyle bağlantılı olduğunu göstermektedir. İlk basamak antipsikotiklere yanıt veren hastalarda genellikle artmış dopamin sentezi bulunurken, tedaviye dirençli hastaların (çoğunlukla klozapin kullanan) dopamin sentez düzeyleri sağlıklı kontrollerle benzer ya da daha düşük olabilmektedir (Iasevoli vd., 2023; Jauhar vd., 2023; Jauhar vd., 2019; Kim vd., 2017)). Klinik yanıt aynı zamanda antipsikotiklerin D2R'yi işgal etme derecesi ile ilişkilidir; genellikle en iyi yanıt %65–80 işgal oranında görülmektedir (Kapur 2000). Bizim çalışmamızdan elde edilen bulgular, hipodopaminerjik hastalarda psikotik belirtilerin sürdüğüne işaret ediyor olabileceği gibi, aşırı reseptör blokajı nedeniyle antipsikotik etkinliğin azaldığı şeklinde de yorumlanabilir.

Çalışmamızda talamus, sol putamen ve amigdalaki D1R/D2RR oranı tedaviye yanıtı kötü olan hastalarda tedavi yanıtı iyi olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Şizofreni hastalarında gerek erken evrede gerekse ileri evrede gösterilen talamus disfonksyonu en tutarlı

bulgulardan biridir (Avram vd., 2018; Chen vd., 2019; Ramsay vd., 2020; Zhang vd., 2021) Sensorimotor alanlar ve talamus arasındaki bağlantının artışı şizofrenide dikkat, işlemleme hızı gibi bilişsel bozuklukların ve negatif belirtilerin şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (Avram vd., 2018; Baran vd., 2019; Chen vd., 2019; Ramsay vd., 2020; Zhang vd., 2021). Talamik inhibisyondaki bozulmanın, özellikle talamik retiküler çekirdek (TRN) üzerinden, aşırı duyusal bilginin kortekse ulaşmasına yol açabileceği, bu durumun da varsanılara, bozulmuş duyusal kapılamaya ve uyku iğciği (sleep spindle) bozukluklarına katkıda bulunuyor olabileceği iddia edilmiştir (Baran vd., 2019; Woodward vd., 2012; Zhu vd., 2021). Talamusda D1R/D2R dengesinin D2R lehine bozulması eksitasyon- inhibisyon dengesinin de eksitasyon yönüne kayması anlamına gelmektedir. Talamusda eksitasyon artması inhibisyon görevlerinin azalması anlamına gelmektedir (Ferrarelli ve Tononi, 2010). Bizim çalışmamızda da tedavi yanıtı kötü şizofreni hastalarının talamuslarının daha aktif olmasını sağlayacak şekilde D1R/D2R oranının arttığı görülmüştür.

Putamen striatumun temel bölgelerinden biridir. Özellikle sol striatumdaki aktivasyon artışı, psikotik hastalarda sanrı ve varsanılarla pozitif korelasyon göstermektedir (Fortier vd., 2024; Salisbury vd., 2022). Putamendeki hiperaktivitenin dopaminerjik düzensizliği yansıttığı düşünülmektedir ve bu durum, psikotik belirtilerdeki uygunsuz önem atfetme hipotezini desteklemektedir (Fortier vd., 2024). Antipsikotik tedavisi ile ANTERİOR SİNGULAT KORTEKS hiperaktivitesindeki erken azalmalarının, tedaviye daha iyi yanıtın bir göstergesi olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir (Hu vd., 2016). Bulgularımız bu açıdan literatürle uyumludur.

Amigdala hiperaktivitesi psikotik bireylerde sıkça gözlenen özellikle paranoya ile ilişkili bulunan bir bulgudur. Çalışmalar, paranoya veya psikotik belirtiler gösteren hastalarda amigdala ile hipokampus, prefrontal korteks ve insula gibi bölgeler arasında istirahat halindeki bağlantısallık aktivitesinin arttığını ve fonksiyonel bağlantının güçlendiğini göstermektedir. Bu hiperbağlantısallık, tehdit algısının artması ve duygusal düzenlemede bozulma ile ilişkilidir. Bu bulgu psikoza spesifik değildir ve başka hastalık gruplarında da gözlenebilmektedir (Fan vd., 2021; Pinkham vd., 2015; Walther vd., 2022). Bu bilgiler doğrultusunda tedaviye yanıtı kötü hastalarda dengenin eksitasyon yönünde bozulması literatür ile uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda şizofreni hastaları tek grup olarak alınıp PANSS puanları ile D1R/D2R oranlarının ilişkisine bakıldığında özellikle frontal, insular, singulat ve angular bölgelerde artmış D1R/D2R oranın psikotik belirtilerle ilişkili olduğu bulunmuştur. İnsular korteks ve

anterior singulat korteks, SN'nin temel bölgeleridir. İnsula ve anterior singulat korteks birlikte çalışarak önemli duyusal, duygusal ve homeostatik sinyalleri tanımlayıp önceliklendirir, böylece uyumlu davranışsal yanıtların ortaya çıkmasını sağlar (Chong vd., 2019; Seeley, 2019). Sağ anterior insula, DMN ile CEN arasında geçişi sağlamak açısından özellikle önemlidir; bu sayede içe odaklı ve dışa odaklı dikkat arasında geçişler kolaylaştırılır (Chao vd., 2023). DMN'nin bir parçası olan medial frontal korteks, yürütücü işlev, karar verme ve duygu durum düzenlemesi ile ilişkilidir ve bu işlevlerin tümü şizofrenide sıklıkla bozulmaktadır (Gong vd., 2020; Guo vd., 2015). DMN ile ilişkili olan bir diğer bölge de angular girustur ve çoklu duyusal bilgilerin entegrasyonu için merkezi bir görev yürütmektedir (Humphreys vd., 2021). Prefrontal korteksin ön ucunda yer alan frontal pol, CEN içerisinde karmaşık karar verme süreçlerinde büyük bir role sahiptir. Araştırmalar, bu bölgenin bilgilerin entegrasyonu, alternatiflerin değerlendirilmesi ve amaca yönelik davranışların yönlendirilmesine katkıda bulunduğunu göstermekte; böylece yüksek düzey bilişsel kontrol ve uyum sağlayıcı karar verme süreçleri için kritik bir yapı olduğunu ortaya koymaktadır. Frontal pol, dorsolateral ve dorsal prefrontal korteks gibi diğer CEN bölgelerinin yanı sıra orbitofrontal korteks ve anterior singulat korteks gibi ödül ile ilişkili alanlarla da yoğun şekilde bağlantılıdır. Bu bağlantılar, frontal pol'ün bilinen ödüllerin peşinden gitme (exploitation) ile alternatifleri arama (exploration) arasında denge kurmadaki rolünü desteklemekte; ödül sinyali olduğunda ise amaca yönelik stratejilerin istikrarını modüle etmektedir (Orr vd., 2015; Rolls vd., 2024)). Bu bilgiler doğrultusunda bulgularımızı yorumladığımızda karar verme ile ilişkili bu bölgelerde saptadığımız D1R/D2R oranındaki D1R lehine bozulmanın zihinsel esnekliği bozduğu, bu sebeple de psikotik şemaların devamlılığını sağladığı iddia edilebilir. Bu yorumumuz Kapur'un psikozda belirginliğe atıf hipotezi ile de uyumludur (Kapur, 2003; Kapur vd., 2000).

Anterior singulat korteks, karar verme, bilişsel kontrol ve duygusal süreçler gibi çeşitli işlevlerle ilişkilendirilmiştir (Bush vd., 2000; Vogt vd., 1992). Birçok çalışmada, psikoz için yüksek risk durumu, ilk atak psikozu, kronik şizofreni ve tedaviye dirençli şizofreni gibi gruplarda anterior singulat korteks'de nörobiyolojik anormallikler olduğunu bildirilmiştir (Bush vd., 2000; Fornito vd., 2009; Iwata vd., 2019; S. Li vd., 2019; Tarumi vd., 2020). Bu çalışmalarda, bu bölgedeki anormalliklerin şizofreni spektrumunun patofizyolojisinde temel olabileceğini öne sürülmüştür. Proton manyetik rezonans spektroskopisi (1H-MRS) kullanılarak yapılan çeşitli çalışmalar, tedaviye dirençli şizofreni hastalarında anterior singulat korteks'de glutamaterjik nörometabolit düzeylerinin antipsikotiklere yeterli yanıt veren hastalara (Egerton vd., 2023; Mouchlianitis vd., 2016) veya sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek olduğunu göstermiştir (Demjaha vd., 2017; Iwata vd., 2019; Tarumi vd., 2020).

Hiperglutamaterjik durumun nöronal aşırı uyarıma neden olduğu ve hücre içi kalsiyum seviyelerini artırdığı, bunun da aşağı yönde bir olaylar dizisine yol açtığı ve nihayetinde nöronal hücre ölümüne veya hasarına neden olduğu varsayılmaktadır (Kritis vd., 2015; Lahti ve Reid, 2011; Mehta vd., 2013) Dolayısıyla, glutamat aracılı eksitotoksisitenin tedaviye dirençli şizofreni hastalarında yapısal değişikliklere katkıda bulunabileceği iddia edilmiştir (Ochi vd., 2022). Bizim çalışmamızda anterior singulat korteks bölgesinde dahil olmak üzere prefrontal bölgelerde D1R/D2R oranının D1R lehine artmasının PANNS puanlarındaki artış ile ilişkili olduğu görülmüştür. D1R sinyali glutamaterjik sinyali artırırken, D2R sinyali tam ters etkiye sahiptir. Bu nedenle DR1-glutamat-NMDA, nörobiyolojisi sebebiyle şizofrenide yeni tedavi hedefleri arasında gösterilmektedir (Martel ve Gatti McArthur, 2020).

Kontrol grubunda dopamin ağ bağlantısallığına dair sonuçlar şöyle özetlenebilir: SN (sol supramarginal girus) ve CEN (sağ lateral prefrontal korteks) arasındaki bağlantısallık sağ superior parietal lob, sol superior parietal lob, sağ-sol angular girus ve precunesdaki D2R BPnd değerleri ile negatif ilişklidir. DMN (Sol lateral parietal) ve CEN (sağ posterior parietal korteks) arasındaki bağlantısallık sağ insular korteks D2R BPnd değerleri ile pozitif koreledir. DMN (sol posterior singulat korteks) iç bağlantısallığı sağ-sol frontal pol, sağ-sol insular korteks, anterior singulat korteks, posterior singulat korteks, sağ superior parietal lob, sağ angular girus, frontal medial korteks ve precuneus D1R BPnd değerleri ile pozitif koreledir. DMN (sol posterior singulat korteks) ve CEN (sağ lateral prefrontal korteks) arasındaki bağlantısallık sağ-sol frontal pol, sağ-sol insular korteks, anterior singulat korteks, posterior singulat korteks ve frontal medial korteks D1R BPnd değerleri ile pozitif koreledir. SN (sol supramarginal girus) ve CEN (sağ lateral prefrontal korteks) arası bağlantısallık, sağ superior parietal lob ve sağ-sol angular girus D1R/D2R oranı ile pozitif koreledir. DMN (sol posterior singulat korteks) ve CEN (sağ lateral prefrontal korteks) arasındaki bağlantısallık ise sağ insular korteks D1R/D2R oranı ile pozitif koreledir. Özetlemek gerekirse; SN–CEN bağlantısallığının özellikle sağ ve sol superior parietal lobül, angular girus ve precuneus bölgelerinde D2R kapasitesiyle ters orantılı olduğu görülmektedir. Buna karşılık, D1R düzeyi arttıkça DMN–CEN arasındaki bağlantısallığın güçlenmesi, hedefe yönelik davranışın sürdürülmesini destekleyen bir ağ organizasyonuna işaret etmektedir. Ayrıca D1R/D2R oranının yüksek olması, özellikle superior parietal lobül ve angular girusta belirgin olmak üzere, ağlar arası koordinasyonu artırmakta ve bilişsel bütünleşmeyi kolaylaştırmaktadır.

Tedavi yanıtı iyi olan grupta dopamin ağ bağlantısallığına dair sonuçlar şöyle özetlenebilir: DMN (medial prefrontal korteks)–DMN (sağ posterior parietal korteks) iç bağlantısallığı geniş bir kortikal ağdaki [insular korteks (sağ-sol), anterior ve posterior singulat korteks, superior

parietal lobüller (sağ-sol), angular girus (sağ-sol) ve precuneus] D1R BPnd değerleriyle belirgin negatif ilişkiler göstermiştir. Benzer şekilde, SN (sol supramarginal girus) – CEN (sağ lateral prefrontal korteks) arasındaki bağlantısallık da frontal pol (sol), insular korteks (sağ-sol), anterior ve posterior singulat korteks, superior parietal lobül (sağ-sol), angular girus (sağ-sol), frontal medial korteks ve precuneus bölgelerinin D1R BPnd değerleriyle negatif korelasyonlar göstermiştir. Buna ek olarak, DMN (sol lateral parietal korteks)- DMN (sağ posterior parietal korteks) iç bağlantısallığı sağ ve sol frontal pol, frontal medial korteks D1R BPnd değerleriyle pozitif ilişkiler göstermiştir. Genel olarak, tedavi yanıtı iyi olan hastalarda frontal, parietal ve singulat korteks alanlarına yayılmış geniş ölçekli bir D1R-bağlantısallık etkileşimi izlenmekte olup, negatif korelasyonların baskın olduğu bu örüntü yalnızca belirli prefrontal bölgelerde pozitif ilişkilere dönüşmektedir. DMN (medial prefrontal korteks)– DMN (sol LP) iç bağlantısallığı, frontal pol (sağ–sol), sol insula, superior parietal lobül (sağ–sol), sol angular girus ve precuneus bölgelerindeki D1R/D2R oranıyla anlamlı negatif ilişkiler gösterirken, SN (sol supramarginal girus)–CEN (sağ lateral prefrontal korteks) arasındaki bağlantısallık sağ ve sol angular girus D1R/D2R oranı ile negatif korelasyonlar göstermiştir. Genel olarak bu grup, fronto-parietal ve insular bölgelerde D1R/D2R oranına duyarlı, yaygın bir negatif bağlantısallık örüntüsü sergilemektedir.

Tedaviye yanıtı kötü olan hastalarda ise daha yaygın daha dağınık bir örüntü izlenmiştir ve bu grupta dopamin ağ bağlantısallığına dair sonuçlar şöyle özetlenebilir: SN (anterior singulat korteks)– CEN (sol posterior parietal korteks) arasındaki bağlantısallık, sağ superior parietal lobülün D1R BPnd değerleriyle negatif ilişki göstermiştir. CEN (sağ lateral prefrontal korteks) içi bağlantısallık, sol frontal pol, sağ insular korteks, sağ superior parietal lobül ve sol angular girus bölgelerindeki D1R BPnd değerleriyle ile anlamlı negatif korelasyonlar sunmuştur. DMN (medial prefrontal korteks)–CEN (sağ posterior parietal korteks) arası bağlantısallık, sol frontal pol D2R BPnd değerleriyle güçlü negatif ilişki göstermiştir. Buna karşılık SN (anterior singulat korteks)–CEN (sol posterior parietal korteks) bağlantısallığı, anterior singulat korteks ve frontal medial korteks bölgelerindeki D2R BPnd değerleriyle ile pozitif ilişkiler sunmuştur. SN (sol anterior insula) –CEN (sağ posterior parietal korteks) arasındaki bağlantısallık sağ angular girus ile, CEN (sağ lateral prefrontal korteks)- CEN (sağ lateral prefrontal korteks) arası iç bağlantısallık ise posterior singulat korteks D2R BPnd değerleriyle ile pozitif korelasyon göstermiştir. Son olarak, DMN (sağ lateral parietal)- SN (sağ supramarginal girus) arasındaki bağlantısallık sol angular girus D2R BPnd değeri ile çok güçlü pozitif bir ilişki sergilemiştir. SN (anterior singulat korteks)–CEN (sol posterior parietal korteks) arası bağlantısallık, anterior singulat korteks, sağ süperior parietal lob, sol angular girus ve frontal medial korteks D1R/D2R oranı ile anlamlı negatif korelasyon göstermiştir. Ayrıca CEN (sağ

lateral prefrontal korteks) içi bağlantısallık ile sağ frontal pol, sağ-sol insular korteks, anterior singulat korteks, posterior singulat korteks ve sağ angular girus ile D1R/D2R oranı arasında negatif korelasyonlar saptanmıştır. Özetle; şizofreni hastalarında tedaviye yanıt veren grupta D2R düzeyleri ile bağlantısallık arasında anlamlı bir ilişki görülmezken, D1R düzeyleri arttıkça DMN–CEN bağlantısının zayıfladığı ve bunun bilişsel esnekliğin azalmasına bağlı bilişsel bozukluklara yol açabileceği anlaşılmaktadır. Bu grupta ayrıca D1R/D2R oranının yükselmesi fronto-parietal bağlantıların bozulmasıyla ilişkilidir. Tedaviye yanıtı kötü hastalarda ise SN–CEN bağlantısallığı D1R miktarı arttıkça belirgin biçimde bozulmaktadır; D1R/D2R oranındaki artış ise özellikle anterior singulat korteks ve insula bölgelerinde bağlantısallığın negatif yönde değişmesiyle ilişkilidir. Bu örüntüler, dirençli hastalarda SN'de anormal bağlantısallığın belirginleştiğini ve bunun şizofrenide diskonnektivite sendromu hipotezini desteklediğini göstermektedir.

Dopamin reseptörlerinin, özellikle D1R ve D2R alt tipleri arasındaki dengenin, beyin ağlarının bağlantısallığının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir (Cole vd., 2013; Conio vd., 2020)). Dopaminin, ağ bağlantıları üzerindeki etkilerinin lokal ve/veya global olabileceği bildirilmiştir. Dopaminin, sinaptik aktiviteyi ve sinyal kazancını modüle ederek nöronal iletimi stabilize ettiği düşünülmektedir (Seamans ve Yang, 2004). Korteks ya da striatumda etkili olan dopamin, nöral iletimi kolaylaştırıcı ya da baskılayıcı yönde şekillendirerek kortikal temsilleri düzenleyebilir. Bu modülasyonun, dopaminerjik ödül tahmin hatası (dopamine-based reward prediction error) kuramı çerçevesinde (Schultz, 2002) pekiştirmeli öğrenme süreçlerine de katkıda bulunduğu öne sürülmektedir. İnsan çalışmalarında, dopamin sentezinin geçici olarak azaltılmasının ("dopamin yoksunluğu") algı, motor kontrol ve yürütücü işlevlerin çeşitli yönlerini bozduğu gösterilmiştir (Coull vd., 2012; Nagano-Saito vd., 2008; Ramdani vd., 2015). Bu bulgular, dopaminin sürdürülen kortikal aktivitenin düzenlenmesindeki rolüne ilişkin önerilerle uyumludur (Seamans ve Yang, 2004). Dopamin, bireysel nöronlar arasındaki korelasyonları dağıtarak ağın esnekliğini ve uyum yeteneğini artırmaktadır; bu etkide hem D1R hem de D2R rol oynamaktadır (Eytan vd., 2004). PET ve fMRI verilerinin birlikte kullanıldığı araştırmalarda dopamin, presinaptik ve postsinaptik detaylıca ele alınabilmiştir.

Dopamin sentez kapasitesi ile ilgili çalışmalarda sağlıklı kontrollerde ventral striatumdaki dopamin sentez kapasitesinin SN ile bağlantılı olduğu (McCutcheon vd., 2019), ayrıca şizofreni hastalarında yapılan benzer bir çalışmada da striatumdaki dopamin sentez kapasitesi SN ile ilişkili olduğu, dopamin sentez kapasitesinin azaldıkça kortikotalamik diskonnektivitenin arttığı bildirilmiştir (Avram vd., 2020). Bu sentez edilen, dopaminin nasıl

etki göstereceği reseptörler üzerinden belirlenmektedir. Bu noktada çalışmamız dopaminin esas etkisini incelemek adına büyük öneme sahiptir.

