T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ

İLK ATAK ŞİZOFRENİ HASTA GRUBUNDA TALAMİK ÇEKİRDEKLERİN SEREBROSEREBELLAR KOGNİTİF FONKSİYONLAR İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Ayşe Nur Duran Öztürk

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ

İLK ATAK ŞİZOFRENİ HASTA GRUBUNDA TALAMİK ÇEKİRDEKLERİN SEREBROSEREBELLAR KOGNİTİF FONKSİYONLAR İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Ayşe Nur Duran Öztürk

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nesrin Karamustafalıoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL
AĞUSTOS 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini, yol göstericiliğini hiçbir zaman esirgemeyen; hekimliği ve insanlığıyla örnek olan kıymetli tez danışmanım ve eski klinik şefim sayın Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU'na,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum sayın klinik şefim Prof. Dr. Mustafa N. Namlı'ya

Azmi ve titizliği ile bizlere örnek olan kıymetli Doç. Dr. Eren YILDIZHAN'a

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım eğitim sorumlularım; Prof. Dr. Ejder Akgün YILDIRIM, Prof. Dr. Erhan KURT, Prof. Dr. Fatih ÖNCÜ, Uz. Dr. Ahmet TÜRKCAN ve Prof. Dr. Gül KARAÇETİN'e,

Asistanlığa başladığım ilk günden bu yana desteğini her zaman hissettiren, azmi ve başarılarıyla ilham veren Doç. Dr. Ümit Haluk YEŞİLKAYA'ya,

Asistanlığımın ilk yıllarında kendisinden çok şey öğrendiğim kıymetli Doç. Dr. Özge ŞAHMELİKOĞLU ONUR'a

Uzmanlık eğitimimi keyifli kılan, zorlukları beraber göğüslediğimiz 3. ve 16. Psikiyatri kliniğinde çalışmış ve çalışmakta olan tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Zorlu çalışma koşullarında bile desteklerini esirgemeyen hemşire, psikolog, tıbbi sekreter, güvenlik personeli, yardımcı personel arkadaşlara,

Yolumuzun kesiştiği, isimlerini saymakla bitiremeyeceğim Bakırköy'deki diğer tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Bana çok şey öğreten hastalarıma,

Beni özveriyle yetiştiren ve destekleyen sevgili annem ve babama ve her daim yanımda olan sevgili kardeşlerime,

Kıymetli eşim Samet ÖZTÜRK'e

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ayşe Nur Duran Öztürk

İstanbul/2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... *i*
İÇİNDEKİLER ..... *ii*
TABLO LİSTESİ ..... *v*
ŞEKİL LİSTESİ ..... *vi*
SİMGE VE KISALTMALAR ..... *vii*
ÖZET ..... *viii*
ABSTRACT ..... *ix*
1. GİRİŞ VE AMAÇ *1*
2. GENEL BİLGİLER *2*
2.1. ŞİZOFRENİ **2**
2.1.1. Tanı 2
2.1.2. Şizofrenide Epidemiyoloji 4
2.1.3. Şizofrenide Bilişsel Yıkım ve Nörobiyolojik Temelleri 4
2.2. ÖĞRENME, BELLEK, KOGNİSYON FİZİĞİ **8**
2.2.1. Bellek Türleri 8
2.2.2. Belleğin Nöral Temeli 9
2.2.3. Sinaptik Plastisite ve Öğrenme 10
2.2.4. Uzun Süreli Potansiyasyon (LTP) ve Depresyon (LTD) 11
2.2.5. Nörojenez 11
2.2.6. Bağlantısal Öğrenme: Koşullu Refleksler 11
2.2.7. Çalışma Belleği 11
2.2.8. Hipokampus ve Medial Temporal Lob 12
2.2.9. Uzun Süreli Bellek 13
2.2.10. Yabancılık ve Aşinalık 13
2.3. TALAMUS FİZYOLOJİSİ VE KLİNİK ANLAMI **14**
2.3.1. Talamusun Anatomik ve İşlevsel Organizasyonu 14
2.3.2. Talamusun İşlevsel Döngüleri 15
2.3.3. Talamus ve Bilişsel İşlevlerdeki Rolü 17
2.3.4. Talamokortikal Döngülerin Yapısal ve İşlevsel Özellikleri 20
2.3.5. Kortikotalamik Yollar ve Bilişsel Kaynakların Yönlendirilmesi 20
2.3.6. Kortikotalamik Yolların Öğrenme Süreçlerindeki Rolü 21
2.3.7. Talamokortikal Yolların Aktif Katılımı ve Modülatör Rolü 21
2.4. SEREBELLUM, KOGNİSYON VE ŞİZOFRENİ **22**
2.4.1. Serebellumun Yapısı 22
2.4.2. Serebellumun Fonksiyonları 24
2.4.3. Serebellar Kognitif Afektif Sendromu (CCAS) ve Değerlendirme Ölçeği 24
2.4.4. Bilişsel Dismetri, Şizofrenide Dağıtılmış Ağ Bozukluğuna Yeni Bir Yaklaşım 26
3. GEREÇ VE YÖNTEM *30*
3.1. ÇALIŞMA EVRENİ **30**
3.2. ÇALIŞMA ÖRNEKLEMİ **30**
3.2.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri 31
3.3. VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ **32**

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu 32
3.3.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) 32
3.3.3. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği 32
3.3.4. Penn Web Tabanlı Bilgisayarlı Nörobilişsel Test Bataryası (Penn WebCNP) 33
3.3.5. FreeSurfer 35
3.3.6. Serebellar Bilişsel Duygusal (Schmahmann) Sendrom Skalası (CCAS-Skalası) 36

3.4. İŞLEM 38

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 39

4. BULGULAR 39

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER 39

4.2. TALAMİK ÇEKİRDEK İSTATİSTİKLERİ 42
4.2.1. Diğer Beyin Bölümleri Tanımlayıcı İstatistikler 44

4.3. PENN BİLİŞSEL PERFORMANS TESTİ SONUÇLARI 45

4.4. TALAMİK ÇEKİRDEK HACİMLERİ İLE KLİNİK VE DEMOGRAFİK DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ KORELASYONLAR 46

4.5. PENN BİLİŞSEL PERFORMANS TESTİ SONUÇLARI İLE KLİNİK VE DEMOGRAFİK DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ KORELASYONLAR 48

4.6. TALAMİK ÇEKİRDEK VE SUBİKULUM HACİMLERİ İLE SCTAP (SPEEDED COMPUTERIZED TAPPING TEST) PERFORMANS ÖLÇÜTLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİLER 50

4.7. TALAMİK ÇEKİRDEK HACİMLERİ VE ORTA FRONTAL KORTEKS KALINLIKLARININ LNB2 (2-BACK) TEST PERFORMANSI ARASINDAKİ İLİŞKİ 53

4.8. TALAMİK ÇEKİRDEK HACİMLERİ, OFC VE ACC KALINLIKLARININ SCPTNL (CONTINUOUS PERFORMANCE TEST) TESTİ ARASINDAKİ İLİŞKİLER 56

4.9. SCPTNL TEST PERFORMANSININ TALAMİK HACİMLER VE KORTİKAL KALINLIKLARLA İLİŞKİSİ: HİYERARŞİK REGRESYON ANALİZİ 59

4.10. LNB2 TEST PERFORMANSININ TALAMİK HACİMLER VE KORTİKAL KALINLIKLARLA İLİŞKİSİ: HİYERARŞİK REGRESYON ANALİZİ 62

4.11. SCTAP TEST PERFORMANSININ TALAMİK HACİMLER VE SUBİKULUMLA İLİŞKİSİ: HİYERARŞİK REGRESYON ANALİZİ 64

5. TARTIŞMA 66

5.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE KLİNİK ÖLÇEK DAĞILIMLARININ İNCELENMESİ 67

5.2. TALAMİK ÇEKİRDEKLERİN KLİNİK DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 68

5.3. TALAMİK ÇEKİRDEK VOLÜMLERİ VE BİLİŞSEL PERFORMANS ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 70

5.4. PENN TESTİNİN KLİNİK DEĞİŞKENLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ 72

5.5. SCPTNL TEST PERFORMANSININ TALAMİK HACİMLER VE KORTİKAL KALINLIKLARLA İLİŞKİSİ: HİYERARŞİK REGRESYON ANALİZİNİN İNCELENMESİ .. 74

5.6. LNB2 TEST PERFORMANSININ TALAMİK HACİMLER VE KORTİKAL KALINLIKLARLA İLİŞKİSİ: HİYERARŞİK REGRESYON ANALİZİNİN İNCELENMESİ .. 75

5.7. SCTAP TEST PERFORMANSININ TALAMİK HACİMLER VE SUBİKULUM İLİŞKİSİ: HİYERARŞİK REGRESYON ANALİZİNİN İNCELENMESİ 77

6. SONUÇLAR 79

KAYNAKÇA 82

EKLER 92

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: DSM-V şizofreni tanı kriterleri 3
Tablo 2: Penn nörobilişsel performans bataryası: Bilişsel alanlara göre sınıflandırılmış alt testler..... 33
Tablo 3: Sosyodemografik veriler 39
Tablo 4: Ölçek verileri..... 42
Tablo 5: Talamik çekirdek hacimleri..... 43
Tablo 6:Diğer beyin bölümleri ölçüm tablosu..... 44
Tablo 7: PENN sonuçları..... 45
Tablo 8: Talamik çekirdekler ile yaş, CPZ, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, PANSS, CCAS-S ve KPDÖ arasındaki korelasyon 47
Tablo 9: PENN testi ile yaş, CPZ, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve CCAS-S arasındaki korelasyon 49
Tablo 10: Talamik çekirdekler ile SCTAP arasındaki korelasyon değerleri..... 51
Tablo 11: Talamik çekirdekler ile LNB2 arasındaki korelasyon değerleri 53
Tablo 12: Talamik çekirdekler ile SCPTNL arasındaki korelasyon değerleri..... 56
Tablo 13: SCPTNL testi (sayı) – yanlış pozitif yanıtlar değişkenini yordayan bağımsız değişkenlere ait hiyerarşik regresyon modellerinin karşılaştırması..... 59
Tablo 14: LNB2 testi (2-Back) – yanlış pozitif yanıt sayısını yordayan değişkenlere ilişkin hiyerarşik regresyon modelleri 62
Tablo 15: SCTAP - dominant el için ortalama dokunuş sayısı değişkenini yordayan bağımsız değişkenlere ait hiyerarşik regresyon modellerinin karşılaştırması 64

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Talamusun çekirdek yapılarının sagittal ve koronal düzlemde gösterimi 14
Şekil 2: T1-ağırlıklı standart MR görüntüsünde atlas tabanlı segmentasyon ile sagittal düzlemde insan talamusunun çekirdek yapılarının gösterimi 15

SİMGE VE KISALTMALAR

CCAS-S: Serebellar Kognitif Affektif Sendrom Skalası

PENN: Penn Computerized Neurocognitive Battery

PANNS: Positive and Negative Syndrome Scale

KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği

SCPTNL: Short Continuous Performance Test - Number and Letters

LNB2: Letter N-Back Test (2-back condition)

SCTAP: Speeded Computerized Tapping Test

CPZ: Klorpromazin

OFC: Orbitofrontal Korteks

ACC: Anterior Singulat Korteks

DLPFK: Dorsolateral Prefrontal Korteks

MFG: Medial Frontal Gyrus

ÖZET

Giriş ve Amaç: Şizofreni, %1 yaşam boyu prevalansa sahip, genellikle 20-25 yaşlarında başlayan, karmaşık ve ilerleyici bir psikiyatrik bozukluktur. Hem kalıtsal hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı şizofrenide, bilişsel işlevlerde (dikkat, hafıza, sosyal biliş) önemli bozulmalar gözlenmektedir. Son yıllarda beynin farklı bölgeleri (özellikle subkortikal yapılar ve serebellum) bu bilişsel bozulmalarla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, ilk atak şizofreni hastalarında tüm beyin bölgelerine ait hacimsel ölçümler ile bilişsel işlevler (kortikal ve serebellar) arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tedavi gören, DSM-5 kriterlerine göre ilk kez şizofreni tanısı almış ve bilişsel batarya uygulanabilecek düzeyde klinik iyileşme durumunda olan 78 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların sistemde halihazırda mevcut olan MR görüntüleri FreeSurfer yazılımı ile incelenmiş, nörobilişsel performansları Penn Web tabanlı Nörobilişsel Test Bataryası ve Schmahmann Sendromu Skalası ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: İlk atak şizofreni hastalarında, belirli talamik çekirdek hacimleri ile bilişsel performans arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Sağ anteroventral talamus dikkat performansı (SCPTNL) ile ilişkili olup bu etkinin orbitofrontal korteks aracılığıyla ortaya çıktığı görülmüştür. Sağ mediodorsal talamus çalışma belleği doğruluğu (LNB2), sağ pulvinar çekirdek ise işlemleme hızı ve motor performans (SCTAP) ile anlamlı düzeyde ilişkilendirilmiştir.

Sonuç: Elde edilen bulgular, ilk atak şizofreni hastalarında belirli talamik çekirdeklerin dikkat, çalışma belleği ve işlemleme hızı gibi bilişsel alanlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Anteroventral talamusun orbitofrontal korteksle etkileşimi, dikkat süreçlerinin kortiko-talamik bir ağ üzerinden düzenlenebileceğini düşündürmektedir. Sağlıklı kontrol grubu bulunmadığından hacimsel karşılaştırmalar yapılamamakla birlikte, talamokortikal devrelerin bilişsel bozulmadaki rolü desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, İlk atak, Bilişsel işlevler, Talamus, Serebellum, Subkortikal yapılar, MR görüntüleme, FreeSurfer, Nörobilişsel değerlendirme.

ABSTRACT

Introduction and Objective: Schizophrenia is a complex and progressive psychiatric disorder with a lifetime prevalence of approximately 1%, typically emerging between the ages of 20 and 25. Both genetic and environmental factors are implicated in its etiology, and significant impairments in cognitive domains such as attention, memory, and social cognition are frequently observed. In recent years, various brain regions—particularly subcortical structures and the cerebellum—have been associated with these cognitive deficits. The aim of this study is to investigate the relationship between structural measurements of all brain regions and cognitive functions (including cortical and cerebellar domains) in patients with first-episode schizophrenia.

Materials and Methods: This study included 78 patients who were receiving treatment at Istanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental Health and Neurological Diseases Training and Research Hospital, had been diagnosed with first-episode schizophrenia according to DSM-5 criteria, and were clinically stable enough to undergo cognitive testing. Pre-existing MRI scans of the participants were analyzed using FreeSurfer software, and their neurocognitive performance was assessed via the Penn Computerized Neurocognitive Battery and the Schmahmann Syndrome Scale.

Results: A reduction in thalamic nuclei volumes was observed in the schizophrenia group, and these reductions were significantly associated with impairments in attention, memory, and social cognition. Notably, strong correlations were identified between cognitive performance scores and volumes of the right thalamus and right nucleus accumbens.

Conclusion: In first-episode schizophrenia patients, structural alterations in subcortical (particularly the thalamus and nucleus accumbens) and cerebellar regions are significantly associated with cognitive dysfunction. These findings highlight the potential role of thalamocortical and cerebrocerebellar circuits in the neuroanatomical basis of cognitive symptoms in schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia, First episode, Cognitive functions, Thalamus, Cerebellum, Subcortical structures, MRI, FreeSurfer, Neurocognitive assessment.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Talamus, özellikle mediodorsal, anteroventral, centromedian ve pulvinar çekirdekleri aracılığıyla üst düzey bilişsel süreçlerin düzenlenmesinde kritik rol oynayan bir yapı olup; prefrontal korteks, singulat girus, hipokampus ve serebellum gibi yapılarla geniş bağlantılar kurar. Bu bağlantılar aracılığıyla dikkat, çalışma belleği, yürütücü işlevler ve duygudurum düzenlenmesinde önemli görevler üstlenir. Özellikle mediodorsal çekirdek, prefrontal korteks ile yoğun karşılıklı bağlantılar aracılığıyla öğrenme, karar verme ve çalışma belleği gibi süreçlere katkı sunar (1,2). Şizofreni hastalarında hem postmortem hem de nörogörüntüleme çalışmalarında talamus hacminde belirgin azalmalar, özellikle mediodorsal çekirdekte, sıkça rapor edilmiştir (3). Ayrıca şizofrenide serebellar işlev bozuklukları da tanımlanmış olup, bu bozukluklar dikkat, afekt ve yürütücü işlevlerdeki sorunlarla ilişkilendirilmiştir. Bu doğrultuda, talamus ile serebellum arasındaki etkileşimlerin şizofreni patofizyolojisinde daha önce göz ardı edilen ama önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Serebellar Bilişsel Afektif Sendromu Ölçeği (CCAS-S), bu bağlamda serebellar katkıyı değerlendirmek için klinik anlamda pratik bir araç olarak kullanılabilir (4). Tüm bu bilgiler doğrultusunda, ilk epizod psikotik bozukluk tanısı almış bireylerde talamus altbölge hacimleri ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek, bu yapıların patofizyolojideki özgül rollerini daha iyi anlamamıza olanak sağlayabilir.

Bu çalışmanın amacı, ilk epizod psikotik bozukluk tanısı almış bireylerde talamus altbölge hacimleri ile bilişsel performans arasındaki ilişkileri kapsamlı biçimde değerlendirmektir. Birincil hedef, sağ ve sol hemisferlerdeki belirli talamik çekirdeklerin (pulvinar, centromedian, mediodorsal, anteroventral) hacimlerinin dikkat, çalışma belleği ve motor hız performansları ile olan ilişkilerini analiz ederek, hangi çekirdeklerin hangi bilişsel alanları daha güçlü şekilde yordadığını ortaya koymaktır. İkincil olarak, talamik yapıların hacimsel değişikliklerinin antipsikotik doz (CPZ eşdeğeri), yaş, hastalık süresi gibi klinik değişkenlerle korelasyonlarını araştırmak amaçlanmaktadır. Üçüncü olarak, CCAS-S skorları ile talamus hacimleri arasındaki ilişkiler değerlendirilecek ve bu skorların talamo-serebellar işlevsellik açısından anlamlı olup olmadığı sorgulanacaktır. Son olarak, hiyerarşik regresyon modelleri aracılığıyla dikkat-inhibisyon (SCPTNL), çalışma belleği (LNB2) ve motor hız (SCTAP) gibi bilişsel testlerdeki performansın;

talamik çekirdek hacimleri ve kortikal alan kalınlıkları (örneğin orbitofrontal korteks veya subikulum) ile birlikte açıklanabilirliği test edilecektir. Bu doğrultuda çalışma, şizofrenide talamo-kortikal-serebellar etkileşimlerin bilişsel çıktılar üzerindeki belirleyici rolünü ortaya koymayı hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

Şizofreniyi tek bir hastalıkmış gibi tartışma eğiliminde olsak da muhtemelen klinik sunumları, tedavi yanıtları ve hastalık seyri değişken olan hastaları içeren heterojen etiyolojilere sahip bir grup bozukluktan oluşur. Belirti ve semptomlar değişkendir ve algı, duygu, biliş, düşünme ve davranışta değişiklikler içerir (5). Şizofreni belirtileri temel olarak 4 ana alana ayrılabilir:

- Pozitif semptomlar - Genellikle işitsel olan halüsinasyonlar, sanrılar ve düzensiz konuşma ve davranış gibi psikotik semptomlar

- Negatif semptomlar - istem kaybı, amaca yönelik ilgi ve enerji azlığı, dikkat azlığı, duygusal katılımda azalma, alogia, düşünce içeriğinde fakirleşme, zevk alamama, kendine bakımda azalma, apati

- Bilişsel semptomlar - Nörobilişsel eksiklikler (örneğin, çalışma belleği ve dikkat ile organize etme ve soyutlama yeteneği gibi yönetici işlevlerdeki eksiklikler); hastalar ayrıca kişilerarası ilişkilerin inceliklerini anlamakta zorluk çekerler

- Duygudurum belirtileri - Hastalar genellikle anlaşılması zor bir şekilde neşeli veya üzgün görünürler. Genellikle depresiftirler (5,6).

2.1.1. Tanı

Şizofreni tanısı genellikle ayrıntılı tıbbi ve psikiyatrik öykü alınarak klinik gözlem ile koyulur. Patognomonik bir bulgu, görüntüleme ya da biyobelirteç yoktur. Bu tanı koyma sürecinde Amerika Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan Ruhsal Bozuklukların

Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM) tanı rehberi kullanılır. DSM-V'e göre şizofreni tanı kriterleri Tablo 1'deki gibidir (7):

Tablo 1: DSM-V şizofreni tanı kriterleri

Tanı Ölçütü	**Açıklama**
A	Aşağıdaki belirtilerden en az ikisi, bir aylık (ya da başarı ile tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir bölümünde bulunmalıdır. Bu belirtilerden en az biri (1), (2) veya (3) olmalıdır: 1. Sanrılar 2. Varsanılar 3. Darmadağın konuşma 4. İleri derecede dağınık veya katatonik davranış 5. Silik (negatif) belirtiler
B	Mesleki işlevsellik, kişiler arası ilişkiler veya öz bakım gibi önemli alanların en az birinde, hastalık öncesi döneme kıyasla belirgin bir bozulma olması gereklidir. (Eğer hastalık çocukluk veya ergenlikte başlamışsa; kişiler arası, akademik veya mesleki işlevlerde beklenen düzeye ulaşamama durumu değerlendirilir.)
C	Bozukluğa ait belirtiler en az altı ay boyunca sürmelidir. Bu dönem içinde A tanı ölçütünü karşılayan en az bir aylık aktif belirtiler bulunmalı; prodromal veya rezidüel dönemlerde yalnızca negatif belirtiler ya da A kriterlerindeki belirtilerin hafif düzeyde formları da görülebilir.
D	Şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikli depresyon veya bipolar bozukluk dışlanmalıdır. Bunun için: 1. Aktif dönem sırasında majör depresyon veya mani epizodları eş zamanlı bulunmamalıdır. 2. Eğer duygudurum atakları mevcutsa, bunlar toplam psikotik belirtilerin süresine kıyasla kısa süreli olmalıdır.
E	Bozukluk, bir maddenin (örneğin kötüye kullanılan bir madde, ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olmamalıdır.
F	Eğer bireyde otizm spektrum bozukluğu veya çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı koymak için en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa olabilir) sanrı veya varsanılar gibi özgül psikotik belirtilerin de bulunması gerekir.

2.1.2. Şizofrenide Epidemiyoloji

Şizofreni insidansı ile ilgili yapılan çalışmalarda sonuçlar, 0,11 ile 0,7/1000 arasında değişmekte olup nokta prevalansı %0,21- 0,7 arasında bildirilmiştir. Nokta yaygınlığı (point prevelence) yani herhangi bir zamanda şizofrenisi olan kişilerin genel topluma oranı ise %0,21-0,7 arasında bildirilmektedir (8).

2011 yılında yapılan sistematik bir gözden geçirmede Türkiye'de şizofreninin yaşam boyu yaygınlığının 1000' de 8,9 olduğu belirlenmiştir. Türkiye ile benzer koşullara sahip ülkelere kıyasla ülkemizde şizofreni sıklığı daha yüksek bulunmuştur (9).

Şizofrenide kadın ve erkek cinsiyet arasında hastalığın yaygınlığı bakımından önemli bir farklılık bulunmamaktadır. Kadınlarda başlangıç yaşı daha geç olmakta ve genellikle erkeklere göre daha iyi bir gidiş göstermektedir (8).

Şizofreni her toplumda ve her türlü sosyoekonomik ortamda görülebilmektedir fakat düşük sosyoekonomik kesimlerde daha sık görüldüğüne dair bulgular vardır. Bununla birlikte şizofreninin gelişmiş ülkelerde, gelişmemiş ülkelere göre daha kötü gidiş özellikleri gösterdiği bilinmektedir. Gelişmiş ülkelerde kent merkezlerinde şizofreni, kırsal kesime oranla 2-4 kat fazla bulunmaktadır (8,10).

Bazı viral ajanların [influenza virüsü, herpes simpleks virüsleri (HSV-1 ve HSV-2), sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü, retrovirüsler ve koronavirüsler] doğrudan nörotropik etkiler ya da bağışıklık sistemi aracılığıyla (özellikle sitokin salınımı yoluyla) merkezi sinir sistemi gelişimini olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu mekanizmaların, nörogelişimsel süreçleri bozarak şizofreni riskini artırabileceği öne sürülmektedir (11). Öte yandan, epidemiyolojik çalışmalar şizofreni tanısı konan bireylerin doğumlarının istatistiksel olarak daha sık kış ve erken ilkbahar aylarına denk geldiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, gebelik sırasında geçirilen viral enfeksiyonlara fetüsün maruz kalmasının nörogelişimi etkileyerek ilerleyen dönemlerde şizofreni gelişimine zemin hazırlayabileceğine dair önemli bir ipucu sunmaktadır (12).

2.1.3. Şizofrenide Bilişsel Yıkım ve Nörobiyolojik Temelleri

Şizofreninin nörobiyolojik temelini ortaya koymaya yönelik ilk kuşak beyin görüntüleme çalışmaları, bu bozukluğun bir beyin hastalığı olarak

kavramsallaştırılmasına katkı sağlamıştır. Bilgisayarlı beyin tomografisiyle gerçekleştirilen erken dönem incelemelerde, sulkus ve ventrikül genişlemesi gibi yaygın fakat spesifik olmayan yapısal anormalliklere rastlanmıştır (8). Takip eden yıllarda manyetik rezonans (MR) görüntüleme tekniklerinin gelişimiyle birlikte, şizofreniye özgü semptomların beyindeki belirli anatomik bölgelerle ilişkili olup olmadığı araştırılmış ve bu bağlamda elde edilen bulgular, hastalığın patofizyolojisinin anlaşılması açısından önemli bir zemin oluşturmuştur (5).

Yapısal beyin görüntüleme çalışmaları, şizofreni hastalarında özellikle frontal ve medial temporal bölgelerde belirgin yapısal değişiklikler olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmalarda, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, kortikal gri madde hacminde yaygın azalmaların gözlendiği ve bu bulguların birçok araştırma tarafından tutarlı biçimde raporlandığı görülmektedir (13,14). Ayrıca hipokampus ve amigdala gibi bazı subkortikal yapılarda da hacim kayıplarının söz konusu olduğu bildirilmiştir (15).

Şizofreni ile ilişkili bilişsel bozulmaların altında yatan nörobiyolojik mekanizmaları anlamaya yönelik çalışmalarda, yapısal beyin değişikliklerinin rolü önemli bir odak noktası olmuştur (16). Kortikal hacim kaybı, yüzey alanında azalma ve kortikal incelme gibi morfolojik anormalliklerin, özellikle işlem hızı, dikkat, çalışma belleği, sözel ve görsel hafıza, yürütücü işlevler ve sosyal biliş gibi bilişsel alanlardaki bozulmalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (17–20). Örneğin, azalmış işlem hızı; temporal lob hacmindeki küçülme ve ventriküler genişleme ile ilişkilendirilmiştir (16).

Dikkatle ilgili güçlüklerin, frontal ve temporal bölgelerdeki gri madde azalması ve kortikal incelme gibi yapısal bozulmalarla bağlantılı olduğu; ayrıca subkortikal hacim küçülmeleriyle de ilişkili olduğu bildirilmiştir (16,20). Çalışma belleğinde gözlenen yetersizlikler ise frontal ve temporal lob hacimlerinde küçülme ve kortikal kalınlıkta azalmayla bağlantılı bulunmuştur (17).

Sözel bellek ve öğrenmedeki bozulmalar hipokampal hacim kaybıyla açıklanırken, görsel bellek ve öğrenme zorlukları hem hipokampal hem de frontal ve oksipital korteks hacimlerindeki küçülme ile ilişkilendirilmiştir (16,20). Yürütücü işlevler ve problem çözme becerilerindeki gerilikler ise dorsolateral prefrontal korteksin yapısal bütünlüğündeki azalmayla ilişkilendirilmiştir (16,20). Sosyal bilişteki bozulmaların ise

amigdala, prefrontal korteks, temporal ve parietal loblarda gri ve beyaz madde hacimlerinde gözlenen azalmalarla ilişkili olduğu öne sürülmektedir (18).

Bu kapsamlı bulgular, şizofrenide bilişsel bozulmaların yalnızca davranışsal düzeyde değil, aynı zamanda belirgin yapısal beyin değişiklikleriyle de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (21,22).

Şizofrenide beyin yapısal anormallikleri, büyük ölçekli meta-analizlerle yaygın olarak bildirilmektedir. Kontrollerle karşılaştırıldığında hastalarda daha küçük bir hipokampal hacim, ardından daha küçük amigdala, talamus, nucleus accumbens ve intrakranial hacimler ve daha büyük pallidum ve lateral ventrikül hacimleri tespit edilmiştir. Ayrıca kortikal kalınlıktaki azalmalar antipsikotik ilaç alan bireylerde daha belirgindir ve ilaç dozu, semptom şiddeti ve hastalığın süresiyle negatif korelasyon gösterir (23).

Şizofreni hastalarında yapılan difüzyon tensör görüntüleme (DTI) çalışmaları, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında genellikle daha düşük kesitsel anizotropi (FA) değerleri bildirmektedir. FA, su moleküllerinin belirli yönlerdeki difüzyon derecesini yansıtan ve 0 ile 1 arasında değişen bir ölçümdür. Bu düşüşler sıklıkla prefrontal ve temporal beyaz cevher bölgelerinde gözlemlenmiştir. Ancak son dönem metaanalizler, FA azalmalarının yalnızca belirli alanlarla sınırlı kalmadığını, şizofrenide beyaz cevherde yaygın bir bozulma örüntüsü sergilediğini ortaya koymaktadır. Bu bozulmaların özellikle korona radiata ve korpus kallozum gibi kortikotalamik bağlantılar ile interhemisferik iletişim yollarında daha belirgin olduğu bildirilmektedir (23,24).

2018 yılında Hua ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, şizofreni hastalarında talamus, serebellum ve korteks arasındaki işlevsel bağlantılar ultra-yüksek manyetik alan gücüne (7T) sahip BOLD fMRI ile incelenmiştir. Sonuçlar şizofreni hastalarında talamusun çeşitli kortikal yapılarla olan işlevsel bağlantılarında bölgesel olarak farklılaşan anormallikler bulunduğunu ortaya koymuştur. Özellikle prefrontal korteks ve serebellum ile talamus arasındaki bağlantılarda azalma (hipobağlantı); buna karşın motor ve somatosensoriyel kortekslerle olan bağlantılarda artış (hiperbağlantı) gözlemlenmiştir. Prefrontal korteks, yürütücü işlevler, dikkat kontrolü ve karar verme süreçleriyle ilişkili olup; bu bölgeyle talamus arasındaki bağlanırlığın azalması,

şizofrenide sık görülen bilişsel dağınıklık ve planlama güçlüğü gibi belirtilerin nöral temelini oluşturabilir. Serebellar bölgelerle talamus arasındaki hipobağlantılar, özellikle bilişsel serebellar devrelerdeki işlevsel bütünlüğün bozulduğunu düşündürmektedir. Öte yandan, motor ve somatosensoriyel korteks ile talamus arasındaki bağlantıların artmış olması, alt düzey duyusal ve motor girdilerin abartılı biçimde işlenmesine neden olabilecek bir ağ dengesizliğine işaret etmektedir. Bu durum, bazı hastalarda gözlenen hiperkinetik motor belirtiler veya duyusal aşırı uyarılma gibi klinik gözlemlerle paralellik gösterebilir. Ayrıca bu bağlantı değişimlerinin hastalık süresi ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunması, söz konusu anomalilerin yalnızca eş zamanlı değil, aynı zamanda ilerleyici bir nöral yeniden yapılanmanın sonucu olabileceğini göstermektedir. Genel olarak bu bulgular, şizofreninin nörobiyolojik temelinde bölgeye özgü talamo-kortikal ve talamo-serebellar bağlantılarda karşıt yönlü (hipo-hiper) bir disfonksiyonun rol oynadığını göstermektedir (25).

Şizofreni heterojen bir bozukluk olup, hastalar arasında belirgin bilişsel farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıkların yalnızca klinik sunum açısından değil, aynı zamanda beynin morfolojik yapıları üzerinde de belirgin izler bıraktığı gösterilmiştir. Bilişsel düzeye göre yapılan alt grup analizleri, özellikle ağır bilişsel yıkımı olan şizofreni hastalarının daha yaygın ve şiddetli yapısal beyin değişikliklerine sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu bağlamda, Yasuda ve arkadaşlarının 2020 yılında yürüttüğü çalışmada, bilişsel yıkım düzeyine göre sınıflandırılmış şizofreni grupları arasında kortikal kalınlık, gri madde hacmi ve subkortikal yapı hacimlerinde anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Özellikle prefrontal, temporal ve parietal bölgelerdeki yapısal kayıpların, bilişsel performanstaki düşüşle doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, şizofrenideki bilişsel yıkımın yalnızca davranışsal düzeyde değil, aynı zamanda beyin yapılarında ölçülebilir değişikliklerle kendini gösterdiğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, bilişsel yıkım ile ilişkili beyin bölgelerinin sistematik olarak incelenmesi hem hastalığın nörobiyolojik temellerinin anlaşılması hem de kişiselleştirilmiş müdahale stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir (26).

