

Erken Başlangıçlı Psikoz ile İlişkili Beyin Bölgelerinin İncelenmesi: Ailesel Yük ve Çevresel Risk Faktörlerinin Etkisi Üzerine Bir Voksel Tabanlı Morfometri Çalışması

Investigating The Brain Regions Related to Early Onset Psychosis: A Voxel-Based Morphometry Study Considering The Effect of Hereditary Burden and Environmental Risk Factors

Mehmet Can ERATA^{1,2}, Damla KASAP ÜSTÜNDAĞ³, Elif YERLİKAYA ORAL⁴, Özgül USLU¹, Yiğit ERDOĞAN¹, Ayşegül TONYALI⁴, Gül KARAÇETİN⁴, Ali Saffet GÖNÜL^{1,5}

¹SoCAT Laboratuvarı, Psikiyatri Departmanı, Tıp Fakültesi, Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye

²Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Departmanı, İstanbul Erenköy Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

³Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Departmanı, İstanbul Esenyurt Necmi Kadioğlu Devlet Hastanesi, İstanbul, Türkiye

⁴Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Departmanı, İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

⁵Psikiyatri ve Davranış Bilimleri Departmanı, Tıp Fakültesi, Mercer Üniversitesi, Macon, GA, ABD

ÖZ

Giriş ve Amaç: Şizofreni, hem nöro gelişimsel hem de nörodejeneratif bir bozukluk olup, karmaşık bir semptom yelpazesi sergileyen ve ruhsal sağlığı önemli ölçüde etkileyen bir hastalıktır. Erken başlangıçlı psikozda, erişkin çalışmalarında olduğu gibi, nörogörüntüleme çalışmaları ventral prefrontal kortikal alanlar ve posterior temporoparietal bölgelere odaklanmaktadır. Bu bölgeler, ilaç kullanmayan hastalarda psikotik süreçlerin nöro gelişimsel mekanizmalarını anlamak için önemlidir. Bu durum, nörodejeneratif değişikliklerin henüz olmadığı noktada, kronik şizofreni vakalarından farklı olarak, MRI incelemesinin yapılabilmesini sağlamaktadır. Dolayısıyla, çalışmamız bu hasta grubunda hastalık mekanizmalarının anlaşılmasına katkıda bulunmayı hedeflemektedir.

Yöntem: Çalışmamızda, ilk atak psikoz (FEP) tanısı almış kırk bir katılımcı (17 kadın, 24 erkek hasta; ortalama yaş: 16; yaş aralığı: 12–17) üzerinde gen ve çevresel risk skorları (GÇRS) ile bütün beyin gri madde (GM) hacimleri arasındaki ilişki voksel tabanlı morfometri (VBM) yöntemiyle incelendi.

Bulgular: Sol medial frontal girus, sağ anterior prefrontal korteks, sol superior frontal girus, sol operkulum (inferior frontal girusun bir

parçası), sol superior parietal lob ve sol supramarginal girusun gri madde hacimleri ile GÇRS arasında pozitif bir ilişki bulundu. Ayrıca, sol superior frontal girus ve sol serebellum gri madde hacmi ile GÇRS arasında negatif bir ilişki tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamız, şizofreni ile ilişkilendirilen yapısal değişikliklerin anlaşılmasına katkıda bulunmakta olup, mevcut literatürde gösterilen gri madde değişikliklerini bir kez daha ön plana çıkarmaktadır. Frontal, parietal ve temporal korteksler ile limbik yapılar arasındaki gri madde değişiklikleri bahsedilen bu literatürle uyumludur. Çalışmamız, erken başlangıçlı şizofreninin patofizyolojisini aydınlatmak için yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme yaklaşımlarının birlikte kullanılmasının önemini vurgulamakta olup özellikle dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), ventrolateral prefrontal korteks (VLPFK) ve posterior parietal korteks üzerine odaklanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk psikiyatrisi, ilk atak psikoz, gri madde hacmi, nörogörüntüleme, voksel-tabanlı morfometri

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is both a neurodevelopmental and neurodegenerative disorder that manifests a complex spectrum of symptoms, significantly impacting mental health. In early-onset psychosis, similar to adult studies, neuroimaging focuses on ventral prefrontal cortical areas and posterior temporoparietal regions, crucial for understanding the neurodevelopmental mechanisms of these conditions in such drug-naïve patients. This enables magnetic resonance imaging to be acquired before significant neurodegenerative changes occur, in contrast to chronic schizophrenia cases. Therefore, our study helps advance understanding of disease mechanisms in this patient population.

Methods: We recruited forty-one subjects (17 females, 24 males; mean age=16 years; age range: 12–17 years) who were diagnosed with first-episode psychosis (FEP). We examined the relationship between gene and environmental risk scores (GERS) and whole-brain gray matter (GM) volumes through voxel-based morphometry (VBM).

Results: We found a positive correlation between GM volumes of the left medial frontal gyrus, right anterior prefrontal cortex, left superior frontal gyrus, left operculum (part of the inferior frontal gyrus), left superior parietal lobe, and left supramarginal gyrus with the GERS. We found a negative correlation between GM volumes of the left superior frontal gyrus, left cerebellum, and the GERS.

Conclusion: Our findings contribute to the understanding of structural abnormalities associated with schizophrenia, aligning with existing literature highlighting GM changes in frontal, parietal, and temporal cortices, as well as limbic structures. Our study underscores the importance of integrating structural and functional neuroimaging approaches to elucidate the pathophysiology of early-onset schizophrenia, emphasizing regions like the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC), and posterior parietal areas.

Keywords: Child psychiatry, first-episode psychosis, gray matter volume, neuroimaging, voxel-based morphometry

Cite this article as: Erata MC, Kasap Üstündag D, Yerlikaya Oral E, Uslu Ö, Erdogan Y, Tonyalı A ve ark. Erken Başlangıçlı Psikoz ile İlişkili Beyin Bölgelerinin İncelenmesi: Ailesel Yük ve Çevresel Risk Faktörlerinin Etkisi Üzerine Bir Voksel Tabanlı Morfometri Çalışması. Arch Neuropsychiatry 2025;62:209–215. doi: 10.29399/npa.28885

Yazışma Adresi: Mehmet Can Erata, İstanbul Erenköy Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Departmanı, 34736 Kadıköy, İstanbul, Türkiye •

E-posta: merata052@gmail.com

Geliş Tarihi: 11.07.2024, **Kabul Tarihi:** 16.10.2024, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 22.03.2025

©Telif Hakkı 2024 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropsikiyatrisi.com web sayfasından ulaşılabilir

Öne Çıkan Noktalar

- Şizofreni hem nörogelişimsel hem de nörodejeneratif bir hastalıktır.
- FEP çalışmaları, bozukluğun nörogelişimsel temelini anlamak için çok önemlidir.
- Yazıda, ilk kez bir ailesel yük ve çevre risk skoru tanıtılmaktadır.
- Çalışmanın sonucunda, prefrontal ve posterior pariyetal bölgeler gösterilmiştir.