D1R mevcudiyeti, geniş ölçekli beyin ağlarının ayırt edilebilirliğinin (segregasyonunun) korunması için kritik öneme sahiptir. Daha düşük D1R düzeyleri — özellikle yaşlanma sürecinde — ağ içi bağlantısallığın azalması ve ağlar arası bağlantısallığın artması ile ilişkilidir. Bu durum, fonksiyonel farklılaşmanın azalması (functional dedifferentiation) olarak adlandırılır ve özellikle çalışma belleği alanında olmak üzere, bilişsel gerileme ile bağlantılıdır. Ayrıca, kaudat nukleusta daha yüksek D1R mevcudiyetine sahip yaşlı bireylerde, daha az dedifferentiation ve daha iyi bilişsel performans gözlenmektedir (Manza vd., 2022; Pedersen vd., 2023). Pedersen ve arkadaşları (2023), yaşla birlikte D1R miktarının azalmasının fonksiyonel bağlantısallıktaki değişikliklerle ilişkisine odaklanmıştır ve hem istirahat durumunda hem de çalışma belleği görevleri sırasında nörogörüntüleme yapmıştır. Artan yaş ile birlikte kaudat çekirdekte daha düşük D1R miktarı saptanmış, bunun da ağ içi bağlantısallığın zayıflaması ve ağlar arası bağlantısallığın artması şeklinde bir mekânsal örüntüyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu durum özellikle cingulo-opercular, DMN, SN ve subkortikal gibi asosiyatif ağlarda belirgindir. Geniş ölçekli beyin ağlarında daha belirgin ayrışma (distinctiveness) gösteren bireyler, daha verimli bir çalışma belleği performansı sergilemiştir. "Sürdürme hipotezleri (maintenance hypotheses)" ile uyumlu olarak, kaudat çekirdekte daha yüksek D1R düzeyine sahip yaşlı bireylerin, daha düşük D1R düzeyine sahip yaşıtlarına kıyasla, daha az bağlantısal ayrışma azalması (dedifferentiation) ve daha iyi çalışma belleği performansı gösterdiği saptanmıştır (Pedersen vd., 2023). Bu bulgular, dopaminerjik nörotransmisyonun yaşlanma sürecinde görülen bağlantısal ayrışma azalmasında (dedifferentiation) önemli bir rol oynadığını ve bunun yaşlılıkta çalışma belleği işlevi üzerinde belirleyici sonuçlar doğurduğunu göstermektedir. Önceki bir çalışmada, daha yüksek D1R düzeyinin frontoparietal ağ bölgeleri içindeki fonksiyonel bağlantısallık ile pozitif yönde, ancak frontoparietal ağ ile DMN ağı arasındaki bağlantısallık ile negatif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Rieckmann vd., 2011). Benzer şekilde, Roffman ve arkadaşları (2016), daha yüksek striatal D1R düzeyinin, dinlenme durumundan görev durumuna geçiş sırasında, görevle ilişkili (task-positive) ve görevle ilişkili olmayan (task-negative) ağlar arasındaki ayrışmanın (decoupling) daha güçlü olmasıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir (Roffman vd., 2016). Bu çalışmalardan yola çıkarak D1R aktivasyonun, görevle ilişkili (task-positive) ve görevle ilişkili olmayan (task-negative) ağlar arasındaki bağlantıyı (coupling) modüle ederek ağ etkinliğini yönlendirdiği söylenebilir.

Yirmi dört sağlıklı kontrolde yapılan bir çalışmada, kortikal D1R bağlanma potansiyelinin ağ bölgeleri boyunca dağılımını incelemek ve D1R aktivasyonu ile çalışma belleğiyle ilişkili ağların fonksiyonel bağlantısallığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla, D1R için yüksek seçiciliğe sahip bir birleşik olan [C11]NNC112 kullanılarak striatal D1R görüntülemesi yapılmıştır (Roffman vd., 2016). Kortikal [C11]NNC112 sinyalinin yaklaşık %20 ila %25'inin 5HT2a reseptörlerine bağlanmayı temsil etmesi nedeniyle, katılımcılara taramadan 90 dakika önce 2 mg oral risperidon verilmiştir. Kortikal D1R düzeyi, dinlenme veya görev sırasında ne CEN içinde ne de DMN içinde bağlantılılıkla ilişkili bulunmamıştır; ancak, dinlenme ve görev durumları arasındaki ağlar arası ayrışma (decoupling) derecesini yordadığı görülmüştür. Buna karşılık, striatal D1R yoğunluğu DMN iç (özellikle sol ve sağ medial prefrontal korteks arasındaki) bağlantısallığı ile ters korelasyon göstermiştir. Görev performansı sırasında ise, striatal D1R yoğunluğu CEN içi (sağ dlateral prefrontal korteks ile inferior parietal sulkus – iPS arasındaki) bağlantısallık ile pozitif korelasyon göstermiştir. Striatal D1R yoğunluğu, bu iki ağ içinde zıt yönlü etkiler öngörmüş, ancak ağlar arası bir etki göstermemiştir. Bu bulgulara göre, kortikal D1R aktivasyonu, çalışma belleği sırasında bilişsel kaynakların yeniden yönlendirilmesini sağlayan ağlar arası etkileşim (network crosstalk) ile doğrudan ilişkilidir. Ayrıca, bu durum D1R aktivasyonunun kortikal mikrodöngüler (microcircuits) düzeyindeki nöromodülatör etkilerini de yansıtmaktadır (Roffman vd., 2016). Pedersen ve arkadaşları (2024) 180 klinik dışı bireyde yaptıkları çalışmada da D1R BPnd değerlerinin mekânsal birlikte ifadesinin (spatial co-expression) esas olarak fonksiyonel ağlar içindeki bağlantıları (couplings within networks) modüle ettiğini, ancak ağlar arası bağlantıları (between-network couplings) etkilemediğini, D1R yoğunluğunun gri madde ve kortikal kalınlık üzerinde de etkili olduğunu göstermiştir (Pedersen vd., 2024). Bizim çalışmamızda bu bulgularla tutarlı olarak, sağlıklı kontrollerde kortikal D1R BPnd değerleri ile DMN-CEN bağlantısallığı arasında pozitif korelasyon görülmüştür; ancak şizofreni grubunda aynı ilişki izlenememiştir.

D1R aktivasyonu genellikle uyarıcı (eksitatör) sinyalleşmeyi artırır; bu etki, cAMP/PKA yolları aracılığıyla nöronal uyarılabilirliği ve sinaptik plastisiteyi güçlendirir. Bu etkiler bölgeye özgüdür (region-specific) ve D1R ile D2R ekspresyonu arasındaki denge tarafından modüle edilir. Bu denge, fonksiyonel ağların uyarıcı/engelleyici (eksitatör/inhibitör) tonunu şekillendirerek beynin işlevsel bütünlüğünü ve bilgi işleme dinamiklerini belirler (Manza vd., 2022). Bizim çalışmamızda D1R/D2R oranının ağlar üzerindeki etkileri grupların her biri için farklılık göstermiştir; tedavi yanıtı iyi şizofreni grubunda DMN iç bağlantısallıkları üzerinde zayıflatıcı etki gösterirken, tedaviye yanıtı kötü hastalarda özellikle CEN bağlantıllığı ile ters korelasyon gözlenmiştir. Aynı zamanda D1R/D2R oranın artması psikotik belirtilerdeki artış

ile de ilişkidir. Bu da bu hastalarda D1R/D2R oranındaki bozulmanın psikotik belirtilerin devamlılığına sebep olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Orta beyindeki yüksek D3R yoğunluğunun orbitofrontal korteks ve DMN ile fonksiyonel bağlantılar üzerinde belirleyici olduğu (Cole vd., 2012), kaudat bölgesindeki D2/3R yoğunluğunun DMN içindeki görevle-indüklenmiş bağlantı değişiklikleriyle ilişkili bulunduğu (Nour vd., 2019) ve striatal D2R bağlanma potansiyelinin kaudat ve geniş asosiyatif kortikal alanlarla anormal bağlantı örüntüleri sergilediği rapor edilmiştir (Horga vd., 2016). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda SN ve CEN arasındaki bağlantısallık kortikal (parietal lobul ve angular girus) D2R BPnd değerleri ile negatif koreledir. Bu durum kortikal esneklik olarak değerlendirilebilir. Şizofreni hastalarında yine bu reseptör için de farklı bir etkileşim profili görülmüş, özellikle SN-DMN arasındaki bağlantıların kortikal D2R BPnd değerleri ile pozitif korele olduğu görülmüştür. Bu durum üç ana ağ bağlantısının kendi içindeki etkilişeminin bozulmasına, dolayısıyla CEN bağlantılsallığının azalmasına sebep oluyor olabilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak şizofreni hastalarının belirginliğe atıf davranışsal puanlarının sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu görülmüştür. Psikotik belirtiler arttıkça BAT'da görülen bozulma da artmaktadır. Bu bulgu psikozdaki uygunsuz belirginliğe atıfın BAT performansı ile değerlendirilebildiğini de göstermektedir. Belirginliğe atıf davranışsal puanları SN bağlantısallığı ile pozitif korele çıkmıştır. Önemi belirlemede kullanılan ağlar arası bağlantısallık bozuldukça BAT performansı da kötüleşmektedir.

Çalışmamız, sağlıklı kontrollerde SN–CEN ve DMN–CEN ağları arasındaki bağlantısallığın bölgesel D1R ve D2R yoğunluklarıyla anlamlı biçimde ilişkili olduğunu göstermiş, özellikle D1R/D2R dengesinin ağlar arası koordinasyonu destekleyici bir rol üstlendiğini ortaya koymuştur. Buna karşın, şizofreni hastalarında bu düzenli patern kaybolmuş; tedavi yanıtı iyi olan hastalarda benzer bir korelasyon görülmemiş, tedaviye dirençli hastalarda ise dopaminerjik reseptör düzeyleri arttıkça ağ bağlantısının daha da bozulduğu izlenmiştir. Öncelikle şizofreni hastaları tedaviye yanıta göre gruplandırıldıklarında, gruplar arasında D1R ve D2R düzeyleri açısından fark bulunmamıştır. D1R/D2R oranı ise talamus, putamen ve amigdalada tedaviye yanıtı kötü olan grupta anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Şizofreni hastaları tek bir grup olarak alınıp PANSS puanları ile D1R/D2R oranlarının ilişkisine bakıldığında, özellikle frontal, insular, singulat ve angular bölgelerde artmış D1R/D2R oranın psikotik belirtilerle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, şizofreninin bir diskonnektivite sendromu olduğu yönündeki görüşle uyumludur ve özellikle D1R artışının hem DMN–CEN hem de SN–CEN etkileşimleri üzerinde bozucu etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca D1R/D2R oranında grup düzeyinde gözlenen farklılıklar, sağlıklı bireylerde bütünleşmeyi destekleyen bu dengenin, şizofreni alt gruplarında ağlar arası iletişimi zayıflatıcı bir faktöre dönüşebildiğini göstermiştir. Bulgularımız, dopaminerjik dengenin bozulmasının büyük ölçekli beyin ağlarının işlevselliği üzerinde belirgin ve klinik açıdan önemli etkiler yarattığını desteklemektedir.

Çalışmamızda hem D1R hem de D2R'nin bir arada incelenmesi, reseptör düzeyleri yanında D1R/D2R oranının da analiz edilmesi ve bunların beyindeki temel ağların bağlantısallığı üzerindeki etkisinin gözlenmesi, dopaminin ağ bağlantısallığı üzerindeki etkilerini anlamak açısından bütüncül bir bakış açısı kazanma yolunda ilerlememizi sağlamıştır. Çalışmamız şizofreni hastalarında tedavi yanıtı ile dopamin reseptörlerinin ağ bağlantısallığı üzerindeki etkisi arasındaki ilişkiyi daha bütüncül bir bakış açısı ile inceleyen ilk çalışmadır. PET

görüntüleme, dopaminerjik disfonksiyonun nerede ve hangi düzeyde ortaya çıktığını ortaya koyarken; istirahat durumu fMRI (rs-fMRI), beynin bu nörokimyasal bozukluğa ağ düzeyinde nasıl yanıt verdiğini incelemektedir. PET ve rs-fMRI yöntemlerinin birlikte kullanılması, yalnızca reseptör düzeyindeki yapısal veya yoğunluk değişimlerini değil, aynı zamanda bu reseptörlerin beyin işleyişi ve fonksiyonel ağ organizasyonu üzerindeki etkilerini doğrudan test etmeyi mümkün kılmıştır. Bu bakış açısı şizofrenide hastalığın nasıl ortaya çıktığını ve tedaviye direncin altında yatan nörobiyolojik nedenleri anlamak yolunda entegratif bir model oluşturmaya katkı sağlayabilir. Çalışmamızda sadece ağ bağlantısallığı veya reseptör yapısı değil, reseptörün beyin işleyişindeki rolü de bu yolla test edilmiştir. SN'de dopamin reseptörlerinin etkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Psikoz modellerinde hem D1R hem de D2R'nin bir arada değerlendirildiği çalışmalar sıklıkla hayvan modellerine ve hesaplamalı nörobilime dayanmaktadır. Bu açıdan çalışmamız hesaplamalı nörobilim modelinin de sınandığı bir nörogörüntümele çalışması olmuştur. Şizofreni klinik açıdan oldukça heterojen bir hastalıktır, bu durum şizofreni hastalarında dopamin reseptörlerine dair görüntüleme çalışmalarının bulguları arasındaki tutarsızlığın önemli bir nedeni olabilir. Bu hastalarda yapılan PET çalışmalarında D1R ve D2R'nin bir arada ele alınması, şizofrenide klinik alt grupların ayrıştırılabilmesi adına önemli bir adım olabilir. Bizim çalışmamızda hem daha homojen bir hasta grubu oluşturulmuş hem hastalar tedaviye yanıt veren ve vermeyenler olmak üzere iki grupta ele alınmış hem de D1R ve D2R aynı anda incelenmiştir. Polifarmasinin ağ bağlantısallığı üzerindeki potansiyel karıştırıcı etkilerini en aza indirebilmek adına yalnızca ağırlı olarak D2R blokaji yapan antipsikotikleri kullanan hastalar çalışmaya alınmış; dopamin harici reseptörler üzerinden etki gösterse bile, dopamin reseptörlerini dolaylı olarak etkileyebilecek benzodiazepin, antidepresan, antikolinerjik ve antiepileptik gibi ilaçları kullanan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Böyle bir yaklaşım, dopamin blokajının ağ bağlantısallığı üzerindeki etkilerini daha net gözleyebilmemizi sağlamıştır. Bu da çalışmamızın güçlü yanlarından biridir.

Bu çalışmanın güçlü yanları yanında sınırlılıkları da bulunmaktadır. Bu kısıtlılıkların başında hastaların antipsikotik ilaç kullanırken çalışmaya alınmış olmasıdır. Antipsikotik ilaçların beyinde metabotropik reseptörler üzerinden etki etmesi nedeniyle bu ilaçların etkileri de uzun sürelidir ve kısa süreli ilaç kesilmesi ilaçların beyinde yarattığı değişiklikleri ortadan kaldırmaz. Uzun süreli ilaç kesilme durumları ise relapslarla sonuçlanabilir. Şizofreni relapsları sırasında ortaya çıkan düşünsel, duygusal ve davranışsal belirtiler uzun süren PET çekimlerini engelleyebileceğinden ve hastanın kullandığı ilaçların kesilmesi relapsla sonuçlanıp etik sorunlara yol açacağından, hastalar mevcut tedavilerine hiç dokunulmadan

çalışmaya alınmıştır. Hastaların halihazırda antipsikotik ilaç kullanıyorken nörogörüntüleme ve testlere alınması elde edilen verileri etkilemiş olabilir. Bu kısıtlılığın üstesinden gelebilmek adına sadece etki mekanizması ağırlıklı olarak D2R blokajına bağlı olan antipsikotikleri kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmiş, düşük D2R afinitesi olan veya parsiyel agonistik etki gösteren antipsikotik ilaçları kullanan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Daha homojen bir hasta grubu oluşturma konusunda gösterdiğimiz hassasiyet klinik temsil gücümüzü de düşürmüş, özellikle tedavi yanıtı kötü olan grupta nispeten ılımlı belirtileri olanları çalışmaya dahil etmemize sebep olmuş olabilir. Özellikle tedaviye dirençli hastalarda polifarmasi sık görülmektedir. İlaçlara dair katı dahil etme ölçütlerimiz bulgularımızın genellenebilirliğini düşürmüş olabilir. Dinamik PET çekimi hastanın 90 dk. cihazda yatmasını gerektiren bir süreçtir. Bu sebeple psikotik belirtileri ağır olan hastalar genellikle çalışmaya katılmayı kabul etmemiş ya da çalışmaya uyumla ilgili güçlük yaşayarak çekimi yarıda bırakmışlardır. Bu durum da tedaviye yanıtı kötü olan hasta grubunda daha ılımlı belirtileri olanları çalışmaya dahil etmemize, haliyle tedavi yanıtı iyi olan ve kötü olan gruplar arasındaki olası nörobiyolojik farkların azalmasına yol açmış olabilir. Son olarak, katılımcı sayısının görece sınırlı olması bulgularımızın yorumlanmasında bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Bununla birlikte PET, uygulanması güç ve maliyeti yüksek bir nörogörüntüleme yöntemi olduğundan, güncel literatürdeki çalışmaların da benzer örneklem büyüklükleriyle yürütüldüğü görülmektedir.

Daha önce geçirilmiş psikotik atakların hastaların ağ bağlantısallığını ve dopamin reseptör profillerini etkilemiş olması mümkündür. Bu nedenle gelecek çalışamalarda, ilk atak psikoz hastalarında, hasta antipsikotik ilaçlara naif iken PET görüntülemesinin yapılması, ardından boylamsal izleme ile hastaların ilaca yanıtının gözlenmesi, dopamin reseptörleri ile tedavi yanıtı arasındaki fenomolojik ilişkiyi daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır. Bizim çalışmamızda tedaviye yanıtı kötü olan gruba hem negatif hem de pozitif belirtileri devam eden hastalar alınmıştır. Psikotik belirtileri baskın olan grup ve negatif belirtileri baskın olan grubun D1R ve D2R bağlanma değerlerinin ve D1R/D2R oranlarının farklı olması olasıdır. Bu yüzden çalışmamızın böyle bir desende tekrar edilmesi önerilir. Son dönemde şizofrenide dopamin hipotezinin glutamat hipotezi ile entegre edilerek çalışıldığını görüyoruz. D1R ve D2R'nin eksitatör/inhibitör etkilerini daha net gözlemleyebilmek ve şizofreni hipotezilerini daha kapsamlı biçimde test edebilmek adına, PET ve fMRG görüntülemesi ile birlikte MR spektroskopi ile glutamat ölçümü yapılması ve bunun dopamin reseptörleriyle ilişkilerinin incelenmesi önerilir.

6. KAYNAKLAR

Abi-Dargham, A., Javitch, J. A., Slifstein, M., Anticevic, A., Calkins, M. E., Cho, Y. T., Fonteneau, C., Gil, R., Girgis, R., & Gur, R. E. (2022). Dopamine D1R receptor stimulation as a mechanistic pro-cognitive target for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *48*(1), 199-210.

Abi-Dargham, A., Mawlawi, O., Lombardo, I., Gil, R., Martinez, D., Huang, Y., Hwang, D.-R., Keilp, J., Kochan, L., & Van Heertum, R. (2002). Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *Journal of neuroscience*, *22*(9), 3708-3719.

Abi-Dargham, A., Rodenhiser, J., Printz, D., Zea-Ponce, Y., Gil, R., Kegeles, L. S., Weiss, R., Cooper, T. B., Mann, J. J., & Van Heertum, R. L. (2000). Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(14), 8104-8109.

Abi-Dargham, A., Xu, X., Thompson, J. L., Gil, R., Kegeles, L. S., Urban, N., Narendran, R., Hwang, D.-R., Laruelle, M., & Slifstein, M. (2012). Increased prefrontal cortical D1 receptors in drug naive patients with schizophrenia: a PET study with [11C] [C11]NNC112. *Journal of psychopharmacology*, *26*(6), 794-805.

Abi-Dargham, A., & Grace, A. A. (2010). Dopamine and schizophrenia. *Schizophrenia*, 413-432.

Addington, J., & Heinssen, R. (2012). Prediction and prevention of psychosis in youth at clinical high risk. *Annual review of clinical psychology*, *8*(1), 269-289.

Allen, N. C., Bagade, S., McQueen, M. B., Ioannidis, J. P., Kavvoura, F. K., Khoury, M. J., Tanzi, R. E., & Bertram, L. (2008). Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nature genetics*, *40*(7), 827-834.

Avram, M., Brandl, F., Bäuml, J., & Sorg, C. (2018). Cortico-thalamic hypo-and hyperconnectivity extend consistently to basal ganglia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *43*(11), 2239-2248.

Avram, M., Brandl, F., Knolle, F., Cabello, J., Leucht, C., Scherr, M., Mustafa, M., Koutsouleris, N., Leucht, S., & Ziegler, S. (2020). Aberrant striatal dopamine links topographically with cortico-thalamic dysconnectivity in schizophrenia. *Bsağ anterior insulan*, *143*(11), 3495-3505.

Baran, B., Karahanoğlu, F. I., Mylonas, D., Demanuele, C., Vangel, M., Stickgold, R., Anticevic, A., & Manoach, D. S. (2019). Increased thalamocortical connectivity in schizophrenia correlates with sleep spindle deficits: evidence for a common pathophysiology. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *4*(8), 706-714.