Şizofrenide bilişsel bozulmalar, dikkat, çalışma belleği, yürütücü işlevler ve inhibisyon gibi üst düzey süreçlerde yoğunlaşmakta; bu bozulmaların altında ise

prefrontal ve limbik sistemler arası bütüncül bir disfonksiyon da yer almaktadır. Prefrontal korteksin orbitofrontal (OFC), medial frontal (MFG) ve anterior singulat (ACC) alt alanlarında saptanan yapısal ve işlevsel anormallikler, bu bozulmaların merkezinde yer alır. OFC, ödül-değer değerlendirmesi, davranışsal esneklik ve tepki inhibisyonu gibi işlevlerde görev alır; şizofrenide bu bölgede gözlenen gri madde kaybı ve kortikal incelme, dürtü kontrolü ve karar verme bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir (27,28). MFG, dorsomedial prefrontal sistemin bir parçası olarak, çalışma belleği ve dikkat esnekliği gibi yürütücü süreçlerde temel bir rol oynar; hem sağlıklı bireylerde kortikal kalınlık ile bilişsel performans arasında pozitif ilişkiler saptanmış (29) , hem de şizofrenide bu bölgede yapısal incelme ve görev sırasında hipoaktivasyon bildirilmiştir (30–32). ACC ise hata izleme, dikkatsel denetim ve çatışma çözümü gibi üst-bilişsel işlevlerde görev alır; bu yapıda hem yapısal küçülme hem de çatışmalı görevlerde azalmış aktivasyon bildirilmiştir (33,34).

Öte yandan, bilişsel ağın limbik bileşenlerinden biri olan hipokampal formasyon da şizofrenide erken ve yaygın şekilde etkilenmektedir. Özellikle subikulum, hipokampal çıkış noktası olarak entorhinal, prefrontal ve talamik yapılarla çift yönlü bağlantılar kurar ve yönelim, dikkat, çalışma belleği ve yürütücü kontrol gibi bilişsel süreçlerde görev alır (35). Subikulum hacmindeki azalma hem şizofreni hastalarında gösterilmiş hem de bozulmuş hipokampal-prefrontal etkileşimle ilişkilendirilmiştir (36–38). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, şizofrenideki bilişsel yıkımın yalnızca tekil kortikal bölgelerin zayıflığına değil, aynı zamanda prefrontal-limbik-talamik devrelerin yapısal ve işlevsel entegrasyonundaki bozulmaya dayandığı anlaşılmaktadır.

2.2. ÖĞRENME, BELLEK, KOGNİSYON FİZİĞİ

2.2.1. Bellek Türleri

Fizyolojik açıdan bellek, açık ve örtük olmak üzere iki türe ayrılır. Açık veya deklaratif bellek, bilinç ya da en azından farkındalık ile ilişkilidir ve korunması beyin hipokampusu ile diğer medial temporal lob bölümlerine bağlıdır (39–41). Örtük veya nondeklaratif bellek farkındalığı içermez ve genellikle hipokampusta işleme dahil olmadan korunur (41).

Açık bellek, kişiler, yerler ve nesneler hakkındaki bilgileri içerir ve sözel bilgiler (sözcükler, kurallar ve dil gibi) için semantik bellek ve olaylar için epizodik bellek olarak ikiye ayrılır (42). Bisiklete binmek gibi aktiviteler için başlangıçta gerekli olan açık bellek, görev iyice öğrenildiğinde örtük hale gelebilir.

Örtük bellek, refleksif motor veya algısal becerilerin geliştirilmesi için önemlidir ve dört türe ayrılır. Priming, kelime veya nesnelerin tanınmasının önceki maruz kalma ile kolaylaştırılmasıdır ve neokortekse bağlıdır (43). Örneğin, bir kelimenin ilk birkaç harfi sunulduğunda o kelimenin daha iyi hatırlanması primingdir. Prosedürel bellek, öğrenildikten sonra bilinçsiz ve otomatik hale gelen beceri ve alışkanlıkları içerir ve striatumda işlenir (44). Bağlantısal öğrenme, bir uyaran ile diğerinin ilişkisini öğrenmeyi içeren klasik ve edimsel koşullama ile ilgilidir. Duygusal tepkilerde amigdala ve motor tepkilerde serebellum ile ilişkilidir (45,46). Non-bağlantısal öğrenme ise alışma ve duyarlılaşmayı içerir ve çeşitli refleks yollarına bağlıdır (47).

Açık bellek ve birçok örtük bellek türü, saniyeler ila saatler süren kısa süreli bellekten, bu süre boyunca hipokampusta ve diğer bölgelerdeki işlemlerin sinaptik güçte uzun vadeli değişiklikleri oluşturmasından ve yıllar, bazen ömür boyu sürebilen uzun süreli bellekten oluşur (48). Kısa süreli bellekte, bellek izleri travma ve çeşitli ilaçlarla kesintiye uğrayabilirken, uzun süreli bellek izleri kesintiye karşı oldukça dirençlidir. Çalışma belleği, bireyin bu bilgilere dayanarak harekete geçmeyi planlarken bilgiyi genellikle çok kısa bir süre için erişilebilir tutan bir kısa süreli bellek biçimidir (49).

2.2.2. Belleğin Nöral Temeli

Belleğin anahtarı, seçili sinaptik bağlantıların gücündeki değişimdir. İkinci haberci sistemler, öğrenme ve bellek için gereken sinirsel devrelerdeki değişimlere katkıda bulunur (50). Hücresel membran kanallarındaki değişiklikler genellikle öğrenme ve bellekle ilişkilidir. En basit durumlar dışında, bu değişiklikler protein sentezini ve gen aktivasyonunu içerir ve kısa süreli çalışma belleğinden uzun süreli belleğe geçiş sırasında gerçekleşir (51). Bazı durumlarda, uzun süreli öğrenilmiş tepkilerin kazanımı engellenebilir. Örneğin, bir beyin sarsıntısı veya elektroşok tedavisinden hemen önceki olaylara dair bellek kaybı (retrograd amnezi) oluşabilir. Bu amnezi, olayı tetikleyen

olaydan önceki günleri kapsayabilir; ancak uzak geçmişe ait anılar genellikle sağlam kalır (52).

2.2.3. Sinaptik Plastisite ve Öğrenme

Sinaptik fonksiyonlarda kısa ve uzun vadeli değişiklikler, sinapsın deşarj geçmişine bağlı olarak ortaya çıkabilir; yani sinaptik iletim, önceki deneyimlere bağlı olarak güçlenebilir ya da zayıflayabilir. Bu değişiklikler, öğrenme ve bellek süreçleriyle doğrudan ilişkili olduğu için büyük bir araştırma alanıdır ve hem pre-sinaptik hem de post-sinaptik düzeyde gerçekleşebilir (50).

Plastik değişimlerin bir biçimi olan posttetanik potansiyasyon, uyarana yanıt olarak artmış postsinaptik potansiyellerin üretimiyle karakterizedir. Bu durum, presinaptik nöronda kısa bir tetanik uyarı sonrası oluşan Ca^{2+} birikimine bağlı olarak yaklaşık 60 saniye sürebilir (53).

Habituasyon (alışma), bir nötr uyaranın tekrar edilmesiyle yanıtın azalmasını içeren basit bir öğrenme şeklidir. Tekrarlanan uyaran, zamanla daha az elektriksel yanıt doğurur; bu süreç, presinaptik terminaldeki hücre içi Ca^{2+} düzeyinin azalması nedeniyle nörotransmitter salınımının düşmesiyle ilişkilidir (54). Buna karşın sensitizasyon (duyarlılaşma), alışılmış bir uyaranın rahatsız edici başka bir uyaranla eşleştirilmesi sonucu kalıcı artmış yanıtların ortaya çıkmasına neden olur. Bu olgu, presinaptik kolaylaştırma mekanizması ile açıklanmakta ve tekrarlandığında kısa ya da uzun süreli belleğin özelliklerini gösterebilmektedir (55).

Uzun süreli potansiyasyon (LTP), presinaptik nöronun kısa bir tetanik uyarımı sonrası postsinaptik potansiyelin kalıcı olarak güçlenmesi durumudur; bu etki günlerce sürebilir. LTP, en ayrıntılı biçimde hipokampusta CA3 ve CA1 bölgeleri arasındaki Schaffer kolateral bağlantılarında incelenmiştir (56). Bu süreçte NMDA reseptörleri Ca^{2+} geçirgenliği kazanır; tetanik uyarı sonrası Mg^{2+} iyonunun yerinden çıkmasıyla Ca^{2+} girişi başlar. Artan Ca^{2+}, AMPA reseptörlerinin fosforilasyonunu ve daha fazla AMPA reseptörünün postsinaptik membrana taşınmasını tetikler. Ek olarak, postsinaptik nörondan salgılanan kimyasal bir geri sinyal [muhtemelen nitrik oksit (NO)] presinaptik nörona ulaşarak glutamat salınımını artırır ve bu döngü LTP'yi pekiştirir (57).

2.2.4. Uzun Süreli Potansiyasyon (LTP) ve Depresyon (LTD)

Hipokampustaki mossy liflerdeki LTP, tetanik uyarı sonucu presinaptik nöronda Ca^{2+} artışı ile oluşur ve NMDA reseptörlerinden bağımsızdır. Uzun süreli depresyon (LTD) ise hipokampusta ilk olarak gözlemlenmiş olup, LTP'nin tersidir ve daha düşük Ca^{2+} artışı ile daha yavaş uyarı sonucu sinaptik gücün azalmasıyla karakterize edilir. Bu mekanizma, öğrenmenin serebellumdaki işlemi ile ilişkili olabilir (58).

2.2.5. Nörojenez

Beyin hücrelerinin doğumdan sonra eklenmediği yönündeki geleneksel görüş yanlıştır; yaşam boyunca en az iki bölgede (olfaktör bulb ve hipokampusta) kök hücrelerden yeni nöronlar oluşur. Bu süreç nörojenez olarak adlandırılır. Hipokampustaki dentat girusta deneyime bağlı olarak yeni granül hücrelerin büyümesi, öğrenme ve belleğe katkıda bulunabilir. Yeni oluşan nöron sayısındaki azalma, en az bir tür hipokampal bellek üretimini azaltır (59).

2.2.6. Bağlantısal Öğrenme: Koşullu Refleksler

Bağlantısal öğrenmenin klasik bir örneği, koşullu bir reflekstir. Koşullu refleks, normalde az ya da hiç tepki uyandırmayan bir uyarana, bu uyarının tekrar tekrar doğal olarak yanıt üreten bir başka uyaranla eşleştirilmesiyle kazanılan refleks bir tepkidir. Pavlov'un klasik deneylerinde, köpeğin ağzına et koyarak normalde oluşan salya tepkisi incelenmiştir. Etten hemen önce bir zil çalınmış ve bu işlem birkaç kez tekrarlandıktan sonra, köpeğin ağzına et koyulmasa bile zil çaldığında salya salgıladığı gözlemlenmiştir. Bu deneyde, ağza konulan et koşulsuz uyarıcıydı (US) ve doğal bir tepkiyi tetikleyen uyaran rolündeydi. Koşullu uyarıcı (CS) ise zil sesiydi. CS ve US yeterince fazla sayıda eşleştirildikten sonra, CS tek başına daha önce yalnızca US tarafından tetiklenen tepkiyi ortaya çıkardı. CS'in US'den önce gelmesi gereklidir. Birçok somatik, viseral ve diğer nöral değişiklikler koşullu refleks tepkileri olarak ortaya çıkarılabilir. Viseral tepkilerin koşullanmasına biyofeedback denir (60).

2.2.7. Çalışma Belleği

Çalışma belleği, gelen bilgileri bir süreliğine saklayarak onlarla ne yapılacağına karar verme sürecinde aktif kalmasını sağlar. Örneğin, bir telefon numarasını öğrenip telefon alıp çevirene kadar hatırlamamızı sağlayan bellek türüdür. Prefrontal kortekste

yer alan bir merkezi yürütücü ve iki "tekrar sistemi"nden oluşur: sözel anıları koruyan bir sözel sistem ve nesnelerin görsel ve mekansal özelliklerini koruyan paralel bir görsel-uzamsal sistem. Yürütücü, bilgileri bu tekrar sistemlerine yönlendirir (49).

2.2.8. Hipokampus ve Medial Temporal Lob

Çalışma belleği alanları, hipokampus ve medial temporal korteksin komşu parahipokampal bölümleri ile bağlantılıdır. Hipokampustan çıkan bilgiler subikulum ve entorhinal korteks aracılığıyla farklı neokortikal bölgelerdeki devreleri bağlayarak güçlendirir ve zamanla birçok farklı ipucu ile tetiklenebilen kalıcı uzak anılar oluşturur (61). Ventral hipokampusun iki taraflı hasarı veya Alzheimer hastalığı gibi CA1 nöronlarını yok eden süreçler, kısa süreli bellekte ciddi eksikliklere yol açabilir (62). Bu tür hasara sahip bireylerde çalışma belleği ve uzak anılar sağlamdır; örtük bellek süreçleri genelde korunmuştur. Dikkat ettiklerinde bilinçli bellekleri yeterli işlev gösterir, ancak kısa süreli dikkat dağınıklığı yaşadıklarında ne yaptıklarına dair tüm bellek kaybolur. Bu kişiler, yeni öğrenme gerçekleştirebilir ve eski anılarını koruyabilir, ancak yeni uzun süreli anılar oluşturamazlar.

Hipokampus, medial temporal lobdaki parahipokampal korteks ile yakından ilişkilidir. Bellek süreçleri, fMRI ve epilepsi hastalarında implante edilmiş elektrotlar ile ölçülen uyarılmış potansiyeller (olay ilişkili potansiyeller; ERP) ile incelenebilir. Denekler kelimeleri hatırlarken, sol frontal lob ve sol parahipokampal kortekste aktivite artışı gözlemlenirken; resim veya sahne hatırladıklarında, sağ frontal lobda ve her iki taraftaki parahipokampal kortekste aktivite olur (63).

Hipokampusun diensefalona olan bağlantıları da bellek ile ilişkilidir. Alkolizm ile ilgili beyin hasarına sahip bazı kişilerde yakın bellek kaybı görülür ve bu durum, fornix yoluyla hipokampusa geniş efferent bağlantıları olan mamillar cisimlerdeki patolojik değişikliklerle ilişkilidir (64). Mamillar cisimler, mamillotalamik yol aracılığıyla anterior talamusa projekte olur ve talamus lezyonları yakın bellek kaybına neden olur (65). Talamustan gelen bellekle ilgili lifler prefrontal kortekse ve oradan bazal ön beyne projekte olur. Bazal ön beyindeki Meynert çekirdeğinden yayılan kolinerjik projeksiyonlar tüm neokorteks, amigdala ve hipokampusa gider. Alzheimer hastalığında bu liflerin kaybı ciddi boyuttadır (66).

Amigdala, hipokampus ile yakından ilişkilidir ve duygusal yüklü anıların kodlanması ve hatırlanması ile ilgilidir. Korkulu anıların geri çağrılması sırasında, amigdala ve hipokampusun theta ritimleri senkronize olur (67). Sağlıklı bireylerde, güçlü duygularla ilişkili olaylar, duygusal olmayan olaylara göre daha iyi hatırlanır; ancak amigdalanın iki taraflı lezyonları olan hastalarda bu fark ortadan kalkar (68). Ventromedial prefrontal korteks lezyonlarına sahip bireyler hafıza testlerinde zayıf performans gösterirler, ancak kendiliğinden hiç yaşanmamış olayları tarif ederler. Bu fenomen, konfobulasyon (uydurma) veya sahte anılar olarak adlandırılır (69).

2.2.9. Uzun Süreli Bellek

Kısa süreli açık belleğin kodlanması hipokampusu içerirken, uzun süreli anılar neokorteksin çeşitli bölgelerinde depolanır (70). Görsel, koku, işitsel vb. anıların farklı parçaları, bu işlevlerle ilgili kortikal bölgelere lokalizedir. Bu parçalar, ilgili sinaptik bağlantılarda uzun vadeli iletim gücü değişiklikleriyle birbirine bağlanır; böylece bellek geri çağrıldığında tüm bileşenler bilinçte bir araya gelir (71). Uzun süreli anılar oluşturulduktan sonra birçok farklı çağrışımla geri çağrılabilir. Örneğin, canlı bir sahne anısı sadece benzer bir sahneyle değil, aynı zamanda sahneyle ilişkili bir ses, koku veya "sahne," "canlı" gibi kelimelerle de canlandırılabilir. Bu nedenle, her depolanmış belleğin birden çok yolu veya anahtarı olmalıdır. Dahası, birçok anı hoş veya nahoş gibi bir duygusal bileşen veya "renk" taşır (72).

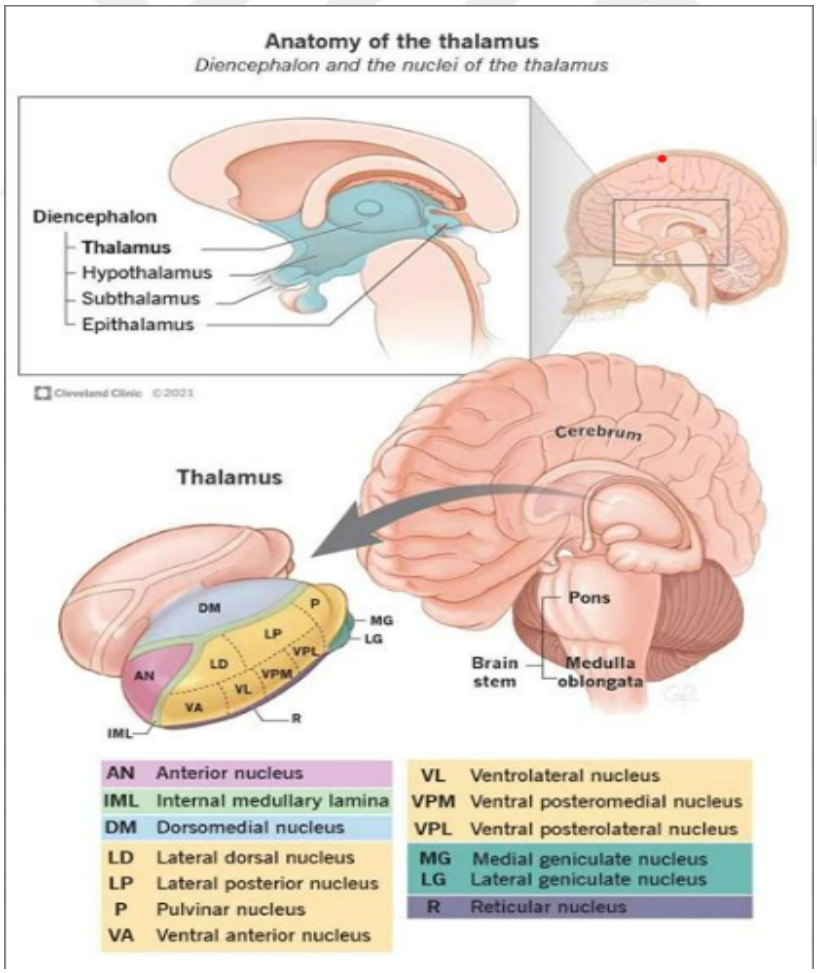
2.2.10. Yabancılık ve Aşinalık

Temporal lobların bazı bölgelerinin uyarılması, bireyin çevresini yorumlama şeklinde değişikliğe neden olur. Örneğin, uyarı uygulandığında, denek tanıdık bir yerdeyken yabancı hissedebilir veya o an yaşanan olayların daha önce yaşanmış olduğunu düşünebilir (73). Uygun durumlarda aşinalık veya yabancılık duygusunun ortaya çıkması, sağlıklı bireyin çevreye uyum sağlamasına yardımcı olabilir. Yabancı ortamlarda kişi daha dikkatli olurken, tanıdık ortamlarda rahatlar. Yeni olaylara veya ortamlara yönelik uygunsuz bir aşinalık hissine "déjà vu" (Fransızca "daha önce görülmüş") fenomeni denir. Bu durum sağlıklı bireylerde bazen ortaya çıkar ve temporal lob epilepsisi olan hastalarda nöbet öncesinde bir aura (nöbetten hemen önce hissedilen bir duyum) olarak da görülebilir (74).

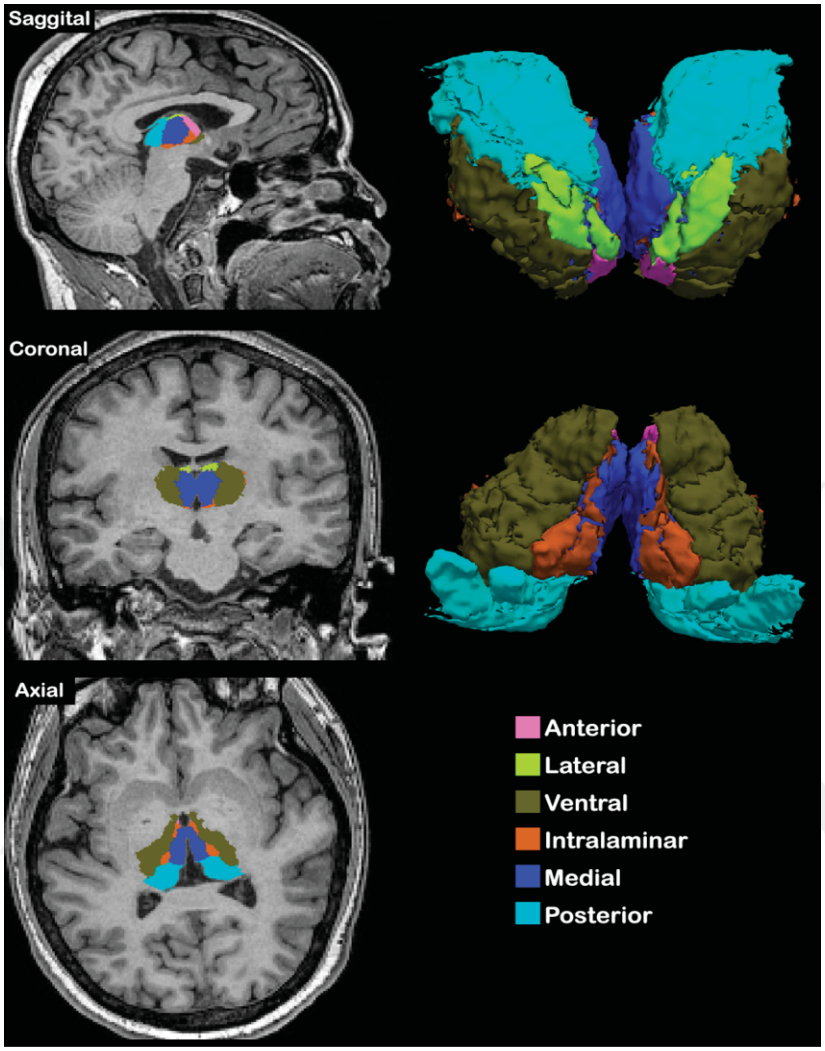
2.3. TALAMUS FİZYOLOJİSİ VE KLİNİK ANLAMI

2.3.1. Talamusun Anatomik ve İşlevsel Organizasyonu

Talamus, diensefalonun en büyük kısmı olup, beyin korteksine ulaşan bilgi için ana sinaptik röle istasyonu görevi gören ve bazal gangliyonların mediyalinde yer alan bir grup çekirdekten oluşur (75). Anatomik olarak talamik çekirdekler altı gruba ayrılabilir: anterior, medial, lateral, retiküler, intralaminer ve orta hat (midline) çekirdekleri şeklindedir (54). Bunun yanı sıra, talamik çekirdekler bağlantı örüntüsü ve taşıdığı bilgi türüne göre de sınıflandırılabilir. Bu bağlamda, çekirdekler üç gruba ayrılır: spesifik röle çekirdekleri, assosiyasyon röle çekirdekleri ve difüz projeksiyon çekirdekleri (54,75).



Şekil 1: Talamusun çekirdek yapılarının sagittal ve koronal düzlemde gösterimi (76).



Şekil 2: T1-ağırlıklı standart MR görüntüsünde atlas tabanlı segmentasyon ile sagittal düzlemde insan talamusunun çekirdek yapılarının gösterimi (77).

Talamusun yalnızca çekirdek yapıları değil, bu çekirdeklerin işlevsel döngüler aracılığıyla çeşitli beyin bölgeleriyle kurduğu bağlantılar da bilişsel ve motor süreçlerin koordinasyonu açısından kritik rol oynar (75).

2.3.2. Talamusun İşlevsel Döngüleri

Talamusun temel işlevleri, farklı çekirdeklerin oluşturduğu döngüsel devrelerle gerçekleştirilir. Bu işlevsel döngüler dört ana başlıkta incelenebilir:

2.3.2.1. Duyusal Döngüler: Talamus, çeşitli duyusal modalitelerden gelen bilgileri serebral kortekse ileterek duyusal algının oluşumuna katkı sağlar. Her duyusal sistemin talamusta özel bir çekirdeği bulunur (54,78).

- Görme: Lateral genikulat çekirdek (LGN) → Birincil görsel korteks (V1)
- İşitme: Medial genikulat çekirdek (MGN) → Birincil işitsel korteks (A1)
- Somatosensasyon: Ventrales posterior çekirdek (VPL ve VPM) → Birincil somatosensoriyel korteks (S1)
- Tat: VPM → Tatla ilişkili kortikal bölgeler
- Koku: Diğer duyuların aksine, koku duyusu doğrudan talamusu bypass ederek kortekse ulaşır (78).

2.3.2.2. Motor Döngüler: Talamus, motor hareketlerin planlanması ve koordinasyonunda görev alır. Bu süreç, bazal gangliyonlar ve serebellumdan gelen bilgilerin motor kortekse aktarılmasıyla gerçekleşir (53).

- Bazal gangliyon-talamokortikal döngü: Motor korteks → Bazal gangliyonlar → Ventrales lateralis (VL) çekirdek → Motor korteks
- Serebellum-talamokortikal döngü: Motor korteks → Serebellum → VL → Motor korteks

Bu devreler, hareketin başlatılması, kontrolü ve hassas ayarları açısından yaşamsal önemdedir (53).

2.3.2.3. Limbik Döngüler: Talamus, duygusal düzenleme, motivasyon ve bellek süreçlerinde de aktif rol oynar. Bu işlevler limbik sistemle kurulan döngüsel bağlantılar aracılığıyla sürdürülür:

- Papez Döngüsü: Hipokampus → Mammiller cisimler → Anterior talamik çekirdek (ATN) → Singulat korteks → Hipokampus

- Limbik-talamokortikal döngü: Amigdala ve orbitofrontal korteks → Mediodorsal (MD) talamik çekirdek → Prefrontal korteks

Bu döngüler, emosyonel tepkilerin düzenlenmesi ve otobiyografik hafızanın işlenmesinde etkilidir (54,78).

2.3.2.4. Bilişsel Döngüler: Talamusun prefrontal ve parietal korteks ile olan bağlantıları, dikkat, karar verme ve yürütücü işlevlerde temel rol oynar (53,75):

- Prefrontal döngü: Prefrontal korteks → Bazal gangliyonlar → MD çekirdeği → Prefrontal korteks

- Parietal-talamik döngü: Parietal korteks → Pulvinar çekirdeği → Görsel ve dikkatle ilişkili kortikal alanlar

Bu devreler, dikkat odağının sürdürülmesi, bilinçli bilgi işleme ve problem çözme becerileriyle ilişkilidir (79).

2.3.3. Talamus ve Bilişsel İşlevlerdeki Rolü

Talamus, tarihsel olarak merkezi sinir sisteminde yalnızca bir "geçiş istasyonu" olarak değerlendirilmiş; duyu verilerini kortekse ileten, fakat bilişsel işlemlerde özgün bir rol üstlenmeyen pasif bir yapı olarak konumlandırılmıştır. Bu bakış açısı, özellikle neokortikal süreçlerin ön planda tutulduğu geleneksel modellerin bir yansımasıdır. Ancak son yıllarda, özellikle mediodorsal, pulvinar ve diğer yüksek dereceli talamik çekirdeklerin işlevlerini inceleyen çağdaş araştırmalar, bu sınırlayıcı perspektife ciddi biçimde meydan okumaktadır. Artık talamusun yalnızca duyusal iletimi gerçekleştiren bir yapı değil, aynı zamanda bilgiyi seçen, bütünleştiren ve kortikal alanlarla karşılıklı iletişim içinde olan aktif bir düzenleyici olduğu yönünde güçlü kanıtlar mevcuttur (80,81). Bu doğrultuda, bilişsel nörobilim alanında talamusa ilişkin yaklaşımlar yeniden şekillenmekte ve bu yapının öğrenme, dikkat, bellek ve karar verme gibi üst düzey zihinsel işlevlerde merkezi bir aktör olabileceği öne sürülmektedir.

2019 yılında Chen ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir fMRI çalışmasında, erken evre şizofreni hastalarında talamus ile çeşitli kortikal bölgeler arasındaki işlevsel bağlantı örüntülerinin anlamlı şekilde bozulduğu ortaya konmuştur.

Çalışmada, talamusun bilateral postcentral ve superior temporal giriler, temporal kutup, inferior lateral oksipital korteks ve vestibulocerebellum ile olan bağlantılarında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Özellikle, talamus ile temporal kutup arasındaki artmış bağlantı, pozitif semptomlarla pozitif yönde; çalışma belleği performansı ile ise negatif yönde ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, talamokortikal işlevsel bağlantı bozukluklarının, şizofrenide hem semptom şiddetiyle hem de bilişsel işlevlerle ilişkili olabileceğini göstermekte ve talamusun şizofreninin erken dönem nörobiyolojik mekanizmalarında merkezi bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (82).

Talamusun şizofrenideki bilişsel işlev bozukluklarına katkısını araştıran çalışmalardan biri Fengmei Fan ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, ilk atak şizofreni tanısı almış 170 hasta ile 88 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış, yapısal MRG verileri ve MATRICS bilişsel bataryası ile ölçülen nörobilişsel performans analiz edilmiştir. Bulgular, şizofreni hastalarında amigdala, hipokampus, talamus ve toplam kortikal gri madde hacimlerinde anlamlı düzeyde azalma olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle talamus hacmindeki küçülmenin, daha önce belirtilen çalışmalarda da olduğu gibi, çalışma belleği, dikkat ve işlemleme hızı gibi bilişsel işlev bozukluklarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (83).

Şizofrenide bilişsel bozulmalarla ilişkili talamik yapıların rolünü inceleyen çalışmalardan biri Mitelman ve arkadaşları tarafından yürütülmüştür. Bu çalışmada, şizofreni hastalarında pulvinar, centromedian ve mediodorsal talamik çekirdeklerin hacimleri ölçülmüş ve bu hacimlerin çeşitli kortikal Brodmann alanlarıyla olan korelasyonları analiz edilmiştir. Elde edilen bulgular, bu çekirdeklerin özellikle dikkat, uyanıklık, yürütücü işlevler ve görsel biliş gibi alanlarla bağlantılı kortikal bölgelerle yapısal düzeyde ilişki içinde olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda, talamik çekirdeklerdeki volümetrik azalmaların şizofrenide gözlenen bilişsel yetersizliklerle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (84). Bir diğeri Ramsay ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise, erken dönem şizofreni hastalarına uygulanan hedeflenmiş bilişsel eğitimin ardından talamus hacminde anlamlı artışlar saptanmıştır. Bu artış, özellikle mediodorsal talamik çekirdek düzeyinde belirgin olup, bilişsel performansta sağlanan gelişimle paralellik göstermektedir. Söz konusu bulgu, talamusun yalnızca pasif bir iletim istasyonu değil, aynı zamanda bilişsel müdahalelere duyarlı ve plastisiteye açık bir yapı olduğunu ortaya koymaktadır (85).

Şizofreni ve psikoz spektrumu bozukluklarında bilişsel bozulmaların nöral temelini inceleyen güncel bir çalışmada Huang ve arkadaşları (2020), hem erişkin psikoz hastalarında hem de psikoz riski taşıyan gençlerde pulvinar ve mediodorsal talamik çekirdek hacimlerinin anlamlı düzeyde azaldığını göstermiştir. Bu çekirdekler, kortikal entegrasyon, dikkat, çalışma belleği ve yürütücü işlevler gibi yüksek düzey bilişsel süreçlerin regülasyonunda kritik öneme sahiptir. Araştırmada, her iki çekirdekteki hacim azalmalarının genel bilişsel performansla pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır; özellikle pulvinar hacmi hem erişkin psikoz kohortunda hem de psikoz spektrum semptomları gösteren gençlerde genel bilişsel işlev skorlarıyla anlamlı korelasyon göstermiştir. Bu bulgular, söz konusu talamik çekirdeklerin yalnızca psikozun nöroanatomik alt yapısında değil, aynı zamanda bilişsel yetersizliklerin gelişiminde de rol oynadığını ortaya koymakta; dolayısıyla bu çekirdeklerin, erken tanı ve hedefe yönelik bilişsel müdahaleler açısından potansiyel biyobelirteçler olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir (86).