GİRİŞ

Şizofreni, başlangıçta nörogelişimsel özellikler gösterip hastalık ilerledikçe nörodejeneratif süreçlerin belirginleştiği karmaşık bir durumdur ve bu süreç, pozitif ve negatif semptomların genel anlamda ruh sağlığını önemli ölçüde etkilemesine yol açmaktadır (1). Genellikle erken yetişkinlikte ortaya çıkan şizofreni, bazı hastalarda 18 yaşından önce semptomların başlamasıyla tanımlanan erken başlangıçlı şizofreni olarak bilinen bir alt grupta, daha genç yaşlarda da görülebilmektedir. Erken başlangıçlı vakalarda, genetik ve çevresel faktörlerin daha geç başlangıçlı hastalara göre belirgin bir rol oynadığı gösterilmiştir (2). Psikoz spektrumu bozukluklarının etiyolojik temelleri, aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarıyla incelenmiş olup, şizofreninin non-Mendelian, poligenik bir şekilde kalıtıldığını ve multifaktöriyel bir etiyoloji ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Şizofreni, genetik yakınlıkla birlikte sosyoekonomik durum, beslenme eksiklikleri, perinatal komplikasyonlar, kentsel veya kırsal yaşam ve çeşitli toksinler veya enfeksiyonlara maruz kalma gibi çevresel faktörlerden de önemli ölçüde etkilenmektedir (3). Bu nedenle, şizofrenide gen-çevre etkileşimlerinin daha iyi anlaşılması, özellikle erken başlangıçlı vakalarda tanı ve tedavi yaklaşımlarının iyileştirilmesi için hayati öneme sahiptir.

Nörogörüntüleme genetik çalışmaları, belirli genlerin nörofizyolojik karşılıklarını tanımlamayı amaçlamaktadır. Ancak, çoğu psikiyatrik bozukluğun poligenik ve multifaktöriyel doğası kesin sonuçlar elde etmeyi zorlaştırmaktadır (4). Bununla birlikte, son araştırmalar, şizofreni için 'risk altında' kabul edilen durumlar için biyomarker olarak hizmet edebilecek morfolojik ve fonksiyonel beyin değişikliklerini tespit etmiştir; bu da gelecekte erken önleyici müdahaleler için umut vaat etmektedir (5).

Erken başlangıçlı psikozla ilgili nörogörüntüleme çalışmaları, erişkinler ile uyumlu olarak genellikle ventral prefrontal kortikal alanlara ve posterior temporoparietal bölgelerine odaklanmaktadır (6). Arsalidou ve arkadaşları (2020), 16 meta-analizi inceledikleri bir çalışmada, erken başlangıçlı psikoz hastalarının kortikal bölgelerinde ventrolateral prefrontal kortekste önemli aktivite değişiklikleri gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Bu değişiklikler, genellikle erişkinlerde görülen aksine, özellikle karşıt hemisferde meydana geldiğini vurgulamışlardır (7). Bu farklılık, ergenlerin prefrontal korteksinin henüz tam olarak olgunlaşmamış olmasına ve çalışmalarda çoğu katılımcının ilk psikoz ataklarının akut aşamasında olup antipsikotik ilaç kullanıyor olmasına bağlanabilir. Erken başlangıçlı şizofreni üzerine yapılan araştırmalar, bu karmaşık bozukluğun nörogelişimsel patofizyolojisini aydınlatmak için önemlidir. Bu çalışmalar genellikle ilk atak, hiç ilaç kullanılmamış hastaları içerdiği için, kronik şizofreni hastalarının aksine, nörodejeneratif değişiklikler belirginleşmeden önce manyetik rezonans görüntüleme (MRG) taraması yapılmasına olanak tanımaktadır (7). Bu nedenle, çalışmamız bu hasta popülasyonunda hastalığın patofizyolojisini aydınlatmak için oldukça önemlidir.

Bugüne kadar, şizofreninin multifaktöriyel etiyolojisini detaylandırmak için hiçbir nörogörüntüleme çalışması poligenik gen ve çevre skoru hesaplayıp kullanmamıştır. Sınırlı sayıda çocuk ve ergen voksel bazlı morfometri (VBM) çalışması, genetik riski daha gruplarını hastalığa olan ailevi yakınlıklarına ve aile öyküsüne göre ayırmış ve derecelendirmiştir (8). Çalışmamızda, aile öyküsünün ve çevresel faktörlerin etkisini daha karmaşık ve detaylı bir şekilde belirlemek amacıyla genetik ve çevresel risk skoru (GÇRS) hesaplanmıştır. Büyük örneklemli genotip çalışmaları, Danimarka, Estonya, İsveç ve İsviçre gibi ülkelerdeki hasta veritabanlarından genetik etkileri tahmin etmek amacıyla kullanılmıştır (9). Ayrıca, daha doğru bir risk skoru elde etmek için çevresel risk faktörlerinin yüzdesinin etkisi hesaplamaya dâhil edilmiştir. Bu şekilde, genetik ve çevresel etkenlerin birleşik etkisi daha iyi bir şekilde değerlendirilebilmeye çalışılmıştır.

Yapılan çalışmalar, kardeş ve ebeveynlerde şizofreni öyküsünün riski %10 artırdığını, büyükanne ve büyükbabaların risk oranını yaklaşık %5 artırdığını ve teyze, amca ile birinci kuzenlerdeki hastalık öyküsünün ise riski yaklaşık %2 artırdığını göstermektedir (9).

Bunun yanı sıra, akrabalarda bipolar bozukluk öyküsüne sahip olmak da şizofreni riskini artırmaktadır ve birinci nesil akrabalarda bipolar bozukluk öyküsü, şizofreni riskini ortalama %6,3 oranında artırmaktadır. Çalışmamızda, birinci, ikinci ve üçüncü nesil akrabalarında bipolar bozukluk öyküsü olan hastalar da dikkate alınmış ve hesaplamaya dâhil edilmiştir (10). Ailede otizm, anksiyete bozuklukları ve depresif bozukluğun varlığı da şizofreni riskini artırmakta olup bu bozuklukların genetik yükünün %1'den az olduğu bulunmuş, bu nedenle bu tanıların varlığı hesaplamaya dâhil edilmemiştir (11).