Barthel, H., Schroeter, M. L., Hoffmann, K.-T., & Sabri, O. (2015). PET/MR in dementia and other neurodegenerative diseases. Seminars in nuclear medicine,

Bassett, D. S., & Sporns, O. (2017). Network neuroscience. *Nature neuroscience*, *20*(3), 353-364.

Ben-Shachar, D. (2017). Mitochondrial multifaceted dysfunction in schizophrenia; complex I as a possible pathological target. *Schizophrenia research*, *187*, 3-10.

Ben-Shachar, D. (2002). Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: a possible linkage to dopamine. *Journal of neurochemistry*, *83*(6), 1241-1251.

Benros, M. E., Nielsen, P. R., Nordentoft, M., Eaton, W. W., Dalton, S. O., & Mortensen, P. B. (2011). Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *American journal of psychiatry*, *168*(12), 1303-1310.

Benros, M. E., Pedersen, M. G., Rasmussen, H., Eaton, W. W., Nordentoft, M., & Mortensen, P. B. (2014). A nationwide study on the risk of autoimmune diseases in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis. *American journal of psychiatry*, *171*(2), 218-226.

Bergaoui, H., Frajerman, A., De Hert, M., Tessier, C., & Nuss, P. (2013). P. 1. j. 025 Abnormal cognitive salience but not WCST scores are associated with poor outcome in patients with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*(23), S296.

Berger, A. (2002). How does it work? Magnetic resonance imaging.(Clinical review). *British medical journal*, *324*(7328), 35-36.

Berke, J. D. (2018). What does dopamine mean? *Nature neuroscience*, *21*(6), 787-793.

Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Bsağ anterior insulan research reviews*, *28*(3), 309-369.

Binbay, T., Ulaş, H., Elbi, H., & Alptekin, K. (2011). Türkiye'de psikoz epidemiyolojisi: Yaygınlık tahminleri ve başvuru oranları üzerine sistematik bir gözden geçirme. *Turk Psikiyatri Derg*, *22*(1), 40-52.

Birn, R. M., Molloy, E. K., Patriat, R., Parker, T., Meier, T. B., Kirk, G. R., Nair, V. A., Meyerand, M. E., & Prabhakaran, V. (2013). The effect of scan length on the reliability of resting-state fMRI connectivity estimates. *Neuroimage*, *83*, 550-558.

Birnbaum, R., & Weinberger, D. R. (2017). Genetic insights into the neurodevelopmental origins of schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, *18*(12), 727-740.

Brown, A. S. (2011). The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in neurobiology*, *93*(1), 23-58.

Brown, A. S. (2012). Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *Developmental neurobiology*, *72*(10), 1272-1276.

Brown, A. S., Borgmann-Winter, K., Hahn, C.-G., Role, L., Talmage, D., Gur, R., Chow, J., Prado, P., McCloskey, T., & Bao, Y. (2014). Increased stability of microtubules in cultured olfactory neuroepithelial cells from individuals with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *48*, 252-258.

Burgess, P. W., Dumontheil, I., & Gilbert, S. J. (2007). The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. *Trends in cognitive sciences*, *11*(7), 290-298.

Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences*, *4*(6), 215-222.

Byrne, R. (2013). At risk of developing psychosis: a personal Anterior singulat korteksount. In *Experiencing Psychosis* (pp. 99-107). Routledge.

Cadena, E. J., White, D. M., Kraguljac, N. V., Reid, M. A., Jindal, R., Pixley, R. M., & Lahti, A. C. (2019). Cognitive control network dysconnectivity and response to antipsychotic treatment in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *204*, 262-270.

Cagniard, B., Balsam, P. D., Brunner, D., & Zhuang, X. (2006). Mice with chronically elevated dopamine exhibit enhanced motivation, but not learning, for a food reward. *Neuropsychopharmacology*, *31*(7), 1362-1370.

Cannon, M., Healy, C., Clarke, M. C., & Cotter, D. (2020). Prenatal and perinatal complications in the development of psychosis: canaries in the coalmine. *The Lancet Psychiatry*, *7*(5), 372-373.

Cantor-Graae, E., & Pedersen, C. B. (2013). Full spectrum of psychiatric disorders related to foreign migration: a Danish population-based cohort study. *JAMA psychiatry*, *70*(4), 427-435.

Cantor-Graae, E., & Selten, J.-P. (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *American journal of psychiatry*, *162*(1), 12-24.

Carlsson, M. L., Carlsson, A., & Nilsson, M. (2004). Schizophrenia: from dopamine to glutamate and back. *Current medicinal chemistry*, *11*(3), 267-277.

Carrel, D., Hernandez, K., Kwon, M., Mau, C., Trivedi, M. P., Brzustowicz, L. M., & Firestein, B. L. (2015). Nitric oxide synthase 1 adaptor protein, a protein implicated in schizophrenia, controls radial migration of cortical neurons. *Biological psychiatry*, *77*(11), 969-978.

Catana, C., Drzezga, A., Heiss, W.-D., & Rosen, B. R. (2012). PET/MRI for neurologic applications. *Journal of Nuclear Medicine*, *53*(12), 1916-1925.

Centonze, D., Picconi, B., Gubellini, P., Bernardi, G., & Calabresi, P. (2001). Dopaminergic control of synaptic plasticity in the dorsal striatum. *European Journal of Neuroscience*, *13*(6), 1071-1077.

Cepeda, C., & Levine, M. S. (1998). Dopamine and N-methyl-D-aspartate receptor interactions in the neostriatum. *Developmental neuroscience*, *20*(1), 1-18.

Chai, X. J., Whitfield-Gabrieli, S., Shinn, A. K., Gabrieli, J. D., Nieto Castañón, A., McCarthy, J. M., Cohen, B. M., & Öngür, D. (2011). Abnormal medial prefrontal cortex resting-state connectivity in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *36*(10), 2009-2017.

Chao, T.-H. H., Lee, B., Hsu, L.-M., Cerri, D. H., Zhang, W.-T., Wang, T.-W. W., Ryali, S., Menon, V., & Shih, Y.-Y. I. (2023). Neuronal dynamics of the default mode network and anterior insular cortex: Intrinsic properties and modulation by salient stimuli. *Science Advances*, *9*(7), eade5732.

Chen, K. T., Salcedo, S., Gong, K., Chonde, D. B., Izquierdo-Garcia, D., Drzezga, A., Rosen, B., Qi, J., Dickerson, B. C., & Catana, C. (2019). An efficient approach to perform MR-assisted PET data optimization in simultaneous PET/MR neuroimaging studies. *Journal of Nuclear Medicine*, *60*(2), 272-278.

Cheslack-Postava, K., & Brown, A. S. (2022). Prenatal infection and schizophrenia: A decade of further progress. *Schizophrenia research*, *247*, 7-15.

Chiodo, L. A., & Bunney, B. S. (1983). Proglumide: selective antagonism of excitatory effects of cholecystokinin in central nervous system. *Science*, *219*(4591), 1449-1451.

Chong, C. D., Wang, L., Wang, K., Traub, S., & Li, J. (2019). Homotopic region connectivity during concussion recovery: a longitudinal fMRI study. *PLoS One*, *14*(10), e0221892.

Chugani, D. C., Ackermann, R. F., & Phelps, M. E. (1988). In vivo [3H] spiperone binding: evidence for Accumulation in corpus striatum by agonist-mediated receptor internalization. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *8*(3), 291-303.

Civelli, O., Bunzow, J. R., Zhou, Q.-Y., & Grandy, D. K. (1993). The diversity of the dopamine receptors. *NIDA research monograph*, *126*, 23-23.

Clancy, M. J., Clarke, M. C., Connor, D. J., Cannon, M., & Cotter, D. R. (2014). The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*, *14*(1), 75.

Cleynen, I., Engchuan, W., Hestand, M. S., Heung, T., Holleman, A. M., Johnston, H. R., Monfeuga, T., McDonald-McGinn, D. M., Gur, R. E., & Morrow, B. E. (2021). Genetic contributors to risk of schizophrenia in the presence of a 22q11. 2 deletion. *Molecular Psychiatry*, *26*(8), 4496-4510.

Cole, D. M., Beckmann, C. F., Searle, G. E., Plisson, C., Tziortzi, A. C., Nichols, T. E., Gunn, R. N., Matthews, P. M., Rabiner, E. A., & Beaver, J. D. (2012). Orbitofrontal connectivity with resting-state networks is associated with midbsağ anterior insulan dopamine D3 receptor availability. *Cerebral Cortex*, *22*(12), 2784-2793.

Cole, D. M., Oei, N. Y., Soeter, R. P., Both, S., van Gerven, J. M., Rombouts, S. A., & Beckmann, C. F. (2013). Dopamine-dependent architecture of cortico-subcortical network connectivity. *Cerebral Cortex*, *23*(7), 1509-1516.

Colom, M., Vidal, B., & Zimmer, L. (2019). Is there a role for GPCR agonist radiotracers in PET neuroimaging? *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *12*, 255.

Conio, B., Martino, M., Magioncalda, P., Escelsior, A., Inglese, M., Amore, M., & Northoff, G. (2020). Opposite effects of dopamine and serotonin on resting-state networks: review and implications for psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, *25*(1), 82-93.

Cools, R. (2016). The costs and benefits of bsağ anterior insulan dopamine for cognitive control. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, *7*(5), 317-329.

Corlett, P. R., Murray, G. K., Honey, G. D., Aitken, M. R., Shanks, D. R., Robbins, T. W., Bullmore, E. T., Dickinson, A., & Fletcher, P. C. (2007). Disrupted prediction-error signal in psychosis: evidence for an associative Anterior singulat korteksount of delusions. *Bsağ anterior insulan*, *130*(9), 2387-2400.

Coull, J. T., Hwang, H. J., Leyton, M., & Dagher, A. (2012). Dopamine precursor depletion impairs timing in healthy volunteers by attenuating activity in putamen and supplementary motor area. *Journal of neuroscience*, *32*(47), 16704-16715.

Craddock, N., & Owen, M. J. (2007). Rethinking psychosis: the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. *World psychiatry*, *6*(2), 84.

Cropley, V. L., Fujita, M., Bara-Jimenez, W., Brown, A. K., Zhang, X.-Y., Sangare, J., Herscovitch, P., Pike, V. W., Hallett, M., & Nathan, P. J. (2008). Pre-and post-synaptic dopamine imaging and its relation with frontostriatal cognitive function in Parkinson disease: PET studies with [11C] NNC 112 and [18F] FDOPA. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *163*(2), 171-182.

Dandash, O., Fornito, A., Lee, J., Keefe, R. S., Chee, M. W., Adcock, R. A., Pantelis, C., Wood, S. J., & Harrison, B. J. (2014). Altered striatal functional connectivity in subjects with an at-risk mental state for psychosis. *Schizophrenia bulletin*, *40*(4), 904-913.

Das, A., & Menon, V. (2020). Spatiotemporal integrity and spontaneous nonlinear dynamic properties of the salience network revealed by human intracranial electrophysiology: a multicohort replication. *Cerebral Cortex*, *30*(10), 5309-5321.

Davies, G., Welham, J., Chant, D., Torrey, E. F., & McGrath, J. (2003). A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *29*(3), 587-593.

Delay, J., Deniker, P., & Harl, J. (1952). Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP). Annales medico-psychologiques,

Demjaha, A., Lappin, J., Stahl, D., Patel, M., MAnterior singulat korteksabe, J., Howes, O., Heslin, M., Reininghaus, U., Donoghue, K., & Lomas, B. (2017). Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychological medicine*, *47*(11), 1981-1989.

Demjaha, A., Murray, R. M., McGuire, P. K., Kapur, S., & Howes, O. D. (2012). Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *American journal of psychiatry*, *169*(11), 1203-1210.

Diaz, J., Pilon, C., Le Foll, B., Gros, C., Triller, A., Schwartz, J.-C., & Sokoloff, P. (2000). Dopamine D3 receptors expressed by all mesencephalic dopamine neurons. *Journal of neuroscience*, *20*(23), 8677-8684.

Dietz, A. G., Goldman, S. A., & Nedergaard, M. (2020). Glial cells in schizophrenia: a unified hypothesis. *The Lancet Psychiatry*, *7*(3), 272-281.

Domyo, T., Kurumaji, A., & Toru, M. (2001). An increase in [3H] SCH23390 binding in the cerebral cortex of postmortem bsağ anterior insulans of chronic schizophrenics. *Journal of neural transmission*, *108*(12), 1475-1484.

Dong, D., Wang, Y., Chang, X., Luo, C., & Yao, D. (2018). Dysfunction of large-scale bsağ anterior insulan networks in schizophrenia: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Schizophrenia bulletin*, *44*(1), 168-181.

Dosenbach, N. U., Fair, D. A., Miezin, F. M., Cohen, A. L., Wenger, K. K., Dosenbach, R. A., Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Sağ anterior insulachle, M. E. (2007). Distinct bsağ anterior insulan networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(26), 11073-11078.

Drerup, C. M., Wiora, H. M., Topczewski, J., & Morris, J. A. (2009). Disc1 regulates foxd3 and sox10 expression, affecting neural crest migration and differentiation.

Drzezga, A., Barthel, H., Minoshima, S., & Sabri, O. (2014). Potential clinical applications of PET/MR imaging in neurodegenerative diseases. *Journal of Nuclear Medicine*, *55*(Supplement 2), 47S-55S.

Dunah, A. W., & Standaert, D. G. (2001). Dopamine D1 receptor-dependent trafficking of striatal NMDA glutamate receptors to the postsynaptic membrane. *Journal of neuroscience*, *21*(15), 5546-5558.

Durstewitz, D., & Seamans, J. K. (2008). The dual-state theory of prefrontal cortex dopamine function with relevance to catechol-o-methyltransferase genotypes and schizophrenia. *Biological psychiatry*, *64*(9), 739-749.

Egan, M. F., Straub, R. E., Goldberg, T. E., Yakub, I., Callicott, J. H., Hariri, A. R., Mattay, V. S., Bertolino, A., Hyde, T. M., & Shannon-Weickert, C. (2004). Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(34), 12604-12609.

Egerton, A., Griffiths, K., Casetta, C., Deakin, B., Drake, R., Howes, O. D., Kassoumeri, L., Khan, S., Lankshear, S., & Lees, J. (2023). Anterior cingulate glutamate metabolites as a predictor of antipsychotic response in first episode psychosis: data from the STRATA collaboration. *Neuropsychopharmacology*, *48*(3), 567-575.

Eggers, A. E. (2013). A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Medical hypotheses*, *80*(6), 791-794.

Escudero, I., & Johnstone, M. (2014). Genetics of schizophrenia. *Current psychiatry reports*, *16*(11), 502.

Eytan, D., Minerbi, A., Ziv, N., & Marom, S. (2004). Dopamine-induced dispersion of correlations between action potentials in networks of cortical neurons. *Journal of neurophysiology*, *92*(3), 1817-1824.

Fan, L., Klein, H., Bass, E., Springfield, C., & Pinkham, A. (2021). Amygdala hyperconnectivity in the paranoid state: A transdiagnostic study. *Journal of psychiatric research*, *138*, 117-124.

Farde, L., Wiesel, F.-A., Halldin, C., & Sedvall, G. (1988). Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Archives of general psychiatry*, *45*(1), 71-76.

Farde, L., Wiesel, F.-A., Stone-Elander, S., Halldin, C., Nordström, A.-L., Hall, H., & Sedvall, G. (1990). D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients: a positron emission tomography study with [11C] raclopride. *Archives of general psychiatry*, *47*(3), 213-219.

Fatemi, S. H., & Folsom, T. D. (2009). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophrenia bulletin*, *35*(3), 528-548.

Finc, K., Bonna, K., He, X., Lydon-Staley, D. M., Kühn, S., Duch, W., & Bassett, D. S. (2020). Dynamic reconfiguration of functional bsağ anterior insulan networks during working memory tsağ anterior insulaning. *Nature Communications*, *11*(1), 2435.

Firth, J., Carney, R., Stubbs, B., Teasdale, S. B., Vancampfort, D., Ward, P. B., Berk, M., & Sarris, J. (2018). Nutritional deficiencies and clinical correlates in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, *44*(6), 1275-1292.

Forlim, C. G., Klock, L., Bächle, J., Stoll, L., Giemsa, P., Fuchs, M., Schoofs, N., Montag, C., Gallinat, J., & Kühn, S. (2020). Reduced resting-state connectivity in the precuneus is correlated with apathy in patients with schizophrenia. *Scientific reports*, *10*(1), 2616.

Fornito, A., Harrison, B. J., Goodby, E., Dean, A., Ooi, C., Nathan, P. J., Lennox, B. R., Jones, P. B., Suckling, J., & Bullmore, E. T. (2013). Functional dysconnectivity of corticostriatal circuitry as a risk phenotype for psychosis. *JAMA psychiatry*, *70*(11), 1143-1151.

Fornito, A., Yücel, M., Dean, B., Wood, S. J., & Pantelis, C. (2009). Anatomical abnormalities of the anterior cingulate cortex in schizophrenia: bridging the gap between neuroimaging and neuropathology. *Schizophrenia bulletin*, *35*(5), 973-993.

Fortier, A., Dumais, A., Boisvert, M., Zouaoui, I., Chung, C.-F., & Potvin, S. (2024). Aberrant activity at rest of the associative striatum in schizophrenia: Meta-analyses of the amplitude of low frequency fluctuations. *Journal of psychiatric research*, *179*, 117-132.

Foster, B. L., Koslov, S. R., Aponik-Gremillion, L., Monko, M. E., Hayden, B. Y., & Heilbronner, S. R. (2023). A tripartite view of the posterior cingulate cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, *24*(3), 173-189.

Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Sağ anterior insulachle, M. E. (2005). The human bsağ anterior insulan is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(27), 9673-9678.

Frackowiak, R., & Friston, K. (1994). Functional neuroanatomy of the human bsağ anterior insulan: positron emission tomography--a new neuroanatomical technique. *Journal of Anatomy*, *184*(Pt 2), 211.

Friston, K. (2002). Functional integration and inference in the bsağ anterior insulan. *Progress in neurobiology*, *68*(2), 113-143.

Friston, K. J., & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome. *Clin Neurosci*, *3*(2), 89-97.

Fudge, J., & Haber, S. (2000). The central nucleus of the amygdala projection to dopamine subpopulations in primates. *Neuroscience*, *97*(3), 479-494.

Gavazzi, G., Giovannelli, F., Noferini, C., Cincotta, M., Cavaliere, C., Salvatore, M., Mascalchi, M., & Viggiano, M. P. (2023). Subregional prefrontal cortex recruitment as a function of inhibitory demand: An fMRI metanalysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *152*, 105285.

Gerfen, C. R. (1992). The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends in neurosciences*, *15*(4), 133-139.

Geyer, M. A., & Vollenweider, F. X. (2008). Serotonin research: contributions to understanding psychoses. *Trends in pharmacological sciences*, *29*(9), 445-453.

Ghosh, P., Roy, D., & Banerjee, A. (2021). Organization of directed functional connectivity among nodes of ventral attention network reveals the common network mechanisms underlying saliency processing across distinct spatial and spatio-temporal scales. *Neuroimage*, *231*, 117869.

Gillespie, A. L., Samanaite, R., Mill, J., Egerton, A., & MAnterior singulat korteksabe, J. H. (2017). Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? A systematic review. *BMC psychiatry*, *17*(1), 12.

Glatt, S., Faraone, S., Lasky-Su, J., Kanazawa, T., Hwu, H., & Tsuang, M. (2009). Family-based association testing strongly implicates DRD2 as a risk gene for schizophrenia in Han Chinese from Taiwan. *Molecular Psychiatry*, *14*(9), 885-893.

Goldman-Rakic, P. S., Muly III, E. C., & Williams, G. V. (2000). D1 receptors in prefrontal cells and circuits. *Bsağ anterior insulan research reviews*, *31*(2-3), 295-301.

Goldman, H. H., Skodol, A. E., & Lave, T. R. (1992). Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning. *Am J Psychiatry*, *149*, 9.

Goldsmith, S. K., Shapiro, R. M., & Joyce, J. N. (1997). Disrupted pattern of D2 dopamine receptors in the temporal lobe in schizophrenia: a postmortem study. *Archives of general psychiatry*, *54*(7), 649-658.

Gong, J., Wang, J., Luo, X., Chen, G., Huang, H., Huang, R., Huang, L., & Wang, Y. (2020). Abnormalities of intrinsic regional bsağ anterior insulan activity in first-episode and chronic schizophrenia: a meta-analysis of resting-state functional MRI. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *45*(1), 55-68.

Goodkind, M., Eickhoff, S. B., Oathes, D. J., Jiang, Y., Chang, A., Jones-Hagata, L. B., Ortega, B. N., Zaiko, Y. V., Roach, E. L., & Korgaonkar, M. S. (2015). Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA psychiatry*, *72*(4), 305-315.

Grace, A. A. (1991). Regulation of spontaneous activity and oscillatory spike firing in rat midbsağ anterior insulan dopamine neurons recorded in vitro. *Synapse*, *7*(3), 221-234.