Koshiyama ve arkadaşları tarafından yürütülen geniş örneklemli bir çalışmada, şizofreni hastalarında sağ talamus hacminin bilişsel işlevlerle ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma bulgularına göre, sağ talamik hacim ile hem genel zekâ düzeyini yansıtan tam ölçekli IQ (FIQ) hem de dikkat ve işlemleme hızı gibi bilişsel alanları değerlendiren sayı-sembol eşleşeme testi (*Digit Symbol Coding)* performansı arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır. Elde edilen veriler, talamusun yalnızca bir aktarıcı yapı değil, bilişsel süreçlerde aktif rol oynayan bir merkez olduğunu ve talamik hacim kaybının şizofrenide gözlenen bilişsel bozulmalarla yakından ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır (87).

Şizofrenide bilişsel bozulmaların altında yatan temel mekanizmalardan biri, talamus ile prefrontal korteks (PFC) arasındaki bağlantıların yetersiz modülasyonudur. Huang ve ark, ikili görev paradigmasıyla yürüttükleri fMRI çalışmasında, sağlıklı bireylerde artan bilişsel yükle birlikte mediodorsal talamus aktivasyonu ve talamus-PFC bağlantılarının arttığını; ancak şizofreni hastalarında bu artışın gözlenmediğini rapor etmiştir. Özellikle sol lateral PFC ile talamus arasındaki bağlantının görev gereksinimlerine uyum sağlayamaması, şizofrenide bilişsel işlevlerin bozulmasında talamokortikal devrelerin merkezi rolünü ortaya koymaktadır (88).

2.3.4. Talamokortikal Döngülerin Yapısal ve İşlevsel Özellikleri

Talamokortikal sistemler, korteks ve talamus arasında karşılıklı projeksiyonlarla karakterize edilen çift yönlü bağlantılar aracılığıyla çalışmaktadır. Bu çift yönlü iletişim biçimi, “geri besleme” ya da "reentry" olarak tanımlanmakta ve eş zamanlı nöronal aktivasyonun senkronizasyonunu kolaylaştırarak, hızlı ve bütüncül sinirsel işlemlemeye katkı sağlamaktadır (89,90). Bu yapı, bilinçli farkındalığın altında yatan dinamik bir entegrasyon mekanizması olarak işlev görür ve çeşitli beyin bölgeleri arasında bilişsel bağlanmanın sağlanmasında kritik bir rol oynar.

Son yıllarda geliştirilen nöroteknolojik yaklaşımlar, spesifik projeksiyonlara sahip nöron gruplarının seçici olarak hedeflenebilmesini mümkün kılmıştır. Bu durum, özellikle mediodorsal talamus (MD) ile dorsomedial prefrontal korteks (dmPFC) arasında yer alan karşılıklı yolların işlevsel olarak ayrıştırılabilir özellikler taşıdığını ortaya koymuştur (91,92). Böylece, talamokortikal ve kortikotalamik yolların tamamlayıcı fakat farklılaşabilir bilişsel işlevleri olduğu anlaşılmaktadır.

Anatomik açıdan incelendiğinde, talamokortikal projeksiyonların büyük oranda ipsilateral (aynı yarıküre) seyrettiği, buna karşılık kortikotalamik yolların kontralateral (karşı yarıküre) talamik bölgeleri de içerecek biçimde daha geniş yayılım gösterdiği saptanmıştır (93). Bu yollar aynı zamanda retiküler talamik çekirdeğe (TRN) kollateral dallar verir. TRN, talamusun çeşitli çekirdekleri arasında yanal inhibisyon sağlayarak bilgi aktarımında seçiciliği destekler (94,95).

2.3.5. Kortikotalamik Yollar ve Bilişsel Kaynakların Yönlendirilmesi

Yüksek düzeyli talamik çekirdekler, korteksten hem modülatör (lamina 6) hem de sürücü (lamina 5) tipinde afferent girdiler almalarıyla ayırt edilir. Bu çift yönlü kortikal girdi yapısı, bu çekirdeklerin sadece bilgi iletiminde değil, aynı zamanda bilişsel işlem süreçlerinin dinamik modülasyonunda da önemli bir rol oynadığını göstermektedir (96). Bu yapı, kortikotalamik yolların yalnızca yukarıdan aşağıya (top-down) düzenleyici değil, aynı zamanda talamus aracılığıyla farklı kortikal bölgeler arasında dolaylı iletişim sağlayabilecek ara devreler olarak da işlev görebileceğini düşündürmektedir (97,98). Her ne kadar bu görüşün temelini daha çok duyusal-motor sistemler üzerine yapılan fizyolojik

çalışmalar oluşturuyor olsa da, duyusal süreçlerin soyut bilişsel işlevlerle bütünleşebileceği de ileri sürülmektedir (99).

Talamusun TRN aracılığıyla gerçekleştirdiği inhibisyon, dikkatin yönlendirilmesinde belirleyici olabilir. Bu çerçevede, Crick'in TRN'yi "dikkat feneri" (attentional searchlight) olarak tanımlaması, kortikotalamik yolların dikkat seçiciliğindeki potansiyel işlevine dikkat çekmektedir (100). Nitekim, insan çalışmalarında dikkat gereksiniminin arttığı koşullarda kortikotalamik modülasyonun da arttığı gösterilmiştir (101).

2.3.6. Kortikotalamik Yolların Öğrenme Süreçlerindeki Rolü

Kortikotalamik devrelerin işlevi yalnızca dikkat düzenlemesiyle sınırlı kalmamakta, aynı zamanda öğrenme süreçlerine de aktif biçimde katıldıkları gösterilmektedir. Örneğin, ödüle dayalı Pavlovcu koşullanma paradigmalarında, prefrontal korteksten paraventriküler talamus çekirdeğine giden yolların optogenetik olarak manipüle edilmesi, öğrenme sürecinde koşullu tepkilerin modülasyonuna yol açmıştır (102). Benzer şekilde, dmPFC–MD devresi, mekânsal çalışma belleği ya da ödül değerinin anımsanmasını gerektiren görevlerde seçim davranışlarını şekillendirmiştir (103,104). Ayrıca, kortikotalamik yolların görev kurallarının değiştirildiği durumlarda yeniden yapılandığı ve bu yeniden yapılanmanın davranışsal esnekliği desteklediği gösterilmiştir. Bu bulgu, talamusun yalnızca pasif bir bilgi aktarıcısı değil, aynı zamanda bilişsel esneklik ve adaptif davranış için aktif bir modülatör olduğunu da ortaya koymaktadır (105).

2.3.7. Talamokortikal Yolların Aktif Katılımı ve Modülatör Rolü

Klasik bakış açısı, talamusu kortikal alanlar arasında bilgi taşıyan bir "iletim istasyonu" olarak görme eğilimindedir. Ancak özellikle bilişsel işlemlerde rol oynayan talamik çekirdeklerin, bilgiyi yalnızca pasif biçimde aktarmadığı; onu düzenlediği, izlediği ve davranışsal bağlama uygun biçimde güncellediği anlaşılmaktadır. Örneğin, mediodorsal talamusun (MD), piriform korteks ile orbitofrontal korteks arasındaki bağlantılar yoluyla, kokuya dayalı görevlerin bilişsel bileşenlerine aracılık ettiği ortaya konmuştur (103,104). Bu veriler, talamusun bilişsel süreçlerde modülatör ve seçici rol oynayan aktif bir bileşen olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Şizofrenide bilişsel bozulmaların, talamus, serebellum ve prefrontal korteks arasındaki bağlantıların zayıflamasına dayandığı öne sürülmektedir. Bilişsel dismetri modeli, bu üçlü yapı arasındaki koordinasyon bozukluğunun, dikkat, yürütücü işlev ve çalışma belleği gibi alanlardaki yetersizliklerle ilişkili olduğunu savunur. Koshiyama ve ark. (2020), istirahat fMRI verilerine dayanan çalışmalarında, şizofreni hastalarında talamusun prefrontal ve parietal bölgelerle olan bağlantılarında anlamlı düzeyde azalma tespit etmiş; ayrıca serebellar etkileşimlerdeki bozulmaların da bilişsel organizasyonu sekteye uğrattığını göstermiştir (26). Bu bulgular, şizofrenide geniş ölçekli bir talamokortikal ve serebellar ağ disfonksiyonu olduğunu desteklemektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında, şizofrenide gözlenen bilişsel yıkımın yalnızca kortikal yapılardaki bozulmalarla sınırlı olmadığı, aynı zamanda talamik çekirdeklerin yapısal bozulmalarının bu sürece anlamlı ölçüde katkı sağladığı hipotezinden hareketle, çalışmamızda talamik yapıların bilişsel işlevlerle ilişkisini incelemeyi amaçladık. Bu bağlamda, talamusun bilişsel devreler içindeki merkezi konumunun, şizofrenideki nörobilişsel bozuklukların daha bütüncül bir anlayışla ele alınmasına olanak sağlayacağını öngörmekteyiz.

2.4. SEREBELLUM, KOGNİSYON VE ŞİZOFRENİ

2.4.1. Serebellumun Yapısı

Serebellum, merkezi sinir sisteminin önemli bir bileşeni olup, uzun yıllar boyunca yalnızca motor kontrolle ilişkilendirilmiş bir yapı olarak değerlendirilmiştir. Ancak güncel nörobilimsel veriler, beyinciğin sadece motor fonksiyonlarla sınırlı kalmayıp, duyusal işleme, öğrenme, zaman algısı, dikkat, dil ve sosyal biliş gibi çeşitli yüksek düzey bilişsel süreçlerde de rol oynadığını göstermektedir (106,107). Bu nedenle, serebellum artık hem motor hem de kognitif-regülatör bir yapı olarak ele alınmaktadır.

2.4.1.1. Anatomik Yapı: Serebellum, arka kafa çukurunda yer alır ve pons ile dördüncü ventrikülün dorsalinde konumlanır. Embriyolojik olarak arka beyinden (metensefalon) gelişir. Üç ana anatomik bölgeye ayrılır:

- Vermis: Orta hat bölgesidir, gövde kaslarının kontrolüyle ilişkilidir.

- Hemisferler (lateral loblar): Daha kompleks motor ve kognitif işlevlerde yer alır.
- Flokulonodüler lob: Vestibüler sistemle ilişkilidir ve denge/okülomotor koordinasyon sağlar.

Histolojik olarak serebellum üç katmanlı korteksten oluşur:

1. Moleküler katman (en dışta),
2. Purkinje hücre katmanı (tek sıra büyük hücre),
3. Granüler katman (en içte, yoğun hücreli).

Bu yapılar, serebellumun giriş-çıkış yolları olan derin serebellar çekirdekler (özellikle dentat çekirdek) ile birlikte çalışır (108).

2.4.1.2. Girdi ve Çıktı Sistemleri: Serebellumun temel girdileri iki ana kaynaktan gelir:

- Mossy lifler: Serebral korteks, spinal kord ve vestibüler sistemden gelir, granül hücreleri uyarır.
- Climbing lifler: Inferior olivary nucleus'tan gelir ve Purkinje hücreleriyle doğrudan sinaps yapar.

Çıkışlar, yalnızca Purkinje hücreleri aracılığıyla derin çekirdeklere (özellikle dentat, emboliform, globoz ve fastigial) aktarılır ve oradan talamus, korteks ve beyin sapı gibi hedef bölgelere yönlendirilir (109).

2.4.2. Serebellumun Fonksiyonları

2.4.2.1. Motor Fonksiyonlar: Serebellumun klasik görevi, motor koordinasyon, zamanlama ve hareket düzeltimi sağlamaktır. Lezyonlar durumunda, ataksi, dismetri, intensiyon tremoru ve denge bozuklukları gibi bulgular görülür (110).

2.4.2.2. Duyusal İşleme ve Zaman Algısı: Serebellum, sensorimotor geri bildirimi zamanlayarak motor çıktının hassaslığını artırır. Ayrıca, içsel zamanlayıcı gibi işlev görerek zaman algısına katkıda bulunur (111).

2.4.2.3. Bilişsel Fonksiyonlar: Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, serebellumun özellikle lateral kısımlarının çalışma belleği, dil işleme, dikkat, yürütücü işlevler ve sosyal biliş gibi alanlarda aktif olduğunu göstermiştir (112,113).

2.4.2.4. Duygusal Düzenleme: Bazı araştırmalar, serebellumun limbik sistemle olan bağlantıları üzerinden duygusal yanıtların regülasyonunda da görev aldığını ileri sürmektedir (114).

2.4.3. Serebellar Kognitif Afektif Sendromu (CCAS) ve Değerlendirme Ölçeği

Geleneksel olarak motor işlevlerle sınırlı olduğu düşünülen serebellumun, son yıllarda yapılan nörogörüntüleme, nöropsikolojik ve klinik çalışmalar sonucunda bilişsel ve duygusal süreçlerde de önemli rol oynadığı ortaya konmuştur. Bu farkındalık, serebellar hasarın yalnızca motor sistemde değil, aynı zamanda zihinsel ve affektif işlevlerde de bozulmaya yol açabileceği yönündeki bulgularla birleşerek Serebellar Kognitif Afektif Sendromu (CCAS) ya da bir diğer adıyla "Schmahmann Sendromu" kavramının gelişmesine neden olmuştur (115).

Serebellar Kognitif Afektif Sendrom (CCAS), serebellar lezyonlara bağlı olarak gelişen, motor dışı belirtilerin oluşturduğu bir sendromdur. İlk kez Schmahmann ve Sherman (1998) tarafından tanımlanmıştır ve şu dört temel bilişsel/duygusal alanı kapsar:

1. Yürütücü işlevlerde bozulma
    - Planlama, soyutlama, problem çözme ve zihinsel esneklikte azalma
2. Visio-spasiyal bilişte bozulma
    - Görsel mekânsal organizasyon, yapılandırma ve görsel dikkat süreçlerinde yetersizlik
3. Dil işlevlerinde bozulma
    - Agramatik konuşma, kelime üretiminde azalma, sözcük akıcılığında bozulma
4. Affektif düzenlemede bozulma
    - Duygusal küntlük, motivasyon kaybı (apatik görünüm) ya da irritabilite, duygusal dalgalanma

Bu semptomlar, çoğunlukla serebellumun posterior loblarına (özellikle lobül VI, Crus I ve II) yönelik lezyonlar sonrasında görülür (112). Sendromun temelinde, serebellum ile frontal, parietal ve limbik bölgeler arasında çift yönlü bağlantılar içeren kortiko-ponto-serebello-talamik-kortikal ağ disfonksiyonu yer almaktadır (115).

Serebellum, uzun yıllar boyunca yalnızca motor kontrol, duruş, yürüyüş ve istemli hareketlerin koordinasyonu ile ilişkili bir yapı olarak değerlendirilmiştir. Ancak son dönemlerde yapılan araştırmalar, serebellumun bu geleneksel rollerine ek olarak bazı yüksek düzey bilişsel işlevlerde de dolaylı bir düzenleyici rol üstlenebileceğini ortaya koymuştur. Özellikle serebellar korteksten çıkan bilgilerin, talamusun belirli çekirdeklerine iletilip oradan da serebral korteksin heteromodial asosiyasyon alanlarına projekte edilmesi, serebellumun bilişsel süreçlerdeki katkısını desteklemektedir (115,116).

Picard ve arkadaşları (2008), serebellumun geleneksel olarak duyusal-motor kontrol alanındaki işlevleriyle sınırlı bir yapı olarak değerlendirildiğini belirtmekle birlikte, bu yapının bilişsel süreçlerde de etkili olabileceğine dair bulgulara dikkat

çekmişlerdir. Özellikle düşünce bozuklukları ve sözel çalışma belleği üzerine yapılan fMRI çalışmaları ile serebellum hacminin bilişsel parametrelerle ilişkisini inceleyen yapısal görüntüleme verileri, serebellumun bilişsel işlevlerdeki olası rolünü desteklemektedir (117).

2.4.4. Bilişsel Dismetri, Şizofrenide Dağıtılmış Ağ Bozukluğuna Yeni Bir Yaklaşım

Şizofreni, uzun yıllar boyunca esasen frontal ve temporal loblardaki yapısal ve işlevsel bozulmalarla açıklanan bir kortikal bozukluk olarak ele alınmıştır. Ancak son dönemlerde yapılan nörogörüntüleme ve nöropsikolojik araştırmalar, bu hastalığın yalnızca kortikal bölgelerle sınırlı olmadığını, kortiko-serebellar-talamik-kortikal devreyi (CCTCC) de kapsayan dağıtılmış bir beyin ağı bozukluğu olduğunu ortaya koymaktadır (118).

Bu bağlamda Nancy Andreasen tarafından geliştirilen bilişsel dismetri (*cognitive dysmetria*) kavramı, şizofrenideki bilişsel bozulmaları açıklamak üzere nörobilişsel temelli bir model sunmaktadır. Andreasen'e göre bilişsel dismetri, "zihinsel işlemlerin başlatılması, sürdürülmesi, sıralanması, zamanlanması ve uygun şekilde sonlandırılmasında yaşanan yaygın ve sistematik bir bozulma"dır (82). Bu bozulmanın temelinde, özellikle beyincik (serebellum) başta olmak üzere bu döngüde yer alan bölgeler arasındaki zayıf entegrasyon ve koordinasyon yatmaktadır.

Serebellum, geleneksel olarak motor koordinasyonla ilişkilendirilse de, son yıllarda yapılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları, beyinciğin dikkat, bellek, zaman algısı, sosyal biliş ve yürütücü işlevler gibi yüksek düzey bilişsel süreçlerde de aktif olduğunu göstermiştir (114). Bu süreçler sırasında serebellum, gelen kortikal bilgileri izler, zamana uygun şekilde senkronize eder ve hatalı sinyalleri düzeltir. Bu yönüyle serebellum yalnızca hareketi değil, aynı zamanda düşünceyi "koordine eden" bir yapı olarak da işlev görür (119).

Şizofrenide bu devredeki kopukluk, özellikle Purkinje hücrelerinin yoğunluğundaki azalma, dentat çekirdekteki disfonksiyon ve serebellum hacminde küçülme gibi patolojik bulgularla ilişkilendirilmiştir (119). Sonuç olarak ortaya çıkan

desenkronizasyon, düşünce süreçlerinin dağılması, içgörü eksikliği, duygusal küntlük ve planlama zorlukları gibi pozitif ve negatif belirtileri tetikleyebilir.

Andreasen ve Pierson (2008), bilişsel dismetriyi açıklamak üzere serebellumun bilişteki rolünü üç düzeyde kavramsallaştırmıştır:

1. İlişkilendirmeli öğrenme (örneğin göz kırpma koşullandırması),

2. Zamanlama ve bilişsel izleme (örneğin zaman aralıklarının tahmini),

3. Yüksek düzey bilişsel modülasyon (örneğin sosyal biliş ve yürütücü işlevler).

Bu çerçevede bilişsel dismetri, tekil bir bilişsel işlev bozukluğundan ziyade, zihinsel süreçlerin bütünsel organizasyonunda bir bozulma olarak değerlendirilmektedir. Bu model, yalnızca şizofreni semptomlarını açıklamakla kalmayıp, aynı zamanda yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesinde de potansiyel sunmaktadır.

Serebellumun bilişsel süreçlerdeki önemine dair güçlü kanıtlardan biri, evrimsel ve gelişimsel nörobiyoloji alanından gelmektedir. İnsan beyninde iki bölge, insan dışı primatlara kıyasla yaklaşık üçte bir oranında daha büyük hale gelmiştir. Bu primatlar, insanlar gibi karmaşık dil, soyut kavram üretimi, sanat, ya da sosyal sistemlerin (örneğin ekonomi, siyaset) kurulumu gibi yüksek düzey bilişsel becerilere sahip değildir. Genişleyen bu iki beyin bölgesinden biri prefrontal korteks olarak bilinirken, diğeri şaşırtıcı biçimde serebellumdur (120,121).

Bu eş zamanlı evrimsel genişlemenin nedeni büyük olasılıkla, bu iki bölgenin yüksek düzey bilişsel işlevleri birlikte düzenleme gereksinimidir. Bu varsayımı destekleyen anatomik kanıtlar, nöroanatomik trakt izleme çalışmalarıyla elde edilmiştir. Özellikle Kelly ve çalışma arkadaşları, herpes ve kuduz virüsleri kullanarak gerçekleştirdikleri anterograd ve retrograd izleme teknikleriyle, serebellumdan pons ve talamus aracılığıyla frontal ve parietal kortekse (örneğin Brodmann alanları 46, 12, 9 ve 40) uzanan spesifik projeksiyon yollarını ortaya koymuştur (122). Bu bulgular, serebellumun yalnızca motor değil, aynı zamanda bilişsel devrelerde de aktif bir bileşen olduğunu güçlü şekilde desteklemektedir.

Nöropatolojik çalışmalar, şizofrenide serebellumun yapısal anormalliklerine ilişkin önemli bulgular sunmaktadır. Yapılan araştırmalarda, serebellum korteksinde yer alan Purkinje hücrelerinin doğrusal yoğunluğunda belirgin bir azalma ve Purkinje hücrelerinin boyutlarında ise yaklaşık %8,3 oranında küçülme bildirilmiştir (114,119). Bu bulgu özellikle kritiktir; çünkü Purkinje hücreleri, serebellumdan serebral kortekse yönelik bilgi akışının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Purkinje hücreleri, serebellumun dentat çekirdek gibi derin serebellar çekirdeklerine sinaptik olarak bağlanır ve bu derin çekirdekler de serebellumdan serebral kortekse giden tek çıkış yolunu oluşturur (122).

Son yıllarda şizofreni patofizyolojisine ilişkin yaklaşımlar, bölgesel beyin disfonksiyonlarından ziyade, geniş ölçekli nöral ağlar arasındaki bağlantısallık bozukluklarına odaklanmıştır. Bu bağlamda, "bağlantı kopması hipotezi" (disconnection hypothesis), şizofreniyi; kortikal, subkortikal ve serebellar bölgeler arasındaki yapısal ve işlevsel bağlantıların bozulmasıyla karakterize bir ağ bozukluğu olarak tanımlamaktadır (123). Bu model, şizofreniyi nöronal entegrasyon eksikliğine dayanan sistem düzeyinde bir patoloji olarak ele alır.

Bu yaklaşımı tamamlayan bir diğer kuramsal çerçeve ise, "bilişsel dismetri" hipotezidir (cognitive dysmetria). Andreasen ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen bu modele göre, şizofreni; serebellum, talamus ve prefrontal korteks arasında yer alan döngüsel bağlantıların (cortico-cerebello-thalamo-cortical circuit) bütünlüğündeki bozulmadan kaynaklanan yaygın bir bilişsel koordinasyon bozukluğudur (118). Serebellum'un yalnızca motor işlevlerde değil; aynı zamanda yürütücü işlevler, zamanlama, dikkat, duygu düzenleme ve sosyal biliş gibi yüksek düzey bilişsel süreçlerde de aktif rol oynadığı gösterilmiştir. "Dismetri" kavramı bu bağlamda, tıpkı motor koordinasyon eksikliğinde görülen hedefe ulaşamama halinin, bilişsel düzlemdeki karşılığı olarak düşünülmektedir.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve difüzyon tensör görüntüleme (DTI) yöntemleri ile yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, bu hipotezleri destekler niteliktedir. Şizofreni hastalarında serebellar pedunküller, talamik çekirdekler ve prefrontal kortikal alanlar arasındaki

bağlantılarda yapısal bütünlük kayıpları ve işlevsel eşzamanlılık bozuklukları rapor edilmiştir (118,124,125).

Bu kuramsal yaklaşımlar, şizofreniyi yalnızca prefrontal korteks disfonksiyonu üzerinden değerlendirmek yerine, serebellum'un da dâhil olduğu geniş ölçekli nöral devrelerdeki diskoordinasyon temelinde açıklamayı mümkün kılmakta; hem pozitif semptomların (ör. halüsinasyonlar, sanrılar), hem de negatif semptomların (ör. içe çekilme, aloji) ve bilişsel yetersizliklerin ortak nörobiyolojik temelini anlamlandırmaya katkı sunmaktadır.

Serebellumun bilişsel süreçlere katkıları çerçevesinde yapılan nörogörüntüleme araştırmaları, yalnızca şizofreni tanısı almış bireylerde değil; aynı zamanda ilk epizodu yaşayan hastalarda ve hem genetik hem de klinik açıdan yüksek risk grubunda yer alan bireylerde, kortiko-serebellar fonksiyonel bağlantılarda (functional connectivity, FC) sistematik anomaliler bulunduğunu göstermektedir (25,126–128).

Özellikle kortiko-serebello-striatal-talamik devre içerisinde yer alan bağlantı bozukluklarının, şizofrenide sıklıkla gözlenen yaygın bilişsel yetersizliklerin nöral temelini oluşturabileceği yönünde artan kanıtlar bulunmaktadır (99). Bu devredeki aksaklıklar; bilişsel esneklik, çalışma belleği, dikkat süresi ve işlem hızı gibi alanlarda gözlenen işlevsel kayıplarla ilişkili olabilir. Bu bulgular, şizofreninin sadece kortikal bölgelerdeki bozulmalardan değil, aynı zamanda serebellar kökenli bağlantı disfonksiyonlarından da kaynaklanan bir ağ patolojisi olduğunu düşündürmektedir.

Her ne kadar bazı çalışmalarda şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serebellum içi FC düzeyinde anlamlı farklılıklar saptanmamış olsa da meta-analitik bulgular bu konuda daha nüanslı bir tablo ortaya koymaktadır. Özellikle ilaç-naif ve ilk atak şizofreni bireylerine odaklanan araştırmalar, sol serebellar lobül IV/V'de azalmış FC gücü, buna karşılık sol Crus I ve Crus II bölgelerinde artmış bağlantısallık rapor etmiştir (129). Bu bulgular, serebellumun iç yapılarında bölgesel hiper- ve hipobağlantı örüntülerinin varlığına işaret etmektedir.

Öte yandan, fMRI çalışmalarında, şizofreni grubunun bilişsel, emosyonel ve motor görevler sırasında serebellar aktivasyon örüntülerinde sağlıklı bireylere kıyasla

belirgin farklılıklar sergilediği gösterilmiştir (130). Bu durum, serebellumun özellikle prefrontal-serebellar döngü içerisinde yer alan bölgelerinde gözlenen bağlantı anomalilerinin, işlevsel organizasyonda hiyerarşik bir bozulmaya yol açabileceğini düşündürmektedir.

Prefrontal-serebellar devredeki bu bağlantı bozuklukları, bilişsel sürekliliğin sağlanmasında yetersizliğe, dolayısıyla dikkat, çalışma belleği ve yürütücü işlevlerde performans düşüklüğüne neden olabilir (131,132).

Tüm bu bilgiler doğrultusunda, serebellumun şizofreni hastalarında yapısal ve işlevsel olarak etkilenmiş olabileceği yönündeki kanıtlardan yola çıkarak, çalışmamızda serebellumun bilişsel fonksiyonlarında talamus üzerinden etkilenip etkilenmediğini araştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24/06/2024 tarihinde 2024/190 protokol no ile onay alınmıştır.

3.1. ÇALIŞMA EVRENİ

Çalışma evreni Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi yetişkin psikiyatri kliniklerinde yatarak tedavi görmüş olan hastalardan oluşmaktadır.

3.2. ÇALIŞMA ÖRNEKLEMİ

2024-2025 yılları arasında İstanbul S.B.Ü. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri kliniklerinde yatarak tedavi görmüş olan, 18-45 yaş arası, okur yazar, DSM-5'e göre ilk kez psikotik bozukluk tanısı almış ve kognitif batarya uygulanabilecek düzeyde klinik iyileşme durumunda olan hastalar dahil edildi. G*Power 3.1.9.2 programı kullanılarak, t-testi korelasyon tasarımı temelinde; etki büyüklüğü 0,3, α-hata düzeyi 0,05 ve test gücü 0,85 olarak belirlenmiş, bu parametrelere göre örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır.

Hesaplama sonucunda 78 kişilik bir hasta grubunun çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır.

Çalışmaya ilk kez psikotik hastalık spektrumuna ait bir tanı konulan toplam 90 hasta alındı. Ancak 1 hasta, tanısı daha sonra sanrılı bozukluk olarak değiştiğinden; 7 hasta, tanısı daha sonra bipolar duygudurum bozukluğu olarak değiştiğinden, 2 hastada sonrasında idrarda madde pozitifliği saptandığından, 1 hasta MRI çekinemediğinden, 1 hasta da antisosyal kişilik özellikleri göstermesi nedeniyle penn testini yapmayı reddettiğinden çalışma dışı bırakılmıştır. 78 hasta dahil edilmiştir.

3.2.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18–45 yaş aralığında olmak
- Zekâ geriliği tanısı almamış olmak
- İletişimi engelleyecek düzeyde görme veya işitme bozukluğunun bulunmaması
- DSM-5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olmak
- Komorbid başka bir psikiyatrik bozukluğun bulunmaması
- Bilinen serebral veya serebellar bir hastalığın bulunmaması
- Genetik geçişli bir hastalık tanısı almamış olmak
- Aşağıdakiler dâhil olmak üzere sistemik ve/veya nörolojik hastalık öyküsünün bulunmaması:
    - Hipertansiyon
    - Diabetes mellitus
    - Enfeksiyon hastalıkları
    - Demans, epilepsi, Parkinson hastalığı
    - Kardiyovasküler, renal, ürolojik, hepatik, pulmoner, genetik, endokrin hastalıklar
    - Beslenme bozuklukları, toksin maruziyeti (entoksikasyonlar), geçirilmiş cerrahi operasyonlar ve diğer organik bozukluklar
- Kafa travması öyküsünün bulunmaması
- Alkol ve/veya madde kullanım bozukluğunun olmaması
- Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra hastanın ve/veya yasal vasisinin çalışmaya katılmaya onay vermesi

- Penn Kognitif Bataryası'nı uygulamasına engel oluşturacak motor fonksiyon bozukluğunun bulunmaması

3.3. VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Çalışmanın araştırmacıları tarafından katılımcıların sosyodemografik özelliklerini saptamak amacıyla oluşturulan formda yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, medeni durum, hastalık öyküsü ve hastalığa dair klinik değişkenlere ilişkin ayrıntılı sorular içeren görüşme formudur. Ayrıca hastalık başlangıç yaşı, tedavisiz hastalık süresi; tipik, atipik ya da depo antipsikotik kullanımı, hastane yatış sayısı, daha önce intihar girişimi olup olmadığı gibi remisyonda şizofreni hastalarında depresyon ve sosyal işlevsellik için anlamlı veriler de forma eklenmiştir.

3.3.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Hastalara hastalık derecelerini remisyon veya dirençli şizofreni kliniğinin tespiti için PANSS uygulandı. Kay ve ark. (1987) tarafından geliştirilen 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirilmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. 30 psikiyatrik parametreden yedisi pozitif belirtiler ölçeği, yedisi negatif belirtiler ölçeği ve on altı genel psikopatoloji ölçeği olmak üzere 3 temel başlıktan oluşmaktadır (133). Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlik çalışması Kostakoğlu ve ark. (1999) tarafından yapılmıştır (134).

3.3.3. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği

Overall ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılan bu ölçek, yarı yapılandırılmış olup, 18 maddeden oluşur. Her madde 0-6 puan arasında değerlendirilir ve toplam puan hepsinin toplamından oluşur. 15-30 puan minör sendrom, 30 ya da daha üzeri majör sendromu ifade eder. Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Soykan tarafından yapılmıştır (135).

3.3.4. Penn Web Tabanlı Bilgisayarlı Nörobilişsel Test Bataryası (Penn WebCNP)

Penn Bilgisayarlı Nörobilişsel Bataryası (CNB), daha önce işlevsel nörogörüntüleme ile doğrulanmış testleri kullanarak belirli nörodavranışsal alanlarda performans doğruluğunu ve hızını ölçmek için tasarlanmıştır. Değerlendirilen nörodavranışsal alanlar şunlardır: Yürütücü işlevler, epizodik bellek, kompleks biliş, sosyal kognisyon, sensorimotor hız. İlk dört alanla ilişkili üç test en son alanla ilgili iki test bulunmaktadır. Verimlilik puanı, her testin doğruluk ve hız puanlarının ortalaması alınarak hesaplanır. Yürütücü işlev alanı, soyutlama ve zihinsel esneklik, dikkat ve çalışma belleği testlerini içerir. Epizodik bellek alanı, sözel, fasyal ve uzamsal bellek testlerini içerir. Kompleks biliş alanı, dilsel muhakeme, non-verbal muhakeme ve uzamsal işleme testleri ile ölçülür. Sosyal biliş, duygu tanımlaması ile değerlendirilir (136,137).

Tablo 2: Penn nörobilişsel performans bataryası: Bilişsel alanlara göre sınıflandırılmış alt testler

Bilişsel Alan	**Alt Alan / Değerlendirilen Fonksiyon**	**Test Adı**
Yürütücü İşlevler	Soyutlama ve Bilişsel Esneklik	Koşullu Dışlama Testi (*Conditional Exclusion Test*)
	Dikkat	Sürekli Performans Testi – Sayılar ve Harfler (*Continuous Performance Test – Numbers & Letters*)
	Çalışma Belleği	Harf N-Geriye Sayma Testi (*Letter N-Back Test*)
Sosyal Biliş	Duygusal Yüz İfadelerini Tanıma	Duygu Tanıma Testi (*Emotion Recognition Test*)
Duyu-Motor Hız	Motor Koordinasyon	Motor Praksi Testi (*Motor Praxis Test*)
	Hızlı Parmak Vurma	Kısa Süreli Bilgisayarlı Parmak Vurma Testi (*Finger Tapping Test*)
Bellek	Yüz Tanıma Belleği	Yüz Belleği Testi (*Face Memory Test*)
	Görsel-Uzamsal Öğrenme	Görsel Nesne Öğrenme Testi (*Visual Object Learning Test*)

Bu çalışmada, özellikle üç test — SCPTNL (Sustained Continuous Performance Test - Numbers and Letters), SCTAP (Speeded Computerized Tapping Test) ve LNB2 (Letter N-Back 2) — üzerinden, bilişsel işlevlerin farklı bileşenleri değerlendirilmiştir.