İlginç bir şekilde, şizofreni öyküsü olan akrabalarla aynı ortamda yaşamak, sağlıklı bağlanma ve bakım üzerinde etkili olabilir. Özellikle birincil bakım verenin hastalık geçmişi olduğunda veya benzer sosyoekonomik koşullarda büyüyen bireyler, benzer enfeksiyonlar ve/veya nörotoksinlere maruz kaldıklarında hastalık riskinin yaklaşık %10 oranında arttığı düşünülmektedir (3). Madde kullanımı, bilinen en önemli çevresel risk faktörlerinden biridir ve kannabis ile türevlerinin hastalığın ilerlemesini tetiklediği veya başlangıç yaşını geri çektiği konusunda çalışmalar bulunmaktadır. Buckley ve arkadaşlarına (2009) göre, kannabis ve diğer maddelere maruz kalma, şizofreni riskini %6 oranında artırmaktadır (12).

Sonuç olarak, bu çalışma, çocuk ve ergen ilk atak psikoz hastalarında GÇRS hesaplayarak ve kullanarak, erken başlangıçlı şizofreni ile ilişkili beyin bölgelerini VBM ile tespit etmeyi amaçlamaktadır.

YÖNTEM

Katılımcılar

Çalışmanın araştırma protokolünü İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu onaylamıştır (Tarih: 04.01.2022/ Protokol no: 572). Çalışmaya, DSM-5'e göre ilk epizot psikoz (FEP) tanısı almış olan, İstanbul Bakırköy Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Acil Psikiyatri Kliniği'ne başvuran 41 kişi (17 kız, 24 erkek; ortalama yaş: 16 yıl; yaş aralığı: 12–17 yıl) dâhil edilmiştir. Ardından, iki psikiyatrist (MCE ve DK) tüm katılımcılarla "Çocuklarda Duygusal Bozukluklar ve Şizofreni için Görüşme Programı – Mevcut ve Hayat Boyu Versiyonu" aracılığıyla yapılandırılmış görüşme gerçekleştirdi. Bu süreçte, tüm psikiyatrik tanı/tedavi geçmişi olan ve komorbid psikiyatrik bozukluğu bulunan katılımcılar dışlandı (13). Dışlama kriterleri şu şekilde belirlendi: (a) Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı – Beşinci Baskı (DSM-5)'e göre duygudurum bozukluğu tanısını karşılamak, (b) premorbid zihinsel yetersizlik tanısını karşılamak ve (c) premorbid

otizm spektrum bozukluğu tanısını karşılamak. Hastaların ailelerinden elde edilen bilgiler, öğretmenlerinden alınan geri bildirimler ve mevcut arşiv kayıtlarının incelenmesiyle premorbid zihinsel yetersizlik ve/veya otizm spektrum bozukluğu tanıları dışlanmıştır. Hastaların yaşı, eğitim seviyesi ve sosyoekonomik düzeyinin basıklık ve çarpıklık değerleri, verinin normal dağıldığını göstermektedir. Ayrıca, tüm katılımcılara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş ve çalışmaya katılmadan önce ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş onam formunu imzalamaları istenmiştir.

Çalışma Tasarımı ve Araçlar

Bu çalışma, çocuk ve ergen ilk atak psikoz hastalarında genetik yapı ve çevresel risk faktörleri ile beyin morfolojisi arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla, kesitsel bir tasarım kullanılmaktadır. Yukarıda da bahsedildiği üzere bu çalışma, çocuk ve ergen ilk atak psikoz hastalarında GCRS hesaplayıp kullanarak, erken başlangıçlı şizofreni ile ilişkili beyin bölgelerini VBM ile tespit etmeyi amaçlamaktadır.

Örnekleme, 12 ile 17 yaşları arasındaki 41 katılımcıdan oluşmaktadır. Veriler, ilk atak psikoz hastalarının doğrudan hastane ziyaretleri aracılığıyla ve arşivlenmiş tıbbi kayıtlardan toplanmıştır. İlk atak psikoz tanısı, araştırma ekibinin psikiyatri uzmanları tarafından doğrulanmıştır. Beyin görüntüleme verileri, psikoz başlangıcıyla ilişkili yapısal anormallikleri tanımlamaya odaklanarak MRG taramaları kullanılarak elde edilmiştir. GCRS, psikiyatrik bozuklukların aile öyküsü aracılığıyla belirlenen kalıtsal risk faktörlerinin toplamı ile hesaplanmıştır. Mevcut olan çevresel faktörler de dâhil edilerek her bir hasta için kapsamlı bir risk skoru oluşturulmuştur.

VBM, MRG verilerini analiz etmek için SPM12 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu teknik, örnek üzerindeki gri madde (GM) hacim farklarının tarafsız bir şekilde, tüm beyin düzeyinde analiz edilmesine

olanak tanımış ve hesaplanan GCRS değerleriyle ilişkili beyin bölgelerinin tespitini sağlamıştır.

• MRG Tarayıcı: Yüksek çözünürlüklü yapısal beyin görüntüleri elde etmek için kullanılmıştır.

• SPM12 Yazılımı: GM hacmini değerlendirmek için VBM analizi için kullanılmıştır.

• Psikiyatri uzmanları tarafından yapılan klinik değerlendirme: Araştırma ekibindeki psikiyatri uzmanları tarafından, ilk atak psikozunun standart klinik tanısını koymak için kullanılmıştır.

• Hasta Kayıtları ve Arşiv Verileri: GCRS hesaplamak amacıyla, diğer klinik veri ve hasta öyküsünün detaylandırılması aşamasında kullanılmıştır.

İlk Atak Psikoz Hastalarında Genetik ve Çevresel Risk Skoru Hesaplama

Girişte bahsedilen literatüre dayanarak, hasta popülasyonumuzun şizofreni riskini sınıflandırmak amacıyla her bir hasta için kalıtsal yük ve çevresel risk skoru hesapladık. Bu bağlamda, önemli faktörleri belirlemek için her katılımcıyla bireysel görüşmeler gerçekleştirdik. Bunlar arasında madde kullanımı varlığı, katılımcının psikiyatrik bir bozukluk, özellikle şizofreni, bipolar bozukluk veya depresyon tanısı almış biriyle büyüüp büyümediği gibi faktörler yer almaktadır. Bu değişkenlerin her birine, yukarıda bahsedilen literatüre dayanarak bir oran atanmıştır. Bu verileri kullanarak, her bir katılımcı için genetik aile yükü ve çevresel riski ortaya koyan bir risk matrisi oluşturulmuştur (Tablo 1). Bu yaklaşım sayesinde, şizofreninin etiyolojisindeki genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi çalışmaya dâhil edilebilmiştir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Veri Toplama