Grace, A. A. (2000). The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction*, *95*(8s2), 119-128.

Graff-Guerrero, A., Mizrahi, R., Agid, O., Marcon, H., Barsoum, P., Rusjan, P., Wilson, A. A., Zipursky, R., & Kapur, S. (2009). The dopamine D2 receptors in high-affinity state and D3 receptors in schizophrenia: a clinical [11C]-(+)-PHNO PET study. *Neuropsychopharmacology*, *34*(4), 1078-1086.

Graves, W. W., Purcell, J., Rothlein, D., Bolger, D. J., Rosenberg-Lee, M., & Staples, R. (2023). Correspondence between cognitive and neural representations for phonology, orthography, and semantics in supramarginal compared to angular gyrus. *Bsağ anterior insulan structure and function*, *228*(1), 255-271.

Graybiel, A. M., Aosaki, T., Flaherty, A. W., & Kimura, M. (1994). The basal ganglia and adaptive motor control. *Science*, *265*(5180), 1826-1831.

Guo, W., Liu, F., Chen, J., Wu, R., Zhang, Z., Yu, M., Xiao, C., & Zhao, J. (2015). Resting-state cerebellar-cerebral networks are differently affected in first-episode, drug-naive schizophrenia patients and unaffected siblings. *Scientific reports*, *5*(1), 17275.

Gurevich, E. V., Bordelon, Y., Shapiro, R. M., Arnold, S. E., Gur, R. E., & Joyce, J. N. (1997). Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia: a postmortem study. *Archives of general psychiatry*, *54*(3), 225-232.

Guy, W. (1976). Clinical global impressions scale. *Psychiatry*.

Hadley, J. A., Kraguljac, N. V., White, D. M., Ver Hoef, L., Tabora, J., & Lahti, A. C. (2016). Change in bsağ anterior insulan network topology as a function of treatment response in schizophrenia: a longitudinal resting-state fMRI study using graph theory. *NPJ schizophrenia*, *2*(1), 1-7.

Han, S., Becker, B., Duan, X., Cui, Q., Xin, F., Zong, X., Hu, M., Yang, M., Li, R., & Yu, Y. (2020). Distinct striatum pathways connected to salience network predict symptoms improvement and resilient functioning in schizophrenia following risperidone monotherapy. *Schizophrenia research*, *215*, 89-96.

Heiss, W.-D. (2016). Hybrid PET/MR imaging in neurology: present applications and prospects for the future. *Journal of Nuclear Medicine*, *57*(7), 993-995.

Hersch, S. M., Ciliax, B. J., Gutekunst, C.-A., Rees, H. D., Heilman, C. J., Yung, K., Bolam, J. P., Ince, E., Yi, H., & Levey, A. I. (1995). Electron microscopic analysis of D1 and D2 dopamine receptor proteins in the dorsal striatum and their synaptic relationships with motor corticostriatal afferents. *Journal of neuroscience*, *15*(7), 5222-5237.

Herscovitch, P., & Ernst, M. (2000). Functional bsağ anterior insulan imaging with PET and SPECT. *Functional neuroimaging in child psychiatry*, 3-26.

Hess, E. J., Bracha, H. S., Kleinman, J. E., & Creese, I. (1987). Dopamine receptor subtype imbalance in schizophrenia. *Life sciences*, *40*(15), 1487-1497.

Hillary, F. G., & Grafman, J. H. (2017). Injured bsağ anterior insulans and adaptive networks: the benefits and costs of hyperconnectivity. *Trends in cognitive sciences*, *21*(5), 385-401.

Horga, G., Cassidy, C. M., Xu, X., Moore, H., Slifstein, M., Van Snellenberg, J. X., & Abi-Dargham, A. (2016). Dopamine-related disruption of functional topography of striatal connections in unmedicated patients with schizophrenia. *JAMA psychiatry*, *73*(8), 862-870.

Hosák, L., & Libiger, J. (2002). Antiepileptic drugs in schizophrenia: a review. *European Psychiatry*, *17*(7), 371-378.

Howes, O. D., & Kapur, S. (2014). A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *The British Journal of Psychiatry*, *205*(1), 1-3.

Howes, O. D., McCutcheon, R., Agid, O., De Bartolomeis, A., Van Beveren, N. J., Birnbaum, M. L., Bloomfield, M. A., Bressan, R. A., Buchanan, R. W., & Carpenter, W. T. (2017). Treatment-resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *American journal of psychiatry*, *174*(3), 216-229.

Howes, O. D., & Nour, M. M. (2016). Dopamine and the aberrant salience hypothesis of schizophrenia. *World psychiatry*, *15*(1), 3.

Hu, M., Zong, X., Zheng, J., Mann, J. J., Li, Z., Pantazatos, S. P., ... & Chen, X. (2016). Risperidone-induced topological alterations of anatomical bsağ anterior insulan network in first-episode drug-naive schizophrenia patients: a longitudinal diffusion tensor imaging study. *Psychological medicine*, *46*(12), 2549-2560.

Huang, H., Botao, Z., Jiang, Y., Tang, Y., Zhang, T., Tang, X., ... & Wang, J. (2020). Aberrant resting-state functional connectivity of salience network in first-episode schizophrenia. *Bsağ anterior insulan imaging and behavior*, *14*(5), 1350-1360.

Humphreys, G. F., Ralph, M. A. L., & Simons, J. S. (2021). A unifying Anterior singulat korteksount of angular gyrus contributions to episodic and semantic cognition. *Trends in neurosciences*, *44*(6), 452-463.

Iasevoli, F., Avagliano, C., D'Ambrosio, L., Barone, A., Ciccarelli, M., De Simone, G., Mazza, B., Vellucci, L., & de Bartolomeis, A. (2023). Dopamine dynamics and neurobiology of non-response to antipsychotics, relevance for treatment resistant schizophrenia: a systematic review and critical appsağ anterior insulasal. *Biomedicines*, *11*(3), 895.

Innis, R. B., Cunningham, V. J., Delforge, J., Fujita, M., Gjedde, A., Gunn, R. N., Holden, J., Houle, S., Huang, S.-C., & Ichise, M. (2007). Consensus nomenclature for in vivo imaging of reversibly binding radioligands. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *27*(9), 1533-1539.

Iwamoto, K., Bundo, M., & Kato, T. (2005). Altered expression of mitochondria-related genes in postmortem bsağ anterior insulans of patients with bipolar disorder or schizophrenia, as revealed by large-scale DNA microarray analysis. *Human molecular genetics*, *14*(2), 241-253.

Iwata, Y., Nakajima, S., Plitman, E., Caravaggio, F., Kim, J., Shah, P., Mar, W., Chavez, S., De Luca, V., & Mimura, M. (2019). Glutamatergic neurometabolite levels in patients with ultra-

treatment-resistant schizophrenia: a cross-sectional 3T proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biological psychiatry*, *85*(7), 596-605.

Jauhar, S., McCutcheon, R. A., Veronese, M., Borgan, F., Nour, M., Rogdaki, M., Pepper, F., Stone, J. M., Egerton, A., & Vamvakas, G. (2023). The relationship between striatal dopamine and anterior cingulate glutamate in first episode psychosis changes with antipsychotic treatment. *Translational psychiatry*, *13*(1), 184.

Jauhar, S., Veronese, M., Nour, M. M., Rogdaki, M., Hathway, P., Turkheimer, F. E., Stone, J., Egerton, A., McGuire, P., & Kapur, S. (2019). Determinants of treatment response in first-episode psychosis: an 18F-DOPA PET study. *Molecular Psychiatry*, *24*(10), 1502-1512.

Joel, D., & Weiner, I. (2000). The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience*, *96*(3), 451-474.

Journée, S. H., Mathis, V. P., Fillinger, C., Veinante, P., & Yalcin, I. (2023). Janus effect of the anterior cingulate cortex: Pain and emotion. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *153*, 105362.

Joyce, E. M., & Roiser, J. P. (2007). Cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*, *20*(3), 268-272.

Joyce, J. N., & Meador-Woodruff, J. H. (1997). Linking the family of D2 receptors to neuronal circuits in human bsağ anterior insulan: insights into schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *16*(6), 375-384.

Juckel, G., Schlagenhauf, F., Koslowski, M., Filonov, D., Wüstenberg, T., Villringer, A., Knutson, B., Kienast, T., Gallinat, J., & Wrase, J. (2006). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics. *Psychopharmacology*, *187*(2), 222-228.

Kahnt, T., Park, S. Q., Haynes, J.-D., & Tobler, P. N. (2014). Disentangling neural representations of value and salience in the human bsağ anterior insulan. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(13), 5000-5005.

Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *American journal of psychiatry*, *160*(1), 13-23.

Kapur, S., & Mamo, D. (2003). Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *27*(7), 1081-1090.

Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C., Shammi, C., Remington, G., & Seeman, P. (2000). A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Archives of general psychiatry*, *57*(6), 553-559.

Karlsson, P., Farde, L., Halldin, C., & Sedvall, G. (2002). PET study of D1 dopamine receptor binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *American journal of psychiatry*, *159*(5), 761-767.

Katthagen, T., Dammering, F., Kathmann, N., Kaminski, J., Walter, H., Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2016). Validating the construct of aberrant salience in schizophrenia—Behavioral evidence for an automatic process. *Schizophrenia Research: Cognition*, *6*, 22-27.

Kay, S. R., Opler, L. A., & Lindenmayer, J.-P. (1989). The positive and negative syndrome scale (PANSS): rationale and standardisation. *The British Journal of Psychiatry*, *155*(S7), 59-65.

Kebabian, J. W., & Calne, D. B. (1979). Multiple receptors for dopamine. *Nature*, *277*(5692).

Kegeles, L. S., & Mann, J. J. (1997). In vivo imaging of neurotransmitter systems using radiolabeled receptor ligands. *Neuropsychopharmacology*, *17*(5), 293-307.

Khandaker, G. M., Zimbron, J., Dalman, C., Lewis, G., & Jones, P. B. (2012). Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophrenia research*, *139*(1-3), 161-168.

Khashan, A. S., Abel, K. M., McNamee, R., Pedersen, M. G., Webb, R. T., Baker, P. N., Kenny, L. C., & Mortensen, P. B. (2008). Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Archives of general psychiatry*, *65*(2), 146-152.

Kiburi, S. K., Molebatsi, K., Ntlantsana, V., & Lynskey, M. T. (2021). Cannabis use in adolescence and risk of psychosis: Are there factors that moderate this relationship? A systematic review and meta-analysis. *Substance abuse*, *42*(4), 527-542.

Kim, E., Howes, O. D., Veronese, M., Beck, K., Seo, S., Park, J. W., Lee, J. S., Lee, Y.-S., & Kwon, J. S. (2017). Presynaptic dopamine capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia taking clozapine: an [18F] DOPA PET study. *Neuropsychopharmacology*, *42*(4), 941-950.

Knable, M. B., Hyde, T. M., Herman, M. M., Carter, J. M., Bigelow, L., & Kleinman, J. E. (1994). Quantitative autoradiography of dopamine-D1 receptors, D2 receptors, and dopamine uptake sites in postmortem striatal specimens from schizophrenic patients. *Biological psychiatry*, *36*(12), 827-835.

Ko, J. H., Ptito, A., Monchi, O., Cho, S. S., Van Eimeren, T., Pellecchia, G., Ballanger, B., Rusjan, P., Houle, S., & Strafella, A. P. (2009). Increased dopamine release in the right anterior cingulate cortex during the performance of a sorting task: a [11C] FLB 457 PET study. *Neuroimage*, *46*(2), 516-521.

Konradi, C., & Heckers, S. (2003). Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacology & therapeutics*, *97*(2), 153-179.

Kostakoğlu, A., Batur, S., Tiryaki, A., & Göğüş, A. (1999). Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk psikoloji dergisi*, *14*(44), 23-32.

Kowalski, J., Aleksandrowicz, A., Dąbkowska, M., & Gawęda, Ł. (2021). Neural correlates of aberrant salience and source monitoring in schizophrenia and at-risk mental states—a systematic review of fMRI studies. *Journal of clinical medicine*, *10*(18), 4126.

Kötter, R. (1994). Postsynaptic integration of glutamatergic and dopaminergic signals in the striatum. *Progress in neurobiology*, *44*(2), 163-196.

Kritis, A. A., Stamoula, E. G., Paniskaki, K. A., & Vavilis, T. D. (2015). Researching glutamate–induced cytotoxicity in different cell lines: a comparative/collective analysis/study. *Frontiers in cellular neuroscience*, *9*, 91.

Kumakura, Y., Vernaleken, I., Gründer, G., Bartenstein, P., Gjedde, A., & Cumming, P. (2005). PET studies of net Blood—Bsağ anterior insulan clearance of FDOPA to human bsağ anterior insulan: age-dependent decline of [18F] Fluorodopamine storage capacity. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *25*(7), 807-819.

Kunishio, K., & Haber, S. N. (1994). Primate cingulostriatal projection: limbic striatal versus sensorimotor striatal input. *Journal of Comparative Neurology*, *350*(3), 337-356.

Lahti, A. C., & Reid, M. A. (2011). Is there evidence for neurotoxicity in the prodromal and early stages of schizophrenia? *Neuropsychopharmacology*, *36*(9), 1779-1780.

Lahti, R., Roberts, R., Cochrane, E., Primus, R., Gallager, D., Conley, R., & Tamminga, C. (1998). Direct determination of dopamine D4 receptors in normal and schizophrenic postmortem bsağ anterior insulan tissue: a [3H] NGD-94-1 study. *Molecular Psychiatry*, *3*(6), 528-533.

Lally, J., Ajnakina, O., Di Forti, M., Trotta, A., Demjaha, A., Kolliakou, A., Mondelli, V., Marques, T. R., Pariante, C., & Dazzan, P. (2016). Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychological medicine*, *46*(15), 3231-3240.

Lalousis, P. A., Malaviya, A., Upthegrove, R., Heinze, K., Diukova, A., Auer, D., ... & Mallikarjun, P. (2022). Tsağ anterior insulat related aberrant connectivity in clinically stable patients with schizophrenia: A seed based resting state fMRI study. *Bsağ anterior insulan imaging and behavior*, *16*(6), 2705-2714.

Lam, M., Chen, C.-Y., Li, Z., Martin, A. R., Bryois, J., Ma, X., Gaspar, H., Ikeda, M., Benyamin, B., & Brown, B. C. (2019). Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations. *Nature genetics*, *51*(12), 1670-1678.

Laruelle, M., & Abi-Dargham, A. (1999). Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from bsağ anterior insulan imaging studies. *Journal of psychopharmacology*, *13*(4), 358-371.

Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Van Dyck, C. H., Gil, R., D'Souza, C. D., Erdos, J., McCance, E., Rosenblatt, W., Fingado, C., & Zoghbi, S. S. (1996). Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *93*(17), 9235-9240.

Laskaris, L., Di Biase, M. A., Everall, I., Chana, G., Christopoulos, A., Skafidas, E., Cropley, V. L., & Pantelis, C. (2016). Microglial activation and progressive bsağ anterior insulan changes in schizophrenia. *British journal of pharmacology*, *173*(4), 666-680.

Leech, R., Braga, R., & Sharp, D. J. (2012). Echoes of the bsağ anterior insulan within the posterior cingulate cortex. *Journal of neuroscience*, *32*(1), 215-222.

Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Bsağ anterior insulan*, *137*(1), 12-32.

Lefebvre, C., Bachelot, T., Filleron, T., Pedrero, M., Campone, M., Soria, J.-C., Massard, C., Levy, C., Arnedos, M., & Lacroix-Triki, M. (2016). Mutational profile of metastatic breast cancers: a retrospective analysis. *PLoS medicine*, *13*(12), e1002201.

Lefebvre, S., Demeulemeester, M., Leroy, A., Delmaire, C., Lopes, R., Pins, D., Thomas, P., & Jardri, R. (2016). Network dynamics during the different stages of hallucinations in schizophrenia. *Human bsağ anterior insulan mapping*, *37*(7), 2571-2586.

Lehmann, D., Faber, P. L., Galderisi, S., Herrmann, W. M., Kinoshita, T., Koukkou, M., Mucci, A., Pascual-Marqui, R. D., Saito, N., & Wackermann, J. (2005). EEG microstate duration and syntax in acute, medication-naive, first-episode schizophrenia: a multi-center study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *138*(2), 141-156.

Leucht, S., Kane, J. M., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., & Engel, R. R. (2005). What does the PANSS mean? *Schizophrenia research*, *79*(2-3), 231-238.

Leveque, J.-C., Macıas, W., Rajadhyaksha, A., Carlson, R. R., Barczak, A., Kang, S., Li, X.-M., Coyle, J. T., Huganir, R. L., & Heckers, S. (2000). Intracellular modulation of NMDA receptor function by antipsychotic drugs. *Journal of neuroscience*, *20*(11), 4011-4020.

Levine, M. S., Li, S., Cepeda, C., Cromwell, H. C., & Altemus, K. L. (1996). Neuromodulatory actions of dopamine on synaptically-evoked neostriatal responses in slices. *Synapse*, *24*(1), 65-78.

Levitt, J. J., Nestor, P. G., Levin, L., Pelavin, P., Lin, P., Kubicki, M., McCarley, R. W., Shenton, M. E., & Rathi, Y. (2017). Reduced structural connectivity in frontostriatal white matter tracts in the associative loop in schizophrenia. *American journal of psychiatry*, *174*(11), 1102-1111.

Levy, R. (2024). The prefrontal cortex: from monkey to man. *Bsağ anterior insulan*, *147*(3), 794-815.

Lewandowski, K., Cohen, B., & Öngur, D. (2011). Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological medicine*, *41*(2), 225-241.

Li, S., Hu, N., Zhang, W., Tao, B., Dai, J., Gong, Y., Tan, Y., Cai, D., & Lui, S. (2019). Dysconnectivity of multiple bsağ anterior insulan networks in schizophrenia: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 482.

Li, X., Wu, K., Zhang, Y., Kong, L., Bertisch, H., & DeLisi, L. E. (2019). Altered topological characteristics of morphological bsağ anterior insulan network relate to language impairment in high genetic risk subjects and schizophrenia patients. *Schizophrenia research*, *208*, 338-343.

Lidow, M. S., Goldman-Rakic, P. S., Rakic, P., & Innis, R. B. (1989). Dopamine D2 receptors in the cerebral cortex: distribution and pharmacological characterization with [3H] raclopride. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *86*(16), 6412-6416.

Lieberman, J. A., Perkins, D., Belger, A., Chakos, M., Jarskog, F., Boteva, K., & Gilmore, J. (2001). The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biological psychiatry*, *50*(11), 884-897.

Lieberman, J. A., Safferman, A. Z., Pollack, S., Szymanski, S., Johns, C., Howard, A., Kronig, M., Bookstein, P., & Kane, J. M. (1994). Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *American journal of psychiatry*, *151*(12), 1744-1752.

Lin, D., Chen, J., Duan, K., Perrone-Bizzozero, N., Sui, J., Calhoun, V., & Liu, J. (2021). Network modules linking expression and methylation in prefrontal cortex of schizophrenia. *Epigenetics*, *16*(8), 876-893.

Lindvall, O. L., Björklund, A. B., & Skagerberg, G. (1983). Dopamine-containing neurons in the spinal cord: anatomy and some functional aspects. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *14*(3), 255-260.

Liu, Z., Osipovitch, M., Bensağ anterior insulass, A., Huynh, N. P., Foti, R., Bates, J., Chandler-Militello, D., Findling, R. L., Tesar, P. J., & Nedergaard, M. (2019). Dysregulated glial differentiation in schizophrenia may be relieved by suppression of SMAD4-and REST-dependent signaling. *Cell reports*, *27*(13), 3832-3843. e3836.

Luo, Y., Zhu, T., Zhang, Y., Fan, J., Zuo, X., Feng, X., Gong, J., Yao, D., Wang, J., & Luo, C. (2025). Association of core bsağ anterior insulan networks with antipsychotic therapeutic effects in first-episode schizophrenia. *Cerebral Cortex*, *35*(4), bhaf088.

Lynch, M. R. (1990). Behavioral evidence for dopamine receptor subsensitivity following chronic haloperidol. *Neuropsychobiology*, *24*(2), 102-108.

Maksymchuk, N., Miller, R. L., Bustillo, J. R., Ford, J. M., Mathalon, D. H., Preda, A., Pearlson, G. D., & Calhoun, V. D. (2025). Static and Dynamic Cross-Network Functional Connectivity Shows Elevated Entropy in Schizophrenia Patients. *Human bsağ anterior insulan mapping*, *46*(2), e70134.

Manoliu, A., Riedl, V., Doll, A., Bäuml, J. G., Mühlau, M., Schwerthöffer, D., Scherr, M., Zimmer, C., Förstl, H., & Bäuml, J. (2013). Insular dysfunction reflects altered between-network connectivity and severity of negative symptoms in schizophrenia during psychotic remission. *Frontiers in human neuroscience*, *7*, 216.