SCPTNL, sürdürülen dikkat ve inhibisyon becerilerini ölçen bir testtir. Katılımcılardan, sayılar ve harfler arasında belirli bir örüntüye göre hedef uyaranları tanıması ve diğerlerine yanıt vermemesi beklenir. Testin doğru pozitif ve yanlış pozitif yanıt oranları, sırasıyla seçici dikkat düzeyini ve inhibisyon başarısını yansıtır. Şizofreni hastalarında dikkat filtreleme mekanizmalarındaki bozulmalar nedeniyle, özellikle yanlış pozitif yanıt oranlarında artış gözlenmektedir (138). Bu test, orbitofrontal korteks ve anteroventral talamus gibi dikkatle ilişkili yapılarla olan bağlantıları araştırmak açısından değerli bir ölçüm aracıdır.

SCTAP, motor hız ve psikomotor tepki üretme becerilerini değerlendiren bir görevdir. Katılımcılardan, belirli bir süre içinde olabildiğince fazla sayıda tuşa basmaları istenir. Test, yalnızca motor çıktının hızını değil, aynı zamanda motor eylemlerin başlatılması ve sürdürülmesi gibi yürüteç kontrol süreçlerini de içerir. Şizofrenide yaygın olarak gözlenen psikomotor yavaşlama, motor planlama ve zamanlama bozuklukları bu test aracılığıyla objektif biçimde ölçülebilir (139). Ayrıca, pulvinar çekirdek ve serebellar yapılara bağlı subkortikal düzeneklerin bozulması da bu performans üzerinde etkili olabilir.

LNB2, çalışma belleği kapasitesini ölçen, "n-back" paradigması içinde yüksek bilişsel yük içeren bir testtir. Katılımcıların, ekranda sıralı olarak sunulan harflerin iki önceki ile eşleşip eşleşmediğine karar vermesi gerekir. Bu test, bilginin geçici olarak tutulmasını, güncellenmesini ve geri çağrılmasını gerektirir. Çalışma belleği, dorsolateral prefrontal korteks ve mediodorsal talamus başta olmak üzere çeşitli prefrontal-altkortikal devrelerle ilişkilidir (140). Şizofreni hastalarında bu alanlardaki yapısal ve fonksiyonel bozulmalar, LNB2 performansında düşüşle kendini gösterebilmektedir (141).

Sonuç olarak, SCPTNL, SCTAP ve LNB2 gibi testler, şizofrenide farklı bilişsel alanlara özgü bozulmaların değerlendirilmesini sağlayan araçlar olmakla kalmaz; aynı zamanda bu bozulmaların altında yatan nöroanatomik mekanizmaların anlaşılması açısından da önemli veriler sunar. Bu bağlamda, özellikle talamus ve prefrontal korteks arasındaki işlevsel ilişkilerin sorgulanması, şizofrenideki bilişsel disfonksiyonun nörobiyolojik temelini anlamaya yönelik kritik bir yaklaşımdır.

3.3.5. FreeSurfer

FreeSurfer, başlangıçta Bruce Fischl, Anders Dale, Martin Sereno ve Doug Greve tarafından geliştirilen ve günümüzde Harvard Tıp Fakültesi'ne bağlı Athinoula A. Martinos Biyomedikal Görüntüleme Merkezi'ndeki Hesaplamalı Nörogörüntüleme Laboratuvarı tarafından sürdürülen, açık kaynaklı ve ileri düzeyde özelleştirilebilir bir beyin görüntüleme analiz yazılım paketidir (142). FreeSurfer, yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRI) verilerini kullanarak insan beyninin otomatize ve nicel analizi için geliştirilmiştir. Özellikle kortikal yüzeyin yeniden yapılandırılması, kortikal kalınlık ölçümü ve bölgesel beyin hacmi hesaplamaları gibi alanlarda nörogörüntüleme araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

FreeSurfer, hem hacim temelli (volumetrik) hem de yüzey temelli (surface-based) analizleri destekleyen güçlü algoritmalar içerir. Beyindeki gri madde (korteks), beyaz madde ve serebrospinal sıvı (CSF) gibi yapılar yüksek doğrulukla segmentlere ayrılabilir. Yazılım, kortikal yüzeyin topolojik olarak tutarlı yeniden yapılandırmasını sağlayarak kortikal kalınlık, yüzey alanı, gyrification ve kıvrım derinliği gibi morfometrik ölçümlerin elde edilmesine olanak tanır (143,144)

FreeSurfer ayrıca anatomik özelleşmiş bölgelerin ayrıntılı segmentasyonunu gerçekleştirmek için genişletilmiş modüller içerir. Özellikle:

- Talamik çekirdeklerin segmentasyonu, Iglesias ve arkadaşlarının geliştirdiği probabilistik atlasa dayalı otomatik yöntemle gerçekleştirilir. Bu yaklaşım, yüksek çözünürlüklü postmortem doku verileri ile in vivo MRI verilerinin birleştirilmesiyle oluşturulmuştur ve talamusun 25'ten fazla çekirdeğini ayrı ayrı tanımlayabilir (145).

- Hipokampal subfield segmentasyonu ise yine FreeSurfer tarafından sunulan özel bir modül ile yapılmaktadır. Bu modül, subiculum, CA1–CA4, dentate gyrus gibi yapıları ayrıştırır ve Alzheimer, şizofreni, epilepsi gibi bozukluklarda erken yapısal değişikliklerin izlenmesi açısından önemli katkılar sunar (146).

FreeSurfer'ın bireyler arası anatomik farklılıklara rağmen karşılaştırılabilir ölçümler yapılmasını sağlayan yüzeye dayalı hizalama (surface-based registration) algoritmaları, grup düzeyinde yapılan istatistiksel analizlerin güvenilirliğini artırmaktadır. Ayrıca, Desikan-Killiany ve Destrieux atlaslarına dayalı kortikal parselasyon sistemi sayesinde, 30'dan fazla kortikal bölge otomatik olarak etiketlenebilir (147).

FreeSurfer, klinik araştırmalarda özellikle şizofreni, bipolar bozukluk, Alzheimer hastalığı ve otizm spektrum bozukluğu gibi nöropsikiyatrik durumlarda yaygın biçimde kullanılmakta olup; bu hastalıklarda yapısal beyin değişikliklerinin nicel analizi için güvenilir bir platform sunmaktadır. Longitudinal analiz modülü, bireylerin farklı zaman noktalarındaki MRI verilerinin karşılaştırmalı olarak analizine imkân tanır.

Bu çalışmada biz de FreeSurfer'ın 7.4.1 sürümünü kullanarak, şizofreni tanısı almış bireylerin beyin MR görüntülerinden hem kortikal kalınlık hem de talamik çekirdek ve hipokampal alt alan hacimlerini elde ettik. Elde edilen nicel veriler, bilişsel test performansları ile karşılaştırmalı olarak analiz edilmiş; böylece yapısal değişikliklerin kognitif işlevlerle ilişkisi değerlendirilmiştir. FreeSurfer bu yönüyle, sadece görüntü verisinin işlenmesini değil, aynı zamanda şizofrenideki özgül nörobiyolojik paternlerin çözümlenmesini olanaklı kılan temel bir araç olarak kullanılmıştır.

3.3.6. Serebellar Bilişsel Duygusal (Schmahmann) Sendrom Skalası (CCAS-Skalası)

Cerebellar Cognitive Affective Syndrome Scale (CCAS-S), serebellar disfonksiyonun yalnızca motor değil, bilişsel ve affektif alanlarda da belirgin sonuçlar doğurduğu fikrinden hareketle, Schmahmann ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilmiş kısa süreli, yarı yapılandırılmış bir nöropsikolojik tarama aracıdır. Ölçek, serebellar bilişsel duygusal sendromu (CCAS) olarak tanımlanan tabloyu tanımlamak ve sınıflamak amacıyla kullanılmakta olup, serebellumun kognitif süreçlerdeki rolünü klinik olarak saptamaya olanak tanımaktadır.

CCAS-S, farklı bilişsel alanları değerlendiren on kısa testten oluşur.

- Dikkat ve çalışma belleği bileşeni, sayıların geriye doğru söylenmesi gibi görevlerle bireyin kısa süreli bilgi tutma ve işleme kapasitesini ölçer.

- İşlemleme hızı, sayı-eşleştirme gibi görevlerle bilişsel yanıt süresini değerlendirir.
- Yürütücü işlevler, kelime akıcılığı ve soyutlama testleri ile planlama, bilişsel esneklik ve problem çözme becerilerini inceler.
- Dil alanı, anlam benzerliklerini ayırt etme ve sözcük üretme gibi görevlerle dilsel soyutlamayı ölçer.
- Görsel-uzamsal beceriler, figür kopyalama gibi görevlerle bireyin mekânsal algısını değerlendirirken;
- Affektif durum, doğrudan test edilmek yerine uygulama süresince yapılan klinik gözlemlerle belirlenir.

Uygulama süresi sağlıklı bireylerde yaklaşık 10 dakika olup, serebellar disfonksiyonu olan hastalarda ortalama 12–15 dakika sürmektedir. Testten alınan toplam ham puan 120 üzerinden değerlendirilir ve "kalma puanı" ölçeği, testin tanısal duyarlılığını artırmak üzere geliştirilmiştir. On testten üç veya daha fazlasında başarısızlık, CCAS varlığı açısından klinik olarak anlamlı kabul edilir. Bu sınıflamaya göre: 1 kalma puanı "CCAS mümkün", 2 puan "CCAS muhtemel", 3 ve üzeri puan ise "CCAS kesin" tanısını destekler niteliktedir.

CCAS-S, sadece nörolojik hastalıklarda değil; şizofreni, bipolar bozukluk ve otizm spektrum bozukluğu gibi nöropsikiyatrik tabloların serebellar katkısını araştırmak açısından da giderek artan biçimde kullanılmaktadır. Serebellumun özellikle dikkat, yürütücü işlevler, sosyal biliş ve affektif düzenleme gibi alanlarda prefrontal ve limbik yapılara paralel katkılar sunduğu; bu nedenle psikiyatrik bozukluklardaki bilişsel ve duygusal belirtilerde rol oynayabileceği öne sürülmektedir (148).

Bu bağlamda, çalışmamızda şizofreni tanısı almış bireylerde CCAS-S uygulanarak, serebellar işlev bozulmalarının kognitif profildeki yansımasını değerlendirmek hedeflenmiştir.

3.4. İŞLEM

Araştırmamıza 2024-2025 yılları arasında İstanbul S.B.Ü. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri kliniklerinde yatarak tedavi görmüş olan, 18-45 yaş arası, okur yazar, DSM-5'e göre ilk kez psikotik bozukluk tanısı almış ve kognitif batarya uygulanabilecek düzeyde klinik iyileşme durumunda olan 78 hasta alınmıştır. Katılımcılara araştırmanın herhangi bir aşamasında sebep göstermeksizin araştırmadan çekilebilecekleri ifade edilmiştir.

Çalışmaya katılan tüm hastaların, çalışmanın amacı hakkında bilgi veren, bilgilendirilmiş onam formu ile onayları alınmıştır. DSM-V tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konan hastalara, sosyodemografik ve klinik veri formu, kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği doldurulmuştur ve PANSS uygulanmıştır. Sosyodemografik veri formu doldurulmuştur.

Hastaların ilk psikotik atak nedeniyle yatırılmış olmaları nedeniyle, organisiteyi dışlamak amacıyla yatış sürecinde kranial manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapılmıştır. Elde edilen görüntüler, volümetrik analiz amacıyla FreeSurfer yazılımı kullanılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, hastaların klinik iyileşme düzeylerinin nöropsikolojik değerlendirme için yeterli bulunduğu dönemde, bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi amacıyla Penn Nörobilişsel Bataryası (Penn CNB) ve Serebellar Bilişsel-Affective Sendromu (CCAS) Ölçeği uygulanmıştır. Ölçekler, EKT tedavisi uygulanan hastalarda, akut EKT komplikasyonlarını (ör. konfüzyon, dikkat ve konsantrasyon güçlüğü) dışlamak amacıyla tedavi tamamlandıktan 15 gün sonra uygulanmıştır.

FreeSurfer yazılımı kullanılarak öncelikle genel volümetrik beyin ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Ardından talamus hipokampüs otomatik olarak segmente edilmiş ve talamik çekirdeklerin hacimleri ayrı ayrı hesaplanmıştır. Elde edilen hacimsel veriler, bireyler arası yapısal farklılıkların etkisini azaltmak amacıyla total beyin hacmine oranlanarak standartlaştırılmıştır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS 26.0 (Statistical Package for the Social Sciences) ile analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirilmiş; dağılım varsayımını sağlayan ikililer için Pearson, sağlamayanlar için Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Bulgularda ayrıca, klinik ve bilişsel performans göstergelerinin bağımsız yordayıcılarını belirlemek üzere çok değişkenli hiyerarşik doğrusal regresyon modelleri kurulmuştur: Birinci blokta demografik değişkenler (yaş, hastalık başlangıç yaşı), ikinci blokta talamik çekirdek hacimleri (ör. pulvinar altbölgeleri, mediodorsal—medial parça, anteroventral, centromedian) yer almış; sonraki bloklarda ek nörogörüntüleme ölçütleri (ör. rostral orta frontal/rostral anterior singulat ve lateral orbitofrontal kortikal kalınlıkları ile hipokampal subikulum hacmi) modele dahil edilmiştir. Model performansı toplam R^2 ve blok eklemelerine bağlı ΔR^2 artışları ile, yordayıcıların katkıları ise standartlaştırılmış beta katsayıları, standart hatalar ve p değerleri üzerinden değerlendirilmiştir. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER

Araştırmamız, yaşları 18 ile 45 arasında değişmekte olan, 40'ı (%51,3) kadın ve 38'i (%48,7) erkek olmak üzere toplam 78 hasta ile yapılmıştır. Çalışma parametrelerinin dağılım Tablo 3'te özetlenmiştir:

Tablo 3: Sosyodemografik veriler

		N	%
Cinsiyet	Erkek	38	48,7
	Kadın	40	51,3
Eğitim Düzeyi	Ortaokul	9	11,5
	Lise	41	52,6
	Ön Lisans	10	12,8
	Lisans	18	23,1

Medeni Durum	Bekar	65		83,3	
	Evli	13		16,7	
Çalışma Durumu	Çalışıyor	16		20,5	
	Çalışmıyor	62		79,5	
EKT Öyküsü	Var	14		17,9	
	Yok	64		82,1	
İlacında Tipik Olma Durumu	Var	11		14,1	
	Yok	67		85,9	
Depo Nöroleptik	Var	15		19,2	
	Yok	63		80,8	
Sigara Kullanma Durumu	Evet	34		43,6	
	Hayır	44		56,4	
		Ort	**SS**	**Min**	**Max**
Yaş		26,88	5,87	18	42
Boy		170,14	9,02	150	188
Kilo		69,81	17,85	40	130
BKİ		23,93	5,05	15,57	41,03
Toplam CPZ Eşdeğeri (mg)		469,42	286,01	66,6	1400
Hastalık Başlangıç Yaşı		26,41	5,89	17	41
Hastalık Süresi		8,94	2,86	6	12
PANSS Toplam		71,41	16,07	45	123

N:Sayı, %:Yüzde, Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Max:Maksimum

Çalışmaya katılan bireylerin yaşları 18 ile 42 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 26,88 ± 5,87 yıl olarak hesaplanmıştır. Tüm katılımcıların boy ve kilo ölçümleri yapılarak beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplanmıştır. Boy uzunlukları 150 ile 188 cm arasında değişmekte olup ortalama boy 170,14 ± 9,02 cm'dir. Katılımcıların kiloları 40 ile 130 kg arasında olup, ortalama 69,81 ± 17,85 kg olarak bulunmuştur. Hesaplanan BKİ değerleri 15,57 ile 41,03 arasında değişmekte olup, ortalama BKİ 23,93 ± 5,05'tir.

Katılımcıların cinsiyet dağılımı incelendiğinde, %51,3'ü kadın (n=40) ve %48,7'si erkek (n=38) olarak belirlenmiştir. Eğitim düzeyine göre dağılım incelendiğinde, katılımcıların %11,5'i ortaokul, %52,6'sı lise, %12,8'i ön lisans ve %23,1'i lisans mezunudur. Sigara kullanım durumuna göre ise, hastaların %56,4'ü sigara kullanmazken, %43,6'sı sigara kullanmaktadır.

İstihdam durumuna göre değerlendirildiğinde, katılımcıların %79,5'i çalışmamaktadır, yalnızca %20,5'i aktif olarak çalışmaktadır. Medeni durum açısından

bakıldığında, katılımcıların %83,3'ü bekar, boşanmış ya da dul iken, yalnızca %16,7'si evlidir.

Hastalık süresi açısından değerlendirme yapıldığında, ortalama hastalık süresi 8,94 ± 2,86 ay olarak bulunmuştur. Hastalık başlangıç yaşı 17 ile 41 yaş arasında değişmekte olup ortalama 26,41 ± 5,89 yıl olarak saptanmıştır. Bu yaş aralığına göre, katılımcıların %12,3'ünün hastalık başlangıç yaşı 18 yaş altı, %54,8'inin 18-30 yaş arası, ve %32,9'unun 30-45 yaş arasıdır.

Elektrokonvülsif tedavi (EKT) öyküsü olan hasta oranı %17,9 (n=14) olup, katılımcıların büyük çoğunluğu (%82,1, n=64) EKT uygulanmamış bireylerden oluşmaktadır. Kullanılan antipsikotik tedavi türlerine göre değerlendirildiğinde, hastaların %14,1'i (n=11) tipik antipsikotik ilaç kullanmakta, %85,9'u (n=67) ise atipik antipsikotik tedavi almaktadır. Ayrıca, katılımcıların %19,2'si (n=15) depo nöroleptik kullanım öyküsüne sahipken, %80,8'i (n=63) bu tür ilaçları kullanmamaktadır.

Çalışma kapsamında hastalara ait toplam antipsikotik yükü, klorpromazin eşdeğeri (CPZ) cinsinden hesaplanmış olup, değerler 66,67 mg ile 1400 mg arasında değişmektedir. Ortalama CPZ eşdeğeri 469,42 ± 286,01 mg olarak bulunmuştur. Bu durum, çalışmaya katılan bireylerin çoğunun orta-yoğunlukta antipsikotik tedavi almakta olduğunu göstermektedir.

Hastalık semptomlarının şiddetini değerlendirmek amacıyla uygulanan PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) toplam puanı, 45 ile 123 arasında değişmekte olup, ortalama 71,41 ± 16,07 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, hastaların genel olarak orta düzeyde psikotik semptomatolojiye sahip olduğunu göstermektedir.

Katılımcıların klinik semptom düzeylerini ve bilişsel performanslarını değerlendirmek amacıyla uygulanan çeşitli psikiyatrik ölçeklere ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4: Ölçek verileri

	Ort	SS	Min	Max
Pozitif Belirtiler Ölçeği	9,56	2,94	7	22
Negatif Belirtiler Ölçeği	12,72	3,41	6	21
Genel Psikopatoloji Ölçeği	25,36	5,53	16	37
PANSS Toplam	71,41	16,07	45	123
Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği	14,71	7,72	1	34
CCAS-S	84,01	13,68	40	106

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Max:Maksimum

PANSS alt ölçeklerinden elde edilen ortalama puanlar incelendiğinde, Pozitif Belirtiler Ölçeği ortalaması 9,56 (SS = 2,94), Negatif Belirtiler Ölçeği ortalaması 12,72 (SS = 3,41) ve Genel Psikopatoloji Ölçeği ortalaması ise 25,36 (SS = 5,53) olarak bulunmuştur. Bu bulgular, örneklemin pozitif semptomlarının görece sınırlı, buna karşın negatif ve genel psikopatolojik belirtilerin daha belirgin düzeyde seyrettiğini düşündürmektedir.

Toplam PANSS puanı 71,41 (SS = 16,07) olup, katılımcı grubunda orta-az düzeyde psikotik belirti yükünün bulunduğu izlenimini vermektedir. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) puan ortalaması 14,71 (SS = 7,72) ile ölçülmüş ve geniş bir varyans aralığı göstermiştir; bu durum örneklemdeki semptom şiddetinin heterojenliğini yansıtabilir. Öte yandan, bilişsel performansı değerlendiren CCAS-S puan ortalaması 84,01 (SS = 13,68) olup, bazı bireylerin belirgin bilişsel bozulma yaşadığını, bazı bireylerin ise daha korunaklı bir bilişsel profile sahip olabileceğini göstermektedir.

4.2. TALAMİK ÇEKİRDEK İSTATİSTİKLERİ

Katılımcıların talamik çekirdek hacimlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Talamik çekirdek hacimleri

	Ort	SS	Min	Max
Sol Pulvinar, Inferior	296,09	41,63	207,06	394,76
Sol Pulvinar,Medial	1236,52	142,82	988,53	1673,63
Sol Centromedian Nucleus	264,28	27,30	200,56	327,07
Sol Pulvinar, Anterior	223,98	23,49	174,70	301,50
Sol Mediodorsal Nucleus, Medial part	728,17	69,11	592,75	980,32
Sol Mediodorsal Nucleus, Lateral part	267,16	26,75	215,66	365,73
Sol Central Medial Nucleus	80,96	11,84	56,46	121,88
Sol Pulvinar, Lateral	221,60	33,28	158,82	307,23
Sol Anteroventral Nucleus	154,97	22,46	105,13	242,62
Sağ Pulvinar, Inferior	300,86	40,05	200,80	428,95
Sağ Pulvinar,Medial	1259,35	124,90	987,14	1688,33
Sağ Centromedian Nucleus	255,63	24,49	204,59	336,31
Sağ Pulvinar, Anterior	222,11	19,33	173,70	267,76
Sağ Mediodorsal Nucleus, Medial part	709,82	64,93	581,14	902,52
Sağ Mediodorsal Nucleus, Lateral part	265,61	25,38	213,27	336,21
Sağ Central Medial Nucleus	82,76	10,78	55,99	124,57
Sağ Pulvinar, Lateral	219,47	33,19	159,65	311,38
Sağ Anteroventral Nucleus	160,95	22,11	103,53	231,21

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Max:Maksimum (Birim: mm^3)

Sol hemisferde en yüksek hacim, Sol Pulvinar Medial altbölgesinde gözlenmiş olup ortalama 1236,52 mm^3 (SS = 142,82) olarak hesaplanmıştır. Bunu Sol Mediodorsal Nucleus'un medial parçası takip etmektedir (Ort = 728,17 mm^3, SS = 69,11). En düşük hacim ise Sol Central Medial Nucleus'a ait olup ortalama 80,96 mm^3 (SS = 11,84) olarak kaydedilmiştir.

Sağ hemisferde de benzer şekilde en yüksek ortalama hacim, Pulvinar Medial altbölgesine aittir (Ort = 1259,35 mm^3, SS = 124,90). Sağ hemisferde en düşük hacim yine Central Medial Nucleus'ta gözlenmiştir (Ort = 82,76 mm^3, SS = 10,78). Mediodorsal Nucleus'un medial ve lateral bölümleri her iki hemisferde de orta-yüksek düzeyde hacim göstermektedir.

Pulvinar çekirdekleri (inferior, medial, anterior ve lateral) hem sağ hem de sol hemisferde toplam hacimsel açıdan dikkat çekici büyüklüktedir. Özellikle medial Pulvinar altbölgesi, diğer tüm altbölgelerden belirgin olarak daha yüksek hacim ortalamalarına sahiptir. Bu durum, Pulvinar'ın medial parçasının hacimsel olarak baskın

olduğunu ve işlevsel farklılıklara zemin hazırlayabilecek yapısal bir özellik taşıdığını düşündürmektedir.

4.2.1. Diğer Beyin Bölümleri Tanımlayıcı İstatistikler

Katılımcıların diğer beyin bölüm hacimlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6:Diğer beyin bölümleri ölçüm tablosu

	Ort	SS	Min	Max
Sol Rostral anterior singulat korteks kalınlığı	0,23	0,02	0,12	0,27
Sol Lateral orbitofrontal korteks kalınlığı	0,23	0,01	0,16	0,27
Sağ Lateral orbitofrontal korteks kalınlığı	0,23	0,01	0,19	0,26
Sol Rostral orta frontal korteks kalınlığı	0,21	0,01	0,18	0,23
Sağ Rostral orta frontal korteks kalınlığı	0,21	0,01	0,18	0,23
Sol Subikulum (baş) hacmi	189,61	24,70	152,73	260,03

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Max:Maksimum (Birim: kalınlıklar mm, hacim mm^3)

Sol rostral anterior singulat korteks kalınlığı için ortalama değer 0,23 mm (SS = 0,02; min = 0,12; max = 0,27) olarak bulunmuştur. Sol lateral orbitofrontal korteks kalınlığı ortalama 0,23 mm (SS = 0,01; min = 0,16; max = 0,27), sağ lateral orbitofrontal korteks kalınlığı ise 0,23 mm (SS = 0,01; min = 0,19; max = 0,26) olarak hesaplanmıştır. Sol rostral orta frontal korteks kalınlığı ortalama 0,21 mm (SS = 0,01; min = 0,18; max = 0,23) iken, sağ rostral orta frontal korteks kalınlığı da 0,21 mm (SS = 0,01; min = 0,18; max = 0,23) olarak bulunmuştur.

Buna ek olarak, hipokampal formasyonun bir parçası olan sol subikulum hacmi ortalama 189,61 mm^3 (SS = 24,70; min = 152,73; max = 260,03) olarak saptanmıştır. Bu bulgular, hem kortikal kalınlık hem de subikulum hacmi açısından grupta ölçümlerin dar bir varyasyon aralığında seyrettiğini ve değerlerin homojen bir dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Bu bölgeler, çalışmanın ileri analizlerinde bilişsel test performanslarını yordamada anlamlı katkı gösterdikleri için tabloda ayrı olarak sunulmuştur.

4.3. PENN BİLİŞSEL PERFORMANS TESTİ SONUÇLARI

Katılımcıların Penn Nörobilişsel Batarya (Penn CNB) kapsamında değerlendirilen çeşitli bilişsel alt testlere verdikleri yanıtlar Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 7: PENN sonuçları

	Ort	SS	Min	Max
SCTAP - Dominant el için ortalama dokunuş sayısı	54,00	6,63	40	71,33
SCTAP - Nondominant el için ortalama dokunuş sayısı	50,02	7,54	34	67,67
SCTAP_DOM yanıtlarının standart sapması	2,57	1,88	0	9,87
SCTAP_NON yanıtlarının standart sapması	2,24	1,69	0	9,85
SCTAP_DOM ve SCTAP_NON toplamı	104,02	13,31	74	133,67
SCTAP_DOM ve SCTAP_NON'un filtrelenmemiş standart sapması	4,07	2,78	0,89	21,72
LNB2 testi - doğru pozitif yanıtlar	38,51	5,50	18	45
LNB2 testi - yanlış pozitif yanıtlar	2,19	3,45	0	19
LNB2 testi - 1-back ve 2-back doğru pozitif yanıt oranı	24,10	4,82	5	30
LNB2 testi - 1-back ve 2-back doğru pozitif yanıtlar için medyan reaksiyon süresi (ms)	590,58	131,28	343	970,5
SPCPTNL testi (sayı) - doğru pozitif yanıtlar	25,19	4,29	11	30
SPCPTNL testi (sayı) - yanlış pozitif yanıtlar	5,82	5,72	0	34
SPCPTNL testi (sayı) - doğru negatif yanıtlar	54,18	5,72	26	60
SPCPTNL testi (sayı) - yanlış negatif yanıtlar	4,81	4,29	0	19
SPCPTNL testi (harf) - doğru pozitif yanıtlar	22,71	6,14	0	30
SPCPTNL testi (harf) - yanlış pozitif yanıtlar	6,47	5,46	0	35
SPCPTNL testi (harf) - doğru negatif yanıtlar	53,53	5,46	25	60
SPCPTNL testi (harf) - yanlış negatif yanıtlar	7,29	6,14	0	30
LNB2 testi (0-back) - doğru pozitif yanıtlar	14,41	1,28	7	15
LNB2 testi (0-back) - yanlış pozitif yanıtlar	0,74	1,36	0	8
LNB2 testi (1-back) - doğru pozitif yanıtlar	13,15	2,73	2	15
LNB2 testi (1-back) - yanlış pozitif yanıtlar	0,55	1,15	0	7
LNB2 testi (2-back) - doğru pozitif yanıtlar	10,95	2,68	3	15
LNB2 testi (2-back) - yanlış pozitif yanıtlar	0,90	1,65	0	8

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Max:Maksimum

SCTAP görevinde dominant el için ortalama dokunuş sayısı 54,00 (SS = 6,63), nondominant el için ise 50,02 (SS = 7,54) olarak bulunmuştur. Her iki eldeki tepki varyabilitesi düşük düzeyde seyretmiştir (SCTAP_DOM: SS = 2,57; SCTAP_NON: SS

= 2,24). Tüm denemelerin toplamı ortalama 104,02 (SS = 13,31) olarak ölçülmüş olup bireyler arası dokunsal motor hızda belirgin farklar gözlenmiştir.

LNB2 (Letter N-Back) testinde bireyler ortalama 38,51 doğru pozitif yanıt vermiş (SS = 5,50), yanlış pozitif yanıt sayısı ise düşük düzeyde (Ort = 2,19, SS = 3,45) bulunmuştur. Doğru yanıt oranı ortalama %24,10 (SS = 4,82) olarak kaydedilirken, yanıtların medyan reaksiyon süresi 590,58 ms (SS = 131,28) olarak hesaplanmıştır. Bu değerler, işleyen bellek sürecinin işlem hızına dair ölçümsel bir çerçeve sunmaktadır.

SPCPTNL testlerinde (sayı ve harf bazlı sürekli performans testleri) dikkat ve inhibisyon işlevleri değerlendirilmiştir. Sayı bazlı testte doğru pozitif yanıt ortalaması 25,19 (SS = 4,29), doğru negatif yanıt ise 54,18 (SS = 5,72) olarak bulunmuştur. Harf bazlı versiyonda bu değerler sırasıyla 22,71 (SS = 6,14) ve 53,53 (SS = 5,46) olarak ölçülmüştür. Yanlış pozitif ve yanlış negatif yanıt ortalamaları ise her iki test türü için de dikkat düzeyinin değişkenliğini yansıtmaktadır.

LNB2 testinin 0-back, 1-back ve 2-back bölümlerine ayrılarak incelenmesi, bilişsel yük arttıkça doğru yanıt sayısında düşüş olduğunu göstermektedir. 0-back görevinde ortalama doğru pozitif yanıt 14,41 iken, bu sayı 1-back görevinde 13,15'e, 2-back görevinde ise 10,95'e düşmüştür. Bu sonuçlar, yük arttıkça bilişsel performansta azalma eğilimini yansıtmaktadır. Yanlış pozitif yanıtlar ise tüm düzeylerde düşük seyretmiştir.

Bu bulgular, çalışma belleği, dikkat ve tepki kontrolü gibi bilişsel alanlarda bireysel farklılıkları saptamak açısından önemli ipuçları sunmakta ve hem klinik hem de bilişsel alt gruplar arasında yapılacak ileri düzey karşılaştırmalar için sağlam bir temel oluşturmaktadır.

4.4. TALAMİK ÇEKİRDEK HACİMLERİ İLE KLİNİK VE DEMOGRAFİK DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ KORELASYONLAR

Çalışmada yer alan tüm katılımcılarda talamik çekirdek hacimleri ile yaş, antipsikotik doz (CPZ eşdeğeri), hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, PANSS alt ölçekleri, CCAS-S ve KPDÖ puanları arasındaki korelasyonlar incelenmiştir (Tablo 7).