MRG verileri, antipsikotik tedavinin başlatılmasından sonraki ilk hafta

Tablo 1. Gen ve çevre risk skoru tablosu

Katılımcılar	Şizofreni risk skoru	Bipolar risk skoru	Diğer psikiyatrik hastalık risk skoru	Çevre riski skoru (birlikte yaşama)	Madde kullanımı skoru	Toplam skor
Kişi 1	%10	%2	-	%10	-	%22
Kişi 2	%10	-	-	%10	-	%20
Kişi 3	%10	-	-	%10	-	%20
Kişi 4	%5	-	-	%10	-	%15
Kişi 5	%12	-	-	%10	-	%22
Kişi 6	%12	-	-	%10	-	%22
Kişi 7	%2	%6	-	%10	-	%18
Kişi 8	%10	%6	-	%10	-	%26
Kişi 9	%15	-	-	%10	-	%25
Kişi 10	%5	-	-	%10	-	%15
Kişi 11	%5	-	-	-	%6	%11
Kişi 12	%5	-	-	-	-	%5
Kişi 13	-	-	<%1	-	-	<%1
Kişi 14	-	%3	-	-	-	%3
Kişi 15	%2	-	-	-	-	%2
Kişi 16	%5	-	-	-	-	%5
Kişi 17	-	%6	-	-	-	%6
Kişi 18	%2	-	-	%10	-	%12
Kişi 19	<%1	-	-	-	-	<%1
Kişi 20	-	-	<%1	-	-	<%1
Kişi 21	%2	-	-	-	-	%2

* Bu tabloda, gen ve çevresel risk puanı sıfır olan katılımcılar bulunmamaktadır.

içinde çekilmiştir. Yapısal görüntüleme, 20 kanallı bobin ile donatılmış 1.5 T Siemens Magnetom Area MR tarayıcısında gerçekleştirilmiştir (Siemens, Magnetom Area, Erlangen, Almanya). Elde edilen veriler, BLADE tekniğiyle yapılan aksiyel T2 T2 sekanları (TR/TE: 4810/102 ms, dilim sayısı: 23, dilim kalınlığı: 5 mm, vokselle boyutu: 0,8 × 0,8 × 5 mm, FoV: 260, Nex: 1, GRAPPA faktörü: 2), koronal 3D SPACE Dark Fluid (FLAIR) sekanları (TR/TE/TI: 9050/82/1800 ms, dilim sayısı: 21, dilim kalınlığı: 5 mm, vokselle boyutu: 0,8 × 0,8 × 5 mm, FoV: 260, Nex: 1, GRAPPA faktörü: 2) ve sagittal T1 3D MP-RAGE dizileri (TR/TE/TI: 2400/2,48/900 ms, dilim sayısı: 160, dilim kalınlığı: 1,2 mm, vokselle boyutu: 1,3 × 1,3 × 2 mm, FoV: 240, Nex: 1, GRAPPA faktörü: 2) sekanlarından oluşmaktadır. T2 ağırlıklı TSE ve DARK Fluid (FLAIR) sekanları, kortikal anormallik veya intrakraniyal lezyonları tespit etmek için kullanılmış; 3D T1 ağırlıklı MP-RAGE sekanları ise GM hesaplamaları için kullanılmıştır.

Voksel Bazlı Morfometri (VBM) Veri İşleme

Voksel bazlı morfometri analizini, MATLAB R2019b ortamında uygulanan SPM12 (İstatistiksel Parametrik Haritalama, Wellcome Trust Nöro görüntüleme Merkezi, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) ve CAT12 aracı (Wellcome Bilişsel Nöroloji Bölümü; <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat12>) kullanarak gerçekleştirdik. Öncelikle, DICOM dosyalarını SPM12 aracılığıyla NIFTI formatına dönüştürdük. Anatomik görüntüler, anterior komissür koordinatının MNI (Montreal Nöroloji Enstitüsü) alanındaki başlangıç noktası (0,0,0) ile eşleşecek şekilde elle yeniden ayarlandı. Daha sonra, veri ön işleme, standart VBM analizi için önerilere dayanan bir kılavuz aracılığıyla SPM12 CAT12 kullanılarak gerçekleştirildi (14). Tüm görüntüler, GM, beyaz madde ve beyin omurilik sıvısı (CSF) olarak segmentlere ayrıldı. Ön işlenmiş taramaların tümü, CAT12 aracıyla görüntü veri kalitesi (IQR) değerlendirmelerine dayanarak iyi ve mükemmel kalite arasında sınıflandırıldı. Bu nedenle, kırk bir katılımcının hiçbirinin görüntü verilerinin kalitesi nedeniyle dışlanması gerekmemiştir. Tüm görüntüler, ardından standart (MNI) alana normalize edildi ve SPM12 CAT12 aracılığıyla 8 mm kernel (FWHM) ile pürüzsüzleştirildi.

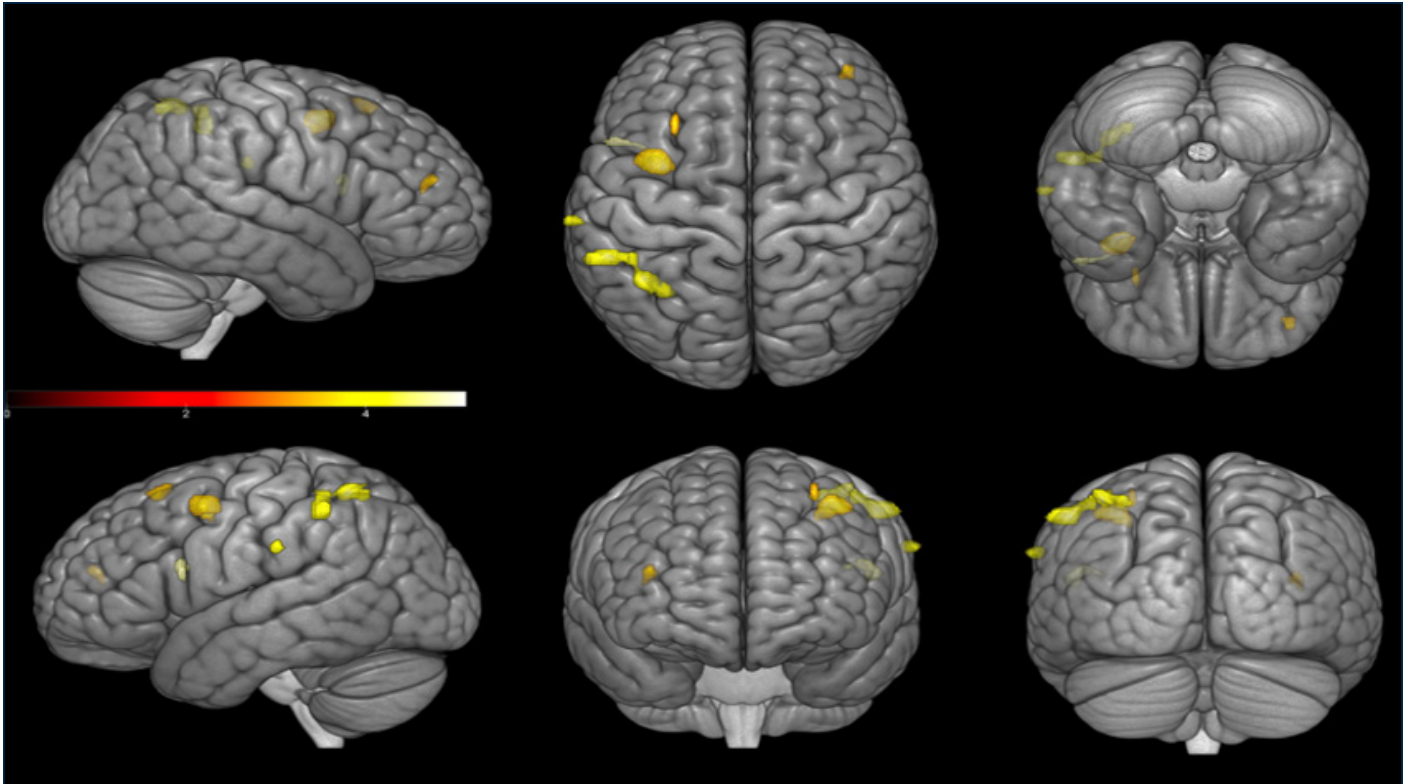
İstatistiksel Analiz

Hastaların sosyodemografik değişkenleri (yaş, cinsiyet, eğitim ve gelir seviyesi) için istatistiksel analiz, SPSS 26.0 (IBM Corp. 2019. IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS), versiyon 26.0, Armonk, NY: IBM Corp) kullanılarak gerçekleştirildi. GÇRS ile tüm beyin gri madde hacimleri arasındaki ilişki, CAT12 araç kutusundaki VBM temel modelleri ile çoklu regresyon analizi kullanılarak incelendi. Tüm GÇRS puanları ve GM hacimleri veri temizliği için kontrol edildi ve aykırı değerler dışlandı. Pürüzsüzleştirilmiş GM görüntüleri ve GÇRS puanları 'faktör' olarak analize dâhil edildi; toplam intrakraniyal hacim (TIV) kovaryat olarak eklendi. Region of Interest (ROI) analizleri için, bilateral dorsolateral prefrontal korteks, ventrolateral prefrontal korteks, posterior temporoparietal bölgeler (superior temporal korteks ve inferior pariyetal korteks dâhil), insula ve serebellum, Wake Forest Üniversitesi'nin PickAtlas Araç Kutusu kullanılarak belirlendi. Bu araçla, Talairach Daemon veritabanına dayanarak ROI maskeleri oluşturuldu. İstatistiksel analiz için ise düzeltilmemiş $p < 0,001$ ile 40 voksel küme eşiği olarak kabul edildi. Düzeltme yapılmamış $p < 0,001$ değeri, a priori hipotez dikkate alındığında, çoklu karşılaştırmalar için $p < 0,05$ ile yaklaşık olarak eşdeğer kabul edilmektedir.

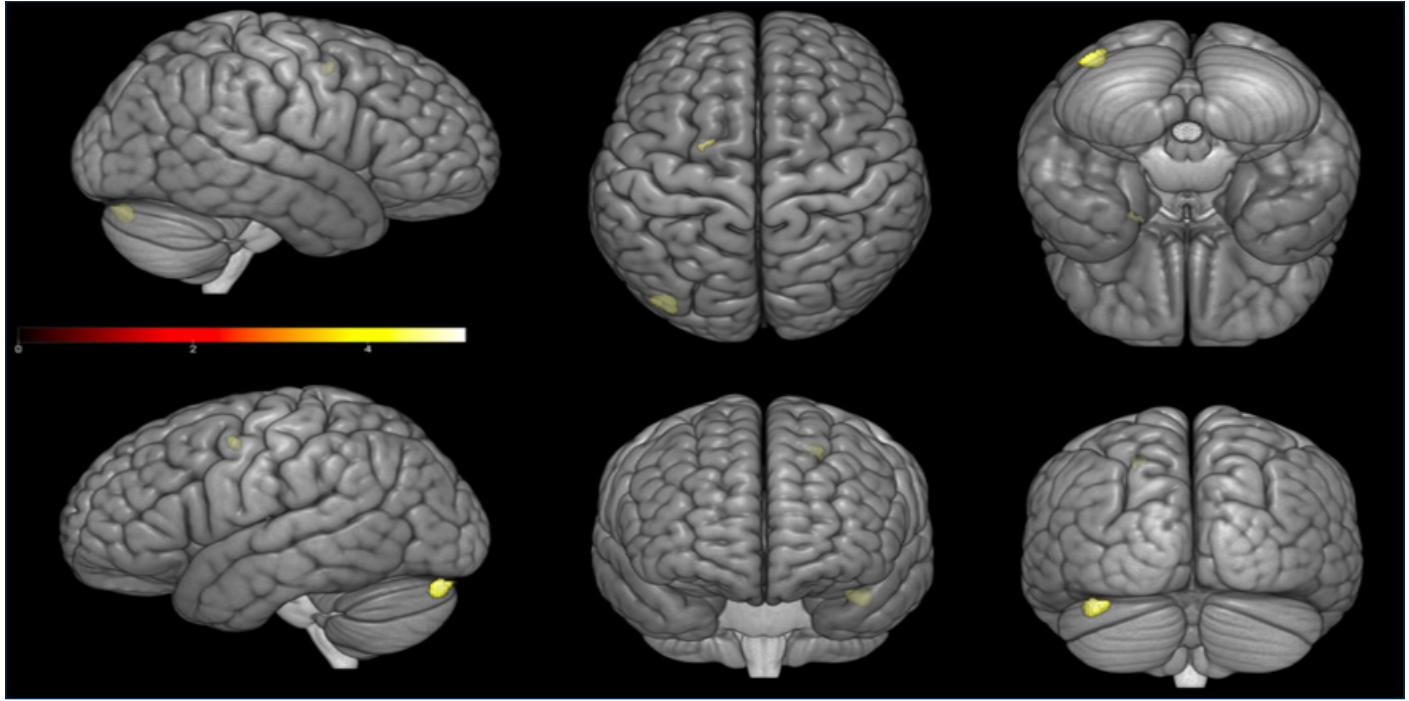
BULGULAR

Yaş, eğitim ve gelir seviyeleri kadın ve erkek katılımcılar arasında benzer bulunmuştur ($p > 0,05$). Her bir katılımcı için hesaplanan genetik ve çevresel risk skorları Tablo 1'de gösterilmektedir (sıfır GÇRS skoru olan katılımcılar tabloda yer almamıştır). En yüksek ve en düşük genetik ve çevresel risk skorları sırasıyla %22 ve %0 olarak belirlenmiştir. Katılımcılardan onunun risk skoru %0'dır.

Sol medial frontal girus, sağ anterior prefrontal korteks, sol superior frontal girus, sol operkulum (alt frontal girusun bir parçası), sol superior pariyetal lob ve sol supramarginal girus gri madde hacimleri ile



Şekil 1. Sol medial frontal girus, sağ anterior prefrontal korteks, sol superior frontal girus, sol operkulum (alt frontal girusun bir parçası), sol superior pariyetal lob ve sol supramarginal girus, gen ve çevresel risk skoru ile pozitif korelasyon gösteren beyin bölgeleri olarak solda gösterilmektedir.



Şekil 2. Sol superior frontal girus ve sol serebellum, gen ve çevresel risk skoru ile negatif korelasyon gösteren beyin bölgeleri olarak solda gösterilmektedir.

Tablo 2. Gen ve çevresel risk skoru ile pozitif korelasyon gösteren beyin bölgeleri

Bölge (BA)	t-değeri	p-değeri	Küme boyutu	MNI Koordinatları		
				x	y	z
L medial prefrontal girus (6)	5,16	<0,001	319	-33	0	50
R anterior prefrontal korteks (10)	3,86	<0,001	51	36	46	18
L superior frontal girus (8)	3,85	<0,001	56	-27	24	56
L operculum (44) (Inferior frontal G.)	3,81	<0,001	82	-51	14	18
L superior parietal girus (40)	4,49	<0,001	428	-39	-52	57
L supramarginal girus (40)	3,68	<0,001	50	-64	-24	30

BA: Brodmann bölgesi; L: sol; MNI: Montreal Nöroloji Enstitüsü; R: sağ.

Tablo 3. Gen ve çevresel risk skoru ile negatif korelasyon gösteren beyin bölgeleri

Bölge (BA)	t-değeri	p-değeri	Küme boyutu	MNI koordinatları		
				x	y	z
L superior frontal girus (6)	3,96	<0,001	41	-20	0	50
L serebellum	3,99	<0,001	148	-39	-86	-24

BA: Brodmann bölgesi; L: sol; MNI: Montreal Nöroloji Enstitüsü; R: sağ.

GÇRS arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (Şekil 1). Ayrıca, sol superior frontal girus ve sol serebellum GM hacimleri ile GÇRS arasında negatif bir korelasyon da tespit edilmiştir (Şekil 2). Genetik ve çevresel risk skoru ile ilişkili bölgelerin t-değerleri, p-değerleri, voksel boyutları ve MNI koordinatları Tablo 2 ve 3'te gösterilmektedir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, sol superior ve medial frontal girus, sağ anterior prefrontal korteks, sol operculum (inferior frontal girusun bir parçası), sol superior parietal lob ve supramarginal girusun GM hacimleri ile GÇRS arasında pozitif bir korelasyon gözlemlenmiştir (Şekil 1). Buna karşılık, sol superior frontal girus ve sol serebellumun GM hacimleri ile GÇRS arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (Şekil 2).

Şizofreni üzerine yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, genellikle yüksek risk taşıyan bireyler, ilk atak ya da kronik hastalar ile sağlıklı kontrol grupları arasındaki karşılaştırmaları içermektedir (15). Diğer araştırmalar arasında, GM hacmi veya fonksiyonel değişikliklerin zaman içindeki seyrini gösteren prospektif çalışmalar ve hastalığın genetik temelini araştıran ikiz çalışmaları yer almaktadır (16). Yapılan son çalışmalar, çeşitli bilişsel veya yürütücü semptomlarla ilişkili değişmiş beyin aktivitesini gösteren fMRI çalışmalarına odaklanmaktadır (6). Bu fonksiyonel çalışmalar genellikle dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC), ventrolateral prefrontal korteks (VLPFC) ve posterior parietal bölgelere yönelmektedir (7). Erken başlangıçlı şizofreni literatürüne bakıldığında, erişkin çalışmalarında vurgulanan dorsal prefrontal ve frontal bölgelerin aksine, ventral prefrontal ve posterior parietal alanların öne çıktığı görülmektedir. Bu farklılığın, ergenlerin prefrontal korteksinin henüz tam olgunlaşmamış

olmasına ve erken başlangıçlı vakalarda hastaların sıklıkla psikozun akut evresinde çalışmalara dâhil edilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (7).

Şizofreni üzerine yapılan yapısal çalışmalar, frontal, parietal, superior temporal, anterior cingulate korteks ve limbik sistemde GM anormallikleri tespit etmiştir (16). Hastalık, aynı zamanda talamik hacminin azalmasıyla da ilerlemektedir (17). Yüksek risk taşıyan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, psikoz geliştirenlerde daha belirgin bir GM kaybı gözlemlenmekte ve bu bölgelerin hastalığın ilerlemesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak, 'yüksek riskli' bireyler için biyomarker olarak tanımlanmış bir bölge henüz bulunmamaktadır.

Erken başlangıçlı şizofreni üzerine yapılan araştırmalar, çocuklar ve ergenler arasında hastalığın nadir görülmesi ve bu grupta nörogörüntüleme ile ilgili etik/hukuki kısıtlamalar nedeniyle oldukça azdır (18). Son dönemde yapılan meta-analizler, mevcut sınırlı literatür nedeniyle erken başlangıçlı hasta verilerini bir araya getirmek için küçük örneklemli yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarını içermektedir (19). Bu alandaki çalışma sayısının sınırlı olması nedeniyle loakeimidis ve arkadaşları (2020), erken başlangıçlı şizofrenide yapısal çalışmaların önemini vurgulamış, ancak anlamlı GM hacmi değişiklikleri bulamamıştır. Bu nedenle, çalışmamızın güncel literatüre katkıda bulunarak gelecekteki meta-analizlerin istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde etmesine yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

Sol medial frontal girus, şizofrenide bozulmuş yürütücü işlevlerle ilişkilidir ve literatür, yapısal değişikliklerin hastalığın süresi ile korele olduğunu göstermektedir (20). Çocuklar ve ergenlerdeki ilk atak psikozu üzerine yapılan bir takip çalışması hem bipolar hem de şizofreni hastalarında bir yıl sonra sol medial frontal hacminin azaldığını göstermiştir (21). Buna karşın, (15) başka bir meta-analiz, yüksek riskli bireylerde sol medial frontal girus hacminin arttığını bulmuş; bu durumun nöroenflamasyon veya diğer kompensasyon mekanizmalarından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (22). Vogeley ve arkadaşları (2000), post-mortem hastalarda yaptıkları yapısal nörogörüntüleme çalışmasında sağ prefrontal kortikal hacminin arttığını bildirmiştir; bu durum bozulmuş girifikasyon endeksi (GI) ile ilişkilendirilmiştir (23). Harris ve arkadaşları (2007), yüksek riskli hastaları takip ettikleri çalışmalarında şizofreni geliştiren bireylerde daha yüksek bir prefrontal GI tespit etmiştir (24).

Sağ anterior prefrontal korteks, karmaşık problem çözme ve planlama ile ilişkilidir (25). Çalışmamız, bu alanda artmış hacim bulmuştur; bu sonuç, Stanfield ve arkadaşlarının (2007) şizotipal özellikler ve bilişsel bozukluklar gösteren risk altındaki ergenlerde daha yüksek bir girifikasyon endeksi (GI) bildirdiği bulgularla uyumludur (26). Ayrıca, sol superior frontal girusun GM hacminin GÇRS skoru ile istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu tespit edilmiştir. Sol superior frontal girus, birçok bilişsel ve motor görevde yer almaktadır. Erken başlangıçlı, ilaç kullanmamış şizofrenide patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasına ve güvenilir biyomarkerlerin tanımlanmasına yönelik yapılan birkaç fMRI çalışmasında da sol superior frontal girus öne çıkmaktadır (27).

Ding ve arkadaşları (2019), 44 daha önce ilaç kullanmamış ilk atak hastası, 42 şizofreni hastasının sağlıklı kardeşi ve 44 sağlıklı kontrolün dâhil olduğu bir çalışma yapmıştır (27). Araştırma, şizofreni hastalarının ve sağlıklı kardeşlerinin, sağlıklı kontrollere kıyasla sol superior frontal gırusta artmış global fonksiyonel bağlantı (GFC) sergilediğini ortaya koymuştur. Ayrıca, ROC analizi bu bölgede artmış GFC'nin, hastaları veya hastaların kardeşlerini sağlıklı kontrol grubundan kabul edilebilir bir duyarlılık ile ayırt edebileceğini göstermiştir. Bu çalışma, sol superior frontal gırustaki artmış GFC'nin şizofreni için potansiyel bir endofenotip olabileceğini öne sürmektedir. Çalışmamızda gözlemlenen GM hacmi değişiklikleri (hem artışlar hem de azalmalar), Ding ve arkadaşları (2019) tarafından bildirilen artmış GFC'yi temsil ediyor olabilir ve böylece sol superior

frontal girusu potansiyel bir endofenotip olarak dikkate alma konusunda mevcut literatürü destekleyici olarak kabul edilebilir. inferior frontal girus (IFG), pars opercularis, pars triangularis ve pars orbitalis'i içermekte olup, yapısal ve fonksiyonel çalışmalarını ilişkilendiren araştırmalarda ventrolateral prefrontal korteks (VLPFC) ile ilişkilendirilmektedir. Bizim çalışmamız da yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme bulgularını ilişkilendiren çalışmaların sonuçlarını desteklemekte ve mevcut literatüre katkı sağlamaktadır (28).

Sol supramarginal girus ve sol superior parietal lob, Brodmann alanı 40'ın bir parçası olarak benlik ve benlik sınırları dışını ayırt etme, sensomotor entegrasyon, dil, duygular ve düşünce gibi daha yüksek sosyal ve bilişsel işlevlerle ilişkilendirilmektedir (29). Erken başlangıçlı şizofreni üzerine yapılan fonksiyonel çalışmaları içeren meta-analizler, yetişkin çalışmalarının aksine posterior parietal bölgeleri prefrontal korteks değişikliklerinden daha fazla vurgulamaktadır (7). Bazı takip çalışmaları, sol supramarginal gırusta tersine beyin asimetrisi ve azalmış GM hacimleri göstermiştir (30). Bu nedenle, bulgularımız GÇRS ile ilişkili olarak posterior bölgelerde GM hacmi artışlarını göstererek bu çalışmalara paralellik göstermektedir.

Bir sınırlamamız, hasta popülasyonumuzun nispeten küçük olmasıdır; ancak örneklem sayımız yine de diğer VBM çalışmalarına kıyasla karşılaştırılabilir bir büyüklüktedir. Bunun yanı sıra, antipsikotiklerin gri ve beyaz madde üzerindeki potansiyel karıştırıcı etkilerini kontrol etmek amacıyla, tedaviye başladıktan sonraki ilk hafta içinde MRI taramaları gerçekleştirilmiştir; ancak bazı hastalar bu süreyi aşmıştır. Ayrıca, çalışmamızda bir diğer sınırlama da kontrol grubunun bulunmamasıdır.

Sonuç olarak, uzun süreli birçok takip çalışması genellikle şizofrenide gri madde kaybını bildirirken, bizim çalışmamız farklı alanlarda gri madde hacminde artışlar göstermiştir. Bu durum, erken başlangıçlı hastalarda artmış girifikasyon endeksi lehine yorumlanmaktadır (23). Bu sonuç, erken başlangıçlı psikoz hakkındaki sınırlı literatüre katkımızı vurgulamakta ve hastalığın nörodejeneratif süreçleri belirgin hale gelmeden önceki nörogelişimsel alt yapısını öne çıkarmaktadır. Ayrıca, bu çalışmada gelecekteki araştırmalarda daha da geliştirilebilecek ve uygulanabilecek bir poligenik gen ve çevresel risk puanı sunmaktayız. Üstelik, yapılan bazı araştırmalarda, yapılan yapısal çalışmaların DLPFC ve VLPFC gibi fonksiyonel beyin bölgelerinin nörogörüntüleme çalışmalarına dolaylı olarak katkı sağladığı belirtilmektedir (28). Bu bağlamda, çalışmamızda inferior frontal gırustaki artmış gri madde hacminin, erken başlangıçlı şizofrenide VLPFC ile ilişkili fonksiyonel MRG literatürünü dolaylı olarak desteklediği düşünülmektedir (7, 28). Erken başlangıçlı şizofreni için gösterilen beyin bölgelerinin potansiyel biyomarkerler olarak kullanılması için daha fazla kapsamlı çalışmaya ihtiyaç vardır; çalışmamız bu alanda literatüre katkıda bulunmaktadır.

Teşekkür: Manyetik rezonans görüntüleme sürecinde bize yardımcı olan Fatih Elmas'a teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı: Çalışmanın araştırma protokolünü İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu onaylamıştır (Tarih: 04.01.2022/ Protokol no: 572).

Hasta Onamı: tüm katılımcılara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş ve çalışmaya katılmadan önce ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş onam formunu imzalamaları istenmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- ASG, GK, MCE, DKÜ; Tasarım- ASG, GK, MCE, AT; Denetleme- MCE, DKÜ, EYO; Kaynaklar- AT, YE, EYO; Malzemeler- YE, ÖU, MCE; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- DKÜ, MCE, ÖU; Analiz ve/veya Yorum- ÖU, MCE, YE; Literatür Taraması- MCE, EYO, AT; Yazıyı Yazan- MCE, ASG, ÖU, EYO; Eleştirel İnceleme- ASG, GK.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırma, kamu, ticari veya başka herhangi bir kuruluş tarafından finansal destek almamıştır.

KAYNAKLAR

- Kane JM. Clinical efficacy of clozapine in treatment-refractory schizophrenia: an overview. *Br J Psychiatry*. 1992;160:41–45. [\[Crossref\]](#)
- Lu Y, Pouget JG, Andreassen OA, Djurovic S, Esko T, Hultman CM, et al. Genetic risk scores and family history as predictors of schizophrenia in Nordic registers. *Psychol Med*. 2018;48:1201–1208. [\[Crossref\]](#)
- Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:555–561. [\[Crossref\]](#)
- Mufford MS, Stein DJ, Dalvie S, Groenewold NA, Thompson PM, Jahanshad N. Neuroimaging genomics in psychiatry – a translational approach. *Genome Med*. 2017;9:102. [\[Crossref\]](#)
- Kraguljac NV, McDonald WM, Widge AS, Rodriguez CI, Tohen M, Nemeroff CB. Neuroimaging biomarkers in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2021;178:509–521. [\[Crossref\]](#)
- Lukow PB, Kiemer A, Kempton MJ, Turkheimer FE, McGuire P, Modinos G. Neural correlates of emotional processing in psychosis risk and onset – a systematic review and meta-analysis of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;128:780–788. [\[Crossref\]](#)
- Arsalidou M, Yaple Z, Jurcik T, Ushakov V. Cognitive brain signatures of youth with early onset and relatives with schizophrenia: evidence from fMRI meta-analyses. *Schizophr Bull*. 2020;46:857–868. [\[Crossref\]](#)
- Xia Y, Lv D, Liang Y, Zhang H, Pei K, Shao R, et al. Abnormal brain structure and function in first-episode childhood- and adolescence-onset schizophrenia: association with clinical symptoms. *Neurosci Bull*. 2019;35:522–526. [\[Crossref\]](#)
- Poletti M, Gebhardt E, Pelizza L, Preti A, Raballo A. Looking at intergenerational risk factors in schizophrenia spectrum disorders: new frontiers for early vulnerability identification? *Front Psychiatry*. 2020;11:566683. [\[Crossref\]](#)
- Gejman PV, Sanders AR, Duan J. The role of genetics in the etiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33:35–66. [\[Crossref\]](#)
- Zheng Z, Zheng P, Zou X. Association between schizophrenia and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Autism Res*. 2018;11:1110–1119. [\[Crossref\]](#)
- Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009;35:383–402. [\[Crossref\]](#)
- Unal F, Oktem F, Cetin Cuhadaroglu F, Cengel Kultur SE, Akdemir D, Foto Ozdemir D, et al. Reliability and validity of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version, DSM-5 November 2016-Turkish Adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T). *Türk Psikiyatri Derg*. 2019;30(1):42–50. [\[Crossref\]](#)
- Kurth F, Gaser C, Luders E. A 12-step user guide for analyzing voxel-wise gray matter asymmetries in statistical parametric mapping (SPM). *Nat Protoc*. 2015;10:293–304. [\[Crossref\]](#)
- Cooper D, Barker V, Radua J, Fusar-Poli P, Lawrie SM. Multimodal voxel-based meta-analysis of structural and functional magnetic resonance imaging studies in those at elevated genetic risk of developing schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2014;221:69–77. [\[Crossref\]](#)
- Fusar-Poli P, Borgwardt S, Crescini A, Deste G, Kempton MJ, Lawrie S, et al. Neuroanatomy of vulnerability to psychosis: a voxel-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35:1175–1185. [\[Crossref\]](#)
- Oertel-Knochel V, Knochel C, Rotarska-Jagiela A, Reinke B, Prvulovic D, Haenschel C, et al. Association between psychotic symptoms and cortical thickness reduction across the schizophrenia spectrum. *Cereb Cortex*. 2013;23:61–70. [\[Crossref\]](#)
- Coch D. Neuroimaging research with children: ethical issues and case scenarios. *J Moral Educ*. 2007;36:1–18. [\[Crossref\]](#)
- Ioakeimidis V, Haenschel C, Yarrow K, Kyriakopoulos M, Dima D. A meta-analysis of structural and functional brain abnormalities in early-onset schizophrenia. *Schizophr Bull Open*. 2020;1:sgaa016. [\[Crossref\]](#)
- Frascarelli M, Stefania Tognin, Mirigliani A, Parente F, Buzzanca A, Torti MC, et al. Medial frontal gyrus alterations in schizophrenia: relationship with duration of illness and executive dysfunction. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2015;231:103–110. [\[Crossref\]](#)
- Janssen J, Reig S, Parellada M, Moreno D, Graell M, Fraguas D, et al. Regional gray matter volume deficits in adolescents with first-episode psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47:1311–1320. [\[Crossref\]](#)
- van der Velde J, Gromann PM, Swart M, de Haan L, Wiersma D, Bruggeman R, et al. Grey matter, an endophenotype for schizophrenia? A voxel-based morphometry study in siblings of patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 2015;40:207–213. [\[Crossref\]](#)
- Vogeley K, Schneider-Axmann T, Pfeiffer U, Tepest R, Bayer TA, Bogerts B, et al. Disturbed gyrification of the prefrontal region in male schizophrenic patients: a morphometric postmortem study. *Am J Psychiatry*. 2000;157:34–39. [\[Crossref\]](#)
- Harris JM, Moorhead TWJ, Miller P, McIntosh AM, Bonnici HM, Owens DGC, et al. Increased prefrontal gyrification in a large high-risk cohort characterizes those who develop schizophrenia and reflects abnormal prefrontal development. *Biol Psychiatry*. 2007;62:722–729. [\[Crossref\]](#)
- Koechlin E, Basso G, Pietrini P, Panzer S, Grafman J. The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature*. 1999;399:148–151. [\[Crossref\]](#)
- Stanfield AC, Moorhead TWJ, Harris JM, Owens DGC, Lawrie SM, Johnstone EC. Increased right prefrontal cortical folding in adolescents at risk of schizophrenia for cognitive reasons. *Biol Psychiatry*. 2008;63:80–85. [\[Crossref\]](#)
- Ding Y, Ou Y, Su Q, Pan P, Shan X, Chen J, et al. Enhanced global-brain functional connectivity in the left superior frontal gyrus as a possible endophenotype for schizophrenia. *Front Neurosci*. 2019;13:145. [\[Crossref\]](#)
- 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;31:968–980. [\[Crossref\]](#)
- Igelström KM, Graziano MSA. The inferior parietal lobule and temporoparietal junction: a network perspective. *Neuropsychologia*. 2017;105:70–83. [\[Crossref\]](#)
- Nierenberg J, Salisbury DF, Levitt JJ, David EA, McCarley RW, Shenton ME. Reduced left angular gyrus volume in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1539–1541. [\[Crossref\]](#)