Manoliu, A., Riedl, V., Zherdin, A., Mühlau, M., Schwerthöffer, D., Scherr, M., ... & Sorg, C. (2014). Aberrant dependence of default mode/central executive network interactions on anterior insular salience network activity in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *40*(2), 428-437.

Manza, P., Shokri-Kojori, E., Demiral, Ş. B., Wiers, C. E., Zhang, R., Giddens, N., McPherson, K., Biesecker, E., Dennis, E., & Johnson, A. (2022). Cortical D1 and D2 dopamine receptor availability modulate methylphenidate-induced changes in bsağ anterior insulan activity and functional connectivity. *Communications Biology*, *5*(1), 514.

Marques, T. R., Ashok, A. H., Pillinger, T., Veronese, M., Turkheimer, F. E., Dazzan, P., Sommer, I. E., & Howes, O. D. (2019). Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of in vivo microglial imaging studies. *Psychological medicine*, *49*(13), 2186-2196.

Martel, J. C., & Gatti McArthur, S. (2020). Dopamine receptor subtypes, physiology and pharmacology: new ligands and concepts in schizophrenia. *Frontiers in pharmacology*, *11*, 1003.

Mauney, S. A., Pietersen, C. Y., Sonntag, K.-C., & Woo, T.-U. W. (2015). Differentiation of oligodendrocyte precursors is impaired in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *169*(1-3), 374-380.

McCutcheon, R., Beck, K., Jauhar, S., & Howes, O. D. (2018). Defining the locus of dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a meta-analysis and test of the mesolimbic hypothesis. *Schizophrenia bulletin*, *44*(6), 1301-1311.

McCutcheon, R. A., Nour, M. M., Dahoun, T., Jauhar, S., Pepper, F., Expert, P., Veronese, M., Adams, R. A., Turkheimer, F., & Mehta, M. A. (2019). Mesolimbic dopamine function is related to salience network connectivity: an integrative positron emission tomography and magnetic resonance study. *Biological psychiatry*, *85*(5), 368-378.

McGrath, J., Miettunen, J., Jääskeläinen, E., & Dark, F. (2014). The onset and offset of psychosis–and what happens in between: A commentary on 'Reappsağ anterior insulasing the long-term course and outcome of psychotic disorders: the AESOP-10 Study'by Morgan vd.(2014). *Psychological medicine*, *44*(13), 2705-2711.

McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews*, *30*(1), 67-76.

Meador-Woodruff, J. H., Haroutunian, V., Powchik, P., Davidson, M., Davis, K. L., & Watson, S. J. (1997). Dopamine receptor transcript expression in striatum and prefrontal and occipital cortex: focal abnormalities in orbitofrontal cortex in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, *54*(12), 1089-1095.

Meador-Woodruff, J. H., & Healy, D. J. (2000). Glutamate receptor expression in schizophrenic bsağ anterior insulan. *Bsağ anterior insulan research reviews*, *31*(2-3), 288-294.

Mehta, A., Prabhakar, M., Kumar, P., Deshmukh, R., & Sharma, P. (2013). Excitotoxicity: bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. *European journal of pharmacology*, *698*(1-3), 6-18.

Mehta, O. P., Bhandari, P., Raut, A., Kacimi, S. E. O., & Huy, N. T. (2021). Coronavirus disease (COVID-19): comprehensive review of clinical presentation. *Frontiers in Public Health*, *8*, 582932.

Meltzer, H. Y. (1997). Treatment-resistant schizophrenia-the role of clozapine. *Current medical research and opinion*, *14*(1), 1-20.

Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Bsağ anterior insulan structure and function*, *214*(5), 655-667.

Meyer-Lindenberg, A., Miletich, R. S., Kohn, P. D., Esposito, G., Carson, R. E., Quarantelli, M., Weinberger, D. R., & Berman, K. F. (2002). Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nature neuroscience*, *5*(3), 267-271.

Miller-Thomas, M. M., & Benzinger, T. L. (2017). Neurological applications of PET/MR. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*, *25*(2), 297.

Miller, B., Messias, E., Miettunen, J., Alaräisänen, A., Järvelin, M.-R., Koponen, H., Räsänen, P., Isohanni, M., & Kirkpatrick, B. (2011). Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring. *Schizophrenia bulletin*, *37*(5), 1039-1047.

Missale, C., Nash, S. R., Robinson, S. W., Jaber, M., & Caron, M. G. (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological reviews*.

Mita, T., Hanada, S., Nishino, N., Kuno, T., Nakai, H., Yamadori, T., Mizoi, Y., & Tanaka, C. (1986). Decreased serotonin S2 and increased dopamine D2 receptors in chronic schizophrenics. *Biological psychiatry*, *21*(14), 1407-1414.

Mjörndal, T., & Winblad, B. (1986). Alteration of dopamine receptors in the caudate nucleus and the putamen in schizophrenic bsağ anterior insulan. *Medical Biology*, *64*(6), 351-354.

Mogenson, G. J., Jones, D. L., & Yim, C. Y. (1980). From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in neurobiology*, *14*(2-3), 69-97.

Molent, C., Olivo, D., Wolf, R. C., Balestrieri, M., & Sambataro, F. (2019). Functional neuroimaging in treatment resistant schizophrenia: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *104*, 178-190.

Monji, A., Kato, T., & Kanba, S. (2009). Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, *63*(3), 257-265.

Monosov, I. E., Haber, S. N., Leuthardt, E. C., & Jezzini, A. (2020). Anterior cingulate cortex and the control of dynamic behavior in primates. *Current Biology*, *30*(23), R1442-R1454.

Montague, P. R., Hyman, S. E., & Cohen, J. D. (2004). Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature*, *431*(7010), 760-767.

Mouchlianitis, E., Bloomfield, M. A., Law, V., Beck, K., Selvaraj, S., Rasquinha, N., Waldman, A., Turkheimer, F. E., Egerton, A., & Stone, J. (2016). Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive. *Schizophrenia bulletin*, *42*(3), 744-752.

Murray, G., Corlett, P., Clark, L., Pessiglione, M., Blackwell, A., Honey, G., Jones, P., Bullmore, E., Robbins, T. W., & Fletcher, P. C. (2008). Substantia nigra/ventral tegmental reward prediction error disruption in psychosis. *Molecular Psychiatry*, *13*(3), 267-276.

Nagano-Saito, A., Leyton, M., Monchi, O., Goldberg, Y. K., He, Y., & Dagher, A. (2008). Dopamine depletion impairs frontostriatal functional connectivity during a set-shifting task. *Journal of neuroscience*, *28*(14), 3697-3706.

Najjar, S., & Pearlman, D. M. (2015). Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: systematic review. *Schizophrenia research*, *161*(1), 102-112.

Nasrallah, I., & Dubroff, J. (2013). An overview of PET neuroimaging. Seminars in nuclear medicine,

Nicola, S. M., Surmeier, D. J., & Malenka, R. C. (2000). Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. *Annual review of neuroscience*, *23*(1), 185-215.

Nielsen, H. B., Almeida, M., Juncker, A. S., Rasmussen, S., Li, J., Sunagawa, S., Plichta, D. R., Gautier, L., Pedersen, A. G., & Le Chatelier, E. (2014). Identification and assembly of genomes and genetic elements in complex metagenomic samples without using reference genomes. *Nature biotechnology*, *32*(8), 822-828.

Nour, M. M., Dahoun, T., McCutcheon, R. A., Adams, R. A., Wall, M. B., & Howes, O. D. (2019). Task-induced functional bsağ anterior insulan connectivity mediates the relationship between striatal D2/3 receptors and working memory. *Elife*, *8*, e45045.

Ochi, R., Plitman, E., Patel, R., Tarumi, R., Iwata, Y., Tsugawa, S., Kim, J., Honda, S., Noda, Y., & Uchida, H. (2022). Investigating structural subdivisions of the anterior cingulate cortex in schizophrenia, with implications for treatment resistance and glutamatergic levels. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *47*(1), E1-E10.

Okubo, Y., Suhara, T., Suzuki, K., Kobayashi, K., Inoue, O., Terasaki, O., Someya, Y., Sassa, T., Sudo, Y., & Matsushima, E. (1997). Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*, *385*(6617), 634-636.

Olabi, B., Ellison-Wright, I., McIntosh, A. M., Wood, S. J., Bullmore, E., & Lawrie, S. M. (2011). Are there progressive bsağ anterior insulan changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biological psychiatry*, *70*(1), 88-96.

Orlovska, S., Pedersen, M. S., Benros, M. E., Mortensen, P. B., Agerbo, E., & Nordentoft, M. (2014). Head injury as risk factor for psychiatric disorders: a nationwide register-based follow-up study of 113,906 persons with head injury. *American journal of psychiatry*, *171*(4), 463-469.

Orr, J. M., Smolker, H. R., & Banich, M. T. (2015). Organization of the human frontal pol revealed by large-scale DTI-based connectivity: implications for control of behavior. *PLoS One*, *10*(5), e0124797.

Osborne, K. J., Barch, D. M., Jackson, J. J., & Karcher, N. R. (2025). Psychosis spectrum symptoms before and after adolescent cannabis use initiation. *JAMA psychiatry*, *82*(2), 181-190.

Overcast, W. B., Davis, K. M., Ho, C. Y., Hutchins, G. D., Green, M. A., Graner, B. D., & Veronesi, M. C. (2021). Advanced imaging techniques for neuro-oncologic tumor diagnosis, with an emphasis on PET-MRI imaging of malignant bsağ anterior insulan tumors. *Current Oncology Reports*, *23*(3), 34.

Owen, M. J. (2012). Implications of genetic findings for understanding schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *38*(5), 904-907.

Owen, M. J. (2014). New approaches to psychiatric diagnostic classification. *Neuron*, *84*(3), 564-571.

Pais, M. L., Crisóstomo, J., Abrunhosa, A., & Castelo-Branco, M. (2025). Central dopamine receptors: Radiotracers unveiling the Role of dopaminergic tone in obesity. *Journal of Molecular Medicine*, *103*(1), 21-32.

Paksarian, D., Merikangas, K. R., Calkins, M. E., & Gur, R. E. (2016). Racial-ethnic disparities in empirically-derived subtypes of subclinical psychosis among a US sample of youths. *Schizophrenia research*, *170*(1), 205-210.

Palaniyappan, L., & Liddle, P. F. (2012). Aberrant cortical gyrification in schizophrenia: a surface-based morphometry study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *37*(6), 399-406.

Palaniyappan, L., Mallikarjun, P., Joseph, V., White, T., & Liddle, P. (2011). Reality distortion is related to the structure of the salience network in schizophrenia. *Psychological medicine*, *41*(8), 1701-1708.

Pankow, A., Deserno, L., Walter, M., Fydrich, T., Bermpohl, F., Schlagenhauf, F., & Heinz, A. (2015). Reduced default mode network connectivity in schizophrenia patients. *Schizophrenia research*, *165*(1), 90-93.

Park, H.-J., & Friston, K. (2013). Structural and functional bsağ anterior insulan networks: from connections to cognition. *Science*, *342*(6158), 1238411.

Pasamanick, B., Rogers, M. E., & Lilienfeld, A. M. (1956). Pregnancy experience and the development of behavior disorder in children. *American journal of psychiatry*, *112*(8), 613-618.

Patel, R., Jayatilleke, N., Broadbent, M., Chang, C.-K., Foskett, N., Gorrell, G., Hayes, R. D., Jackson, R., Johnston, C., & Shetty, H. (2015). Negative symptoms in schizophrenia: a study in a large clinical sample of patients using a novel automated method. *BMJ open*, *5*(9), e007619.

Pedersen, R., Johansson, J., Nordin, K., Rieckmann, A., Wåhlin, A., Nyberg, L., Bäckman, L., & Salami, A. (2024). Dopamine D1-receptor organization contributes to functional bsağ anterior insulan architecture. *Journal of neuroscience*, *44*(11).

Pedersen, R., Johansson, J., & Salami, A. (2023). Dopamine D1-signaling modulates maintenance of functional network segregation in aging. *Aging Bsağ anterior insulan*, *3*, 100079.

Pennartz, C. M., & da Silva, F. H. L. (1994). Muscarinic modulation of synaptic transmission in slices of the rat ventral striatum is dependent on the frequency of afferent stimulation. *Bsağ anterior insulan research*, *645*(1-2), 231-239.

Peters, S. K., Dunlop, K., & Downar, J. (2016). Cortico-striatal-thalamic loop circuits of the salience network: a central pathway in psychiatric disease and treatment. *Frontiers in systems neuroscience*, *10*, 104.

Pilowsky, L. S., Costa, D. C., Ell, P., Murray, R., Verhoeff, N., & Kerwin, R. (1993). Antipsychotic medication, D2 dopamine receptor blockade and clinical response: a 123I IBZM SPET (single photon emission tomography) study. *Psychological medicine*, *23*(3), 791-797.

Pinkham, A. E., Liu, P., Lu, H., Kriegsman, M., Simpson, C., & Tamminga, C. (2015). Amygdala hyperactivity at rest in paranoid individuals with schizophrenia. *American journal of psychiatry*, *172*(8), 784-792.

Plavén-Sigray, P., Ikonen Victorsson, P., Santillo, A., Matheson, G. J., Lee, M., Collste, K., ... & Cervenka, S. (2022). Thalamic dopamine D2-receptor availability in schizophrenia: a study on antipsychotic-naive patients with first-episode psychosis and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, *27*(2), 1233-1240.

Potkin, S. G., Kane, J. M., Correll, C. U., Lindenmayer, J.-P., Agid, O., Marder, S. R., Olfson, M., & Howes, O. D. (2020). The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ schizophrenia*, *6*(1), 1.

Pu, P., Chen, L., & Hu, R. (2012). Evaluating recommender systems from the user's perspective: survey of the state of the art. *User Modeling and User-Adapted Interaction*, *22*(4), 317-355.

Quednow, B. B., Geyer, M. A., & Halberstadt, A. L. (2020). Serotonin and schizophrenia. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 31, pp. 711-743). Elsevier.

Rajasekaran, A., Venkatasubramanian, G., Berk, M., & Debnath, M. (2015). Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: pathways, mechanisms and implications. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *48*, 10-21.

Raji, C. A., & Henderson, T. A. (2018). PET and single-photon emission computed tomography in bsağ anterior insulan concussion. *Neuroimaging Clinics*, *28*(1), 67-82.

Ramdani, C., Carbonnell, L., Vidal, F., Béranger, C., Dagher, A., & Hasbroucq, T. (2015). Dopamine precursors depletion impairs impulse control in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, *232*(2), 477-487.

Ramsay, I. S., Roach, B. J., Fryer, S., Fisher, M., Loewy, R., Ford, J. M., Vinogradov, S., & Mathalon, D. H. (2020). Increased global cognition correlates with increased thalamo-temporal connectivity in response to targeted cognitive tsağ anterior insulaning for recent onset schizophrenia. *Schizophrenia research*, *218*, 131-137.

Redgrave, P., & Gurney, K. (2006). The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? *Nature Reviews Neuroscience*, *7*(12), 967-975.

Richardson, N. R., & Gratton, A. (1996). Behavior-relevant changes in nucleus accumbens dopamine transmission elicited by food reinforcement: an electrochemical study in rat. *Journal of neuroscience*, *16*(24), 8160-8169.

Ridray, S., Griffon, N., Mignon, V., Souil, E., Carboni, S., Diaz, J., Schwartz, J. C., & Sokoloff, P. (1998). Coexpression of dopamine D1 and D3 receptors in islands of Calleja and shell of nucleus accumbens of the rat: opposite and synergistic functional interactions. *European Journal of Neuroscience*, *10*(5), 1676-1686.

Rieckmann, A., Karlsson, S., Fischer, H., & Bäckman, L. (2011). Caudate dopamine D1 receptor density is associated with individual differences in frontoparietal connectivity during working memory. *Journal of neuroscience*, *31*(40), 14284-14290.

Roberts, R. C. (2017). Postmortem studies on mitochondria in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *187*, 17-25.

Robertson, G., & Jian, M. (1995). D1 and D2 dopamine receptors differentially increase Fos-like immunoreactivity in accumbal projections to the ventral pallidum and midbsağ anterior insulan. *Neuroscience*, *64*(4), 1019-1034.

Roffman, J. L., Tanner, A. S., Eryilmaz, H., Rodriguez-Thompson, A., Silverstein, N. J., Ho, N. F., Nitenson, A. Z., Chonde, D. B., Greve, D. N., & Abi-Dargham, A. (2016). Dopamine D1 signaling organizes network dynamics underlying working memory. *Science Advances*, *2*(6), e1501672.

Roiser, J., Stephan, K., Den Ouden, H., Barnes, T., Friston, K., & Joyce, E. (2009). Do patients with schizophrenia exhibit aberrant salience? *Psychological medicine*, *39*(2), 199-209.

Rolls, E. T. (2019). The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Bsağ anterior insulan structure and function*, *224*(9), 3001-3018.

Rolls, E. T., Cheng, W., Gilson, M., Gong, W., Deco, G., Lo, C.-Y. Z., Yang, A. C., Tsai, S.-J., Liu, M.-E., & Lin, C.-P. (2020). Beyond the disconnectivity hypothesis of schizophrenia. *Cerebral Cortex*, *30*(3), 1213-1233.

Rolls, E. T., Deco, G., Huang, C.-C., & Feng, J. (2024). The connectivity of the human frontal pol cortex, and a theory of its involvement in exploit versus explore. *Cerebral Cortex*, *34*(1).

Rong, J., Zhao, C., Chaudhary, A. F., Chen, J., Li, Y., Zhou, X., Song, Z., Sun, Z., Gao, Y., & Feng, S. (2025). Radiosynthesis and evaluation of an 18F-labeled radioligand for imaging metabotropic glutamate receptor 3 with positron emission tomography. *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *15*(5), 173.

Ruiz-Torras, S., Gudayol-Ferré, E., Fernández-Vazquez, O., Cañete-Massé, C., Peró-Cebollero, M., & Guardia-Olmos, J. (2023). Hypoconnectivity networks in schizophrenia patients: A voxel-wise meta-analysis of Rs-fMRI. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, *23*(4), 100395.

Salisbury, D. F., Curtis, M., Longenecker, J., Yeh, F.-C., Kim, T., & Coffman, B. A. (2022). Pathological resting-state executive and language system perfusion in first-episode psychosis. *NeuroImage: Clinical*, *36*, 103261.

Samimi, R., Kamali-Asl, A., Geramifar, P., van den Hoff, J., & Rahmim, A. (2020). Short-duration dynamic FDG PET imaging: optimization and clinical application. *Physica Medica*, *80*, 193-200.

Sander, C. Y., Hansen, H. D., & Wey, H.-Y. (2020). Advances in simultaneous PET/MR for imaging neuroreceptor function. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *40*(6), 1148-1166.

Sasabayashi, D., Takahashi, T., Takayanagi, Y., Nemoto, K., Ueno, M., Furuichi, A., Higuchi, Y., Mizukami, Y., Kobayashi, H., & Yuasa, Y. (2023). Resting state hyperconnectivity of the default mode network in schizophrenia and clinical high-risk state for psychosis. *Cerebral Cortex*, *33*(13), 8456-8464.

Schaal, N. K., Pollok, B., & Banissy, M. J. (2017). Hemispheric differences between left and right supramarginal gyrus for pitch and rhythm memory. *Scientific reports*, *7*(1), 42456.

Schmidt, K., & Roiser, J. P. (2009). Assessing the construct validity of aberrant salience. *Frontiers in behavioral neuroscience*, *3*, 1081.

Schmidt, M. J., & Mirnics, K. (2015). Neurodevelopment, GABA system dysfunction, and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *40*(1), 190-206.

Schultz, W. (1997). The phasic reward signal of primate dopamine neurons. In *Advances in pharmacology* (Vol. 42, pp. 686-690). Elsevier.

Schultz, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, *36*(2), 241-263.

Seamans, J. K., Gorelova, N., Durstewitz, D., & Yang, C. R. (2001). Bidirectional dopamine modulation of GABAergic inhibition in prefrontal cortical pyramidal neurons. *Journal of neuroscience*, *21*(10), 3628-3638.

Seamans, J. K., & Yang, C. R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in neurobiology*, *74*(1), 1-58.

Seeley, W. W. (2019). The salience network: a neural system for perceiving and responding to homeostatic demands. *Journal of neuroscience*, *39*(50), 9878-9882.

Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., & Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of neuroscience*, *27*(9), 2349-2356.

Seeman, P. (1987). Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse*, *1*(2), 133-152.

Seeman, P., Bzowej, N. H., Guan, H., Bergeron, C., Reynolds, G. P., Bird, E., Riederer, P., Jellinger, K., & Tourtellotte, W. W. (1987). Human bsağ anterior insulan D1 and D2 dopamine receptors in schizophrenia, Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *1*(1), 5-15.