Tablo 8: Talamik çekirdekler ile yaş, CPZ, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, PANSS, CCAS-S ve KPDÖ arasındaki korelasyon

	Yaş	Toplam CPZ Eşdeğeri (mg)	Hastalık Başlangıç Yaşı	Hastalık Süresi	Pozitif Belirtiler Ölçeği	Negatif Belirtiler Ölçeği	Genel Psikopatoloji Ölçeği	PANSS Toplam	CCAS-S	KPDÖ
Sol Pulvinar, Inferior	0,115	0,161	0,074	-0,011	0,054	0,086	0,089	0,126	-0,012	0,106
Sol Pulvinar,Medial	0,061	0,207	0,088	0,014	-0,019	-0,045	-0,021	-0,018	-0,033	0,015
Sol Centromedian Nucleus	0,185	0,127	0,189	0,042	-0,050	-0,055	0,014	-0,013	0,088	0,002
Sol Pulvinar, Anterior	0,084	0,193	0,074	0,023	-0,031	-0,049	-0,105	-0,082	-0,114	-0,017
Sol Mediodorsal Nucleus, Medial part	-0,016	-0,067	-0,048	0,038	0,020	0,002	-0,159	-0,076	0,008	-0,077
Sol Mediodorsal Nucleus, Lateral part	0,026	-0,036	0,026	0,094	-0,083	-0,010	-0,045	-0,052	0,006	-0,005
Sol Central Medial Nucleus	0,141	0,073	0,093	0,054	-0,038	-0,022	-0,067	-0,028	-0,011	-0,103
Sol Pulvinar, Lateral	,261*	0,063	0,211	0,126	-0,029	0,009	0,050	0,022	-0,045	0,057
Sol Anteroventral Nucleus	0,024	0,056	0,005	0,062	-0,043	0,045	-0,028	0,012	-0,027	-0,014
Sağ Pulvinar, Inferior	0,196	,240*	0,119	-0,038	0,035	0,157	0,219	0,170	0,035	0,157
Sağ Pulvinar,Medial	0,031	0,193	0,017	0,051	0,039	0,076	0,148	0,108	0,003	0,162
Sağ Centromedian Nucleus	0,161	0,080	0,118	0,024	0,035	0,057	0,015	0,022	0,113	0,048
Sağ Pulvinar, Anterior	-0,030	,231*	-0,036	-0,051	-0,017	0,022	0,001	0,011	-0,001	0,056
Sağ Mediodorsal Nucleus, Medial part	-0,112	-0,069	-0,157	0,066	0,098	0,088	-0,067	0,015	0,028	0,009
Sağ Mediodorsal Nucleus, Lateral part	-0,031	-0,109	-0,030	0,175	0,051	0,128	0,015	0,065	0,093	0,047
Sağ Central Medial Nucleus	0,074	0,001	0,065	0,132	0,108	0,100	0,033	0,077	0,033	0,012
Sağ Pulvinar, Lateral	,324**	0,004	,319**	0,127	-0,092	0,024	0,023	-0,005	0,091	-0,034
Sağ Anteroventral Nucleus	0,146	0,028	0,086	0,121	0,022	0,057	0,013	0,043	0,034	0,006

a=Pearson Korelasyon Analizi, b =Spearman Korelasyon Analizi, CPZ: Klorpromazin,CCAS-S: Schmahmann Ölçeği, KPDÖ: Kısa Psikatrik Değerlendirme Ölçeği *<0,05, **<0,01., p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Analizler sonucunda en dikkat çekici bulgu, sağ Pulvinar Lateral hacminin hem yaş ($r = ,324$; $p < 0.01$) hem de hastalık başlangıç yaşı ($r = ,319$; $p < 0.01$) ile anlamlı ve pozitif yönde ilişkili olmasıdır. Bu bulgu, sağ Pulvinar Lateral hacminin bireyin yaşına ve hastalığın ortaya çıkış yaşına duyarlı olabileceğini düşündürmektedir.

Buna ek olarak, sol Pulvinar Lateral hacmi de yaşla anlamlı düzeyde pozitif korelasyon göstermiştir ($r = ,261$; $p < 0.05$). Bu lateralize ilişki, Pulvinar çekirdeğinin yaşa bağlı yapısal değişikliklerden etkilendiğini ve sağ/sol asimetri olabileceğini göstermektedir.

Diğer anlamlı bulgular arasında, sağ Pulvinar Anterior hacmi ile CPZ eşdeğeri arasında pozitif bir ilişki ($r = ,231$; $p < 0.05$), ve sağ Pulvinar Inferior hacmi ile CPZ eşdeğeri arasında benzer şekilde pozitif bir korelasyon ($r = ,240$; $p < 0.05$) yer almaktadır. Bu durum, antipsikotik yükün bazı talamik bölgelerde hacimsel etkiler yaratabileceği hipotezini desteklemektedir.

Bu çalışmada, talamik çekirdek hacimleri ile CCAS-S skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bulgular, CCAS'ın esas olarak serebellar yapılarla ilişkili olduğunu ve talamus hacimlerinde etkili bir rol oynamadığını göstermektedir.

Genel olarak PANSS puanları (pozitif, negatif, genel psikopatoloji ve toplam) ile talamik hacimler arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Aynı şekilde KPDÖ ile de belirgin bir ilişki saptanmamıştır. Bu, bilişsel ya da klinik belirti düzeylerinin talamus hacmiyle doğrudan ilişkili olmayabileceğini ya da bu ilişkinin dolaylı yollarla (ör. bağlantısallık, metabolik aktivite) ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

4.5. PENN BİLİŞSEL PERFORMANS TESTİ SONUÇLARI İLE KLİNİK VE DEMOGRAFİK DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ KORELASYONLAR

Katılımcıların Penn bilişsel performans test puanları ile yaş, klorpromazin (CPZ) eşdeğeri, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve bilişsel işlevleri değerlendiren CCAS ölçeği arasındaki korelasyonlar Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 9: PENN testi ile yaş, CPZ, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve CCAS-S arasındaki korelasyon

	Yaş	Toplam CPZ Eşdeğeri (mg)	Hastalık Başlangıç Yaşı	Hastalık Süresi	CCAS-S
SCTAP - Dominant el için ortalama dokunuş sayısı	-0,002	,235*	-0,019	-0,091	-0,177
SCTAP - Nondominant el için ortalama dokunuş sayısı	-0,071	0,136	-0,096	-0,031	-0,153
SCTAP_DOM yanıtlarının standart sapması	-0,078	-0,066	-0,074	0,214	-0,006
SCTAP_NON yanıtlarının standart sapması	-0,216	0,001	-0,211	0,047	-0,089
SCTAP_DOM ve SCTAP_NON toplamı	-0,041	0,208	-0,058	-0,065	-0,175
SCTAP_DOM ve SCTAP_NON'un filtrelenmemiş standart sapması	-0,005	0,142	0,016	0,045	-0,056
LNB2 testi - doğru pozitif yanıtlar	0,045	-,270*	0,009	-0,044	,504**
LNB2 testi - yanlış pozitif yanıtlar	0,087	0,167	0,097	0,051	-,335**
LNB2 testi - 1-back ve 2-back doğru pozitif yanıt oranı	0,021	-,243*	-0,011	-0,055	,491**
LNB2 testi - 1-back ve 2-back doğru pozitif yanıtlar için medyan reaksiyon süresi (ms)	0,152	0,035	0,177	-0,014	-,432**
SPCPTNL testi (sayı) - doğru pozitif yanıtlar	0,135	-,225*	0,124	-0,051	,305**
SPCPTNL testi (sayı) - yanlış pozitif yanıtlar	-0,177	-0,053	-0,164	0,001	-0,116
SPCPTNL testi (sayı) - doğru negatif yanıtlar	0,177	0,053	0,164	-0,001	0,116
SPCPTNL testi (sayı) - yanlış negatif yanıtlar	-0,135	,225*	-0,124	0,051	-,305**
SPCPTNL testi (harf) - doğru pozitif yanıtlar	-0,200	-,259*	-0,176	-0,038	0,193
SPCPTNL testi (harf) - yanlış pozitif yanıtlar	-0,204	-0,028	-0,177	-0,154	-,342**
SPCPTNL testi (harf) - doğru negatif yanıtlar	0,204	0,028	0,177	0,154	,342**
SPCPTNL testi (harf) - yanlış negatif yanıtlar	0,200	,259*	0,176	0,038	-0,193
LNB2 testi (0-back) - doğru pozitif yanıtlar	0,051	-,251*	0,026	0,056	0,186
LNB2 testi (0-back) - yanlış pozitif yanıtlar	-0,065	0,167	-0,048	0,139	-,253*
LNB2 testi (1-back) - doğru pozitif yanıtlar	-0,061	-0,078	-0,082	0,018	,297**
LNB2 testi (1-back) - yanlış pozitif yanıtlar	-0,070	0,026	-0,047	-0,132	-0,141
LNB2 testi (2-back) - doğru pozitif yanıtlar	0,089	-,272*	0,068	-0,026	,521**
LNB2 testi (2-back) - yanlış pozitif yanıtlar	0,007	0,032	0,007	-0,004	-,293**

a=Pearson Korelasyon Analizi, b =Spearman Korelasyon Analizi, Penn, CPZ: Klorpromazin, CCAS-S:Schmahmann Sendrom Skalası, *<0,05, **<0,01., p<0.05 anlamlı kabul edildi.

CPZ eşdeğeri ile bilişsel performans arasında birçok anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Özellikle LNB2 testinde doğru pozitif yanıtlar ($r = –0,270$, $p < 0.05$), 1-back ve 2-back yanıt oranı ($r = –0,243$, $p < 0.05$), SPCPTNL testinin sayı ve harf bölümlerinde verilen doğru pozitif yanıtlar ($r = –0,225$ ve $r = –0,259$, $p < 0.05$) ile CPZ arasında anlamlı negatif ilişkiler gözlenmiştir. Ayrıca LNB2 testinin 0-back ve 2-back alt testlerinde de benzer şekilde negatif korelasyonlar bulunmuştur (sırasıyla $r = –0,251$ ve $r = –0,272$, $p < 0.05$). Bu bulgular, artan antipsikotik yükün bilişsel yanıt doğruluğu üzerinde olumsuz

etkiler yaratabileceğini ve yüksek CPZ dozlarının doğru bilişsel performansla ters orantılı olduğunu göstermektedir.

Buna karşılık, CCAS-S skoru ile bilişsel performans arasında anlamlı ve güçlü pozitif korelasyonlar gözlenmiştir. LNB2 testindeki doğru pozitif yanıtlar ($r = 0,504$, $p < 0.01$), 1-back ve 2-back doğru yanıt oranı ($r = 0,491$, $p < 0.01$), SPCPTNL testindeki doğru negatif yanıtlar ($r = 0,342$, $p < 0.01$) ve LNB2 2-back doğru pozitif yanıtları ($r = 0,521$, $p < 0.01$) bu ilişkiyi desteklemektedir. Ayrıca, CCAS-S skoru ile medyan reaksiyon süresi arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur ($r = –0,432$, $p < 0.01$); bu durum, daha yüksek bilişsel kapasiteye sahip bireylerin görevleri daha kısa sürede tamamladığını düşündürmektedir.

Yanıt doğruluğunun bir diğer göstergesi olan yanlış pozitif yanıtlar ise CCAS-S skoru ile negatif yönde anlamlı korelasyon göstermiştir. LNB2 testinde ($r = –0,335$, $p < 0.01$), SPCPTNL testinin harf bölümünde ($r = –0,342$, $p < 0.01$) ve LNB2 2-back alt testinde ($r = –0,293$, $p < 0.01$) gözlenen bu ilişkiler, daha düşük bilişsel kapasiteye sahip bireylerde hatalı yanıt oranlarının daha yüksek olabileceğini göstermektedir.

Son olarak, yaş, hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı ile bilişsel performans arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, PENN performansı üzerinde belirleyici faktörlerin esas olarak antipsikotik yük (CPZ eşdeğeri) ve serebellar kognitif kapasiteyi yansıtan CCAS-S skoru olduğunu ortaya koymaktadır.

4.6. TALAMİK ÇEKİRDEK VE SUBİKULUM HACİMLERİ İLE SCTAP (SPEEDED COMPUTERIZED TAPPING TEST) PERFORMANS ÖLÇÜTLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİLER

Bu analizde, çeşitli talamik çekirdeklerin hacimleri ile SCTAP görevine ait performans ölçütleri arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile incelenmiş ve Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 10: Talamik çekirdekler ile SCTAP arasındaki korelasyon değerleri

	SCTAP - Dominant el için ortalama dokunuş sayısı	SCTAP - Nondominant el için ortalama dokunuş sayısı	SCTAP_DOM yanıtlarının standart sapması	SCTAP_NON yanıtlarının standart sapması	SCTAP_DOM ve SCTAP_NON toplamı	SCTAP_DOM ve SCTAP_NON' un filtrelenmemiş standart sapması
Sol Pulvinar, Inferior	,440**	,349**	-0,100	,264*	,417**	0,026
Sol Pulvinar,Medial	,501**	,369**	-0,138	,231*	,465**	0,107
Sol Centromedian Nucleus	,288*	,250*	-,237*	-0,010	,288*	-0,100
Sol Pulvinar, Anterior	,350**	,339**	-,279*	0,003	,366**	-0,041
Sol Mediodorsal Nucleus, Medial part	0,017	0,063	-0,039	0,053	0,044	-0,172
Sol Mediodorsal Nucleus, Lateral part	0,003	0,136	-0,073	0,090	0,083	-0,119
Sol Central Medial Nucleus	0,161	,273*	-0,089	0,117	,235*	-,228*
Sol Pulvinar, Lateral	,225*	,306**	-0,164	0,090	,285*	-0,090
Sol Anteroventral Nucleus	,265*	,327**	0,035	0,164	,302**	-0,097
Sağ Pulvinar, Inferior	,289*	,314**	-0,142	0,088	,322**	-0,099
Sağ Pulvinar,Medial	,311**	,323**	-0,137	0,143	,347**	-0,068
Sağ Centromedian Nucleus	0,132	0,199	-,234*	-0,009	0,178	-0,186
Sağ Pulvinar, Anterior	,232*	0,204	-0,123	0,035	,231*	-0,037
Sağ Mediodorsal Nucleus, Medial part	-0,004	0,094	0,113	0,109	0,051	-0,066
Sağ Mediodorsal Nucleus, Lateral part	-0,107	-0,066	0,120	0,113	-0,105	0,050
Sağ Central Medial Nucleus	0,046	,240*	0,027	0,093	0,160	-,268*
Sağ Pulvinar, Lateral	0,053	0,112	-0,111	-0,060	0,090	-0,087
Sağ Anteroventral Nucleus	,239*	,324**	-0,042	0,162	,303**	-0,162
Sol Subikulum (baş) hacmi	-,293**	-,362**	0,149	0,019	,330**	0,163

a=Pearson Korelasyon Analizi, b =Spearman Korelasyon Analizi, *<0,05, **<0,01., p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Elde edilen bulgular, bazı talamik çekirdeklerin özellikle motor performans ve yanıt istikrarı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

En dikkat çekici bulgular, Pulvinar çekirdekleri ile motor performans ölçütleri arasındaki anlamlı ve pozitif korelasyonlardır. Özellikle sol Pulvinar Medial çekirdek, dominant el ile yapılan ortalama dokunuş sayısı ($r = ,501$; $p < .01$), nondominant el ($r = ,369$; $p < .01$) ve toplam performans ölçütü ($r = ,465$; $p < .01$) ile anlamlı ve güçlü düzeyde ilişkilidir. Benzer şekilde, sol Pulvinar Inferior çekirdeği de motor performansla anlamlı şekilde ilişkilidir (dominant el: $r = ,440$; nondominant el: $r = ,349$; toplam: $r = ,417$). Bu bulgular, pulvinar kompleksinin özellikle motor senkronizasyon, zamanlama ve bilateral motor koordinasyonda rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

Sol Anterior Pulvinar da benzer bir örüntü göstermekte olup, her iki elin performansıyla anlamlı şekilde ilişkilidir (dominant el: r = ,350; nondominant el: r = ,339; toplam: r = ,366). Sağ hemisferde ise Pulvinar Medial ve Inferior çekirdekler benzer şekilde anlamlı korelasyonlar göstermektedir. Bu bulgular, pulvinarın yalnızca görsel ve dikkat işlevleriyle değil, aynı zamanda motor çıktıların sürekliliği ve otomatik motor dizilimlerdeki bilişsel-motor bütünleşmeyle ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Diğer dikkat çeken bulgulardan biri, Centromedian çekirdeklerin özellikle dominant el yanıtlarının standart sapması ile negatif korelasyon göstermesidir (Sol: r = -,237; Sağ: r = -,234). Bu durum, bu çekirdeklerin motor yanıtların tutarlılığını düzenleyen bir filtreleme veya istikrar sağlayıcı işlevi olabileceğine işaret eder.Ayrıca, Anteroventral çekirdekler her iki hemisferde de ortalama dokunuş sayıları ve toplam puan ile anlamlı ve pozitif ilişkiler göstermektedir (örneğin Sağ Anteroventral: r = ,324; $p < .01$). Bu çekirdeklerin, planlanan motor sekansların uygulanmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Buna karşın, Mediodorsal çekirdekler ve Central Medial Nucleus gibi yapılarda, motor performans ölçütleriyle ilişkiler genel olarak zayıf ve anlamlılık düzeyinin altındadır. Ancak sağ Central Medial çekirdeği, filtrelenmemiş standart sapma ölçütüyle anlamlı negatif bir korelasyon göstermiştir (r = -,268; $p < .05$), bu da bilişsel performansta değişkenliği azaltma yönünde etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

SCTAP testi performansı ile sol subikulum hacmi arasındaki ilişkiler incelendiğinde anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Sol subikulum hacmi, dominant el için ortalama dokunuş sayısı ($r = –0,293$, $p < 0,01$), nondominant el için ortalama dokunuş sayısı ($r = –0,362$, $p < 0,01$) ve toplam dokunuş sayısı ($r = –0,330$, $p < 0,01$) ile negatif yönde anlamlı ilişkili bulunmuştur.Buna karşın, yanıtların standart sapmaları ile sol subikulum hacmi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Genel olarak bu bulgular, talamusun özellikle pulvinar ve centromedian altbölgelerinin motor performansın niceliği ve istikrarı ile anlamlı biçimde ilişkili olduğunu, bazı çekirdeklerin ise motor performans üzerinde daha sınırlı ya da dolaylı etkiler sunduğunu göstermektedir. Talamusun bu bölgeleri, özellikle seriyel motor

görevlerde dikkat, motor senkronizasyon ve bilişsel-motor bütünleşmenin nöroanatomik alt yapısı olarak değerlendirilebilir.

4.7. TALAMİK ÇEKİRDEK HACİMLERİ VE ORTA FRONTAL KORTEKS KALINLIKLARININ LNB2 (2-BACK) TEST PERFORMANSI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çalışma kapsamında, katılımcıların talamik çekirdek hacimleri ile çalışma belleği performansını değerlendiren Letter N-Back (LNB2) testi parametreleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile Tablo 10'da incelenmiştir.

Tablo 11: Talamik çekirdekler ile LNB2 arasındaki korelasyon değerleri

	LNB2 testi - doğru pozitif yanıtlar	LNB2 testi - yanlış pozitif yanıtlar	LNB2 testi - 1-back ve 2-back doğru pozitif yanıt oranı	LNB2 testi - 1-back ve 2-back doğru pozitif yanıtlar için medyan reaksiyon süresi (ms)	LNB2 testi (0-back) - doğru pozitif yanıtlar	LNB2 testi (0-back) - yanlış pozitif yanıtlar	LNB2 testi (1-back) - doğru pozitif yanıtlar	LNB2 testi (1-back) - yanlış pozitif yanıtlar	LNB2 testi (2-back) - doğru pozitif yanıtlar	LNB2 testi (2-back) - yanlış pozitif yanıtlar
Sol Pulvinar, Inferior	0,156	-0,004	0,135	-,229*	0,135	0,045	0,200	-0,096	0,111	-0,185
Sol Pulvinar,Medial	0,123	0,039	0,107	-0,164	0,101	0,156	0,180	-0,097	0,064	-0,180
Sol Centromedian Nucleus	0,172	0,042	0,151	-0,139	0,086	0,110	0,167	-0,086	0,105	-0,144
Sol Pulvinar, Anterior	0,107	-0,012	0,100	-0,069	0,096	0,089	0,144	-0,113	0,047	-,244*
Sol Mediodorsal Nucleus, Medial part	0,079	-0,137	0,052	-0,165	0,128	-0,028	0,043	-0,194	-0,046	-0,172
Sol Mediodorsal Nucleus, Lateral part	0,088	-0,037	0,076	-0,010	0,056	0,014	0,044	-0,104	-0,008	-0,144
Sol Central Medial Nucleus	0,168	-0,054	0,137	-0,120	0,089	-0,022	0,135	-0,156	0,061	-0,200
Sol Pulvinar, Lateral	,251*	0,138	0,221	0,075	0,154	0,108	0,199	-0,020	0,166	-0,075
Sol Anteroventral Nucleus	0,164	-0,124	0,131	-0,104	0,131	-0,052	0,105	-0,209	0,049	-,248*
Sağ Pulvinar, Inferior	0,184	0,016	0,177	-0,035	0,046	0,052	0,213	-0,113	-0,003	-0,057

Sağ Pulvinar,Medial	0,165	-0,007	0,146	-0,073	0,094	0,082	0,194	-0,183	-0,017	-0,186
Sağ Centromedian Nucleus	0,204	-0,040	0,180	-0,141	0,075	0,017	0,149	-0,155	0,086	-,250*
Sağ Pulvinar, Anterior	0,139	-0,085	0,133	-0,033	0,076	-0,046	0,154	-,233*	0,014	-,274*
Sağ Mediodorsal Nucleus, Medial part	0,110	-0,187	0,067	-0,115	0,161	-0,067	0,089	-,270*	-0,022	-,231*
Sağ Mediodorsal Nucleus, Lateral part	0,154	-0,129	0,110	0,005	0,166	0,017	0,045	-0,187	0,031	-0,194
Sağ Central Medial Nucleus	0,129	-0,053	0,081	-0,078	0,091	-0,016	0,033	-0,127	-0,006	-0,153
Sağ Pulvinar, Lateral	0,144	0,063	0,126	-0,001	0,085	0,021	0,103	-0,053	0,120	-0,096
Sağ Anteroventral Nucleus	,270*	-0,143	,236*	-0,107	0,196	-0,071	0,211	-0,171	0,125	-,225*
Sol Rostral orta frontal korteks kalınlığı	-,281*	0,105	-,261*	0,197	-0,055	0,219	-,231*	0,206	-0,193	,288*
Sağ Rostral orta frontal korteks kalınlığı	-,253*	0,030	-,227*	0,199	-0,103	,245*	-0,118	0,096	-0,174	,236*

a=Pearson Korelasyon Analizi, b =Spearman Korelasyon Analizi, *<0,05, **<0,01., p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Analiz sonuçları, bazı talamik alt bölgelerin özellikle çalışma belleği süreçleri ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Özellikle pulvinar çekirdekleri, dikkat ve çalışma belleği çıktıları ile ilişkili en belirgin bulguları sunmuştur. Sol Pulvinar Lateral çekirdeği, LNB2 genel doğru pozitif yanıt sayısı ile pozitif yönde anlamlı bir ilişki göstermiştir ($r = ,251; p < .05$). Bu bulgu, lateral pulvinarın dikkat dağılımlarının yönetimi ve görevle ilişkili uyaranların seçici olarak işlenmesi süreçlerinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Aynı şekilde, Sol Anterior Pulvinar ve Sol Anteroventral çekirdekler, LNB2'nin 2-back koşulundaki yanlış pozitif yanıtları ile negatif yönde anlamlı ilişkiler sunmuştur (sırasıyla $r = -,244$ ve $r = -,248; p < .05$). Bu ilişkiler, artan bilişsel yük altında hatalı tepki verme eğiliminin, bu talamik yapılarla bağlantılı olduğunu ve bu yapıların yanıt inhibisyonu işlevinde rol üstlenebileceğini düşündürmektedir.

Sağ hemisferde ise benzer bir örüntü gözlenmiş; Pulvinar Anterior, Centromedian Nucleus, Mediodorsal Medial parça ve Anteroventral çekirdekler, LNB2 testinin 2-back koşulundaki yanlış yanıtları ile negatif yönde anlamlı korelasyonlar göstermiştir (sırasıyla *r = -,274; -,250; -,231; -,225; p < .05*). Ayrıca, sağ Pulvinar Anterior'un 1-back koşulundaki yanlış pozitif yanıtlar ile de anlamlı negatif ilişkisi bulunmuştur (*r = -,233; p < .05*). Bu bulgular, sağ talamik yapılarının artan görev zorluğu altında yanıt doğruluğunu koruyarak seçici dikkat ve bilişsel kontrol süreçlerine katkı sunduğuna işaret etmektedir.

Diğer taraftan, sağ Anteroventral çekirdek, genel doğru pozitif yanıt sayısı (*r = ,270; p < .05*) ve 1-back doğru yanıtları (*r = ,236; p < .05*) ile anlamlı pozitif ilişkiler sunmuştur. Bu veri, anteroventral çekirdeğin özellikle hafızanın güncellenmesi, bilgi izleme ve ardışık yükleme gerektiren görevlerde olumlu etkiler sunduğunu düşündürmektedir.

Buna karşın, mediodorsal ve central medial çekirdeklerdeki korelasyonlar genel olarak istatistiksel anlamlılık eşiğinin altında kalmıştır. Bu durum, bu yapıların daha çok yüksek düzey yürütücü işlevler, karar verme ve duygu düzenleme gibi dolaylı süreçlerde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak sağ Mediodorsal Medial çekirdeğin 2-back yanlış yanıtları ile negatif ilişkisi (*r = -,231; p < .05*) dikkat çekicidir ve inhibisyon kontrolü ve hata izleme gibi süreçlerde bu çekirdeğin katkısını düşündürmektedir.

LNB2 testi performansı ile rostral orta frontal korteks kalınlığı arasındaki korelasyonlar incelendiğinde anlamlı ilişkiler saptanmıştır.

Sol rostral orta frontal korteks kalınlığı, LNB2 doğru pozitif yanıtları ($r = –0,281$, $p < 0,05$), 1-back ve 2-back doğru pozitif yanıt oranı ($r = –0,261$, $p < 0,05$) ve 1-back doğru pozitif yanıtlar ($r = –0,231$, $p < 0,05$) ile negatif yönde; 2-back yanlış pozitif yanıtlarla ise pozitif yönde ($r = 0,288$, $p < 0,05$) anlamlı korelasyon göstermiştir.

Sağ rostral orta frontal korteks kalınlığı da benzer şekilde, LNB2 doğru pozitif yanıtlarla ($r = –0,253$, $p < 0,05$) ve 1-back ve 2-back doğru pozitif yanıt oranıyla ($r = –0,227$, $p < 0,05$) negatif, 0-back yanlış pozitif yanıtlarla ($r = 0,245$, $p < 0,05$) ve 2-back yanlış pozitif yanıtlarla ($r = 0,236$, $p < 0,05$) pozitif yönde anlamlı ilişkiler sergilemiştir.

Bu bulgular, rostral orta frontal korteks kalınlığının çalışma belleği performansında özellikle doğru ve yanlış pozitif yanıtlar üzerinden rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, LNB2 testi ile elde edilen bilişsel performans ölçütleri, özellikle pulvinar, centromedian ve anteroventral talamik çekirdek hacimleri ile anlamlı ilişkiler göstermiştir. Bu bulgular, talamusun klasik "aktarıcı istasyon" rolünün ötesinde, çalışma belleği, dikkat, seçici yanıt üretimi ve inhibisyon gibi bilişsel işlevlerde aktif ve işlevsel katkılar sunduğunu desteklemektedir. Ayrıca korelasyonların özellikle yüksek bilişsel yük altında (2-back koşulları) anlamlılık göstermesi, bu yapılar üzerindeki bilişsel taleplerin artan karmaşıklıkla daha belirgin hale geldiğini göstermektedir.

4.8. TALAMİK ÇEKİRDEK HACİMLERİ, OFC VE ACC KALINLIKLARININ SCPTNL (CONTINUOUS PERFORMANCE TEST) TESTİ ARASINDAKİ İLİŞKİLER

Bu bölümde, katılımcıların talamik çekirdek hacimleri ile sayısal ve harf temelli Sürekli Performans Testi (SCPTNL) performansları arasındaki ilişki Tablo 11'de incelenmiştir.

Tablo 12: Talamik çekirdekler ile SCPTNL arasındaki korelasyon değerleri

	SPCPTNL testi (sayı) - doğru pozitif yanıtlar	SPCPTNL testi (sayı) - yanlış pozitif yanıtlar	SPCPTNL testi (sayı) - doğru negatif yanıtlar	SPCPTNL testi (sayı) - yanlış negatif yanıtlar	SPCPTNL testi (harf) - doğru pozitif yanıtlar	SPCPTNL testi (harf) - yanlış pozitif yanıtlar	SPCPTNL testi (harf) - doğru negatif yanıtlar	SPCPTNL testi (harf) - yanlış negatif yanıtlar
Sol Pulvinar, Inferior	,354**	-,306**	,306**	-,354**	0,056	-0,110	0,110	-0,056
Sol Pulvinar,Medial	,283*	-0,208	0,208	-,283*	0,047	-0,007	0,007	-0,047
Sol Centromedian Nucleus	,371**	-0,160	0,160	-,371**	0,017	-0,087	0,087	-0,017
Sol Pulvinar, Anterior	,274*	-0,220	0,220	-,274*	0,114	0,013	-0,013	-0,114
Sol Mediodorsal Nucleus, Medial part	,356**	-0,167	0,167	-,356**	0,099	-0,062	0,062	-0,099
Sol Mediodorsal Nucleus, Lateral part	0,210	-0,157	0,157	-0,210	-0,064	-0,162	0,162	0,064
Sol Central Medial Nucleus	,254*	-,226*	,226*	-,254*	-0,051	-0,039	0,039	0,051
Sol Pulvinar, Lateral	0,179	-0,132	0,132	-0,179	-0,123	-0,066	0,066	0,123

Sol Anteroventral Nucleus	,238*	-,263*	,263*	-,238*	-0,027	-0,104	0,104	0,027
Sağ Pulvinar, Inferior	,236*	-,408**	,408**	-,236*	-0,037	-0,113	0,113	0,037
Sağ Pulvinar,Medial	,274*	-,284*	,284*	-,274*	0,026	-0,098	0,098	-0,026
Sağ Centromedian Nucleus	,335**	-,249*	,249*	-,335**	-0,028	-0,141	0,141	0,028
Sağ Pulvinar, Anterior	0,169	-0,147	0,147	-0,169	0,029	0,007	-0,007	-0,029
Sağ Mediodorsal Nucleus, Medial part	,283*	-0,118	0,118	-,283*	0,079	-0,062	0,062	-0,079
Sağ Mediodorsal Nucleus, Lateral part	,283*	-0,140	0,140	-,283*	0,049	-0,106	0,106	-0,049
Sağ Central Medial Nucleus	,252*	-0,151	0,151	-,252*	-0,098	-0,150	0,150	0,098
Sağ Pulvinar, Lateral	0,113	-0,063	0,063	-0,113	-0,169	-0,072	0,072	0,169
Sağ Anteroventral Nucleus	,286*	-,325**	,325**	-,286*	-0,132	-0,085	0,085	0,132
Sol Rostral anterior singulat korteks kalınlığı	-0,162	,311**	-,311**	0,162	0,003	0,139	-0,139	-0,003
Sol Lateral orbitofrontal korteks kalınlığı	-0,151	,232*	-,232*	0,151	-0,010	0,147	-0,147	0,010
Sağ Lateral orbitofrontal korteks kalınlığı	-0,212	,259*	-,259*	0,212	-0,084	0,151	-0,151	0,084

a=Pearson Korelasyon Analizi, b =Spearman Korelasyon Analizi, *<0,05, **<0,01., p<0.05 anlamlı kabul edildi.

SCPTNL testi; doğru pozitif, yanlış pozitif, doğru negatif ve yanlış negatif yanıtlar üzerinden dikkatin sürekliliğini, seçici dikkati ve tepki inhibisyonunu değerlendiren bir ölçüm aracı olarak kullanılmıştır. Korelasyon analizleri, özellikle sayısal uyarıcılarla gerçekleştirilen testlerde bazı talamik çekirdeklerin bilişsel performansla anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Sol Pulvinar Inferior çekirdeği, hem doğru pozitif yanıtlar ($r = ,354; p < .01$) hem de doğru negatif yanıtlarla ($r = ,306; p < .01$) pozitif korelasyon göstermiştir. Aynı çekirdek, yanlış pozitif ve yanlış negatif yanıtlarla ise negatif korelasyon sunmuştur ($r = -,306$ ve $-,354; p < .01$). Bu tutarlı örüntü, sol pulvinar inferior çekirdeğin hedef uyaranları doğru ayırt etme ve hatalı yanıtları baskılayabilme kapasitesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde, sol Pulvinar Medial, Centromedian Nucleus, Anterior Pulvinar ve Mediodorsal Medial parça da benzer korelasyon örüntüleri sunarak dikkat işlevlerinde talamusun önemli bir rol oynadığını desteklemektedir.

Sol Centromedian Nucleus, doğru pozitif yanıtlarla pozitif (*r = ,371; p < .01*), yanlış negatif yanıtlarla ise negatif yönde anlamlı ilişki göstermiştir. Bu bulgu, bu çekirdeğin uyaran takibi, hedef tespiti ve dikkatli yanıt üretimi gibi işlevlerde aktif bir rol oynadığını düşündürmektedir. Sol Central Medial Nucleus da hem doğru hem yanlış yanıt ölçütlerinde anlamlı korelasyonlar sunmuştur ve tepkisel dikkat mekanizmalarının düzenlenmesinde etkili olabileceğini göstermektedir.

Sağ talamik çekirdekler açısından da anlamlı ilişkiler gözlenmiştir. Özellikle sağ Pulvinar Inferior, Pulvinar Medial, Centromedian, Mediodorsal Medial, Mediodorsal Lateral ve Anteroventral çekirdekler, SCPTNL sayısal koşullarında doğru pozitif ve negatif yanıtlarla pozitif; yanlış pozitif ve negatif yanıtlarla negatif yönlü korelasyonlar sunmuştur. Bu durum, sağ talamusun dikkat odağını sürdürme, hata baskılama ve hedef uyaranlara tepki üretme açısından işlevsel katkı sağladığını göstermektedir. Örneğin, sağ Pulvinar Inferior çekirdeği doğru negatif yanıtlarla pozitif (r = ,408; p < .01), yanlış pozitif yanıtlarla negatif (r = -,408; p < .01) korelasyon göstermiştir.

Dikkat çekici bir diğer bulgu, sağ Anteroventral çekirdeğin tüm sayısal ölçütlerde benzer bir örüntü sunmasıdır. Doğru pozitif (*r = ,286; p < .05*) ve negatif (*r = ,325; p < .01*) yanıtlarla pozitif; yanlış pozitif ve yanlış negatif yanıtlarla ise negatif korelasyon göstermiştir. Bu bulgular, bu yapının bilişsel kontrol, dikkat esnekliği ve yanıt doğruluğu açısından merkezi bir rol oynadığını göstermektedir.

Buna karşın, harf uyarıcılı SCPTNL koşullarında genel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Bu durum, talamik hacim ile bilişsel performans arasındaki ilişkinin dilsel olmayan, görsel-motor temelli dikkat görevlerinde daha belirgin hale geldiğini düşündürmektedir. Bu farklılık, bilişsel görev doğasına göre talamik çekirdeklerin farklı düzeylerde devreye girdiğini ve dikkat kontrol sisteminin uyarıcı türüne duyarlı olduğunu göstermektedir.

SCPTNL sayılar alt testi ile kortikal kalınlık ölçümleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Sol rostral anterior singulat korteks kalınlığı ile yanlış pozitif yanıtlar arasında pozitif yönde (r = 0,311, p < 0,01), doğru negatif yanıtlar ile negatif yönde (r = –0,311, p < 0,01) anlamlı ilişkiler gözlenmiştir.

Benzer şekilde, sol lateral orbitofrontal korteks kalınlığı yanlış pozitif yanıtlarla pozitif ($r = 0,232$, $p < 0,05$), doğru negatif yanıtlarla ise negatif ($r = –0,232$, $p < 0,05$) yönde anlamlı korelasyon göstermiştir. Sağ lateral orbitofrontal korteks kalınlığı da yanlış pozitif yanıtlarla pozitif ($r = 0,259$, $p < 0,05$) ve doğru negatif yanıtlarla negatif ($r = –0,259$, $p < 0,05$) yönde anlamlı ilişki sergilemiştir.Buna karşın SCPTNL harf alt testinde bu bölgeler ile anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak hem sol hem sağ talamik çekirdeklerin (özellikle pulvinar, sentromedian ve anteroventral altbölgelerin) SCPTNL performansıyla anlamlı düzeyde ilişkili olduğu görülmektedir. Bu bulgular, talamusun sadece bilgi iletiminde değil, aynı zamanda bilişsel kontrol, dikkat regülasyonu ve yanıt seçiciliği gibi üst düzey işlevlerde de aktif rol üstlendiğini ortaya koymaktadır. Talamo-kortikal devrelerin bu süreçlerdeki katkısı, şizofreni gibi nöropsikiyatrik bozukluklarda görülen dikkat ve yanıt kontrol bozukluklarının nöroanatomik temelini anlamada önemli bir kavramsal çerçeve sunmaktadır.

4.9. SCPTNL TEST PERFORMANSININ TALAMİK HACİMLER VE KORTİKAL KALINLIKLARLA İLİŞKİSİ: HİYERARŞİK REGRESYON ANALİZİ

Tablo 13: SCPTNL testi (sayı) – yanlış pozitif yanıtlar değişkenini yordayan bağımsız değişkenlere ait hiyerarşik regresyon modellerinin karşılaştırması

SCPTNL Değişkenini Yordayan Bağımsız Değişkenler İçin Birinci Hiyerarşik Regresyon Modeli (Hiyerarşik Regresyon Tablolar: YeşilSonuç_Yeşil1)

Model		St. Edilmemiş Katsayılar		St. Edilmiş Katsayılar	t	Sig.	Model		
		B	Standart Hata	Beta			F	t	R^2
1	(Constant)	9,901	3,047		3,250	0,002	1,341	0,268	0,035
	Yaş	-0,748	0,643	-0,767	-1,163	0,248			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	0,607	0,640	0,625	0,948	0,346			
2	(Constant)	19,815	5,147		3,850	0,000	2,794	0,046	0,102
	Yaş	-0,688	0,625	-0,705	-1,101	0,275			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	0,584	0,622	0,601	0,939	0,351			
	Sağ Anteroventral Nucleus	-0,068	0,029	-0,262	-2,354	0,021			
3	(Constant)	5,413	9,734		0,556	0,580	2,905	0,027	0,137

	Yaş	-0,610	0,618	-0,625	-0,986	0,327			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	0,522	0,615	0,538	0,850	0,398			
	Sağ Anteroventral Nucleus	-0,062	0,029	-0,239	-2,157	0,034			
	Sol Rostral anterior singulat korteks kalınlığı	55,749	32,144	0,191	1,734	0,087			

a. Dependent Variable: SPCPTNL testi (sayı) - yanlış pozitif yanıtlar

SCPTNL Değişkenini Yordayan Bağımsız Değişkenler İçin Birinci Hiyerarşik Regresyon Modeli (Hiyerarşik Regresyon Tablolar: YeşilSonuç_Yeşil2)

Model		St. Edilmemiş Katsayılar		St. Edilmiş Katsayılar	t	Sig.	Model		
		B	Standart Hata	Beta			F	t	R^2
1	(Constant)	54,107	3,590		15,074	0,000	1,341	0,268	0,035
	Yaş	-0,297	0,758	-0,263	-0,392	0,696			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	0,298	0,755	0,265	0,395	0,694			
2	(Constant)	43,345	6,099		7,107	0,000	2,794	0,046	0,102
	Yaş	-0,363	0,740	-0,321	-0,490	0,626			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	0,324	0,737	0,287	0,439	0,662			
	Sağ Anteroventral Nucleus	0,074	0,034	0,246	2,156	0,034			
3	(Constant)	57,777	15,067		3,835	0,000	2,234	0,074	0,109
	Yaş	-0,459	0,746	-0,406	-0,616	0,540			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	0,368	0,738	0,327	0,499	0,620			
	Sağ Anteroventral Nucleus	0,074	0,034	0,247	2,169	0,033			
	Sol Lateral orbitofrontal korteks kalınlığı	-56,810	54,241	-0,127	-1,047	0,298			

Bağımlı Değişken: SPCPTNL testi (sayı) - yanlış pozitif yanıtlar, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi

SCPTNL Değişkenini Yordayan Bağımsız Değişkenler İçin Birinci Hiyerarşik Regresyon Modeli (Hiyerarşik Regresyon Tablolar: YeşilSonuç_Yeşil3)

Model		St. Edilmemiş Katsayılar		St. Edilmiş Katsayılar	t	Sig.	Model		
		B	Standart Hata	Beta			F	t	R^2
1	(Constant)	9,901	3,047		3,250	0,002	1,341	0,268	0,035
	Yaş	-0,748	0,643	-0,767	-1,163	0,248			

	Hastalık Başlangıç Yaşı	0,607	0,640	0,625	0,948	0,346			
2	(Constant)	19,815	5,147		3,850	0,000	2,794	0,046	0,102
	Yaş	-0,688	0,625	-0,705	-1,101	0,275			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	0,584	0,622	0,601	0,939	0,351			
	Sağ Anteroventral Nucleus	-0,068	0,029	-0,262	-2,354	0,021			
3	(Constant)	7,217	14,237		0,507	0,614	2,318	0,065	0,113
	Yaş	-0,560	0,640	-0,574	-0,876	0,384			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	0,492	0,630	0,506	0,781	0,437			
	Sağ Anteroventral Nucleus	-0,066	0,029	-0,257	-2,300	0,024			
	Sağ Lateral orbitofrontal korteks kalınlığı	49,273	51,910	0,113	0,949	0,346			

Bağımlı Değişken: SPCPTNL testi (sayı) - yanlış pozitif yanıtlar, p<0.05 anlamlı kabul edildi

SCPTNL testinde elde edilen yanlış pozitif yanıt sayısını yordayan değişkenleri değerlendirmek amacıyla üç ayrı hiyerarşik regresyon modeli oluşturulmuştur. Modellerde sırasıyla demografik değişkenler (yaş ve hastalık başlangıç yaşı), sağ anteroventral talamus çekirdeği hacmi ve çeşitli prefrontal kortikal alanların kalınlığı analize dahil edilmiştir.

İlk modelde, yalnızca yaş ve hastalık başlangıç yaşı değişkenleri yer almıştır. Bu modelin açıklayıcılığı düşüktür (R^2=0,035; p>0,05) ve bu iki değişkenin SCPTNL testindeki yanlış pozitif yanıtları anlamlı şekilde yordamadığı görülmektedir (p>0,05).

İkinci modelde, yaş ve hastalık başlangıç yaşına ek olarak sağ anteroventral talamus çekirdeği hacmi dahil edilmiştir. Bu modelde sağ anteroventral nucleus hacmi anlamlı bir yordayıcı olarak öne çıkmaktadır (β = -0,262; p = 0,021). Bu bulgu, bu çekirdek hacmi küçüldükçe yanlış pozitif yanıtların arttığını, dolayısıyla dikkat filtreleme işlevlerinde bozulmaya katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Modele bu değişkenin eklenmesiyle açıklanan varyans artmış (R^2 = 0,102), modelin genel anlamlılığı da iyileşmiştir (p = 0,046).

Üçüncü modelde, sağ anteroventral talamus hacmine ek olarak rostral anterior singulat korteks (Yeşil1 tablosu), sol lateral orbitofrontal korteks (Yeşil2 tablosu) ve sağ lateral orbitofrontal korteks (Yeşil3 tablosu) kalınlığı dahil edilmiştir. Bu kortikal alanlar, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte (p > 0,05), modellerin açıklayıcılığında bir

miktar artış sağlamıştır (R^2 Yeşil1: 0,137; Yeşil2: 0,109; Yeşil3: 0,113). Özellikle sağ anteroventral nucleusun üçüncü modele dahil edilmesine rağmen anlamlılığını koruduğu görülmektedir (Yeşil1: β = -0,239; p = 0,034; Yeşil3: β = -0,257; p = 0,024).

4.10. LNB2 TEST PERFORMANSININ TALAMİK HACİMLER VE KORTİKAL KALINLIKLARLA İLİŞKİSİ: HİYERARŞİK REGRESYON ANALİZİ

Tablo 14: LNB2 testi (2-Back) – yanlış pozitif yanıt sayısını yordayan değişkenlere ilişkin hiyerarşik regresyon modelleri

LNB2 testi (2-back) - yanlış pozitif yanıtlar Değişkenini Yordayan Bağımsız Değişkenler İçin Birinci Hiyerarşik Regresyon Modeli (Hiyerarşik Regresyon Tablolar: MaviSonuç_Mavi1)

Model		St. Edilmemiş Katsayılar		St. Edilmiş Katsayılar	t	Sig.	Model		
		B	Standart Hata	Beta			F	t	R^2
1	(Constant)	0,847	0,893		0,948	0,346	0,002	0,998	0,000
	Yaş	-0,001	0,188	-0,005	-0,007	0,994			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	0,003	0,188	0,012	0,018	0,986			
2	(Constant)	5,257	2,319		2,267	0,026	1,407	0,247	0,054
	Yaş	0,011	0,185	0,040	0,061	0,951			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	-0,017	0,184	-0,061	-0,092	0,927			
	Sağ Mediodorsal Nucleus, Medial part	-0,006	0,003	-0,234	-2,054	0,044			
3	(Constant)	-7,327	5,028		-1,457	0,149	3,097	0,021	0,145
	Yaş	0,139	0,183	0,496	0,763	0,448			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	-0,110	0,179	-0,395	-0,616	0,540			
	Sağ Mediodorsal Nucleus, Medial part	-0,005	0,003	-0,212	-1,936	0,057			
	Sol Rostral orta frontal korteks kalınlığı	53,786	19,284	0,332	2,789	0,007			

Bağımlı Değişken: LNB2 testi (2-back) - yanlış pozitif yanıtlar, p<0.05 anlamlı kabul edildi

LNB2 testi (2-back) - yanlış pozitif yanıtlar Değişkenini Yordayan Bağımsız Değişkenler İçin Birinci Hiyerarşik Regresyon Modeli (Hiyerarşik Regresyon Tablolar: MaviSonuç_Mavi2)

Model		St. Edilmemiş Katsayılar		St. Edilmiş Katsayılar	t	Sig.	Model		
		B	Standart Hata	Beta			F	t	R^2
1	(Constant)	0,847	0,893		0,948	0,346	0,002	0,998	0,000

	Yaş	-0,001	0,188	-0,005	-0,007	0,994			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	0,003	0,188	0,012	0,018	0,986			
2	(Constant)	5,257	2,319		2,267	0,026	1,407	0,247	0,054
	Yaş	0,011	0,185	0,040	0,061	0,951			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	-0,017	0,184	-0,061	-0,092	0,927			
	Sağ Mediodorsal Nucleus, Medial part	-0,006	0,003	-0,234	-2,054	0,044			
3	(Constant)	-6,042	4,949		-1,221	0,226	2,773	0,033	0,132
	Yaş	0,173	0,189	0,615	0,914	0,364			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	-0,147	0,185	-0,526	-0,796	0,428			
	Sağ Mediodorsal Nucleus, Medial part	-0,006	0,003	-0,249	-2,258	0,027			
	Sağ Rostral orta frontal korteks kalınlığı	50,982	19,917	0,314	2,560	0,013			

Bağımlı Değişken: LNB2 testi (2-back) - yanlış pozitif yanıtlar, p<0.05 anlamlı kabul edildi

Çalışmamızda, LNB2 testi (2-back) sırasında verilen yanlış pozitif yanıtların nöroanatomik yordayıcıları hiyerarşik regresyon modeliyle incelenmiştir. İlk modelde yalnızca yaş ve hastalık başlangıç yaşı yer almakta olup bu değişkenlerin anlamlı bir yordayıcı olmadığı görülmüştür ($R^2 = 0.000$, $p > 0.05$).

İkinci modelde sağ mediodorsal talamusun medial parçası modele dahil edildiğinde, bu çekirdeğin hacmi ile yanlış pozitif yanıt sayısı arasında anlamlı negatif bir ilişki saptanmıştır ($\beta = -0.234$, $p = 0.044$). Bu bulgu, söz konusu talamik bölgenin çalışma belleği sırasında dikkat filtrelemesi ve bilgi tutma süreçlerinde etkili olabileceğini göstermektedir.

Üçüncü modelde ise frontal korteksin kalınlığı modele eklenmiştir. Sol rostral orta frontal korteks kalınlığının eklenmesiyle modelin açıklayıcılığı %14.5'e ulaşmış ve bu değişken anlamlı bir yordayıcı olmuştur ($\beta = 0.332$, $p = 0.007$). Alternatif modelde ise sağ rostral orta frontal korteks benzer şekilde anlamlı katkı sunmuştur ($\beta = 0.314$, $p = 0.013$). Her iki modelde de mediodorsal talamus etkisini korumuştur.

4.11. SCTAP TEST PERFORMANSININ TALAMİK HACİMLER VE SUBİKULUMLA İLİŞKİSİ: HİYERARŞİK REGRESYON ANALİZİ

Tablo 15: SCTAP - dominant el için ortalama dokunuş sayısı değişkenini yordayan bağımsız değişkenlere ait hiyerarşik regresyon modellerinin karşılaştırması

SCTAP - Dominant el için ortalama dokunuş sayısı Değişkenini Yordayan Bağımsız Değişkenler İçin Birinci Hiyerarşik Regresyon Modeli (Hiyerarşik Regresyon Tablolar: KırmızıSonuç_Kırmızı1)

Model		St. Edilmemiş Katsayılar		St. Edilmiş Katsayılar	t	Sig.	Model		
		B	Standart Hata	Beta			F	t	R^2
1	(Constant)	54,107	3,590		15,074	0,000	0,078	0,925	0,002
	Yaş	-0,297	0,758	-0,263	-0,392	0,696			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	0,298	0,755	0,265	0,395	0,694			
2	(Constant)	30,021	6,687		4,490	0,000	5,735	0,001	0,189
	Yaş	0,211	0,699	0,187	0,302	0,764			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	-0,270	0,699	-0,240	-0,387	0,700			
	Sol Pulvinar,Medial	0,021	0,005	0,443	4,125	0,000			
3	(Constant)	43,441	8,455		5,138	0,000	6,116	0,000	0,251
	Yaş	0,179	0,676	0,158	0,265	0,792			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	-0,207	0,676	-0,184	-0,306	0,760			
	Sol Pulvinar,Medial	0,019	0,005	0,419	4,012	0,000			
	Sol Subikulum (baş) hacmi	-0,068	0,027	-0,252	-2,465	0,016			

Bağımlı Değişken: SCTAP - Dominant el için ortalama dokunuş sayısı, , $p<0.05$ anlamlı kabul edildi

SCTAP - Dominant el için ortalama dokunuş sayısı Değişkenini Yordayan Bağımsız Değişkenler İçin Birinci Hiyerarşik Regresyon Modeli (Hiyerarşik Regresyon Tablolar: KırmızıSonuç_Kırmızı2)

Model		St. Edilmemiş Katsayılar		St. Edilmiş Katsayılar	t	Sig.	Model		
		B	Standart Hata	Beta			F	t	R^2
1	(Constant)	54,107	3,590		15,074	0,000	0,078	0,925	0,002
	Yaş	-0,297	0,758	-0,263	-0,392	0,696			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	0,298	0,755	0,265	0,395	0,694			
2	(Constant)	35,618	8,093		4,401	0,000	2,186	0,097	0,081
	Yaş	-0,403	0,733	-0,357	-0,550	0,584			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	0,392	0,730	0,348	0,537	0,593			
	Sağ Pulvinar,Medial	0,015	0,006	0,282	2,528	0,014			

3	(Constant)	49,282	9,082		5,426	0,000	3,848	0,007	0,174
	Yaş	-0,414	0,700	-0,366	-0,592	0,556			
	Hastalık Başlangıç Yaşı	0,436	0,697	0,387	0,625	0,534			
	Sağ Pulvinar,Medial	0,016	0,006	0,298	2,794	0,007			
	Sol Subikulum (baş) hacmi	-0,082	0,029	-0,306	-2,863	0,005			

Bağımlı Değişken: SCTAP - Dominant el için ortalama dokunuş sayısı, , $p<0.05$ anlamlı kabul edildi

Çalışmada, motor hızın nesnel bir göstergesi olan SCTAP (Speeded Computerized Tapping Test) testi kapsamında dominant el için ortalama dokunuş sayısını yordayan değişkenler üç aşamalı hiyerarşik regresyon modeliyle incelenmiştir. Analizler iki ayrı varyasyon (Kırmızı1: sol pulvinar medial; Kırmızı2: sağ pulvinar medial) üzerinden yürütülmüş ve bulgular yüksek düzeyde tutarlılık göstermiştir.

İlk modelde yaş ve hastalık başlangıç yaşı gibi demografik değişkenler yer almış; ancak bu değişkenlerin motor hız performansı üzerinde anlamlı bir yordayıcı etkisi olmadığı görülmüştür (her iki modelde de $p > 0.05$, $R^2 = 0.002$). Bu bulgu, SCTAP performansının bireyin yaşı ya da hastalığın başlama zamanı gibi faktörlerden ziyade daha spesifik nöroanatomik alt yapılarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Modelin ikinci aşamasında, medial pulvinar çekirdeği hacimleri (Kırmızı1'de sol, Kırmızı2'de sağ) modele eklenmiş ve bu değişkenin her iki modelde de anlamlı ve güçlü bir yordayıcı olduğu ortaya konmuştur (Kırmızı1: $\beta = 0.443$, $p < 0.001$; Kırmızı2: $\beta = 0.282$, $p = 0.014$). Modelin açıklayıcılığı da bu aşamada anlamlı biçimde artmıştır ($R^2 = 0.189$ ve $R^2 = 0.081$). Bu sonuçlar, pulvinar çekirdeğinin motor hız gibi zamanlama ve ardışıklık gerektiren görevlerde kritik bir rol oynadığını desteklemektedir.

Üçüncü ve son aşamada modele hipokampal formasyona ait bir yapı olan sol subikulum hacmi dahil edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, subikulum hacminin dominant el motor performansını negatif yönde anlamlı biçimde yordadığını göstermektedir (Kırmızı1: $\beta = -0.252$, $p = 0.016$; Kırmızı2: $\beta = -0.306$, $p = 0.005$). Subikulumun etkisinin eklenmesiyle birlikte modelin açıklayıcılığı daha da artmış (Kırmızı1: $R^2 = 0.251$; Kırmızı2: $R^2 = 0.174$) ve medial pulvinar çekirdeği yine güçlü bir pozitif yordayıcı olarak etkisini korumuştur. Bu durum, her iki yapının bağımsız fakat tamamlayıcı biçimde motor hız süreçlerini etkilediğini ortaya koymaktadır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ilk epizod şizofreni tanısı almış 78 bireyde gözlenen nörobilişsel bozulmanın ardındaki nöroanatomik mekanizmaları anlamaya yönelik çok katmanlı bir değerlendirme yapılmıştır. Katılımcılara uygulanan Penn Nörobilişsel Bataryası aracılığıyla dikkat, çalışma belleği ve işlemleme hızı gibi temel bilişsel alanlar ölçülmüş; bu performanslar bireylerin talamik çekirdek hacimleri ve kortikal kalınlık değerleriyle ilişkilendirilerek analiz edilmiştir.

Bu çalışma, şizofrenide yürütücü işlev bozukluklarının nörobilişsel ve nöroanatomik belirleyicilerini üç temel alan üzerinden bütüncül olarak ele almıştır: bilişsel inhibisyon (SCPTNL testi), çalışma belleği (LNB2 testi) ve psikomotor hız (SCTAP testi). SCPTNL testinde gözlenen yanlış pozitif yanıtlar hem sağ anteroventral talamus hacmi hem de orbitofrontal korteks kalınlığı ile anlamlı ilişkili bulunmuş; hiyerarşik regresyon analizlerinde, orbitofrontal korteks eklendikten sonra anteroventral talamusun yordayıcılığı istatistiksel anlamlılığını yitirmiştir. Bu durum, talamik katkının OFK aracılığıyla dolaylılaştığını düşündürmektedir. LNB2 testindeki yanlış pozitif yanıtlar ise, sağ mediodorsal talamus hacmi ve rostral orta frontal korteks kalınlığı ile anlamlı biçimde ilişkili saptanmış; her iki yapının da regresyon modelinde bağımsız katkılarını sürdürdüğü görülmüştür. Bu bulgular, dikkat ve bilgi güncelleme süreçlerinin hem subkortikal hem de frontal yapılar üzerinden paralel olarak yürütüldüğünü göstermektedir. SCTAP testi ile değerlendirilen motor hız performansı ise, medial pulvinar çekirdekleri (her iki yarımkürede de) ve sol subikulum hacmi ile anlamlı ilişki göstermiş; regresyon analizlerinde bu iki yapının da etkisini bağımsız biçimde sürdürdüğü bulunmuştur. Tüm bu bulgular, şizofrenide gözlenen yürütücü işlev bozukluklarının sadece kortikal merkezlerle değil, aynı zamanda talamus, pulvinar ve hipokampal formasyon gibi subkortikal yapılardaki yapısal çözülmelerle de yakından ilişkili olduğunu; ayrıca bu yapıların bilişsel işlevlere özgül ve ayrı katkılar sunduğunu ortaya koymaktadır.

5.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE KLİNİK ÖLÇEK DAĞILIMLARININ İNCELENMESİ

Çalışmamıza dahil edilen bireylerin demografik ve klinik özellikleri, şizofreninin genellikle genç erişkinlik döneminde başladığını ve bu dönemde bilişsel ve sosyal işlevsellik üzerinde belirgin bozulmalara yol açtığını desteklemektedir. Hastalık başlangıcının bu kritik gelişim evresine denk gelmesi, bireylerin eğitim, iş yaşamı ve sosyal rollerini sağlıklı şekilde sürdürebilmesini engellemekte; bu durum hem premorbid bilişsel rezervi sınırlamakta hem de hastalık sonrası dönemdeki işlevsel toparlanmayı zorlaştırmaktadır (149,150).

Örneklemde cinsiyetler arası dengeli bir dağılım gözlenmiş olsa da şizofreninin cinsiyete bağlı farklı klinik seyir gösterebildiği ve kadınlarda genellikle daha geç başlangıç, daha az negatif belirti ve daha iyi tedavi yanıtı ile seyredebildiği bilinmektedir (151). Bu nedenle cinsiyetin, bilişsel performans üzerindeki etkiler açısından gelecekteki analizlerde dikkate alınması gereken önemli bir değişken olduğu söylenebilir.

Katılımcıların çoğunun eğitim düzeyinin lise ile sınırlı olması, hastalığın erken dönemde akademik gelişimi sekteye uğrattığını ve bilişsel rezervin yeterince gelişememiş olabileceğini düşündürmektedir. Eğitim düzeyinin, hastalık sonrası dönemde bilişsel performans üzerinde koruyucu bir faktör olarak işlev görebileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (150). Bu nedenle, bilişsel testlerin yorumlanmasında eğitim düzeyinin kovaryant olarak göz önünde bulundurulması önemlidir.

Katılımcıların çoğunun iş gücüne dahil olmaması ve evlilik gibi sosyal rollerden uzak kalması, şizofreninin yalnızca bilişsel değil, aynı zamanda sosyal ve mesleki işlevsellik üzerinde de yıkıcı bir etkisi olduğunu göstermektedir. Literatürde şizofreni hastalarının yalnızca küçük bir bölümünün düzenli bir işte çalışabildiği bildirilmiştir ve bu durum, hastalığın sosyal sonuçlarının en az bilişsel sonuçlar kadar belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır. Sosyal izolasyon ve bilişsel stimülasyon eksikliğinin hem bilişsel rezervi düşürdüğünü hem de klinik semptomların şiddetini artırabileceği düşünülmektedir (152).

Farmakolojik tedavi profili incelendiğinde, çoğunlukla atipik antipsikotiklerin tercih edildiği gözlenmiştir ki bu durum güncel klinik kılavuzlarla uyumludur (153).

Ancak bazı bireylerde tipik ya da depo antipsikotiklerin uygulanması, tedaviye uyumsuzluk veya daha agresif klinik seyir gibi durumlarla ilişkili olabilir. Toplam CPZ eşdeğerinin ortalama düzeyde yüksek olması, ilaçların semptomları stabilize etmede ancak başarılı olabildiğini, bunun ise bilişsel fonksiyonlarda ek yıpranmaya neden olabileceğini düşündürmektedir. İlaçların bilişsel işlevler üzerindeki potansiyel etkileri, elde edilen nöropsikolojik verilerin yorumlanmasında dikkate alınmalıdır (154).

Elektrokonvülsif terapi (EKT) öyküsü bulunan hastaların varlığı, örneklemde dirençli psikotik belirtilerin görüldüğünü düşündürmektedir. EKT'nin özellikle katatonik ya da tedaviye dirençli vakalarda etkili bir müdahale yöntemi olduğu bilinmekte olup, bu alt grubun bilişsel profili farklılık gösterebilir (155).

Sigara kullanım oranının yüksek olması, şizofrenide yaygın görülen nikotin bağımlılığı eğilimiyle uyumludur. Nikotinin dopaminerjik sistem üzerinden geçici bilişsel iyileşme sağladığı; ancak uzun vadeli kullanımın vasküler ve nöroinflamatuvar etkilerle bilişsel gerilemeye katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (156). Bu durum, sigara kullanımının yalnızca bir yaşam tarzı değişkeni değil, bilişsel performans açısından da potansiyel bir etkileyici olduğunu göstermektedir.

Beden kitle indeksi verileri, örneklemde hem düşük kilolu hem de obez bireylerin bulunduğuna işaret etmektedir. Bu heterojenlik, antipsikotik ilaçların metabolik yan etkileri, fiziksel aktivite düzeyi ve beslenme alışkanlıkları gibi birçok faktörle açıklanabilir. Özellikle obezite ile gelişen insülin direnci ve sistemik inflamasyonun, bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açabileceği daha önceki çalışmalarda vurgulanmıştır (157).

5.2. TALAMİK ÇEKİRDEKLERİN KLİNİK DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda çeşitli talamik çekirdeklerin klinik değişkenlerle ilişkileri incelendiğinde, özellikle pulvinar altbirimlerinin dikkat çekici bir profil sunduğu gözlenmiştir. Pulvinar çekirdeklerinin bazı alt bölümleriyle yaş ve hastalık başlangıç yaşı arasında saptanan pozitif ilişkiler, bu bölgenin yaşam boyu gösterdiği yapısal-plastik değişimlerin bilişsel rezerv ve kompansatuar mekanizmalarla ilişkili olabileceğini

düşündürmektedir. Daha önceki çalışmalar da yaşlanma sürecinde pulvinarın bilişsel telafi mekanizmalarında aktif rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (158).

Antipsikotik tedavi düzeyleri ile bazı pulvinar çekirdekleri arasında saptanan ilişkiler ise, talamusun yalnızca yapısal değil, aynı zamanda nörofarmakolojik süreçlere duyarlı bir yapı olduğunu desteklemektedir. Antipsikotik kullanımının talamik bağlantısallığı ve metabolik aktivite üzerinde etkili olabileceği, daha önceki fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında da gösterilmiştir (159). Bu bulgular, pulvinarın farmakolojik duyarlılığına ve muhtemel klinik belirleyiciliğine işaret etmektedir.

Çalışmada ayrıca mediodorsal talamusun, psikopatoloji düzeyi ile anlamlı bir ilişki göstermemesi dikkat çekicidir. Bu durum, mediodorsal çekirdeğin doğrudan psikotik semptom şiddetinden çok, bilişsel işlevlerle ilişkili bir rol üstlenebileceğini düşündürmektedir. Nitekim bu çekirdeğin prefrontal korteksle olan yoğun bağlantıları, yürütücü işlevler ve çalışma belleği gibi süreçlerde belirleyici olduğuna işaret etmektedir (1). Literatürde de benzer şekilde, şizofreni hastalarında mediodorsal talamusta hacim kaybı saptandığı, ancak semptom şiddetiyle doğrudan ilişki kurulamadığı bildirilmektedir (160).

Bununla birlikte, çalışmamızda talamik çekirdek hacimleri ile Cerebellar Cognitive Affective Syndrome (CCAS-S) ölçeği skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, CCAS'ın esas olarak serebellar kaynaklı bir sendrom olduğunu ve talamusun yapısal bütünlüğündeki değişimlerin bu klinik tablo üzerinde belirleyici bir rol oynamadığını düşündürmektedir. Literatürde de CCAS'ın, dentat çekirdek–talamus–prefrontal korteks aksı üzerinden, esas olarak serebellar hasara ikincil geliştiği vurgulanmaktadır (115,161). Çalışmamız bu açıdan, CCAS ile talamus arasındaki yapısal ilişkinin zayıf olduğunu ve bu sendromun tanılayıcı nöroanatomik temelinin öncelikle serebellum olduğunu destekler niteliktedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, elde edilen bulgular talamusun özellikle pulvinar altbirimleri aracılığıyla yaş, hastalık süreci ve tedavi değişkenleriyle etkileşim içinde olduğunu; mediodorsal çekirdeğin ise daha çok bilişsel düzeyde etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu veriler, şizofrenide talamik yapıların yalnızca bilişsel değil, aynı zamanda tedaviye yanıt gibi klinik süreçlerde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Ancak korelasyonel düzeyde elde edilen bu bulguların nedensel yorumlara temel oluşturabilmesi için uzunlamasına tasarımlar ve fonksiyonel görüntüleme destekli çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

5.3. TALAMİK ÇEKİRDEK VOLÜMLERİ VE BİLİŞSEL PERFORMANS ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada elde edilen bulgular, talamusun yalnızca bilgi iletimiyle sınırlı kalmadığını; dikkat, motor zamanlama ve çalışma belleği gibi çok sayıda bilişsel işlevde etkin biçimde rol aldığını göstermektedir. Özellikle pulvinar, centromedian, anteroventral ve mediodorsal çekirdekler ile nöropsikolojik test performansları arasında saptanan anlamlı ilişkiler, şizofrenide gözlenen bilişsel yıkımın subkortikal nöroanatomik karşılıklarını ortaya koymaktadır.

Pulvinar çekirdek kompleksi, çalışmamızda dikkat, motor hız ve çalışma belleği ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. SCPTNL testi gibi hedef odaklı dikkat ve bilişsel inhibisyonu değerlendiren ölçümlerde, sol pulvinar medial çekirdeğin doğru pozitif ve doğru negatif yanıtlarla pozitif yönde ilişkili olması; bu çekirdeğin uyaran ayrıştırma, hedef seçme ve sürdürülebilir dikkat süreçlerinde aktif rol oynadığını göstermektedir. Benzer biçimde, motor zamanlama ve ritmik yanıt üretimini ölçen SCTAP testindeki performansla pulvinar hacmi arasında saptanan pozitif ilişkiler, pulvinarın yalnızca duyusal girdileri değil, duyusal-motor senkronizasyon süreçlerini de düzenlediğine işaret etmektedir. Ayrıca, LNB2 testi gibi artan bilişsel yük gerektiren görevlerde, pulvinar hacmi ile yanlış yanıtlar arasında gözlenen negatif korelasyonlar, bu yapının bilgi seçiciliği ve tepki doğruluğunu sürdürme işlevine katkı sunduğunu ortaya koymaktadır.