Seeman, P., & Niznik, H. B. (1990). Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia. *The FASEB Journal*, *4*(10), 2737-2744.

Seeman, P., Schwarz, J., Chen, J. F., Szechtman, H., Perreault, M., McKnight, G. S., Roder, J. C., Quirion, R., Boksa, P., & Srivastava, L. K. (2006). Psychosis pathways converge via D2high dopamine receptors. *Synapse*, *60*(4), 319-346.

Selvaraj, S., Arnone, D., Cappai, A., & Howes, O. (2014). Alterations in the serotonin system in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *45*, 233-245.

Sendi, M. S., Zendehrouh, E., Ellis, C. A., Liang, Z., Fu, Z., Mathalon, D. H., Ford, J. M., Preda, A., van Erp, T. G., & Miller, R. L. (2021). Aberrant dynamic functional connectivity of default mode network in schizophrenia and links to symptom severity. *Frontiers in neural circuits*, *15*, 649417.

Shenhav, A., Botvinick, M. M., & Cohen, J. D. (2013). The expected value of control: an integrative theory of anterior cingulate cortex function. *Neuron*, *79*(2), 217-240.

Skelly, L. R., Calhoun, V., Meda, S. A., Kim, J., Mathalon, D. H., & Pearlson, G. D. (2008). Diffusion tensor imaging in schizophrenia: relationship to symptoms. *Schizophrenia research*, *98*(1-3), 157-162.

Smieskova, R., Roiser, J. P., Chaddock, C. A., Schmidt, A., Harrisberger, F., Bendfeldt, K., Simon, A., Walter, A., Fusar-Poli, P., & McGuire, P. K. (2015). Modulation of motivational salience processing during the early stages of psychosis. *Schizophrenia research*, *166*(1-3), 17-23.

Somerville, S. M., Conley, R. R., & Roberts, R. C. (2011). Mitochondria in the striatum of subjects with schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *12*(1), 48-56.

Sommer, I. E., Diederen, K. M., Blom, J.-D., Willems, A., Kushan, L., Slotema, K., Boks, M. P., Daalman, K., Hoek, H. W., & Neggers, S. F. (2008). Auditory verbal hallucinations predominantly activate the right inferior frontal area. *Bsağ anterior insulan*, *131*(12), 3169-3177.

Sossi, V., Doudet, D. J., & Holden, J. E. (2001). A reversible tracer analysis approach to the study of effective dopamine turnover. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *21*(4), 469-476.

Srivastava, R., Faust, T., Ramos, A., Ishizuka, K., & Sawa, A. (2018). Dynamic changes of the mitochondria in psychiatric illnesses: new mechanistic insights from human neuronal models. *Biological psychiatry*, *83*(9), 751-760.

Starr, M. S. (1995). Glutamate/dopamine D1R/D2R balance in the basal ganglia and its relevance to Parkinson'disease. *Synapse*, *19*(4), 264-293.

Stefansson, H., Ophoff, R. A., Steinberg, S., Andreassen, O. A., Cichon, S., Rujescu, D., Werge, T., Pietiläinen, O. P., Mors, O., & Mortensen, P. B. (2009). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, *460*(7256), 744-747.

Stenkrona, P., Matheson, G. J., Halldin, C., Cervenka, S., & Farde, L. (2019). D1-dopamine receptor availability in first-episode neuroleptic naive psychosis patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *22*(7), 415-425.

Stone, J. M., Howes, O. D., Egerton, A., Kambeitz, J., Allen, P., Lythgoe, D. J., O'Gorman, R. L., McLean, M. A., Barker, G. J., & McGuire, P. (2010). Altered relationship between hippocampal glutamate levels and striatal dopamine function in subjects at ultra high risk of psychosis. *Biological psychiatry*, *68*(7), 599-602.

Stone, J. M., Morrison, P. D., & Pilowsky, L. S. (2007). Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia—a synthesis and selective review. *Journal of psychopharmacology*, *21*(4), 440-452.

Strafella, A. P., Paus, T., FrarAnterior singulat korteksio, M., & Dagher, A. (2003). Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Bsağ anterior insulan*, *126*(12), 2609-2615.

Suhara, T., Okauchi, T., Sudo, Y., Takano, A., Kawabe, K., Maeda, J., & Kapur, S. (2002). Clozapine can induce high dopamine D2 receptor occupancy in vivo. *Psychopharmacology*, *160*(1), 107-112.

Suhara, T., Okubo, Y., Yasuno, F., Sudo, Y., Inoue, M., Ichimiya, T., Nakashima, Y., Nakayama, K., Tanada, S., & Suzuki, K. (2002). Decreased dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, *59*(1), 25-30.

Suhara, T., Takano, A., Sudo, Y., Ichimiya, T., Inoue, M., Yasuno, F., Ikoma, Y., & Okubo, Y. (2003). High levels of serotonin transporter occupancy with low-dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. *Archives of general psychiatry*, *60*(4), 386-391.

Sunahara, R. K., Guan, H.-C., O'Dowd, B. F., Seeman, P., Laurier, L. G., Ng, G., George, S. R., Torchia, J., Van Tol, H. H., & Niznik, H. B. (1991). Cloning of the gene for a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than D1. *Nature*, *350*(6319), 614-619.

Surmeier, D. J., Song, W.-J., & Yan, Z. (1996). Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium spiny neurons. *Journal of neuroscience*, *16*(20), 6579-6591.

Takahashi, Y. K., Batchelor, H. M., Liu, B., Khanna, A., Morales, M., & Schoenbaum, G. (2017). Dopamine neurons respond to errors in the prediction of sensory features of expected rewards. *Neuron*, *95*(6), 1395-1405. e1393.

Talvik, M., Nordström, A.-L., Okubo, Y., Olsson, H., Borg, J., Halldin, C., & Farde, L. (2006). Dopamine D2 receptor binding in drug-naive patients with schizophrenia examined with raclopride-C11 and positron emission tomography. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *148*(2-3), 165-173.

Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia,"just the facts": what we know in 2008: part 1: overview. *Schizophrenia research*, *100*(1-3), 4-19.

Tarumi, R., Tsugawa, S., Noda, Y., Plitman, E., Honda, S., Matsushita, K., Chavez, S., Sawada, K., Wada, M., & Matsui, M. (2020). Levels of glutamatergic neurometabolites in patients with severe treatment-resistant schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology*, *45*(4), 632-640.

Tee, J. Y., & Mackay-Sim, A. (2021). Directional persistence of cell migration in schizophrenia patient-derived olfactory cells. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(17), 9177.

Thanos, P. K., Michaelides, M., Umegaki, H., & Volkow, N. D. (2008). D2R DNA transfer into the nucleus accumbens attenuates cocaine self-administration in rats. *Synapse*, *62*(7), 481-486.

Tiberi, M., & Caron, M. G. (1994). High agonist-independent activity is a distinguishing feature of the dopamine D1B receptor subtype. *Journal of Biological Chemistry*, *269*(45), 27925-27931.

Tost, H., Kolachana, B., Hakimi, S., Lemaitre, H., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., Weinberger, D. R., & Meyer–Lindenberg, A. (2010). A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(31), 13936-13941.

Trépanier, M., Hopperton, K., Mizrahi, R., Mechawar, N., & Bazinet, R. (2016). Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Molecular Psychiatry*, *21*(8), 1009-1026.

Uddin, L. Q., Kinnison, J., Pessoa, L., & Anderson, M. L. (2014). Beyond the tripartite cognition–emotion–interoception model of the human insular cortex. *Journal of cognitive neuroscience*, *26*(1), 16-27.

Urs, N. M., Peterson, S. M., & Caron, M. G. (2017). New concepts in dopamine D2 receptor biased signaling and implications for schizophrenia therapy. *Biological psychiatry*, *81*(1), 78-85.

Van Os, J., & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *The Lancet*, *374*(9690), 635-645.

Van Tol, H. H., Bunzow, J. R., Guan, H.-C., Sunahara, R. K., Seeman, P., Niznik, H. B., & Civelli, O. (1991). Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature*, *350*(6319), 610-614.

Vaquero, J. J., & Kinahan, P. (2015). Positron emission tomography: current challenges and opportunities for technological advances in clinical and preclinical imaging systems. *Annual review of biomedical engineering*, *17*(1), 385-414.

Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieverse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., Read, J., Van Os, J., & Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective-and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia bulletin*, *38*(4), 661-671.

Vassos, E., Pedersen, C. B., Murray, R. M., Collier, D. A., & Lewis, C. M. (2012). Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *38*(6), 1118-1123.

Veselinović, T., Vernaleken, I., Janouschek, H., Cumming, P., Paulzen, M., Mottaghy, F. M., & Gründer, G. (2018). The role of striatal dopamine D2/3 receptors in cognitive performance in drug-free patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, *235*(8), 2221-2232.

Vogt, B. A., Finch, D. M., & Olson, C. R. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cerebral Cortex*, *2*(6), 435-443.

Vollenweider, F., Umbricht, D., Geyer, M., & Hell, D. (2000). Effects of NMDA-antagonists and 5-HT2A-agonists on prepulse inhibition in human volunteers. *Schizophrenia research*, *41*(1), 147.

Walther, S., Lefebvre, S., Conring, F., Gangl, N., Nadesalingam, N., Alexaki, D., Wüthrich, F., Rüter, M., Viher, P. V., & Federspiel, A. (2022). Limbic links to paranoia: increased resting-state functional connectivity between amygdala, hippocampus and orbitofrontal cortex in schizophrenia patients with paranoia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *272*(6), 1021-1032.

Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal bsağ anterior insulan development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, *44*(7), 660-669.

Weinberger, D. R. (2007). Schizophrenia drug says goodbye to dopamine. *Nature medicine*, *13*(9), 1018-1019.

Weinstein, A., Livny, A., & Weizman, A. (2016). Bsağ anterior insulan imaging studies on the cognitive, pharmacological and neurobiological effects of cannabis in humans: evidence from studies of adult users. *Current pharmaceutical design*, *22*(42), 6366-6379.

Weinstein, J. J., Chohan, M. O., Slifstein, M., Kegeles, L. S., Moore, H., & Abi-Dargham, A. (2017). Pathway-specific dopamine abnormalities in schizophrenia. *Biological psychiatry*, *81*(1), 31-42.

West, A. R., & Grace, A. A. (2002). Opposite influences of endogenous dopamine D1 and D2 receptor activation on activity states and electrophysiological properties of striatal neurons: Studies combiningin vivo intracellular recordings and reverse microdialysis. *Journal of neuroscience*, *22*(1), 294-304.

White, T. P., Joseph, V., Francis, S. T., & Liddle, P. F. (2010). Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *123*(2-3), 105-115.

Whitfield-Gabrieli, S., & Ford, J. M. (2012). Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annual review of clinical psychology*, *8*(1), 49-76.

Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H. W., Milanovic, S., Tsuang, M. T., Faraone, S. V., McCarley, R. W., Shenton, M. E., Green, A. I., Nieto-Castanon, A., & LaViolette, P. (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(4), 1279-1284.

Wimberley, T., Støvring, H., Sørensen, H. J., Horsdal, H. T., MAnterior singulat korteksabe, J. H., & Gasse, C. (2016). Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. *The Lancet Psychiatry*, *3*(4), 358-366.

Windrem, M. S., Osipovitch, M., Liu, Z., Bates, J., Chandler-Militello, D., Zou, L., Munir, J., Schanz, S., McCoy, K., & Miller, R. H. (2017). Human iPSC glial mouse chimeras reveal glial contributions to schizophrenia. *Cell stem cell*, *21*(2), 195-208. e196.

Winton-Brown, T. T., Elanjithara, T., Power, P., Coentre, R., Blanco-Posol anterior insulana, P., & McGuire, P. (2017). Five-fold increased risk of relapse following breaks in antipsychotic treatment of first episode psychosis. *Schizophrenia research*, *179*, 50-56.

Winton-Brown, T. T., Fusar-Poli, P., Ungless, M. A., & Howes, O. D. (2014). Dopaminergic basis of salience dysregulation in psychosis. *Trends in neurosciences*, *37*(2), 85-94.

Wolkin, A., Barouche, F., Wolf, A. P., Rotrosen, J., Fowler, J. S., Shiue, C.-Y., Cooper, T. B., & Brodie, J. D. (1989). Dopamine blockade and clinical response: evidence for two biological subgroups of schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, *146*(7), 905-908.

Wong, D. F., Wagner Jr, H. N., Tune, L. E., Dannals, R. F., Pearlson, G. D., Links, J. M., Tamminga, C. A., Broussolle, E. P., Ravert, H. T., & Wilson, A. A. (1986). Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science*, *234*(4783), 1558-1563.

Woodward, N. D., Karbasforoushan, H., & Heckers, S. (2012). Thalamocortical dysconnectivity in schizophrenia. *American journal of psychiatry*, *169*(10), 1092-1099.

Woodward, N. D., Zald, D. H., Ding, Z., Riccardi, P., Ansari, M. S., Baldwin, R. M., Cowan, R. L., Li, R., & Kessler, R. M. (2009). Cerebral morphology and dopamine D2/D3 receptor distribution in humans: a combined [18F] 18 F-fallypride and voxel-based morphometry study. *Neuroimage*, *46*(1), 31-38.

Wotruba, D., Michels, L., Buechler, R., Metzler, S., Theodoridou, A., Gerstenberg, M., Walitza, S., Kollias, S., Rössler, W., & Heekeren, K. (2014). Aberrant coupling within and across the default mode, task-positive, and salience network in subjects at risk for psychosis. *Schizophrenia bulletin*, *40*(5), 1095-1104.

Wu, Y., Sun, T., Ng, Y. L., Liu, J., Zhu, X., Cheng, Z., Xu, B., Meng, N., Zhou, Y., & Wang, M. (2024). Clinical implementation of total-body PET in China. *Journal of Nuclear Medicine*, *65*(Supplement 1), 64S-71S.

Wulff, S., Pinborg, L. H., Svarer, C., Jensen, L. T., Nielsen, M. Ø., Allerup, P., Bak, N., Rasmussen, H., Frandsen, E., & Rostrup, E. (2015). Striatal D2/3 binding potential values in drug-naïve first-episode schizophrenia patients correlate with treatment outcome. *Schizophrenia bulletin*, *41*(5), 1143-1152.

Wysokiński, A., Kozłowska, E., Szczepocka, E., Łucka, A., Agier, J., Brzezińska-Błaszczyk, E., & Sobierajska, K. (2021). Expression of dopamine D1− 4 and serotonin 5-ht1a-3A receptors in blood mononuclear cells in schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 645081.

Xi, Y. B., Guo, F., Liu, W. M., Fu, Y. F., Li, J. M., Wang, H. N., ... & Yin, H. (2021). Triple network hypothesis-related disrupted connections in schizophrenia: a spectral dynamic causal modeling analysis with functional magnetic resonance imaging. *Schizophrenia Research*, *233*, 89-96.

Yang, Z.-J., Blaha, V., Meguid, M. M., Oler, A., & Miyata, G. (1999). Infusion of nicotine into the LHA enhances dopamine and 5-HT release and suppresses food intake. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *64*(1), 155-159.

Yaryura-Tobias, J. A., Wolpert, A., Dana, L., & Merlis, S. (1970). Action of L-Dopa in drug induced extrapyramidalism. *Diseases of the nervous system*.

Yu, H., Wang, W., Qiao, M., Yang, M., Li, X., Wei, W., Zhang, Y., Li, M., Wang, Q., & Deng, W. (2025). Network analysis of relationships among psychopathology, cognitive function, and psychosocial functioning in independent samples of Chinese with schizophrenia or bipolar disorder. *Psychological medicine*, *55*.

Zawarynski, P., Tallerico, T., Seeman, P., Lee, S. P., O'Dowd, B. F., & George, S. R. (1998). Dopamine D2 receptor dimers in human and rat bsağ anterior insulan. *FEBS letters*, *441*(3), 383-386.

Zhang, M., Palaniyappan, L., Deng, M., Zhang, W., Pan, Y., Fan, Z., Tan, W., Wu, G., Liu, Z., & Pu, W. (2021). Abnormal thalamocortical circuit in adolescents with early-onset schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *60*(4), 479-489.

Zhu, X., Cabungcal, J.-H., Cuenod, M., Uliana, D. L., Do, K. Q., & Grace, A. A. (2021). Thalamic reticular nucleus impairments and abnormal prefrontal control of dopamine system in a developmental model of schizophrenia: prevention by N-acetylcysteine. *Molecular Psychiatry*, *26*(12), 7679-7689.

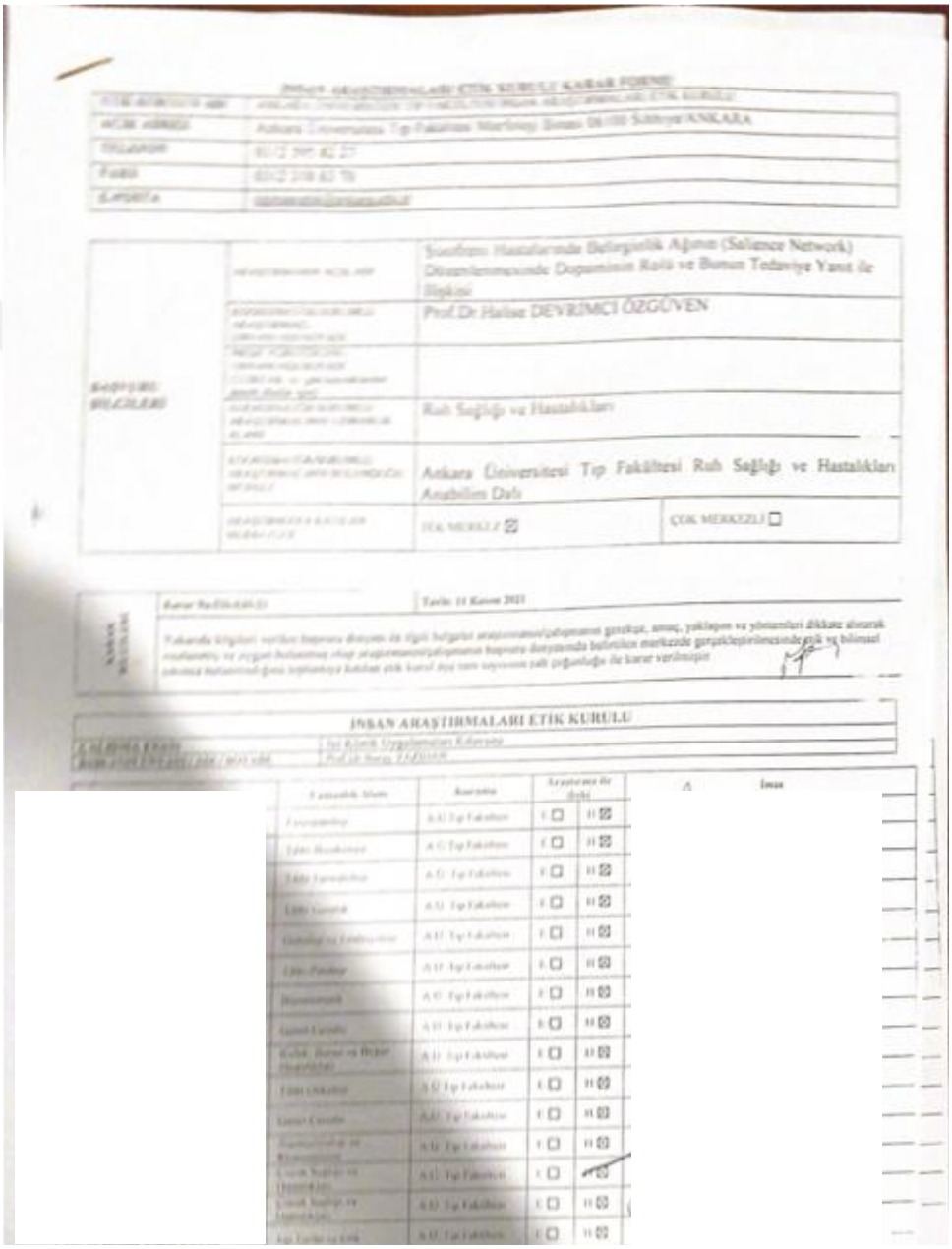
Zoccali, R., Muscatello, M., Bruno, A., Cambria, R., Mico, U., Spina, E., & Meduri, M. (2007). The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophrenia research*, *93*(1-3), 109-116.

Zürcher, N. R., Chen, J. E., & Wey, H. Y. (2025). PET-MRI Applications and Future Prospects in Psychiatry. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *61*(2), 568-578.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı

ETİK KURUL ONAYI



İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

Ek-2. Sosyodemografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Tarih:

Değerlendirici:

Grup (Şizofreni-tedavi yanıtı iyi/Şizofreni tedavi yanıtı kötü/Sağlıklı kontrol) :

SOSYO-DEMOGRAFİK BİLGİLER

Adı – Soyadı: **Cinsiyeti:**

Doğum tarihi ve yaşı: **Doğum Yeri:**

Eğitim düzeyi :

a) Okuma yazması yok
b) Okur yazar
c) İlkokul
d) Ortaokul
e) Lise
f) Üniversite
g) Yüksek lisans

İş durumu: **Medeni durum:**

☐Ücretli çalışıyor ☐Serbest çalışıyor ☐ Evli ☐ Bekar

☐Öğrenci ☐Ev hanımı ☐ Boşanmış ☐ Eşi Ölmüş

☐Normal emekli ☐Malulen emekli ☐ Ayrı yaşıyor ☐ Bekar, eşi var

☐İşi yok

Ekonomik durum

Çalışıyor mu?

Telefon numarası: Cep telefonu:

Ev telefonu:

e-posta adresi:

Bir yakının; adı soyadı:

telefon numarası:

El tercihi (sağlak/solak):

- İlk geçirilen hastalık atağı üzerinden kaç yıl geçmiş:
- İlk geçirilen atak sırasında hastanın yaşı:
- Varsa hastanede yatış sayısı:
- Hâlihazırda psikotrop ilaç kullanıyorsa; kullandığı ilaçların isimleri ve kullanma süreleri:
- Süreğen olarak kullandığı başka ilaçlar var mı?
- Daha öncesine kullandığı psikotrop ilaçlar:
- Madde ya da alkol kullanımı var mı?
- Sigara kullanımı var mı? Varsa kaç paket/gün?
- Esrar kullanımı var mı?
- Aile psikiyatrik hastalığı olan var mı?

Ek-3. Klinik Global İzlenim Ölçeği

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok ☐
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor ☐
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor ☐
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor ☐

Ek-4. Pozitif Ve Negatif Sendrom Ölçeği

POZİTİF ve NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS)

Hasta Adı-Soyadı:

Tarih:

POZİTİF BELİRTİLER ALTÖLÇEĞİ (P)

P1. SANRILAR	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
P2. DÜŞÜNCE DAĞINIKLIĞI	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
P3. VARSANILAR	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
P4. TAŞKINLIK	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
P5. BÜYÜKLÜK DUYGULARI	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
P6. ŞÜPHECİLİK/KÖTÜLÜK GÖRME	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
P7. DÜŞMANCA TUTUM	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**

NEGATİF SENDROM ALTÖLÇEĞİ (N)

N1. DUYGULANIMDA KÜNTLEŞME	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
N2. DUYGUSAL İÇEÇEKİLME	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
N3. İLİŞKİ KURMADA GÜÇLÜK	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
N4. PASİF/KAYITSIZ BİÇİMDE KENDİNİ TOPLUMDAN ÇEKME	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
N5. SOYUT DÜŞÜNME GÜÇLÜĞÜ	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
N6. KONUŞMANIN KENDİLİĞİNDEN VE AKICI OLMASININ KAYBI	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
N7. STEREOTİPİK DÜŞÜNME	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**

GENEL PSİKOPATOLOJİ ALTÖLÇEĞİ (G)

G1. BEDENSEL KAYGI	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
G2. BUNALTI	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
G3. SUÇLULUK DUYGULARI	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
G4. GERGİNLİK	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
G5. MANYERİZM VE VÜCUT DURUŞU	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
G6. DEPRESYON	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
G7. MOTOR YAVAŞLAMA	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
G8. İŞBİRLİĞİ KURAMAMA	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
G9. OLAĞANDIŞI DÜŞÜNCE İÇERİĞİ	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
G10. YÖNELİM BOZUKLUĞU	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
G11. DİKKAT AZALMASI	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
G12. YARGILAMA VE İÇGÖRÜ EKSİKLİĞİ	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
G13. İRADE BOZUKLUĞU	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
G14. DÜRTÜ KONTROLSÜZLÜĞÜ	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
G15. ZİHİNSEL AŞIRI UĞRAŞI	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
G16. AKTİF BİÇİMDE SOSYAL KAÇINMA	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**

PUANLAMA

POZİTİF BELİRTİLER ALTÖLÇEĞİ (P): _____

NEGATİF BELİRTİLER ALTÖLÇEĞİ (N): _____

GENEL PSİKOPATOLOJİ ALTÖLÇEĞİ (G): _____

TOPLAM PUAN: _____

EK-5. Sosyal ve Mesleki İşlevselliğin Değerlendirilmesi Ölçeği

SOSYAL VE MESLEKİ İŞLEVSELLİĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ (SOFAS) ÖLÇEĞİ

Sosyal ve mesleki işlevselliği "mükemmel"den "belirgin bozukluk" arasında değişen bir çizgi üzerinde değerlendirin. İşlevsellikte hem fiziksel kısıtlılıkların hem de ruhsal hastalıkların sonucu olan bozuklukları değerlendirmeye katın. Bozukluk sayılabilecek durumun fiziksel veya ruhsal hastalığın doğrudan sonucu olması gerekir; imkan yokluğu veya diğer çevresel sınırlamaları değerlendirmeye katmayın

PUAN	Uygun düştüğünde ara puanları da kullanınız, örn: 45, 68, 72
100 : 91	**Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevsellik,**
90 : 81	**Bütün alanlarda işlevselliğin iyi olması. Mesleki ve sosyal alanlarda etkili.**
80 : 71	**Toplumsal mesleki ya da akademik işlevsellikte hafif bir bozulmadan daha ileri bir durum yoktur** (örn: seyrek kişiler arası çatışmalar veya geçici süre okuldan geri kalma).
70 : 61	**Toplumsal, mesleki veya akademik işlevsellikte bir takım zorlukların olması. Ancak genelde oldukça iyi biçimde işlevselliğini sürdürür, anlamlı kişiler arası ilişkileri vardır.**
60 : 51	**Toplumsal, mesleki ya da akademik işlevsellikte orta derecede bir zorluğu vardır** (örn:az sayıda arkadaşı vardır, çalışma arkadaşları ile çatışmaları vardır).
50 : 41	**Toplumsal mesleki ya da okuldaki işlevsellikte ciddi bozukluk vardır** (örn: hiç arkadaşı yoktur, işini koruyamaz).
40 : : 31	**İş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır** (örn: depresyondaki bir kişi arkadaşlarından kaçar, ailesini ihmal eder, çalışamaz; çocuk yaşta olan bir kişi kendinden daha küçükleri döver, evde hep karşı gelir ve okulda başarısızdır).
30 : 21	**Hemen hemen bütün alanlarda işlevselliği bozuktur** (örn:bütün gün yataktan çıkmaz; işi, evi ya da arkadaşları yoktur).
20 : 11	**Ara sıra kişisel bakımın en temel gereklerini bile yerine getiremez ve bağımsız iş görmesi mümkün değildir.**
10 : 1	**Kişisel bakımın en temel gereklerini hiçbir zaman yerine getiremez; kendisine veya diğerlerine zarar vermeden veya belirgin dış destek olmadan** (hemşire veya yakınının bakımı) **iş göremez**

EK-6. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU- Sağlıklı gönüllü Formu

Araştırmanın adı: Bipolar Bozuklukta Kelime ve Düşünce Bulma Sırasında Beynin Kan Akımı Aktivitesi

Sorumlu araştırmacı: Prof.Dr. Halise DEVRİMCİ ÖZGÜVEN

Araştırmanın yapılacağı yer: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı – Ankara Üniversitesi Nukleer Tıp Anabilim Dalı

Bu bilgilendirilmiş olur formu bu araştırmaya katılıp katılmama kararı verebilmeniz amacıyla size bilgi vermek üzere hazırlanmıştır. Aynı zamanda araştırma grubumuzun bir üyesi de size sözel olarak bilgi verecektir. Bu çalışmaya katılmış ya da katılmamış olmak tedaviniz konusunda hiçbir olumsuz etki yaratmayacaktır

Şizofreni hastalığı kişinin düşünce süreçlerinde bozukluğa sebep olan kronik psikiyatrik bir hastalıktır. Sebebi kesin olarak bilinmemekle birlikte kalıtımın, çevresel ve toplumsal etkenlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Hastalığın atak sırasında ve iyileşme dönemlerinde beyin üzerinde belirli etkileri olduğu bilinmektedir. Bu çalışmamızda da tedavi yanıtı iyi olan ve olmayan bireylerde hastalığın beyinin çalışmasına nasıl etkilediği araştırılacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz alkol, madde kullanımınız, sosyal ve ekonomik durumunuz gibi çevresel etmenler hakkında sorulara cevap vermeniz istenecek, ölçekler kullanılarak detaylı muayeneniz yapılacaktır. Her katılımcıya beyin görüntülemesi öncesi bir psikiyatrist tarafından klinik değerlendirme amacıyla psikiyatrik ölçekler uygulanacaktır. Bu testler yaklaşık olarak 1 saat sürecektir. Katılımcılara beyin görüntülemesi Ankara Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında bulunan ve beyin aktivasyonunu ölçmeye yarayan, Pozitron Emisyon Tomografi - Manyetik Rezonans görüntüleme (PET-MR) adı verilen bir cihaz yardımıyla yapılacaktır. Katılımcılar, beyin aktivasyonunu görüntüleyebilmemiz için gerekli olan maddenin enjeksiyonundan sonra PET-MR cihazında gözleri kapalı olarak yaklaşık 30dk bulunacaklar. Bu süreç iki kez tekrarlanacak toplam 1 saat sürecektir. Iki uygulama arasında

Hastaya bilgisayar üzerinden iki test uygulanacaktır. Bu süreçte enjeksiyon yapılması sebebiyle kolunuzda ağrı oluşabilir, bunun haricinde size herhangi bir fiziki zarar verebilecek durum bulunmayacaktır. Bu çalışma sırasında size uygulanacak ölçeklerde sorulan soruların ya da PET-MR görüntülemesinin herhangi bir ruhsal ya da bedensel rahatsızlığa yol açma, alevlendirme riski bulunmamaktadır. Fakat yine de bir takım sorular size saçma ya da anlamsız gelebilir ya da ölçekler uygulanırken sıkılabilirsiniz. PET-MR cihazında 90 dk hareketsiz durmak sizi sıkabilir. Böyle bir durumda istediğiniz zaman çalışmayı yarıda bırakıp çalışmadan çıkma hakkına

sahipsiniz. Bunun dışında bu çalışmanın ruhsal/bedensel sağlığınızı tehlikeye atacak hiçbir özelliği bulunmamaktadır.

Çalışmaya sizin durumunuzda olan, olur veren ve çalışmaya dahil etme kriterlerini sağlayan 40 şizofreni hastası, 20 sağlıklı gönüllü dahil edilecektir. Elde edilen bilgiler bilimsel amaçlı kullanılacaktır.

Bu çalışmanın sonuçları şiizofreni hastalığının nedenlerini anlamak konusunda yardımcı olabilir. Bunun size doğrudan bir faydası olmasa bile, uzun vadede bu hastalığın tedavisine katkıda bulunacağını ümit ediyoruz

Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda size yapılacak muayene, laboratuvar tetkiki vs. gibi işlemler ücretsiz olup sizden veya bağlı bulunduğunuz sigorta kurumundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Katılımınız sonucunda size 100tl'ye kadar ücret verilecektir.

Çalışma kapsamında PET-MR görüntülemesi öncesine size ilaç enjekte edilecektir. Kolunuzda ağrı oluşturması haricinde herhangi bir fiziksel ve ya ruhsal zararı bulunmayacaktır. Bu çalışmaya gönüllü olarak katılmaktasınız. Çalışmaya katılmaya karar vermek sizin elinizdedir ve çalışmaya olur vermek zorunda değilsiniz. Çalışmaya katıldığınız takdirde herhangi bir zamanda hiçbir mazeret bildirmeden olurunuzu geri alma hakkına sahipsiniz. Benzer şekilde, Koordinatör Araştırıcı tıbbi açıdan bir sakınca olduğunu düşünürse, sizi çalışma dışında bırakabilir.

Bu çalışmaya katıldığınız takdirde kaydedeceğimiz size ait veriler gizlilik kurallarına uygun olarak saklanacak ve sonuçlar yayınlandığında kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, tıbbi kayıtlarınız Sağlık Bakanlığı ve Etik Kurul yetkili personeli gibi sağlık otoriteleri tarafından, çalışmanın doğru yürütülüp yürütülmediğini kontrol etmek amacıyla incelenebilir. Ancak, isminiz gizli tutulacak ve hastane dışında açıklanmayacaktır. Bu çalışmaya katılarak kişisel bilgilerinizin bu şartlar altında kullanılmasına izin vermektesiniz.

Eğer çalışma ile ilgili daha detaylı bilgi almak isterseniz veya çalışma süresince aklınıza takılan bir soru olursa çalışmanın koordinatörü olan **Prof. Dr. Halise DEVRİMCİ ÖZGÜVEN** 'a danışabilirsiniz.

GÖNÜLLÜ OLURU

Ben-_____Bu sayfayı imzalamakla gönüllü olarak bu çalışmaya katılmayı kabul etmiş olacağım konusunda bilgilendirildim. Yukarıdaki bilgileri okudum. Aynı zamanda bana sözlü açıklama da yapıldı. Bu koşullar altında, kendi rızam ile bu çalışmaya katılmayı kabul ediyorum. Çalışmaya katılmam konusunda bana bir etkide bulunulmadı veya buna zorlanmadım. Bana ait tıbbi kayıtların sağlık otoritelerince incelenebileceğini anladım ve bu kişilere izin veriyorum.

Gönüllünün;

adı- soyadı:

Tarih:

Imza:

Araştırmacının;

Adı- soyadı:

Tarih:

Imza:

EK-7. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU-Şizofreni hastası

Araştırmanın adı: Şizofreni Hastalarında Belirginlik Ağının Düzenlenmesinde Dopaminin Rolü ve Bunun Tedaviye Yanıt ile İlişkisi

Sorumlu araştırmacı: Prof.Dr. Halise DEVRİMCİ ÖZGÜVEN

Araştırmanın yapılacağı yer: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı – Ankara Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Bu bilgilendirilmiş olur formu bu araştırmaya katılıp katılmama kararı verebilmeniz amacıyla size bilgi vermek üzere hazırlanmıştır. Aynı zamanda araştırma grubumuzun bir üyesi de size sözel olarak bilgi verecektir. Bu çalışmaya katılmış ya da katılmamış olmak tedaviniz konusunda hiçbir olumsuz etki yaratmayacaktır

Şizofreni hastalığı kişinin düşünce süreçlerinde bozukluğa sebep olan kronik psikiyatrik bir hastalıktır. Sebebi kesin olarak bilinmemekle birlikte kalıtımın, çevresel ve toplumsal etkenlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Hastalığın atak sırasında ve iyileşme dönemlerinde beyin üzerinde belirli etkileri olduğu bilinmektedir. Bu çalışmamızda da tedavi yanıtı iyi olan ve olmayan bireylerde hastalığın beyinin çalışmasına nasıl etkilediği araştırılacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz alkol, madde kullanımınız, sosyal ve ekonomik durumunuz gibi çevresel etmenler hakkında sorulara cevap vermeniz istenecek, ölçekler kullanılarak detaylı muayeneniz yapılacaktır. Her katılımcıya beyin görüntülemesi öncesi bir psikiyatrist tarafından klinik değerlendirme amacıyla psikiyatrik ölçekler uygulanacaktır. Bu testler yaklaşık olarak 1 saat sürecektir. Katılımcılara beyin görüntülemesi Ankara Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında bulunan ve beyin aktivasyonunu ölçmeye yarayan, Pozitron Emisyon Tomografi - Manyetik Rezonans görüntüleme (PET-MR) adı verilen bir cihaz yardımıyla yapılacaktır. Katılımcılar, beyin aktivasyonunu görüntüleyebilmemiz için gerekli olan maddenin enjeksiyonundan sonra PET-MR cihazında gözleri kapalı olarak yaklaşık 30dk bulunacaklar. Bu süreç iki kez tekrarlanacak toplam 1 saat sürecektir. Iki uygulama arasında

Hastaya bilgisayar üzerinden iki test uygulanacaktır. Bu süreçte enjeksiyon yapılması sebebiyle kolunuzda ağrı oluşabilir, bunun haricinde size herhangi bir fiziki zarar verebilecek durum bulunmayacaktır. Bu çalışma sırasında size uygulanacak ölçeklerde sorulan soruların ya da PET-MR görüntülemesinin herhangi bir ruhsal ya da bedensel rahatsızlığa yol açma, alevlendirme riski bulunmamaktadır. Fakat yine de bir takım sorular size saçma ya da anlamsız gelebilir ya da ölçekler uygulanırken sıkılabilirsiniz. PET-MR cihazında 90 dk hareketsiz durmak sizi sıkabilir. Böyle bir durumda istediğiniz zaman çalışmayı yarıda bırakıp çalışmadan çıkma hakkına

sahipsiniz. Bunun dışında bu çalışmanın ruhsal/bedensel sağlığınızı tehlikeye atacak hiçbir özelliği bulunmamaktadır.

Çalışmaya sizin durumunuzda olan, olur veren ve çalışmaya dahil etme kriterlerini sağlayan 40 şizofreni hastası, 20 sağlıklı gönüllü dahil edilecektir. Elde edilen bilgiler bilimsel amaçlı kullanılacaktır.

Bu çalışmanın sonuçları şizofreni hastalığının nedenlerini anlamak konusunda yardımcı olabilir. Bunun size doğrudan bir faydası olmasa bile, uzun vadede bu hastalığın tedavisine katkıda bulunacağını ümit ediyoruz

Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda size yapılacak muayene, laboratuvar tetkiki vs. gibi işlemler ücretsiz olup sizden veya bağlı bulunduğunuz sigorta kurumundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Katılımınız sonucunda size 100tl'ye kadar ücret verilecektir.

Çalışma kapsamında PET-MR görüntülemesi öncesine size ilaç enjekte edilecektir. Kolunuzda ağrı oluşturması haricinde herhangi bir fiziksel veya ruhsal zararı bulunmayacaktır. Bu çalışmaya gönüllü olarak katılmaktasınız. Çalışmaya katılmaya karar vermek sizin elinizdedir ve çalışmaya olur vermek zorunda değilsiniz. Çalışmaya katıldığınız takdirde herhangi bir zamanda hiçbir mazeret bildirmeden olurunuzu geri alma hakkına sahipsiniz. Benzer şekilde, Koordinatör Araştırıcı tıbbi açıdan bir sakınca olduğunu düşünürse, sizi çalışma dışında bırakabilir.

Bu çalışmaya katıldığınız takdirde kaydedeceğimiz size ait veriler gizlilik kurallarına uygun olarak saklanacak ve sonuçlar yayınlandığında kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, tıbbi kayıtlarınız Sağlık Bakanlığı ve Etik Kurul yetkili personeli gibi sağlık otoriteleri tarafından, çalışmanın doğru yürütülüp yürütülmediğini kontrol etmek amacıyla incelenebilir. Ancak, isminiz gizli tutulacak ve hastane dışında açıklanmayacaktır. Bu çalışmaya katılarak kişisel bilgilerinizin bu şartlar altında kullanılmasına izin vermektesiniz.

Eğer çalışma ile ilgili daha detaylı bilgi almak isterseniz veya çalışma süresince aklınıza takılan bir soru olursa çalışmanın koordinatörü olan **Prof. Dr. Halise DEVRİMCİ ÖZGÜVEN** 'a danışabilirsiniz.

Adres: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; Psikiyatri Anabilim Dalı Cebeci/Ankara

Tel: (312) 595 72 72

GÖNÜLLÜ OLURU

Ben-_____Bu sayfayı imzalamakla gönüllü olarak bu çalışmaya katılmayı kabul etmiş olacağım konusunda bilgilendirildim. Yukarıdaki bilgileri okudum. Aynı zamanda bana sözlü açıklama da yapıldı. Bu koşullar altında, kendi rızam ile bu çalışmaya katılmayı kabul ediyorum. Çalışmaya katılmam konusunda bana bir etkide bulunulmadı veya buna zorlanmadım. Bana ait tıbbi kayıtların sağlık otoritelerince incelenebileceğini anladım ve bu kişilere izin veriyorum.

Gönüllünün;

Adı-soyadı:

Tarih:

Imza:

Araştırmacının;

Adı-soyadı:

Tarih:

Imza:

ÖZGEÇMİŞ

I. Öğrenim Durumu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (2011-2015)

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (2004-2010)

II. Unvanları

Psikiyatri Doçenti (2024)

Doktor öğretim üyesi (2022)

Uzman Hekim (2015)

Tıp doktoru (2010)

III. Mesleki Deneyim

Psikiyatri Asistanlığı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (2011-2015)

Observer, Julius-Maximilians Würzburg Universitesi, Nörogörüntüleme Laboratuarı, Würzburg, Almanya (Ankara Üniversitesi tarafından görevlendirme ile gidilmiştir-2014 Ekim- Kasım)

Araştırmacı, Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Araştırma ve Uygulama Merkezi (2013-2015)

Psikiyatri Uzmanı, Gölbaşı Şehit Cengiz Özsoy Devlet Hastanesi (2015-2019)

Oxford Üniversitesi (2025 Temmuz)

IV. Yayınlar

A. Uluslararası yayınlar

1. Ceran Selvi., Aşut Gonca, **Hoşgören Alıcı Yasemin**., Hasanlı Jamal, Bilgili Gamze Özçürümez., Sayın Burak, Haberal Mehmet (2025). Anxiety Disorders and Related Sociodemographic and Clinical

Characteristics in Kidney Transplant Candidates: A Cross-Sectional Study from a Transplant Center in Turkey. Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation, 23(7), 488-493.

2. Misir Emre, Özel Beren, Altıntaş Ebru, Özbek Mutlu Muhammed, **Hoşgören Alıcı Yasemin**, Cengisiz Cengiz, ... & Koçak, Orhan Murat (2025). Longitudinal Relationship Between Affective Personality Tsağ anterior insulats and Atypical and Melancholic Features in Major Depressive Disorder. *Psychiatry and Behavioral Sciences*, *15*(3), 136-136.
3. Emekli Esra, Emekli Emre, Kıyak Yavuz Selim., **Hoşgören Alıcı Yasemin,** Coşkun Özlem, Budakoğlu, Işıl İrem (2025). Clinical reasoning in psychiatric education: development of multiple-choice questions with automatic item generation in Turkish. *Turkish Journal of Psychiatry*, *36*, 336.
4. **Hoşgören Alici Yasemin**, Ceran Selvi, Hasanli Jamal, Asut Gonca, Özel Beren, Ucar Hasanli, Zehra, Saygı Gökçe, Bagcaz Arda, Misir Emre (2024). Why Do Some Depressive Patients Have Suicidal Ideation But Others Not? Suicidal Ideation From The Perspective Of Affective Neuroscience Personality Tsağ anterior insulats. *Bsağ anterior insulan And Behavior*, *14*(10), E70077.
5. Mısır Emre, **Hoşgören Alıcı Yasemin,** Kocak Orhan Murat (2023). Functional Connectivity in Rumination: A Systematic Review Of Magnetic Resonance İmaging Studies. *Journal Of Clinical And Experimental Neuropsychology*, *45*(9), 928-955.
6. Aşut Gonca, **Hoşgören Alıcı Yasemin**, Ceran Selvi, Danışman Mustafa, Şahiner Şafak. (2024). Affective neuroscience personality tsağ anterior insulats in opioid use disorder patients: The relationship with earlier onset of substance use, the severity of addiction, and motivational factors to quit opiate use. *Bsağ anterior insulan and Behavior*, *14*(9), e70050.
7. Kuzu Kumcu, Müge; Törenlı Kaya, Zulal; **Hoşgören Alıcı, Yasemin**. Mentalizing self mind but not others: Self-reported

mentalization difficulties in multiple sclerosis. *Bsağ anterior insulan and Behavior*, 2024, 14.7: e3612.

8. **Hoşgören Alıcı Yasemin,** Hasanlı Jamal, Saygılı Görkem, Koçak Orhan Murat (2023). The importance of mentalization, coping mechanisms, and perceived stress in the prediction of resilience of healthcare workers. Psychology, Health & Medicine, 28(9), 2635- 2646., Doi: 10.1080/13548506.2022.2131855
9. **Hoşgören Alıcı Yasemin**, Hasanlı Jamal, Özkarar Gradwohl Gökçe, Turnbull Oliver, Çakmak Eda (2023). Defense styles from the perspective of affective neuroscience. Neuropsychoanalaysis, Doi: 10.1080/15294145.2023.2257718
10. **Hoşgören Alıcı Yasemin,** Kuzu Kumcu Müge (2023). Mentalisation in multiple sclerosis: The role of mentalisation in anxiety and depression. Acibadem Universitesi Saglik Bilimleri Dergisi, 14(4), 570-576., Doi: 10.31067/acusaglik.1319373
11. **Hoşgören Alıcı Yasemin**, Kuzu Kumcu Müge (2023). Potential Effect of Vortioxetine on Restless Leg Syndrome. Korean College of Neuropsychopharmacology, 21(3), 599-603., Doi: 10.9758/cpn.22.1021
12. **Hoşgören Alıcı Yasemin**, Kuzu Kumcu Müge (2023). Anxiety and Depression in Behçet's Disease Without Explicit Neurological Involvement. Lokman Hekim Health Sciences, 3(2), 99- 102., Doi: 10.14744/lhhs.2023.12004
13. **Hoşgören Alıcı Yasemin,** Öztoprak Hüseyin, Rizaner Nahit, Baskak Bora, Özgüven Halise (2022). Deep neural network to differentiate bsağ anterior insulan activity between patients with euthymic bipolar disorders and healthy controls during verbal fluency performance: A multichannel near-infrared spectroscopy study. Psychıatry Research-Neuroımagıng, 326, 111537, Doi: 10.1016/J.Pscychresns.2022.111537

14. **Hoşgören Alıcı Yasemin**, Çınar Güle, Hasanlı Jamal, Ceran Selvi, Onar Deha, Gülten Ezgi, Akdemir Kalkan İrem, Memikoğlu Kemal Osman, Çelik Çaşıt Olgun, Devrimci-Özgüven Halise (2022). Factors associated with progression of depression, anxiety, and stress- related symptoms in outpatients and inpatients with COVID-19: A longitudinal study. PsyCh Journal, 11(4), 550-559., Doi: 10.1002/pchj.557
15. Güney Gökhan, Özgöde Yigin Büşra, Guven Necdet, **Hoşgören Alıcı Yasemin,** Çolak Burçin, Erzin Gamze, Saygılı Görkem (2021). An Overview of Deep Learning Algorithms and Their Applications in Neuropsychiatry. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, 19(2), 206-219., Doi: 10.9758/cpn.2021.19.2.206
16. Özgüven Halise, Hoşgören Alıcı Yasemin, Demirbügen Öz Merve, Süzen Halit Sinan, Kale Hikmet Emre, Baskak Bora (2020). The role of COMT polymorphism in modulation of prefrontal activity during verbal fluency in bipolar disorder. Neuroscıence Letters, 738, 135310, Doi: 10.1016/J.Neulet.2020.135310
17. **Hoşgören Alıcı Yasemin**, Özgüven Halise, Kale Hikmet Emre, yenihayat ışıl, Baskak Bora (2019). Prefrontal activity measured by functional near infrared spectroscopy during divergent and convergent thinking in bipolar disorder. Nöropsikiyatri Arşivi- Archives of Neuropsychiatry, 56(2), 86-91., Doi: 10.29399/npa.23203
18. Baskak Bora, Baran Zeynel, Özgüven Halise, Karaboğa Işıl, Öner Özgür, Özel Kızıl Erguvan Tuğba, **Hoşgören Alıcı Yasemin** (2015). Prefrontal activity measured by functional near infrared spectroscopy during probabilistic inference in subjects with persecutory delusions. Schızophrenıa Research, 161(2), 237-243., Doi: 10.1016/j.schres.2014.11.011

B. Ulusal Hakemli dergilerde yayınlalan makaleler

1. Mısır Emre, **Hoşgören Alıcı Yasemin**, Bozkurt Zeynep, Elhan Hüseyin Batuhan (2024) Validity And Reliability Study Of The Turkish Form Of The 4th Version Of The Mental Illness: Clinicians' Attitudes (Mıca) Scale. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar(Supp.1),22-39.
2. **Hoşgören Alıcı Yasemin**, Hasanlı Jamal, Ceran Selvi (2023). Affective Neuroscience Personality Differences Between Medical School Students And Engineering School Students. Acta Medica, 54(3), 172-177., Doi: 10.32552/2023.Actamedica.882
3. **Hoşgören Alıcı Yasemin**, Hasanlı Jamal (2023). Effect Of Gender On The Relationship Between Ruminative Thinking And Depressive Symptoms / Ruminatif Düşünme Ve Depresif Belirtiler Arasındaki İlişkide Cinsiyetin Etkisi. Current Approaches İn Psychiatry, 15, 313-320., Doi: 10.18863/Pgy.1322319
4. **Hoşgören Alıcı Yasemin**, Kuzu Kumcu Müge, Çiçek Metehan (2023). Etkin Bağlantısallık Ve Analiz Yöntemlerine Giriş: Psikofizyolojik Etkileşim Ve Dinamik Nedensel Modelleme. Ankara Tıp Mecmuası, 76(2), 84-92., Doi: 10.4274/Atfm.Galenos.2023.63497
5. İnönü Elif, Kayıpmaz Selvi, Aydın Pelin, Nişancı Yılmaz Mediha Nur, **Hoşgören Alıcı Yasemin,** Çelik Çaşıt Olgun (2023). The Impact Of The Covıd-19 Pandemic On The Mental Health Of Healthcare Workers. Ankara Diş Hekimleri Odası Dergisi, 12(2), 251-257.
6. **Hoşgören Alıcı Yasemin**, Törenli Kaya Zulal, Özçürümez Bilgili Gamze (2023). Genç Erişkinlerle Yapılan Çevrim İçi Destek Gruplarında Anksiyete Kaynaklarına Yönelik Temalar. Ayna Klinik Psikoloji Dergisi, 10(1), 101-123., Doi: 10.31682/Ayna.1137129
7. Çolak Burçin, **Hoşgören Alıcı Yasemin** (2022). Nörogelişimsel Bozukluklarda Genel Tıbbi Ve Genetik Değerlendirme. Psikiyatride Güncel, 12(1), 48-66.

8. Tuncal Tolgahan, Yücel Özlem Damla, Bal Neşe Burcu, **Hoşgören Alıcı Yasemin,** Kırıcı Sevinç, Baştuğ Gülbahar, Özel Kızıl Erguvan Tuğba (2017). Yaşlılara Bakış Açısının Karikatürlerdeki İzdüşümü Konusunda Uzman Görüşleri . Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi, 1(10), 43-50.
9. Hoşgören Alıcı Yasemin, Bilgin Kapucu Bilge, Kaya Burhanettin (2016). Çocukluk Çağında Yineleyici Tecavüz Ve Cinsel Taciz Öyküsü Bulunan Bir Vajinismus Olgusunda Emdr'nin Etkinliği. Klinik Psikiyatri, 19, 97-100., Doi: 10.5505/Kpd.2016.96268
10. Baştuğ Gülbahar, Özel Kızıl Erguvan Tuğba, Hoşgören Alıcı Yasemin, Kırıcı Sevinç (2016). Türk Edebiyatından Yas Teması Örnekleri. Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi, 15(2), 39- 46.
11. Özgüven Halise, Hoşgören Alıcı Yasemin (2016). İntiharı Önleme. Türkiye Klinikleri Psikiyatri, 9(3), 71-76.

C. ULUSAL BİLDİRİLER

1. Üniversite Öğrencilerinde Yeme Tutumları İle İlişkili Faktörler: Pilot Çalışma , Özel Beren, Hoşgören Alıcı Yasemin, Ceran Selvi, Koçak Orhan Murat (2022).. 58. Ulusal Psikiyatri Kongresi
2. Classification Of Fnırs Data Using Deep Learning For Bipolar Disorder Detection , Ulusoy İlkay, Evgin Haluk Barkın, Babacan Oğuzhan, Hoşgören Alıcı Yasemin, Kuşman Adnan, Sayar Akaslan Damla, Baskak Bora, Özgüven Halise (2019).. 27th Signal Processing And Communications Applications Conference (Sıu), Doi: 10.1109/Sıu.2019.8806435
3. Covid-19 Hastalarında Psikiyatrik Belirtiler&Amp;Lt;/Style&Amp;Gt; , Hoşgören Alıcı Yasemin, Çınar Güle, Hasanlı Jamal, Kayıpmaz Selvi, Onar Deha, Gülten Ezgi, Akdemir İrem, Memikoğlu Kemal Osman, Özgüven Halise (2021).. 24.Ulusal Sosyal Psikiyatri Kongresi

4. Geriatrik Popülasyonda Deliryum Tanısı Atlanıyor Mu ? , Emekli Esra, Hasanlı Jamal, Hoşgören Alıcı Yasemin (2023).. 59.Ulusal Psikiyatri Kongresi,
5. Mobil Ruh Sağlığı Uygulamalarına Bakış: Tutumların Ve İhtiyacın Tespitine Yönelik Keşifsel Bir Çalışma, Akın Sarı Burçin, Hoşgören Alıcı Yasemin (2023). 11. Üniversiteler Psikolojik Danışma Ve Rehberlik Sempozyumu,
6. Genç Erişkinlerde Çevrim İçi Sosyal Destek Uygulamalarının Kullanım Sıklığı Ve Ön Test Değerlendirme Bulguları , Törenli Kaya Zulal, Hoşgören Alıcı Yasemin (2023).. X. Işık Savaşır Klinik Psikoloji Sempozyumu, (Özet Bildiri)
7. Üniversite Öğrencilerinde Afektif Nörobilim Kişilik Ölçeği Profilinin Yaş İle Değişimi , Hoşgören Alıcı Yasemin (2023).. 8. Psikiyatri Zirvesi &15. Anksiyete Kongresi,
8. Derin Beyin Stimülasyonu Uygulanan Parkinson Hastalarında Self-Stigmatizasyon-Pilot Çalışma , Kuzu Kumcu Müge, Hoşgören Alıcı Yasemin (2023).. 15.Ulusal Parkinson Hastalığı Ve Hareket Bozuklukları Kongresi,
9. “Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Anksiyete Ve Depresyon Düzeylerinin Afektif Sinirbilim Perspektifinden Değerlendirilmesi”, , Hasanlı Jamal, Hoşgören Alıcı Yasemin, Uçar Hasanli Zehra (2022).. 58. Ulusal Psikiyatri Kongresi,
10. Genç Erişkinlerle Yapılan Çevrim İçi Destek Gruplarında Anksiyete Kaynaklarına Yönelik Temalar , Törenli Kaya Zulal, Hoşgören Alıcı Yasemin, Özçürümez Bilgili Gamze (2021).. 57. Ulusal Psikiyatri Kongresi,
11. Anbean Takipte! - Dijital Fenotiplendirme Açısından Bipolar Bozukluk , Hoşgören Alıcı Yasemin (2021).. 57.Ulusal Psikiyatri Kongresi,
12. Dehb Klasik Eş TanılarDışında Bir Eş Tanı "Ruminasyon Bozukluğu" Araştırmaların Gösterdikleri Neler? , Hoşgören Alıcı Yasemin (2021).. 57 Ulusal Psikiyatri Kongresi,
13. “Psıkolojık Dayanıklılığı Öngörmede Zıhınselleştırme, Baş Etme Ve Algılanan Stresın Etkınlığının Değerlendırılmesı”. ,

Hoşgören Alıcı Yasemin, Koçak Orhan Murat, Hasanlı Jamal, Saygılı Görkem (2021).. 57. Ulusal Psikiyatri Kongresi, 32(3), 11-12.,(

19. 17- Yaşlı Bireylerde Antidepresan Kullanımına Bağlı Hangi Yan Etkileri Görürüz Ve Nasıl Başa Çıkarız? , Hoşgören Alıcı Yasemin (2020).. 56. Ulusal Psikiyatri Kongresi, (Özet Bildiri)

20. Büyük Veri Ve Psikiyatriye Getirdikleri , Hoşgören Alıcı Yasemin (2019).. 55. Ulusal Psikiyatri Kongresi, (Özet Bildiri)

21. Tedaviye Dirençli Şizofreni Olgularında Diğer Somatik Tedaviler , Hoşgören Alıcı Yasemin (2018).. 54. Ulusal Psikiyatri Kongresi, (Özet Bildiri)

22. Role Of Comt Polymorphısms Modulatıng Prefrontal Actıvıty And Verbal Fluency In Bıpolar Dısorder Patıents , Hoşgören Alıcı Yasemin, Özgüven Halise, Baskak Bora, Demirbügen Öz Merve, Süzen Halit Sinan, Duman Berker (2018).. Bipolar Bozukluklar Araştırma Ve Klinisyen Eğitim Toplantısı (Baket), (Tam Metin Bildiri)

D. Ulusal Bildiriler

1. D1 And D2 Dopamıne Receptor Avaılabılıty Can Be A Sıgn Of Treatment Response For Schızophrenıa: Prelımınary Fındıngs. Hosgoren Alıcı Yasemin, Araz Mine, Demir Burak, Devrimci-Özgüven Halise, Küçük Özlemi, Peker Elif , Ünal Sena, Koparal Buket, Emekli Emekli, Apaydın Nihal, Koçak Orhan Murat. (2024). *Neuroscience Applied*, *2*, 105322

2. Can Neuroimaging Be Used To Trace The Focus On The Body İn Patients With Somatic Symptom Disorder And Panic Disorder? Emekli Esra , Alıcı, Yasemin., Çicek, Metehan, Bilgili

Gamze, Koçak Orhan Murat (2024). *Neuroscience Applied*, *3*, 104887.

3. Anxiety İs More Effective Than İnflammation İn Subjective Memory Compsol anterior insulants After Discharge. Kocabeyoğlu Gul Meral,Hoşgören Alıcı Yasemin, Küçük Berkay., Ozen Sevil, Kumcu Kuzu Muge, Cakır Esra, Turan Isık. *Journal Of Critical Care*, 2024, 81: 154723
4. The Influence Of Gender Roles On Eating Attitudes: A Study Among Female College Students. Ozel Beren, Hoşgören Alıcı Yasemin, Koçak Orhan Murat (2024). *European Psychiatry*, *67*(S1), S198-S198.
5. Anxiety Disorders And Related Sociodemographic And Clinical Characteristics İn Kidney Transplant Candidates Who Are On The Waiting List. Ceran Selvi, Asut Gonca, Hoşgören Alıcı Yasemin., Hasanli, Jamal, Ozcurumez Bilgi Gamze, Haberal, Mehmet(2024)*Transplantation*, *108*(9s)
6. **HOPELESSNESS, GENDER, AND DEPRESSION IN SUICIDE BEHAVIOUR** , HOŞGÖREN ALICI YASEMİN (2023). 23rd WPA World Congress of Psychiatry
7. **RISK OF ORTHOREXIA IN CELIAC DISEASE** , HOŞGÖREN ALICI YASEMİN, HASANLI JAMAL, ÖZEL BEREN (2023). 23rd WPA World Congress of Psychiatry
8. **The impact of the COVID-19 Pandemic On The Mental Health Of Healthcare Workers** , İNÖNÜ ELİF, KAYIPMAZ SELVİ, AYDIN PELİN, NİŞANCI YILMAZ MEDİHA NUR, HOŞGÖREN ALICI
9. YASEMİN, ÇELİK ÇAŞIT OLGUN (2022).. Selçuklu Üniversitesi 3. Uluslararası Yenilikçi Diş Hekimliği Kongres
10. **The Relationship between rumination, perceived stress and affective neuroscience personality scale** , HASANLI JAMAL, HOŞGÖREN ALICI YASEMİN, Uçar Hasanli Zehra (2022).. 13th International Congress on Psychopharmacology & International Symposium on Child and Adolescent Psychopharmacology (ICP 2022)
11. **Use of Smartphone Applications in the Follow-Up of Individuals with Bipolar disorder: Psychiatrists' Opinions and Concerns** , GÜRCAN AHMET, ÇELİK HİDAYET ECE, HOŞGÖREN ALICI YASEMİN, BAĞCAZ

ARDA, ERCİS METE, CEYLAN TUFAN ÖZALP DENİZ (2022).. The 2022 ISBD Experience, Doi: 10.1111/bdi.1323

12. **EMOTIONAL BRAIN** , HOŞGÖREN ALICI YASEMİN (2022).. 1.Uluslar arası 25.Ulusal Klinik Eğitimi sempozyum
13. **P.227 Prediction of suicidal behaviour by evaluating personality tsağ anterior insulads with machine learning techniques** , HOŞGÖREN ALICI YASEMİN, ÖZTOPRAK HÜSEYİN, HASANLI JAMAL, ÖZEL BEREN, BAĞCAZ ARDA (2021).. 34th European-College-of-Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress on Early Career Scientists in Europe, 44, 34-35., Doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.01.056
14. **TREATMENT RESISTANT DEPRESSION IN OLD AGE** , HOŞGÖREN ALICI YASEMİN (2020) Akademik geriatri derneği e-kongre 2020
15. I**nefficient cortical processing in creativity tasks in bipolar disorder: an fNIRS study** , ÖZGÜVEN HALİSE, HOŞGÖREN ALICI YASEMİN, KALE HİKMET EMRE, yenihayat ışıl, BASKAK BORA (2017).. European neuropsychopharmacology