Centromedian çekirdekler ise dikkat geçişleri, hedef odaklı tepki üretimi ve motor cevabın sürekliliği açısından anlamlı bir profil sunmuştur. SCPTNL testinde elde edilen doğru yanıt oranları ile centromedian hacimleri arasındaki pozitif ilişki, bu çekirdeğin dikkat odağının korunması ve hedef odaklı tepki üretimi süreçlerinde destekleyici rol oynadığını göstermektedir. SCTAP testinde, centromedian hacmi ile yanıtların standart sapması arasındaki ters yönlü ilişki, bu çekirdeğin motor yanıt stabilitesinde düzenleyici bir rol üstlendiğini düşündürmektedir. LNB2 testinde yanlış yanıtlarla centromedian hacmi arasındaki negatif ilişki ise bu yapının seçici bilgi işleme ve dikkati güncelleme gibi yürütücü işlevlerde de görev aldığını desteklemektedir. Bu bulgular, şizofrenide sık

gözlenen dikkat esnekliği kaybı, motor düzensizlik ve bilişsel yük altında tepki doğruluğunda azalma gibi bozulmalarla doğrudan örtüşmektedir.

Mediodorsal çekirdekler dikkat testlerinde anlamlı bir örüntü göstermemekle birlikte, çalışma belleğiyle ilgili ölçümlerde, özellikle artan bilişsel yük altında (LNB2) verilen yanlış yanıtlarla gösterdiği ilişkiler, bu yapının bilgi tutma ve doğru tepki üretme gibi yürütücü süreçlerde etkili olduğunu göstermektedir. Mediodorsal medial çekirdeğin bu bağlamda hata izleme ve bilişsel esneklik gibi işlevlerle bağlantılı olduğu söylenebilir. Mitchell (2015), mediodorsal talamusun prefrontal korteksle olan çift yönlü bağlantıları sayesinde karar verme, sosyal biliş ve planlama süreçlerine katkı sunduğunu belirtmiştir (2). Bu bulgular, Jankowski ve Smith (2024) tarafından ortaya konulan ve bu çekirdeğin kortikal aktiviteyi modüle ederek yüksek talepli görevlerde yürütücü işlevleri desteklediğini öne süren modelle de uyumludur (162). Çalışmamız, mediodorsal talamusun yalnızca pasif bir yol değil, aktif bir düzenleyici sistemin parçası olduğunu göstermektedir.

Anteroventral talamusun motor hızla ilişkili bulguları da dikkat çekicidir. SCTAP testi performansı ile anteroventral çekirdek hacmi arasındaki ilişki, bu yapının motor çıktının ritmik düzenlenmesiyle bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Hayvan çalışmalarında anterior talamusun theta-gamma modülasyonlarıyla motor planlamada rol aldığı (163), insan fMRI çalışmaları ise bu yapının zamanlama görevlerinde aktifleştiğini ve ritmik motor senkronizasyon süreçlerine katıldığını göstermektedir (164). Bu veriler, anterior talamusun yalnızca limbik sistemle değil, aynı zamanda motor düzenleme ağlarıyla da ilişkili olduğunu ve şizofrenideki psikomotor bozulmaların altında yer alabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın bulguları, pulvinarın frontal ve parietal kortekslerle kurduğu çift yönlü bağlantılar yoluyla dikkat, hedef seçimi ve bilişsel yük modülasyonu gibi işlevleri düzenlediğini öne süren önceki literatürle örtüşmektedir (165,166). Zikopoulos ve Barbas (2007), pulvinarın hem prefrontal hem de limbik yapılara özgül ve karşılıklı bağlantılarla bağlandığını ve yürütücü işlevlerde aktif rol aldığını göstermiştir (167). Saalmann ve ark. (2012), pulvinarın primatlarda dikkat kontrolü sırasında görsel alanlar arası bilgi iletimini senkronize ettiğini, bu modülasyonun alfa frekans bandında gerçekleştiğini bildirmiştir (165).

Bunların yanı sıra, Anticevic ve ark. (2023) yayımlanan bir çalışmada, mediodorsal-prefrontal yolaklardaki azalmış fonksiyonel bağlantıların, yürütücü işlevlerdeki bozulmalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gong ve ark. (2019) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise ventroanterior ve ventrolateral talamik çekirdeklerin sensori-motor alanlarla olan bağlantılarındaki bozulmaların, psikomotor koordinasyon düşüşü ile korele olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, kortikal disfonksiyonun ötesinde subkortikal yapısal ve fonksiyonel yetersizliklerin de şizofrenideki bilişsel bozulmalara katkı sunduğunu ortaya koymaktadır (168,169).

Sonuç olarak, bu çalışma, anterior, mediodorsal, centromedian ve pulvinar çekirdeklerin çoklu bilişsel işlevlere eşzamanlı katkıda bulunduğunu göstermekte; talamusun katı biçimde ayrışmış işlevsel modüllerden oluşmadığını, aksine esnek, görev-temelli ve çok işlevli bir anatomo-fonksiyonel organizasyona sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu perspektif hem nöropsikiyatrik modellemelerde hem de erken tanı ve hedefe yönelik müdahale stratejilerinde talamusun merkezi bir yapı olarak ele alınmasını gerekli kılmaktadır. Ancak, nedensel ilişkilere yönelik daha güçlü yorumlar yapabilmek adına fonksiyonel görüntüleme ve uzunlamasına takip çalışmalarının gerekliliği devam etmektedir.

5.4. PENN TESTİNİN KLİNİK DEĞİŞKENLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada, motor hız, dikkat ve çalışma belleği gibi temel bilişsel alanları değerlendiren nöropsikolojik testlerin; yaş, hastalık süresi, antipsikotik tedavi dozu ve serebellar bilişsel katkıyı ölçen CCAS-S (Schmahmann Sendromu) skorları ile ilişkileri incelenmiştir. Elde edilen bulgular, bilişsel işlevlerin yalnızca kortikal alanlarla değil, aynı zamanda serebellar ve alt kortikal (talamokortikal) sistemlerle de bütünleşik biçimde yürütüldüğünü ortaya koymaktadır.

Motor hız performansının, özellikle antipsikotik tedavi dozu ile olumlu yönde ilişki göstermesi, uygun doz düzeylerinde bu ilaçların psikomotor işlevlerde belirli bir stabilizasyon sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, antipsikotik tedavi altındaki bireylerde motor koordinasyonun belirli ölçüde iyileşebileceğini gösteren önceki çalışmalarla örtüşmektedir (170). Öte yandan, yaş ve hastalık süresi gibi değişkenlerle anlamlı bir ilişki gözlenmemesi, örneklem grubunun görece genç olmasıyla açıklanabilir;

genç yaşta plastisite mekanizmalarının daha aktif olması, motor performans üzerindeki yıpranmayı sınırlıyor olabilir (171).

Çalışma belleği performansıyla (LNB2) CCAS-S skorları arasında gözlenen güçlü pozitif ilişki, serebellumun yalnızca motor işlevleri değil, aynı zamanda dikkat, yürütücü kontrol ve bilgi işleme gibi bilişsel süreçleri destekleyen bir merkez olarak işlev gördüğünü destekler niteliktedir. Serebellar yapıların, özellikle dorsolateral prefrontal alanlarla bağlantı kurarak bilişsel işlevleri modüle ettiği daha önce vurgulanmıştır (4). Buna ek olarak, artan hata oranları ile düşük CCAS-S skorları arasındaki ilişki, dikkat dağınıklığı ve inhibisyon eksikliği gibi yürütücü bozulmaların, serebroserebellar disfonksiyonla bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir (172).

Sürdürülmüş dikkat performansı (SCPTNL) da benzer bir yapısal örüntü sunmuştur. Doğru hedef tanıma ve yanıt engelleme gibi dikkat bileşenlerinin hem antipsikotik dozdan hem de CCAS-S skorlarından etkilenmesi, dikkat süreçlerinin hem nörokimyasal hem de serebellar kaynaklı modülasyonlara duyarlı olduğunu ortaya koymaktadır. Antipsikotik tedavinin dozuna bağlı olarak dikkat filtreleme kapasitesinde azalma görülebileceği, önceki bulgularla uyumludur (154). Diğer yandan, CCAS-S ile ilişkili olarak doğru-negatif yanıtların artması ve hata oranlarının azalması, dikkat stabilitesinin serebellar işlevsellikle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (173).

İşlemleme süresi bağlamında dikkat çeken bir diğer bulgu, yüksek CCAS-S skorlarına sahip bireylerde daha kısa tepki süresi gözlenmesidir. Bu durum, serebellumun yalnızca yanıt doğruluğuna değil, işlem hızı ve zamanlama koordinasyonuna da katkı sunduğunu desteklemektedir. Literatürde, serebellar katkının ardışık işlemleme, zamanlamaya duyarlılık ve çevresel uyaranlara hızlı tepki üretimi gibi bilişsel bileşenlerde belirleyici rol oynadığı ifade edilmiştir (172).

Genel olarak değerlendirildiğinde, elde edilen bulgular, motor hız, dikkat ve çalışma belleği gibi bilişsel işlevlerin kortikal alanlara indirgenemeyeceğini; bu işlevlerin serebellum ve talamus gibi altkortikal yapılarla etkileşim hâlinde yürütüldüğünü göstermektedir. Bu durum, şizofrenideki bilişsel yıkımın yalnızca frontal disfonksiyonla değil, aynı zamanda ağ düzeyinde organizasyon bozukluklarıyla ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Özellikle serebellumun dikkat, yürütücü kontrol ve zamanlama gibi işlevsel

bileşenlerdeki katkısı, nöropsikiyatrik modellemelerde göz ardı edilmemesi gereken bir parametre olarak değerlendirilmektedir.

5.5. SCPTNL TEST PERFORMANSININ TALAMİK HACİMLER VE KORTİKAL KALINLIKLARLA İLİŞKİSİ: HİYERARŞİK REGRESYON ANALİZİNİN İNCELENMESİ

Bu çalışmada temel amacımız, talamik çekirdeklerin bilişsel performans üzerindeki etkilerini nörokognitif testler aracılığıyla değerlendirmek ve bu etkilerin hangi yapılarla birlikte ya da hangi yollarla ortaya çıktığını analiz etmektir. Çalışmamızda, dikkat süreçlerini değerlendirmeye yönelik kullanılan SCPTNL testi kapsamında yürütülen hiyerarşik regresyon analizleri, bazı yapısal değişkenlerin bu test performansıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Bulgularımız, şizofrenide disinhibisyonun nöroanatomik temelinde orbitofrontal korteksin (OFC) yapısal bütünlüğünün önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Ayrıca, AVN hacmi ile SCPTNL performansı arasındaki anlamlı korelasyon, dikkat kontrolü ve inhibisyon süreçlerinde talamik katkının da dikkate değer olduğunu ortaya koymaktadır. Hiyerarşik regresyon analizinde, AVN hacminin tek başına disinhibisyon performansını anlamlı şekilde yordayabildiği, ancak modele OFC kalınlığı eklendiğinde bu etkinin anlamlılığını yitirdiği görülmüştür. Bu bulgu, AVN'nin inhibisyon üzerindeki etkisinin doğrudan değil, büyük ölçüde OFC aracılığıyla dolaylı olarak gerçekleştiğine işaret etmektedir. Diğer bir ifadeyle, AVN–OFC hattı, dürtüsel tepkilerin düzenlenmesinde bütüncül bir devre olarak işlev görmekte ve bu devrede AVN'nin modülatör etkisi OFC'nin işlevselliği aracılığıyla ortaya çıkmaktadır.

Bu sonuçlar, literatürde AVN'nin yalnızca bilgi ileten pasif bir istasyon değil, yüksek düzey bilişsel kontrol işlevlerinin aktif bir bileşeni olduğunu savunan görüşlerle örtüşmektedir (174). Özellikle bağlamsal bilgi işleme, dikkat odağını sürdürme ve hedef dışı uyaranların baskılanması gibi yürütücü işlevlerde AVN'nin rolü, OFC ile olan çift yönlü bağlantılar aracılığıyla daha da anlam kazanmaktadır. Bu bağlamda, çalışmamız, AVN'nin inhibisyon süreçlerindeki katkısını sadece yapısal değil, işlevsel bağlantılar üzerinden de değerlendiren modelleri desteklemektedir.

Buna karşılık, ACC'nin bu modele dâhil edilmesine rağmen anlamlı bir katkı sunmaması, bu bölgenin inhibisyon yerine daha çok hata izleme ve çatışma çözme gibi ikincil kontrol süreçlerinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. ACC'nin SCPTNL performansı gibi hızlı ve doğrudan tepki gerektiren görevlerde değil, daha karmaşık ve geri bildirim odaklı bilişsel süreçlerde etkinleştiği bilinen bir bulgudur (33,175) .Bu nedenle, çalışmamızın odaklandığı disinhibisyon temelli tepki kontrolünde OFC'nin merkezi rolü ön plana çıkarken, ACC daha dolaylı ve bağlama duyarlı bir işlevsel modül olarak kalmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma şizofrenide görülen dürtüsellik ve inhibisyon bozukluklarının yalnızca frontal korteks kaynaklı olmadığını, aynı zamanda talamokortikal devrelerin bütünsel yapısı içinde ele alınması gerektiğini göstermektedir. OFC'nin yapısal bütünlüğü, davranışsal inhibisyon üzerinde belirleyici bir etkiye sahipken; AVN, bu kontrolün sürdürülebilirliği ve bağlamsal düzenlenmesinde kritik bir modülatör rol üstlenmektedir. Bu bağlamda, AVN–OFC eksenine odaklanan nörogörüntüleme ve ağ temelli araştırmalar, şizofrenide yürütücü işlev bozukluklarının altında yatan devreleri daha derinlemesine aydınlatabilir.

5.6. LNB2 TEST PERFORMANSININ TALAMİK HACİMLER VE KORTİKAL KALINLIKLARLA İLİŞKİSİ: HİYERARŞİK REGRESYON ANALİZİNİN İNCELENMESİ

Bu çalışmada, şizofreni hastalarında çalışma belleği işlevine katkı sağlayan mediodorsal talamus ve orta frontal korteks yapılarına odaklanılmış; LNB2 performansı üzerinden bu yapıların bilişsel katkıları istatistiksel olarak modellenmiştir. Bulgularımız hem sağ mediodorsal talamus hacminin hem de sağ orta frontal korteks kalınlığının LNB2 performansını anlamlı düzeyde yordadığını göstermiştir. Her iki yapı da çalışma belleğinin sürdürülmesi, dikkat odağının korunması ve bilgi güncelleme gibi çok bileşenli yürütücü işlevlerin desteklenmesinde tamamlayıcı bir rol üstleniyor görünmektedir.

Mediodorsal talamus, dorsolateral prefrontal korteksle kurduğu çift yönlü bağlantılar aracılığıyla dikkat esnekliği, geçici bilgi depolama ve güncelleme gibi işlevlerin düzenlenmesinde merkezi bir düğüm olarak tanımlanmıştır (176). Literatürde bu yapının, şizofrenide erken dönemde işlevsel olarak bozulduğu ve bu bozulmanın çalışma belleği performansındaki düşüşle yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir

(169,177). Ancak bu çalışmalar genellikle korelasyonel düzeyde kalmakta ve mediodorsal talamusun diğer yapılarla olan özgül etkileşimleri yeterince ayrıştırılamamaktadır. Çalışmamız, bu boşluğu doldurmayı amaçlayarak, mediodorsal talamusun LNB2 performansı üzerindeki etkisini orta frontal korteksten bağımsız biçimde modelleyerek, bu iki yapının bilişsel katkılarını nicel olarak ortaya koymuştur. Sağ middle frontal gyrus (MFG), sadece bilgi işleme değil, aynı zamanda hedefe yönelik dikkat, bilişsel güncelleme ve tepki düzenlemesi gibi üst düzey yürütücü işlevlerin yönetsel merkezlerinden biri olarak tanımlanmaktadır (178,179).

Çalışmamızda bu yapının kortikal kalınlığı ile LNB2 performansı arasında saptanan anlamlı ilişki, bu fonksiyonel tanımlamalarla uyumludur. Nissim ve arkadaşlarının (2017) yapısal görüntüleme çalışmasında, N-back görevinde düşük performans gösteren bireylerde sağ MFG'de anlamlı yüzey alanı kayıpları rapor edilmiştir (29). Bu durum, şizofrenide görülen bilgi güncelleme ve tepki seçimi zorluklarının yapısal düzeyde de izlenebileceğini desteklemektedir.

Özellikle dikkat çekici olan bulgu, her iki yapının da LNB2 performansını birbirinden bağımsız olarak yordayabilmesidir. Hiyerarşik regresyon analizinde mediodorsal talamus ilk aşamada anlamlı bir yordayıcı olarak ortaya çıkarken, modele orta frontal korteks eklendiğinde her iki değişkenin de katkısını sürdürdüğü görülmüştür. Bu durum, talamik ve kortikal yapıların çalışma belleği işlevlerinde paralel fakat birbirinden ayrışabilen devresel katkılar sunduğunu göstermektedir. Literatürde prefrontal korteks ve mediodorsal talamus arasında sıkı işlevsel bağlantılar tanımlanmış olsa da bu ilişkinin tamamen bağımlı değil, işlevsel olarak farklı ama tamamlayıcı katkılar içerdiği ileri sürülmektedir (178,180). Bulgularımız, bu kuramsal çerçeveyi destekleyen nitelikte olup, şizofrenide görülen bilişsel bozulmaların yalnızca bağlantı kopukluklarıyla değil, yapılar arası özgül çözülmelerle de açıklanabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın ilk epizod şizofreni hastalarıyla yürütülmüş olması da bulguların özgünlüğünü artıran bir diğer unsurdur. Bu evrede talamokortikal bağlantıların henüz tamamen bozulmadığı, ancak ilk işlevsel çözülmelerin başladığı bir geçiş döneminden söz etmek mümkündür. Bu durum hem mediodorsal talamusun hem de orta frontal korteksin yapısal düzeyde göreli bütünlüğünü koruduğu; ancak bilişsel katkılarının bağımsızlaştığı bir tabloyu açıklayabilir. Bulgularımız, bu iki yapının erken evrede hâlen

doğrudan ve ölçülebilir düzeyde bilişsel katkı sunduğunu göstermektedir. Bu durum, ilerleyen hastalık evrelerinde bu yapıların işlevlerinin daha fazla ayrışabileceği ya da bütünlüklerinin kaybolabileceğine yönelik daha fazla araştırma gerektirmektedir.

5.7. SCTAP TEST PERFORMANSININ TALAMİK HACİMLER VE SUBİKULUM İLİŞKİSİ: HİYERARŞİK REGRESYON ANALİZİNİN İNCELENMESİ

Bulgularımız hem medial pulvinar hacimlerinin hem de sol subikulum hacminin SCTAP performansını anlamlı düzeyde yordadığını göstermektedir. Dahası, bu iki yapının etkilerinin regresyon modeli içerisinde birbirinden bağımsız biçimde sürdüğü görülmüştür. Bu sonuçlar, motor hız gibi yüzeyde basit görünen bir çıktının, çok düzeyli nörobilişsel devrelerin etkileşimiyle biçimlendiğine işaret etmektedir.

SCTAP testi, yalnızca motor sistemin hızını ölçen bir araç olarak değerlendirilmemelidir. Aksine, motor eylemlerin başlatılması, sürdürülmesi ve zamanlama doğruluğunun yanı sıra, dikkat kontrolü ve otomatik işlemleme gibi üst düzey bilişsel süreçleri de içeren çok bileşenli bir yapıya sahiptir. Literatürde, bu testin prosedürel öğrenme, sensörimotor entegrasyon ve motor-bilişsel koordinasyon gibi işlevlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (181,182). Bu nedenle SCTAP performansındaki bozulmalar, yalnızca motor eksikliklere değil, aynı zamanda dikkat, zamanlama ve hareket planlaması süreçlerine işaret eden bilişsel yetersizliklerin bir yansıması olarak da değerlendirilebilir.

Çalışmamızda medial pulvinar çekirdeğinin SCTAP performansını anlamlı şekilde yordaması, bu yapının motor hız ve zamanlamaya dayalı dikkat mekanizmalarıyla olan bağlantısını desteklemektedir. Ultra yüksek alan fMRI çalışmaları, pulvinar çekirdeklerinin hem motor hem de dokunsal koşullarda aktive olduğunu, ancak motor görevler sırasında bu aktivasyonun daha belirgin biçimde ortaya çıktığını göstermektedir (183,184). Pulvinarın kortiko-subkortikal devreleri koordine ederek dikkat yöneltme, zamanlama doğruluğu ve motor kontrol süreçlerinde merkezi bir rol üstlendiğini ileri sürmektedir. Çalışmamızın bulguları bu literatürle tutarlıdır ve şizofrenide pulvinar devrelerinin motor hız üzerindeki katkısının davranışsal düzeyde de gözlemlenebileceğini göstermektedir.

Öte yandan, subikulumun SCTAP performansı ile negatif yönde anlamlı ilişki göstermesi, bu yapının farklı bir nörobilişsel işlevsel role sahip olduğunu düşündürmektedir. Subikulum, hipokampal çıkış yapısı olarak medial prefrontal korteks ve ventral striatum gibi bölgelerle kurduğu bağlantılar aracılığıyla motivasyonel yönelim, davranış başlatma ve bellek temelli hareket planlaması gibi süreçlerde yer almaktadır (35,185). Bu bağlamda, subikulum hacmindeki azalma, özellikle motivasyonel süreçlerin zayıflaması ve davranışsal başlatma kapasitesinde bozulma gibi klinik belirtilerle ilişkili olabilir. Bu sonuç, şizofrenide gözlenen psikomotor yavaşlamanın sadece motor işlev kaybı değil, aynı zamanda motivasyonel ve yürütücü işlevsel devrelerdeki çözülmenin bir yansıması olduğunu düşündürmektedir.

Her iki yapının regresyon modelinde birbirlerinin etkisini sönümlemeden SCTAP performansını yordaması, motor hız gibi davranışsal bir çıktının farklı nörobilişsel devreler üzerinden paralel olarak düzenlendiğine işaret etmektedir. Medial pulvinarın dikkat ve zamanlama ağırlıklı katkısı, subikulumun ise motivasyonel yönelim ve davranış başlatma ile ilişkili etkisi, şizofrenide motor performansın sadece primer motor devrelerle değil, bütüncül subkortikal-kortikal etkileşimlerle biçimlendiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgu, son yıllarda öne çıkan ve hareketi yalnızca motor korteks merkezli değil, geniş bilişsel devrelerin koordinasyonu üzerinden tanımlayan güncel modellerle de örtüşmektedir.

Bununla birlikte, çalışmamızın ilk epizod şizofreni hastalarıyla yürütülmüş olması, bulguların klinik evreye özgü dinamiklerle yorumlanmasını gerektirmektedir. Hastalığın erken döneminde, kortikal ve subkortikal yapılar arasında hâlen korunmuş yapısal bütünlük ve işlevsel bağımsızlık gözlenebilmektedir. Bu durum, pulvinar ve subikulumun motor performans üzerindeki ayrıksı katkılarını açıklayabilir. Ancak ilerleyen hastalık evrelerinde bu yapıların işlevlerinde belirgin bir bozulma veya etkileşimsel çökme yaşanması muhtemeldir. Bu nedenle, boylamsal nörogörüntüleme çalışmaları ile pulvinar–subikulum etkileşimlerinin zaman içindeki değişimi ve klinik belirtilerle ilişkisi daha net ortaya konabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma şizofrenide motor hız performansının yalnızca sensörimotor sistemlerle sınırlı kalmadığını, dikkat, zamanlama ve motivasyonel davranış

başlatma gibi yürütücü işlevlerle bütünleşik bir nörobilişsel temele dayandığını göstermektedir. Medial pulvinar ve subikulumun SCTAP performansını birbirinden bağımsız biçimde yordaması, psikomotor yavaşlamanın çok düzeyli bir sinirsel çözülmenin ürünü olabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda, SCTAP gibi davranışsal testlerin yalnızca motor sistem değil, bilişsel sinir ağlarının da değerlendirilmesinde kullanılabilirliği vurgulanmakta; şizofrenide motor-bilişsel bütünlüğün değerlendirilmesine yönelik bütüncül yaklaşımların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmanın limitasyonları arasında, kesitsel tasarımın nedensellik yorumlarını kısıtlaması, farmakolojik etkilerin yeterince kapsamlı değerlendirilememesi ve talamik alt bölgelerin fonksiyonel bağlantılarının longitudinal ve multimodal nörogörüntüleme çalışmalarıyla ortaya konulamamış olması sayılabilir. Ayrıca yalnızca yapısal MRI verilerine dayanılarak yürütülmüş olması, talamokortikal bağlantıların işlevsel düzeyde ne ölçüde korunduğuna dair yorumların dolaylı kalmasına neden olmaktadır. Ayrıca, örneklemin yalnızca ilk epizod şizofreni hastalarıyla sınırlı olması, bulguların genellenebilirliğini ileri evre hastalık grupları açısından sınırlamaktadır. Gelecek çalışmalarda, görev-temelli fMRI ve dinlenim durumu bağlantısallık analizleriyle bu yapıların işlevsel etkileşimleri daha detaylı biçimde incelenmeli; klinik değişkenler ve bilişsel profillerle birlikte çok düzeyli modeller kurgulanmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada şizofrenide, pulvinar, anteroventral ve mediodorsal talamik çekirdek hacimlerinin dikkat, motor hız ve çalışma belleği performanslarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2. Pulvinar çekirdek kompleksi, şizofreni grubunda hem dikkat hem motor hız hem de çalışma belleği doğruluğu ile en güçlü ve yaygın ilişkileri sunmuştur. Özellikle hacim artışının, performans düzeyini olumlu yönde etkilediği gözlemlenmiştir.

3. Mediodorsal talamus, özellikle şizofrenide artan bilişsel yük altında (2-back koşulları) bilgi işlemleme doğruluğu ile pozitif yönde ilişkilendirilmiştir; bu da bu

bölgenin bilişsel yüklenme altında kompansatuar katkı sunduğunu düşündürmektedir.

4. Anteroventral talamus hacmindeki artışın, şizofrenide motor hız performansı (SCTAP testi) ile olumlu ilişkili olması, bu yapının motor zamanlama süreçlerinde işlevsel katkısını göstermektedir.

5. Talamik çekirdek hacimleri ile şizofrenide serebellar kognitif becerileri ölçen CCAS-S skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, CCAS'ın daha çok serebellar yapılarla sınırlı olduğunu desteklemektedir.

6. Şizofreni grubunda bazı talamik çekirdek hacimlerinin yaş, CPZ eşdeğeri ve hastalık başlangıç yaşı gibi klinik değişkenlerle anlamlı korelasyonlar gösterdiği bulunmuştur. Örneğin, CPZ dozu ile bazı pulvinar hacimleri arasında pozitif ilişki bulunması, antipsikotik tedavinin altkortikal plastisite üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

7. Tüm bu bulgular, şizofrenide talamusun yalnızca bilgi iletimi sağlayan pasif bir yapı olmadığını, aksine çoklu bilişsel süreçlerde aktif biçimde görev alan, işlevsel olarak entegre bir merkez olduğunu ortaya koymaktadır.

8. Aynı çekirdeğin birden fazla bilişsel alanla ilişkili olması, şizofrenide talamik çekirdeklerin işlevsel olarak sadece tek bir alana özgülenemeyeceğini; bunun yerine çok görevli ve esnek bir organizasyonla çalıştıklarını düşündürmektedir.

9. Sonuçlar, şizofrenide bilişsel yıkımın yalnızca kortikal disfonksiyona bağlı olmadığını, subkortikal (özellikle talamik) yapıların da bu süreçte belirleyici rol oynadığını göstermektedir. Talamus, bu anlamda hem bilişsel değerlendirmelerde hem de rehabilitasyon planlamalarında göz önünde bulundurulması gereken kritik bir hedeftir.

10. Şizofrenideki bilişsel yıkımın dikkat ve inhibisyon bileşenleri SCPTNL testi ile değerlendirilmiş; orbitofrontal korteks, korelasyon analizinde SCPTNL performansı ile anlamlı ilişki göstermiş; ancak hiyerarşik regresyon analizinde anteroventral nucleus modele eklendiğinde bu anlamlılık ortadan kalkmıştır. Bu

bulgu, orbitofrontal korteksin dikkat ve inhibisyon süreçlerine etkisinin, anteroventral talamus ile ortak bir yol üzerinden veya dolaylı biçimde gerçekleştiğini düşündürmektedir.

KAYNAKÇA

1. Pergola G, Selvaggi P, Trizio S, Bertolino A, Blasi G. The role of the thalamus in schizophrenia from a neuroimaging perspective. Neurosci Biobehav Rev. 2015;54:57–75.
2. Mitchell AS. The mediodorsal thalamus as a higher order thalamic relay nucleus important for learning and decision-making. Neurosci Biobehav Rev. 2015;54:76–88.
3. Byne W, Hazlett EA, Buchsbaum MS, Kemether E. The thalamus and schizophrenia: current status of research. Acta Neuropathol. 2009 Apr 5;117(4):347–68.
4. Schmahmann JD, Guell X, Stoodley CJ, Halko MA. The Theory and Neuroscience of Cerebellar Cognition. Annu Rev Neurosci. 2019 Jul 8;42(1):337–64.
5. Boland R, Verduin M, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry, 12e. Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2022.
6. Frankenburg FR. Schizophrenia Clinical Presentation [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 29]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/288259-clinical
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association; 2013.
8. Öztürk MO, Uluşahin NA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 18. 2023.
9. Binbay T, Ulas H, Elbi H, Alptekin K. The psychosis epidemiology in Turkey: A systematic review on prevalence estimates and admission rates. Turkish Journal of Psychiatry. 2011;
10. Gallagher BJ, Jones BJ, McFalls JA, Pisa AM. Social class and type of schizophrenia. European Psychiatry. 2006 Jun 16;21(4):233–7.
11. Kotsiri I, Resta P, Spyrantis A, Panotopoulos C, Chaniotis D, Beloukas A, et al. Viral Infections and Schizophrenia: A Comprehensive Review. Viruses. 2023 Jun 9;15(6):1345.
12. Cheslack-Postava K, Brown AS. Prenatal infection and schizophrenia: A decade of further progress. Schizophr Res. 2022 Sep;247:7–15.
13. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. Schizophr Res. 2001 Apr;49(1–2):1–52.
14. van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, Schmaal L, Jiang W, Glahn DC, et al. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. Biol Psychiatry. 2018 Nov;84(9):644–54.
15. van Erp TGM, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. Mol Psychiatry. 2016 Apr 2;21(4):547–53.
16. Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. Schizophr Res. 2004 Oct;70(2–3):117–45.
17. Crespo-Facorro B, Roiz-Santiáñez R, Pelayo-Terán JM, González-Blanch C, Pérez-Iglesias R, Gutiérrez A, et al. Caudate nucleus volume and its clinical and cognitive correlations in first episode schizophrenia. Schizophr Res. 2007 Mar;91(1–3):87–96.
18. Fujiwara H, Hirao K, Namiki C, Yamada M, Shimizu M, Fukuyama H, et al. Anterior cingulate pathology and social cognition in schizophrenia: A study of

gray matter, white matter and sulcal morphometry. Neuroimage. 2007 Jul;36(4):1236–45.
19. Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, Gallacher F, Cannon T, Bilker W, et al. A Follow-up Magnetic Resonance Imaging Study of Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1998 Feb 1;55(2):145.
20. Kelly S, Jahanshad N, Zalesky A, Kochunov P, Agartz I, Alloza C, et al. Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. Mol Psychiatry. 2018 May 17;23(5):1261–9.
21. Ventura J, Thames AD, Wood RC, Guzik LH, Hellemann GS. Disorganization and reality distortion in schizophrenia: A meta-analysis of the relationship between positive symptoms and neurocognitive deficits. Schizophr Res. 2010 Aug;121(1–3):1–14.
22. Khalil M, Hollander P, Raucher-Chéné D, Lepage M, Lavigne KM. Structural brain correlates of cognitive function in schizophrenia: A meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2022 Jan;132:37–49.
23. Keshavan MS, Collin G, Guimond S, Kelly S, Prasad KM, Lizano P. Neuroimaging in Schizophrenia. Neuroimaging Clin N Am. 2020 Feb;30(1):73–83.
24. Pasternak O, Kelly S, Sydnor VJ, Shenton ME. Advances in microstructural diffusion neuroimaging for psychiatric disorders. Neuroimage. 2018 Nov;182:259–82.
25. Hua J, Blair NIS, Paez A, Choe A, Barber AD, Brandt A, et al. Altered functional connectivity between sub-regions in the thalamus and cortex in schizophrenia patients measured by resting state BOLD fMRI at 7T. Schizophr Res. 2019 Apr;206:370–7.
26. Yasuda Y, Okada N, Nemoto K, Fukunaga M, Yamamori H, Ohi K, et al. Brain morphological and functional features in cognitive subgroups of schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2020 Mar 27;74(3):191–203.
27. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. Nat Rev Neurosci. 2011 Nov 20;12(11):652–69.
28. Cobia DJ, Smith MJ, Wang L, Csernansky JG. Longitudinal progression of frontal and temporal lobe changes in schizophrenia. Schizophr Res. 2012 Aug;139(1–3):1–6.
29. Nissim NR, O'Shea AM, Bryant V, Porges EC, Cohen R, Woods AJ. Frontal Structural Neural Correlates of Working Memory Performance in Older Adults. Front Aging Neurosci. 2017 Jan 4;08.
30. Barch DM. Anterior Cingulate Cortex and Response Conflict: Effects of Response Modality and Processing Domain. Cerebral Cortex. 2001 Sep 1;11(9):837–48.
31. Sun D, Phillips L, Velakoulis D, Yung A, McGorry PD, Wood SJ, et al. Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. Schizophr Res. 2009 Mar;108(1–3):85–92.
32. Narr KL, Toga AW, Szeszko P, Thompson PM, Woods RP, Robinson D, et al. Cortical Thinning in Cingulate and Occipital Cortices in First Episode Schizophrenia. Biol Psychiatry. 2005 Jul;58(1):32–40.
33. Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. Trends Cogn Sci. 2004 Dec;8(12):539–46.

34. Carter CS, MacDonald AW, Ross LL, Stenger VA. Anterior Cingulate Cortex Activity and Impaired Self-Monitoring of Performance in Patients With Schizophrenia: An Event-Related fMRI Study. American Journal of Psychiatry. 2001 Sep;158(9):1423–8.
35. O'Mara S. The subiculum: what it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us. J Anat. 2005 Sep 26;207(3):271–82.
36. Tamminga CA, Stan AD, Wagner AD. The Hippocampal Formation in Schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2010 Oct;167(10):1178–93.
37. Heckers S, Rauch S, Goff D, Savage C, Schacter D, Fischman A, et al. Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. Nat Neurosci. 1998 Aug;1(4):318–23.
38. Schobel SA, Chaudhury NH, Khan UA, Paniagua B, Styner MA, Asllani I, et al. Imaging Patients with Psychosis and a Mouse Model Establishes a Spreading Pattern of Hippocampal Dysfunction and Implicates Glutamate as a Driver. Neuron. 2013 Apr;78(1):81–93.
39. Squire LR. Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. Neurobiol Learn Mem. 2004 Nov;82(3):171–7.
40. Eichenbaum H. The cognitive neuroscience of memory : an introduction. Oxford University Press; 2012.
41. Squire LR, Dede AJO. Conscious and Unconscious Memory Systems. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015 Mar 2;7(3):a021667.
42. Tulving E. Episodic Memory: From Mind to Brain. Annu Rev Psychol. 2002 Feb;53(1):1–25.
43. Schacter DL, Buckner RL. Priming and the brain. Neuron. 1998 Feb;20(2):185–95.
44. Packard MG, Knowlton BJ. Learning and Memory Functions of the Basal Ganglia. Annu Rev Neurosci. 2002 Mar;25(1):563–93.
45. Thompson RF, Steinmetz JE. The role of the cerebellum in classical conditioning of discrete behavioral responses. Neuroscience. 2009;162(3):732–55.
46. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. Annu Rev Neurosci. 2000;23(1):155–84.
47. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science (1979). 2001;294(5544):1030–8.
48. McGaugh JL. Memory—a century of consolidation. Science (1979). 2000;287(5451):248–51.
49. Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. Nat Rev Neurosci. 2003;4(10):829–39.
50. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. Principles of Neural Science. 5th ed. McGraw-Hill; 2014.
51. Alberini CM. Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity. Physiol Rev. 2009;89(1):121–45.
52. Squire LR, Alvarez P. Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. Curr Opin Neurobiol. 1995;5(2):169–77.
53. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, Mooney RD, et al. Neuroscience. 6th ed. Oxford University Press; 2018.
54. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscience: Exploring the Brain. 4th ed. Wolters Kluwer; 2020.
55. Byrne JH. Learning and Memory: A Comprehensive Reference. 2nd ed. Academic Press; 2015.

56. Bliss TVP, Collingridge GL. A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. Nature. 1993;361(6407):31–9.
57. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: An embarrassment of riches. Neuron. 2004;44(1):5–21.
58. Zalutsky RA, Nicoll RA. Comparison of two forms of long-term potentiation in single hippocampal neurons. Science (1979). 1990;248(4963):1619–24.
59. Kempermann G, Jessberger S, Steiner B, Kronenberg G. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. Trends Neurosci. 2004;27(8):447–52.
60. Thompson RF. In search of memory traces. Annu Rev Psychol. 2005;56:1–23.
61. Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. Science (1979). 1991;253(5026):1380–6.
62. Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG. Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. Journal of Neuroscience. 1986;6(10):2950–67.
63. Brewer JB, Zhao Z, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Making memories: brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. Science (1979). 1998;281(5380):1185–7.
64. Oscar-Berman M, Marinković K. Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. Neuropsychol Rev. 2007;17(3):239–57.
65. Harding AJ, Halliday GM, Caine D, Kril JJ. Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. Brain. 2000;123(1):141–54.
66. Mesulam MM. The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show? Learning & Memory. 2004;11(1):43–9.
67. Seidenbecher T, Laxmi TR, Stork O, Pape HC. Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. Science (1979). 2003;301(5634):846–50.
68. Cahill L, Babinsky R, Markowitsch HJ, McGaugh JL. The amygdala and emotional memory. Nature. 1995;377(6547):295–6.
69. Schnider A. Spontaneous confabulation and the adaptation of thought to ongoing reality. Nat Rev Neurosci. 2003;4(8):662–71.
70. McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. Psychol Rev. 1995;102(3):419–57.
71. Frankland PW, Bontempi B. The organization of recent and remote memories. Nat Rev Neurosci. 2005;6(2):119–30.
72. Phelps EA. Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. Curr Opin Neurobiol. 2004;14(2):198–202.
73. Penfield W, Perot P. The brain's record of auditory and visual experience. A final summary and discussion. Brain. 1963;86(4):595–696.
74. Bancaud J, Brunet-Bourgin F, Chauvel P, Halgren E. Anatomical origin of déjà vu and vivid 'memories' in human temporal lobe epilepsy. Brain. 1994;117(1):71–90.
75. Sherman SM, Guillery RW. Exploring the Thalamus and Its Role in Cortical Function. 2nd ed. MIT Press; 2006.
76. MedSci.cn. Thalamus: Multi-view detailed anatomy [Internet]. 2022. Available from: https://www.medsci.cn/article/show_article.do?id=3909e4570874

77. Su J, Srinivasan D, Wang L, Bai H, Li H, Gutman B, et al. Multi-atlas thalamic nuclei segmentation on standard T1-weighted MRI with application to normal aging. arXiv preprint arXiv:230915053 [Internet]. 2023; Available from: https://arxiv.org/abs/2309.15053
78. Nolte J. The Human Brain: An Introduction to its Functional Anatomy. 7th ed. Elsevier Health Sciences; 2019.
79. Blumenfeld H. Neuroanatomy through Clinical Cases. 3rd ed. Sinauer Associates/Oxford University Press; 2021.
80. Halassa MM, Kastner S. Thalamic functions in distributed cognitive control. Nat Neurosci. 2017;20(12):1669–79.
81. Sherman SM. Thalamus plays a central role in ongoing cortical functioning. Nat Neurosci. 2016;19(4):533–41.
82. Chen MH, Chang WC, Bai YM, Huang KL, Tu PC, Su TP, et al. Cortico-thalamic dysconnection in early-stage schizophrenia: A functional connectivity magnetic resonance imaging study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2019;270(1):17–28.
83. Fan F, Xiang H, Tan S, Yang F, Fan H, Guo H, et al. Subcortical structures and cognitive dysfunction in first episode schizophrenia. Psychiatry Res Neuroimaging. 2019;286:69–75.
84. Mitelman SA, Byne W, Kemether EM, Hazlett EA, Ramos-Goyette S, Buchsbaum MS. Correlations between volumes of the pulvinar, centromedian, and mediodorsal nuclei and cortical Brodmann's areas in schizophrenia. Neurosci Lett. 2006;392(1–2):16–21.
85. Ramsay IS, Fryer SL, Boos A, Roach BJ, Fisher M, Loewy RL, et al. Response to targeted cognitive training correlates with change in thalamic volume in a randomized trial for early schizophrenia. Neuropsychopharmacology. 2018;43(3):590–7.
86. Huang AS, Rogers BP, Sheffield JM, Jalbrzikowski ME, Anticevic A, Blackford JU, et al. Thalamic nuclei volumes in psychotic disorders and in youths with psychosis spectrum symptoms. American Journal of Psychiatry. 2020;177(12):1159–67.
87. Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Yamashita F, Yamamori H, Yasuda Y, et al. Subcortical structures and cognitive and social functions in schizophrenia. Sci Rep. 2018;8:1183.
88. Huang AS, Rogers BP, Woodward ND. Thalamocortical dysconnectivity in schizophrenia: Evidence from multimodal neuroimaging. Schizophr Res. 2019;210:270–7.
89. Tononi G, Edelman GM. Consciousness and complexity. Science (1979). 1998;282(5395):1846–51.
90. Edelman GM, Gally JA. Reentry: A key mechanism for integration of brain function. Front Integr Neurosci. 2013;7:63.
91. Bolkan SS, Stujenske JM, Parnaudeau S, Spellman TJ, Rauffenbart C, Abbas AI, et al. Thalamic projections sustain prefrontal activity during working memory maintenance. Nat Neurosci. 2017;20(7):987–96.
92. Alcaraz F, Marchand AR, Courtiol E, Di Scala G, Coutureau E, Wolff M. Distinct prefrontal-thalamic circuits regulate memory-guided decision-making. Current Biology. 2018;28(14):2267–73.
93. Mathiasen ML, Hansen KH, West MJ, Balslev D. Prefrontal pathways to the thalamus drive circuit maturation and learning. Neuron. 2017;93(6):1290–302.

94. Halassa MM, Acsády L. Thalamic inhibition: Diverse sources, diverse scales. Trends Neurosci. 2016;39(10):680–93.
95. Pinault D. The thalamic reticular nucleus: Structure, function and concept. Brain Res Rev. 2004;46(1):1–31.
96. Usrey WM, Sherman SM. Corticothalamic pathways: a two-layer circuit. Annu Rev Neurosci. 2018;41:361–78.
97. Sherman SM. Thalamic relays and cortical functioning. Prog Brain Res. 2005;149:107–26.
98. Sherman SM. Thalamocortical interactions. Curr Opin Neurobiol. 2012;22(4):575–9.
99. Cudeiro J, Sillito AM. Looking back: Corticothalamic feedback and early visual processing. Trends Neurosci. 2006;29(6):298–306.
100. Crick F. Function of the thalamic reticular complex: The searchlight hypothesis. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1984;81(14):4586–90.
101. Jagtap P, Diwadkar VA. Functional connectivity of corticothalamic circuits during sustained attention. Brain Connect. 2016;6(7):499–512.
102. Otis JM, Namboodiri VMK, Matan AM, Voets ES, Mohorn EP, Kosyk O, et al. Prefrontal cortex output circuits guide reward seeking through divergent cue encoding. Nature. 2017;543(7643):103–7.
103. Courtiol E, Wilson DA. The olfactory thalamus: Unanswered questions about the role of the mediodorsal thalamic nucleus in olfaction. Front Neural Circuits. 2015;9:49.
104. Crandall SR, Patrick SL, Cruikshank SJ, Connors BW. Dynamic balance of excitation and inhibition in feedforward and feedback circuits of interareal cortical connections. Nat Neurosci. 2015;18(6):845–53.
105. Nakayama H, Iwai E, Miyashita Y. Thalamocortical pathway for flexible switching of task rules in the prefrontal cortex. Science (1979). 2018;362(6416):857–63.
106. Buckner RL. The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. Neuron. 2013;80(3):807–15.
107. Schmahmann JD. The cerebellum and cognition. Neurosci Lett. 2019;688:62–75.
108. Voogd J, Glickstein M. The anatomy of the cerebellum. Trends Cogn Sci. 1998;2(9):305–13.
109. Ito M. Cerebellar circuitry as a neuronal machine. Prog Neurobiol. 2006;78(3–5):272–303.
110. Manto M, Bower JM, Conforto AB, Delgado-García JM, da Guarda SNF, Gerwig M, et al. Consensus paper: roles of the cerebellum in motor control—The diversity of ideas on cerebellar involvement in movement. Cerebellum. 2012;11(2):457–87.
111. Ivry RB, Spencer RMC. The neural representation of time. Curr Opin Neurobiol. 2004;14(2):225–32.
112. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. Neuroimage. 2009;44(2):489–501.
113. Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, Diaz JC, Yeo BTT. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. J Neurophysiol. 2011;106(5):2322–45.
114. Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2004;16(3):367–78.

115. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. Brain. 1998;121(4):561–79.
116. Middleton FA, Strick PL. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. Journal of Neuroscience. 2001;21(2):700–12.
117. Picard H, Amado I, Mouchet-Mages S, Olie JP, Krebs MO. The role of the cerebellum in schizophrenia: an update of clinical, cognitive, and functional evidences. Schizophr Bull. 2008;34(1):155–72.
118. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical–subcortical–cerebellar circuitry? Schizophr Bull. 1998;24(2):203–18.
119. Tran KD, Smutzer GS, Doty RL, Arnold SE, Gur RE. Reduced Purkinje cell density in the cerebellum of patients with schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 1998;155(9):1289–91.
120. Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. Does the cerebellum contribute to mental skills? Behavioral Neuroscience. 1986;100(4):443–54.
121. Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. Cognitive and language functions of the human cerebellum. Trends Neurosci. 1993;16(11):444–7.
122. Kelly RM, Strick PL. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. Journal of Neuroscience. 2003;23(23):8432–44.
123. Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia. Schizophr Bull. 2009;35(3):509–27.
124. Lim KO, Hedehus M, Moseley M, de Crespigny A, Sullivan E V, Pfefferbaum A. Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from DTI. Arch Gen Psychiatry. 1999;56(4):367–74.
125. Minami T, Nobuhara K, Okugawa G, Takase K, Hashimoto T, Yamashita I, et al. White matter changes in schizophrenia: Evaluation with DTI. Neuropsychobiology. 2003;47(3):141–5.
126. Bernard JA, Orr JM, Mittal VA. Differential motor and prefrontal cerebello-cortical network development: Evidence from multimodal neuroimaging. Neuroimage. 2017;150:253–63.
127. Cao H, Chén OY, Chung Y, Forsyth JK, McEwen SC, Gee DG, et al. Cerebello-thalamo-cortical hyperconnectivity as a state-independent functional neural signature for psychosis prediction and characterization. Nat Commun. 2019;10:3836.
128. Feng Z, Liu X, Wang Y, Wang L, Wang Y, Jiang T, et al. Cortico-cerebellar dysconnectivity in drug-naive first-episode schizophrenia patients. Psychiatry Res Neuroimaging. 2022;319:111456.
129. Ding Y, Ou Y, Su Q, Zhang N, Liu K, Chen Y, et al. Altered functional connectivity of the cerebellum in schizophrenia: A resting-state fMRI study. Schizophr Res. 2019;206:36–43.
130. Bernard JA, Mittal VA. Cerebellar–motor dysfunction in schizophrenia and psychosis-risk: The importance of regional cerebellar analysis approaches. Front Psychiatry. 2015;6:127.
131. Brady RO, Gonsalvez I, Lee I, Ongür D, Seidman LJ. Cerebellar–prefrontal network connectivity and negative symptoms in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2019;176(7):512–20.
132. Ha TY, Yoon Y Bin, Kang SG, Kwon JS. Dysfunction of cortico-cerebellar networks in schizophrenia: Insights from connectome analyses. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2023;122:110640.

133. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. Schizophr Bull. 1987 Jan 1;13(2):261–76.
134. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikoloji Dergisi. 1999;23–32.
135. Overall JE, Gorham DR. THE BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE1. Vol. 10, Psychological Reports. @ Southern Universiites Press; 1962.
136. Yi JJ, Weinberger R, Moore TM, Calkins ME, Guri Y, McDonald-McGinn DM, et al. Performance on a computerized neurocognitive battery in 22q11.2 deletion syndrome: A comparison between US and Israeli cohorts. Brain Cogn. 2016 Jul 1;106:33–41.
137. Moore TM, Reise SP, Gur RE, Hakonarson H, Gur RC. Psychometric properties of the penn computerized neurocognitive battery. Neuropsychology. 2015 Mar 1;29(2):235–46.
138. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. Schizophr Res. 2004 Dec;72(1):29–39.
139. Barch DM. The Cognitive Neuroscience of Schizophrenia. Annu Rev Clin Psychol. 2005 Apr 1;1(1):321–53.
140. Tan HY, Callicott JH, Weinberger DR. Dysfunctional and Compensatory Prefrontal Cortical Systems, Genes and the Pathogenesis of Schizophrenia. Cerebral Cortex. 2007 Sep 1;17(suppl 1):i171–81.
141. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE, et al. Beyond hypofrontality: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. Hum Brain Mapp. 2005 May 21;25(1):60–9.
142. Fischl B. FreeSurfer. Neuroimage. 2012;62(2):774–81.
143. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2000;97(20):11050–5.
144. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. Neuroimage. 1999;9(2):179–94.
145. Iglesias JE, Insausti R, Lerma-Usabiaga G, Bocchetta M, Van Leemput K, Greve D, et al. A probabilistic atlas of the human thalamic nuclei combining ex vivo MRI and histology. Neuroimage. 2018;183:314–26.
146. Iglesias JE, Augustinack JC, Nguyen K, Player CM, Player A, Wright M, et al. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. Neuroimage. 2015;115:117–37.
147. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. Neuroimage. 2006;31(3):968–80.
148. Hoche F, Guell X, Sherman JC, Vangel MG, Schmahmann JD. The Cerebellar Cognitive Affective/Schmahmann Syndrome Scale. Brain. 2018;141(1):248–70.
149. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: epidemiologic perspectives. Epidemiol Rev. 2008;30:67–76.
150. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Neurocognitive deficits in youth with psychotic disorders. Schizophr Res. 2010;123(2–3):209–16.

151. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. International Review of Psychiatry. 2010;22(5):417–28.
152. Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2004;39(5):337–49.
153. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence in psychotic disorders. World Psychiatry. 2013;12(3):216–26.
154. Keefe RSE, Bilder RM, Harvey PD, Davis SM, Palmer BW, Gold JM, et al. Cognitive effects of antipsychotic medications in schizophrenia. Neuropsychopharmacology. 2007;32(7):1433.
155. The UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2003;361(9360):799–808.
156. Winterer G. Why do patients with schizophrenia smoke? Curr Opin Psychiatry. 2010;23(2):112–9.
157. van der Valk R, van der Graaf A, Visseren FLJ, van der Leeuw J, Nathoe HM, de Borst GJ, et al. Obesity and cognitive decline: is inflammation the missing link? Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2022;107(5):1365–73.
158. Arend I, Machado L, Johnston R. Effects of age on pulvinar function: An fMRI study. Neuropsychologia. 2015;71:171–80.
159. Anticevic A, Cole MW, Repovs G, Murray JD, Brumbaugh MS, Winkler AM, et al. Characterizing thalamo-cortical disturbances in schizophrenia and bipolar illness. Cerebral Cortex. 2014;24(12):3116–30.
160. Mäki-Marttunen V, Nerland S, Jørgensen K, Høgestøl E, Rokicki J, Alnæs D, et al. Thalamic nuclei volumes across psychiatric and neurological disorders: A multi-site magnetic resonance imaging study. bioRxiv. 2025;
161. Starowicz-Filip A, Prochwicz K, Kłosowska J, Chrobak AA, Myszka A, Bętkowska-Korpała B, et al. Cerebellar Functional Lateralization From the Perspective of Clinical Neuropsychology. Front Psychol. 2021 Dec 10;12.
162. Jankowski MM, Smith DM. The mediodorsal thalamus in executive control: Connectivity, cognition, and context-dependent modulation. Neuron. 2024;112(3):432–48.
163. Qin Y, Sheremet A, Cooper TL, Burke SN, Maurer AP. Nonlinear theta–gamma coupling between the anterior thalamus and hippocampus increases as a function of running speed. eNeuro. 2023;10(3):ENEURO.0470-21.2023.
164. Volz T, Müller N, Schäfer A, Schiller D, Falkai P, Gruber O, et al. Anterior Thalamus and Temporal Coordination in Schizophrenia. Nature Mental Health. 2025;2(3):101–13.
165. Saalmann YB, Pinsk MA, Wang L, Li X, Kastner S. The Pulvinar Regulates Information Transmission Between Cortical Areas Based on Attention Demands. Science (1979) [Internet]. 2012 Aug 10;337(6095):753–6. Available from: https://www.science.org/doi/10.1126/science.1223082
166. Ikan L, Casanova C, Cortes N. Pulvinar Nucleus and Its Role in Cognitive Functions. . 2025 Feb;
167. Zikopoulos B, Barbas H. Parallel driving and modulatory pathways link the prefrontal cortex and thalamus. PLoS One. 2007;2(9):e848.
168. Anticevic A, Halassa MM. The thalamus in psychosis spectrum disorder. Front Neurosci. 2023 Apr 13;17.
169. Gong J, Luo C, Li X, Jiang S, Khundrakpam BS, Duan M, et al. Evaluation of functional connectivity in subdivisions of the thalamus in schizophrenia. The

British Journal of Psychiatry [Internet]. 2019 May 22;214(5):288–96. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125018002994/type/journal_article
170. Morrens M, Hulstijn W, Sabbe B. Psychomotor Slowing in Schizophrenia. Schizophr Bull. 2007 Mar 15;33(4):1038–53.
171. Reuter-Lorenz PA, Cappell KA. Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. Curr Dir Psychol Sci. 2008;17(3):177–82.
172. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. Cortex. 2010;46(7):831–44.
173. Bernard JA, Seidler RD. Relationships between regional cerebellar volume and sensorimotor and cognitive function in young and older adults. Cerebellum. 2013;12(5):721–37.
174. Perry BAL, Mitchell AS. Considering the Evidence for Anterior and Laterodorsal Thalamic Nuclei as Higher Order Relays to Cortex. Front Mol Neurosci. 2019 Jul 3;12.
175. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 Functional Neuroimaging Studies of Executive Function in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2009 Aug 1;66(8):811.
176. Wolff M, Halassa MM. The mediodorsal thalamus in executive control. Neuron. 2024 Mar;112(6):893–908.
177. Cho KIK, Kwak Y Bin, Hwang WJ, Lee J, Kim M, Lee TY, et al. Microstructural Changes in Higher-Order Nuclei of the Thalamus in Patients With First-Episode Psychosis. Biol Psychiatry. 2019 Jan;85(1):70–8.
178. Curtis CE, D'Esposito M. Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. Trends Cogn Sci. 2003 Sep;7(9):415–23.
179. Jones JS, Adlam AR, Benattayallah A, Milton FN. The neural correlates of working memory training in typically developing children. Child Dev. 2022 May 13;93(3):815–30.
180. Shao Z, Zhang M, Yu Q. Stimulus representation in human frontal cortex supports flexible control in working memory. Elife. 2025 Apr 24;13.
181. Da Silva FN, Irani F, Richard J, Brensinger CM, Bilker WB, Gur RE, et al. More than just tapping: Index finger-tapping measures procedural learning in schizophrenia. Schizophr Res. 2012 May;137(1–3):234–40.
182. Térémetz M, Carment L, Brénugat-Herne L, Croca M, Bleton JP, Krebs MO, et al. Manual Dexterity in Schizophrenia—A Neglected Clinical Marker? Front Psychiatry. 2017 Jul 10;8.
183. Charyasz E, Heule R, Molla F, Erb M, Kumar VJ, Grodd W, et al. Functional mapping of sensorimotor activation in the human thalamus at 9.4 Tesla. Front Neurosci. 2023 Mar 15;17.
184. Guedj C, Vuilleumier P. Functional connectivity fingerprints of the human pulvinar: Decoding its role in cognition. Neuroimage. 2020 Nov;221:117162.
185. Fanselow MS, Dong HW. Are the Dorsal and Ventral Hippocampus Functionally Distinct Structures? Neuron. 2010 Jan;65(1):7–19.

EKLER

EK-1: SOSYODEMOGRAFİK ve KLİNİK VERİ FORMU (HASTALAR İÇİN)

Adı Soyadı:	
Hasta No:	
Tarih:	
Telefon No:	
Yaş:	
Cinsiyet:	Kadın [ ] Erkek [ ]
Eğitim Düzeyi (yıl):	
Medeni Durum:	Evli [ ] Bekar [ ] Eşi Ölmüş [ ] Boşanmış [ ]
Meslek:	
Çalışma Durumu:	Çalışmıyor [ ] Çalışıyor [ ]
Sosyal Güvence:	Yok [ ] Var [ ]
Kiminle Yaşıyor:	Yalnız [ ] Eşi [ ] Çocukları [ ] Eşi ve Çocukları [ ] Anne-Babası [ ] Kardeşleri [ ] Kurum [ ]
Hastalık Başlangıç Yaşı:	
Tedaviye Başlama Yaşı:	
Hastalık Süresi (ay):	
Atak Sayısı:	
Atak Süresi:	1. Atak _____ 2. Atak _____ 3. Atak _____ 4. Atak _____ 5. Atak _____
Hastaneye Yatış Sayısı:	
EKT Öyküsü:	Var [ ] Yok [ ] Kaç Defa: _____ En Son Ne Zaman: _____
Kullandığı İlaç Tipi:	Tipik [ ] Atipik [ ] Tipik-Tipik [ ] Atipik-Atipik [ ] Tipik-Atipik [ ]
Tedaviye Uyumu:	
Depo Nöroleptik Kullanımı (Halen):	Var [ ] Yok [ ]
Depo Nöroleptik Kullanımı (Geçmişte):	Var [ ] Yok [ ]
Boy:	
Kilo:	
Bel Çevresi:	
Sigara:	Var [ ] Yok [ ]

EK 2: PANNS ÖLÇEĞİ

Ad, Soyad: Tarih:

Uygulayan doktor:

PANSS

Pozitif Belirtiler	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
P1 Sanrılar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P2 Düşünce dağınıklığı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P3 Varsanılar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P4 Taşkınlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P5 Büyüklük duyguları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P6 Şüphecilik kötülük	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P7 Düşmanca tutum	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
						Skor:	☐

Negatif Belirtiler	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
N1 Duygulanımda küntleşme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N2 Duygusal içeçekilme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N3 İlişki kurmada güçlük	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N4 Pasif biçimde kendini toplumdan çekme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N5 Soyut düşünme güçlüğü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N6 Konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N7 Steriotipik düşünme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
						Skor:	☐

Genel Psikopatoloji	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
G1 Bedensel kaygı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G2 Anksiyete	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G3 Suçluluk duyguları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G4 Gerginlik	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G5 Manyerizm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G6 Depresyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G7 Motor yavaşlama	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G8 İşbirliği kuramama	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G9 Olağandışı düşünce	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G10 Yönetim bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G11 Dikkat azalması	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G12 Yargılama ve içgörü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G13 İrade bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G14 Dürtü kontrolsüzlüğü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G15 Zihinsel aşırı uğraş	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G16 Aktif biçimde sosyal	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Toplam skor: ☐ **Skor:** ☐

EK 3: KISA PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

KISA PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0: Yok 1: Çok hafif 2: Hafif 3: Orta
4: Orta-şiddetli 5: Şiddetli 6: Aşırı derecede şiddetli

1.	SOMATİK UĞRAŞLAR: Beden sağlığıyla uğraşma, fiziki hastalıktan korkma, hipokondriyazis	0	1	2	3	4	5	6
2.	ANKSİYETE: Hal veya gelecek için aşırı endişe, korku	0	1	2	3	4	5	6
3.	DUYGUSAL İÇE KAPANMA: Spontan interaksiyon kaybı, izolasyon, kişiler arası ilişkilerde yetersizlik	0	1	2	3	4	5	6
4.	DÜŞÜNCE ÇÖZÜLMESİ: konfü, kopuk, bağlantısız, dezorganize düşünce süreçleri	0	1	2	3	4	5	6
5.	SUÇLULUK DUYGULARI: Kendini suçlama, utanma, geçmişteki davranışlardan pişmanlık duyma	0	1	2	3	4	5	6
6.	GERGİNLİK: Sinirlilik, aşırı hareketlilik, gerginliğin fizik veya motor belirtileri	0	1	2	3	4	5	6
7.	MANİYERİZM VE POSTÜR: Tuhaf, acayip, doğal olmayan motor davranış (tikler dışında)	0	1	2	3	4	5	6
8.	GRANDİYOZİTE: Kendisi hakkında abartmalı düşünceler, gurur, olağan dışı güç ve yeteneğe sahip olduğu inancı	0	1	2	3	4	5	6
9.	DEPRESİF DUYGUDURUM: Elem, keder, umutsuzluk, kötümserlik	0	1	2	3	4	5	6
10.	DÜŞMANCA DAVRANIŞ: Başkaların karşı düşmanlık, kavgacılık, nefret	0	1	2	3	4	5	6
11.	KUŞKUCULUK: Güvensizlik, başkalarının kasıtlık olarak kötülük yapacağına inanma	0	1	2	3	4	5	6
12.	HALLÜSİNATUAR DAVRANIŞ: Normal dışı, uyaran olmaksızın algılama	0	1	2	3	4	5	6
13.	MOTOR YAVAŞLAMA: Yavaşlamış, zayıflamış hareket veya konuşma, beden kuvvetinde azalma	0	1	2	3	4	5	6
14.	İŞBİRLİĞİ KURMAMA: Direnç, temkinlilik, otoriteyi reddetme	0	1	2	3	4	5	6
15.	OLAĞAN DIŞI DÜŞÜNCELER: Olağan dışı, garip, tuhaf, acayip düşünce kavramı	0	1	2	3	4	5	6
16.	DUYGUSAL KÜNTLÜK: Azalmış duygusal ton, duyguların normal şiddetinde azalma	0	1	2	3	4	5	6
17.	TAŞKINLIK: Artmış emosyonel ton, ajitasyon, tepkisellikte artma	0	1	2	3	4	5	6
18.	DEZORYANTASYON: Konfüzyon veya kişi, yer, zamana ait çağrışımların kaybı	0	1	2	3	4	5	6

EK 4: BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU

Sayın Katılımcı;
"İLK ATAK ŞİZOFRENİ HASTA GRUBUNDA TALAMİK ÇEKİRDEKLERİN SEREBROSEREBELLAR KOGNİTİF FONKSİYONLAR İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ" isimli bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Psikiyatri Ünitesi'nde görev yapmakta olan Prof. Dr. Nesrin Karamustafalıoğlu ve Dr. Ayşe Nur DURAN ÖZTÜRK tarafından yürütülmektedir. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce araştırmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını bilmeniz, kararı bu bilgiler çerçevesinde özgürce vermeniz için bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Bu form araştırma sorumlusu tarafından size özel olarak aktarılan bilgilendirmenin yazılı şeklini içermektedir.

Çalışmanın amacı, İlk atak şizofreni hasta grubunda talamik çekirdeklerin serebroserebellar kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkisinin incelenmesidir. Araştırmayı kabul etmeniz halinde sizinle klinik görüşme yapılacak, izniniz dahilinde basılı kâğıt materyali olan soru formlarından bir kısmı araştırmacı tarafından doldurulacak olup bir kısmını sizin doldurmanız istenecektir. Sizinle ilgili her türlü kişisel bilgi gizli kalacak, araştırma içerisinde isminiz geçmeyecek, katılmanız veya katılmamanız tedavi sürecini etkilemeyecek, size herhangi bir maddi yük getirmeyecek, girişimsel veya acı verici hiçbir işlem uygulanmayacaktır. Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır.

Araştırıcı gerekli gördüğü durumlarda sizi araştırmadan çıkarabilir. Çalışmamız etik kuruldan izin alınarak gerçekleştirilmektedir. Bu olur formunun bir örneği size verildikten sonra çalışmaya başlanacaktır. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar kimliğiniz bildirilmeden sadece bilimsel amaçlarla yayınlanacaktır. İstemediğiniz takdirde verdiğiniz bilgiler çalışmada kullanılmayacaktır. Tüm sorularınız için *** numaralı telefondan Dr. Ayşe Nur DURAN ÖZTÜRK 'e ulaşabilirsiniz.

Katılımcının Beyanı

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda adı, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili sözlü ve yazılı açıklama aşağıda adı geçen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya karar verebilmem için yeterince zaman tanındı, soru sorma imkânı buldum. Katılmam istenen araştırmanın amacını ve nasıl yürütüleceğini anladım. Araştırmaya kendi isteğimle katıldığımı ve istediğim zaman neden belirtmek zorunda kalmadan araştırmadan ayrılabileceğimi, bu durumda herhangi bir yaptırıma veya hak kaybına uğramayacağımı biliyorum. Yukarıda adı geçen araştırmaya katılmayı kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum. Tıbbi bilgilerimin kullanılmasına izin veriyorum. İki nüshadan oluşan bu formun bir nüshası tarafıma verildi.

Katılımcı:
Adı Soyadı:
Tarih:
İmza:

Bilgilendirmeyi Yapan Hekim:
Adı Soyadı:
Tarih:
İmza:
Olur İşlemine Tanıklık Eden:
Adı Soyadı:
Tarih:
İmza: