

Psikotik Bozukluklarda Arteriyel Dönüş Etiketleme Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmalarının Sistemik Derlemesi ve Meta-Analizi

A Systematic Review and Meta-Analysis of Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging Studies in Psychosis Spectrum Disorders

¹ Murat İlhan ATAGÜN¹, ¹ Şükrü Alperen KORKMAZ¹, ¹ Ebrar ÖZDEN BİÇER¹, ¹ Bilgehan ÖZAYDIN¹

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Psikoz spektrum bozuklukları (PSB) ve klinik yüksek riskli (KYR) durumları olan kişilerde serebral kan akışındaki (SKA) değişiklikler, bu bozuklukların patofizyolojisi hakkında bilgi sağlayabilir. Arteriyel spin etiketleme (ASE), bu deneklerde SKA'nın daha kapsamlı bir şekilde incelenmesini kolaylaştırmıştır. Bu meta-analizin amacı, PSB'lerde ve KYR'lilerde SKA'ya ilişkin bulguları sentezleyerek literatürdeki boşlukları gidermektedir.

Yöntem: PubMed veri tabanında sistemik bir literatür taraması, PRISMA bildirimi ve MOOSE grubunun önerilerine dayanan bir protokol kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İncelemeye dâhil edilmeye uygun çalışmalar şunlardır I) PSB, ilk epizot psikoz veya KYR durumu olan bireyler, II) karşılaştırma için sağlıklı kontroller, III) nörogörüntüleme, psödo-sürekli ASE yöntemi kullanılarak MRG ile yapılanlar, IV) istirahat serebral kan akışı (iSKA) kaydedilmişler. Katılımcılar, SKA analizleri ve sonuçlarla ilgili bilgiler sistemik olarak çıkarılmıştır.

Bulgular: Meta-analize dâhil edilme kriterlerini karşılayan 24 makale de dâhil olmak üzere, 491 PSB hastasını, 185 KYR durumunu ve 554

kontrolü temsil eden 69 yayın tespit edilmiştir. Çalışmalar tüm beyin, gri madde ve striatum için iSKA'ları içermektedir. Meta-analiz sonuçları, PSB hastalarının kontrollere kıyasla gri madde iSKA'larında azalma olduğunu (Hedge'nin $g=0,33$, %95 CI [0,08, 0,57]), ancak tüm beyin (Hedge'nin $g=0,09$, %95 CI [-0,70, 0,88] ve striatum iSKA'larında (Hedge'nin $g=0,38$, %95 CI [-0,23, 1,00]) fark olmadığını göstermiştir. Ek olarak, KYR durumu olan denekler kontrollere kıyasla striatum iSKA'da hiçbir farklılık göstermemiştir (Hedge'nin $g=-0,15$, %95 CI [-0,80, 0,51]).

Sonuç: Bu sonuçlar, gri maddedeki perfüzyon değişikliklerinin PSB'de mevcut olmasına rağmen, daha geniş beyin bölgelerine veya striatum gibi spesifik yapılara yayılmadığını göstermektedir. Ayrıca, sonuçlar iSKA'nın PSB ve KYR'li bireylerde farklı şekilde düzenlenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Güncellenen bulgular, PSB patofizyolojisindeki hemodinamik korelasyonları vurgulamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Arteriyel spin etiketleme, nörogörüntüleme, perfüzyon, psikotik bozukluklar, şizofreni

ABSTRACT

Introduction: Alterations in cerebral blood flow (CBF) in subjects with psychosis spectrum disorders (PSD) and clinical high-risk (CHR) states may provide insights into the pathophysiology of these disorders. Arterial spin labeling (ASL) facilitated a more comprehensive examination of CBF in these subjects. This meta-analysis synthesizes findings on CBF in PSDs and CHR states, addressing literature gaps.

Methods: A systematic literature search of the PubMed database was performed using a protocol based on the PRISMA statement and the recommendations of the MOOSE group. Studies eligible for inclusion in the review involved: I) individuals with PSD, first-episode psychosis or CHR state, II) had healthy controls for comparison, III) neuroimaging should be performed with MRI using the pseudo-continuous ASL method, IV) resting cerebral blood flow (rCBF) should be recorded. Information related to participants, CBF analyses, and results were systematically extracted.

Results: The PubMed search for the meta-analysis identified 69 publications, including 24 articles that met the inclusion criteria for the

meta-analysis, representing 491 SSD patients, 185 CHR states, and 554 controls. Studies included rCBFs for the whole brain, gray matter, and striatum. The meta-analysis results indicated that patients with PSD had decreased gray matter rCBF compared to controls (Hedge's $g=0.33$, 95% CI [0.08, 0.57]), but no difference in the whole brain (Hedge's $g=0.09$, 95% CI [-0.70, 0.88] and striatum rCBF (Hedge's $g=0.38$, 95% CI [-0.23, 1.00]). Additionally, subjects with CHR state showed no differences in the striatum rCBF compared to the controls (Hedge's $g=-0.15$, 95% CI [-0.80, 0.51]).

Conclusions: This suggests that although perfusion changes in gray matter are present in PSD, they may not extend to wider brain regions or specific structures such as the striatum. Furthermore, the results imply that rCBF may be differentially regulated in subjects with PSD and CHR. Updated findings highlight hemodynamic correlations in PSD pathophysiology.

Keywords: Arterial spin labeling, neuroimaging, perfusion, psychotic disorders, schizophrenia

Cite this article as: Atagün Mİ, Korkmaz ŞA, Özden Biçer E, Özyayın B. Psikotik Bozukluklarda Arteriyel Dönüş İşaretleme Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmalarının Sistemik Derlemesi ve Meta-Analizi Arch Neuropsychiatry 2025;62:381–389. doi: 10.29399/npa.29047

Öne Çıkan Noktalar

- Psikozda manyetik rezonans ASL serebral kan akımı çalışmalarının meta-analizi yapılmıştır.
- Psikozda gri madde kan akımında azalma saptanmıştır.
- Tüm beyin ve striatum kan akımı sağlıklı kontrollere göre farklı bulunmamıştır.
- YR gruplarında gri madde perfüzyonunda fark tespit edilmedi.

GİRİŞ

Psikoz spektrum bozuklukları (PSB) olarak adlandırılan şizofreni ve ilişkili bozukluklar, bireylerin refahını ve sosyal işlevselliğini önemli ölçüde etkileyerek ruh sağlığı açısından önemli zorluklara neden olmaktadır (1). Küresel Hastalık Yüğü Çalışması, psikoz spektrum bozukluklarını küresel ölçekte engelliliğin en önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul etmiştir (2). Bu bozukluklar, genetik yatkınlıklar ile serebral fonksiyonelliği etkileyen çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimden ortaya çıkmaktadır (3,4). PSB, klinik yüksek riskli (KYR) durumlardan, subklinik psikotik semptomların gelişmesi ve ilk psikotik epizotu deneyiminden kronik şizofreniye kadar uzanan gelişimsel bir süreklilik olarak algılanabilir (5). Şizofreninin belirtileri, sinir ağları ve nörokimyasal sistemlerdeki bozulmalarla ilişkili pozitif, negatif, davranışsal ve bilişsel bozuklukları içerir (1,6). Nörobiyolojik değişikliklerin, psikoz öncesi dönemde, klinik olarak yüksek risk altında olduğu düşünülen bireylerde görülen prodromal semptomlarla ilişkili olduğu ve bu semptomların psikozla ilerleme durumunda zaman içinde artabileceği gösterilmiştir (7,8).

Şizofreni ve ilişkili psikozların patofizyolojisi, serebral kan akışını (SKA) önemli ölçüde etkilediğine inanılan nörolojik ve vasküler değişiklikler arasındaki karmaşık etkileşimlerle karakterizedir (9). Şizofreninin, beyin hacminde azalma ve belirli bölgelerdeki bağlantılarda değişiklikler de dâhil olmak üzere beyindeki yapısal anormalliklerle ilişkili olduğu kesin olarak tespit edilmiştir. Dahası, SKA'daki değişiklikler belirli bölgelerde ortaya çıkar ve bozukluğun patofizyolojisi ile ilişkili olabilir. Vasküler değişiklikler tedavi yanıtlarını ve genel yaşam kalitesini etkileyebilir, bu da SKA'nın şizofreni patofizyolojisindeki önemini daha da vurgulamaktadır (10). Beyin işlevinin sürdürülmesi SKA'ya bağlıdır ve kan akışındaki dalgalanmalar bozukluğun semptomlarıyla ilişkili olabilir. Kanıtlar, belirli beyin bölgelerindeki hem hipoperfüzyon hem de hiperperfüzyonun farklı semptom türleriyle ilişkili olabileceğini ve SKA ile şizofreni semptomları arasındaki karmaşık bir ilişkiyi vurguladığını göstermektedir (11–14). Negatif semptomlar frontal ve oksipital bölgelerdeki serebral kan akışındaki değişikliklerle ilişkilendirilirken, pozitif semptomlar subkortikal alanlardaki ve pariyetal kortekste SKA değişiklikleriyle, bilişsel semptomlar ise frontal, sensorimotor ve temporal bölgelerdeki SKA değişiklikleriyle ilişkilendirilmiştir (13,15–18). Buna karşılık, bazı çalışmalar sağlıklı kontrollere (SK) kıyasla PSB'li hastalarda beyinin tamamında veya belirli bölgelerde SKA'da değişiklik olmadığını göstermektedir (16,19–22).

Araştırmalar, KYR durumundaki bireylerin özellikle hipokampus, striatum ve prefrontal kortekste olmak üzere SKA'da önemli değişikliklerle karşılaşabileceğini göstermektedir (22–24). SKA'daki bu değişimler, bu bölgelerdeki nöronal aktiviteyi değiştirdiklerini ve psikozun başlangıcından önce gelebilecek potansiyel metabolik anomalilere işaret ettiklerini göstermektedir (22). Klinik yüksek riskli durum erken psikozla doğru ilerledikçe, hipokampustan kaynaklanan işlevsel

bozuklukların frontal korteks de dâhil olmak üzere diğer bölgelere yayıldığı görülmektedir. Bu ilerlemeye, hipokampal hacmin azalması ve yapısal değişikliklerle sonuçlanan eksitotoksik ve atrofik değişiklikler eşlik etmektedir (25–27). Zaman içinde, semptomlardaki iyileşmeler bu beyin bölgelerindeki kan akışının normale dönmesi ile ilişkilidir. Sonuç olarak, bu değişiklikler psikoz için biyobelirteç görevi görebilir ve tedavi stratejilerini etkileyebilir. Bununla birlikte, şizofrenideki paralel bulgular, bazı çalışmaların KYR olan bireyler arasında SKA'da değişiklik olmadığını bildirmektedir (28–31). Hem şizofreni hem de KYR popülasyonlarından elde edilen SKA sonuçları dikkate alındığında, bulgular tutarsız kalmakta ve geniş sonuçlar çıkarma çabalarını zorlaştırmaktadır.

Şizofrenide SKA ile ilişkili moleküler mekanizmalar hem paraselüler hem de transselüler taşıma yoluyla kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü etkileyen beyin mikrovasküler endotel hücrelerini içerir. Bu süreç, Claudin 5 (CLDN5) de dâhil olmak üzere sıkı bağlantı proteinleri ve nöroenflamasyon ve vaskülerizasyonu etkileyen gen ekspresyonundaki değişiklikler tarafından düzenlenir (32,33). Casas ve ark. (2022) tarafından yürütülen araştırma, şizofreni ile ilişkili anormal protein ekspresyonu ile karakterize bozulmuş anjiyogenez yoluyla SKA'yı zararlı bir şekilde etkileyen içsel bir hücrel işlev bozukluğunu aydınlatmıştır (34). Ayrıca, nitrik oksit üreten internöronlar SKA'nın düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu nöronlardaki özellikle prefrontal ve temporal loblardaki eksikliklerin mikrovasküler düzenlemenin yanı sıra nörovasküler birimin hücrel organizasyonunu ve homeostazını bozduğu ve sonuç olarak bilişsel görevler sırasında yetersiz kan akışı yanıtlarına yol açtığı varsayılmaktadır (35,36). Ek olarak, bir araştırma nörovasküler su değişimindeki anormalliklerin ve sağ pariyetal lobdaki moleküler mekanizmaların bozulmasının, serebral kan akışını ve hücrel organizasyonun bütünlüğü olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur (37). Kısacası, endotelial işlev bozukluğu ve bunun kan akışı üzerindeki etkisi, vasküler mekanizmaların şizofreni patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Çeşitli bozuklukların altında yatan nörobiyolojik temellerin anlaşılması, etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için elzemdir. Bu bağlamda SKA, serebral aktivitenin kritik bir göstergesi olarak hizmet eder. Şizofreninin patofizyolojisini araştıran araştırmacılar, dopamin hipotezi ve nöroenflamasyon gibi hipotezler üzerinde yoğunlaşmışlardır. Bununla birlikte, SKA'daki varyasyonlar da dâhil olmak üzere nörofizyolojik değişiklikler ile şizofreni arasındaki ilişki yetersiz bir şekilde tanımlanmaya devam etmektedir. Şizofreni hastaları arasında SKA'daki değişiklikleri ortaya koyan çalışmalar önemli içgörülere katkıda bulunsa da, mevcut literatür bir dereceye kadar tutarsızlık sergilemektedir. Bu tutarsızlık, kan akışındaki değişimlerin şizofreni semptomatolojisine nasıl karşılık geldiğinin net bir şekilde anlaşılmasını engellemektedir. Arteriyel dönüş etiketleme (ASE) de dâhil olmak üzere non-invaziv manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerindeki son gelişmeler, PSB'lerde SKA'nın daha kapsamlı bir şekilde incelenmesini kolaylaştırmıştır. Bu gelişmeler nedeniyle bu çalışmada MRG tabanlı perfüzyon çalışmalarının güncellenmiş bir literatür taraması yapıldı. ASE, şizofreni hastaları arasında bölgesel işlevsel beyin anormalliklerini güvenilir bir şekilde tespit etmek için çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır (derlemelere bakınız, 38–40). Bu meta-analiz, ASE tekniğini kullanarak PSB ve KYR durumu olan bireylerde serebral kan akışındaki değişikliklerin kapsamını değerlendirmeyi ve en çok etkilenen beyin bölgelerini belirlemeyi amaçlamıştır. Çalışma, bu konudaki mevcut literatürdeki boşlukları ele almayı amaçlayarak, PSB'lerde ve KYR'de SKA ile ilgili güncel bulguları sistematik olarak derlemektedir.

YÖNTEM

Çalışma, PRISMA bildirisi (41) ve MOOSE grubunun (42) önerilerine dayanan bir protokole göre yürütülmüştür. PubMed veri tabanında sistematik bir literatür taraması yapılmıştır.

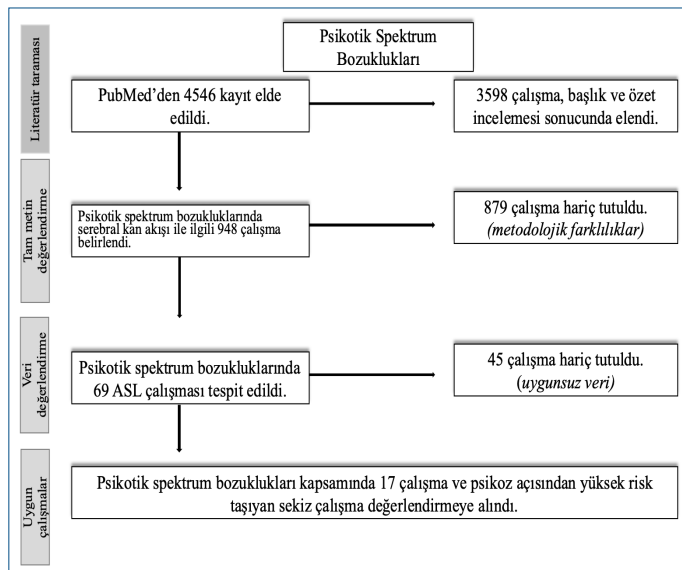
Literatür Taraması ve Veri Özütleme

Araştırma makaleleri, İngilizce dili ve insan türü için PubMed filtreleri etkinleştirildi. Anahtar kelimeler şunlardı: İngilizce, "(şizofreni veya psikoz veya psikotik) ve (serebral kan akışı veya arteriyel veya vasküler veya vaskülatür veya perfüzyon veya dolaşım veya dolaşım veya arteriyel spin etiketleme)." Arama sonucunda 4546 kayıt elde edilmiştir. İlk adımda, başlıklar ve özetler değerlendirildi. Bu adımda 3598 çalışma elendi. İkinci adımda, 879 çalışma metodolojik farklılıklar nedeniyle elendi. Üçüncü adımda, makalelerin tam metinleri dâhil edilme kriterlerine göre kontrol edildi. Dâhil edilme kriterleri I) çalışmanın PSB ve birinci derece akrabalarında veya KYR'de yapılması, II) bir SK grubunun PSB veya KYR ile karşılaştırılması, III) dinlenme durumu MRG taramalarının kaydedilmesi (dinlenme serebral kan akımı, iSKA), IV) nörogörüntülemenin manyetik rezonans psödo-sürekli arterial dönüş etiketleme (pCASE) yöntemi ile yapılması, V) sonuçların ortalama ve standart sapma olarak raporlanması şeklindeydi. Buna göre, son aşamada 17 çalışma (10,16–22,43–51) PSB'ye, sekizi yüksek riskli veya birinci derece akrabalar grubuna (22–24,29,30,52–54) dâhil edilmiş ve 45 çalışma (bir çalışma hem PSB hem de KYR'de değerlendirilmiştir) hariç tutulmuştur. Foton etiketleme tekniklerine göre dört tip arteriyel spin etiketleme uygulaması vardır. pCASE çalışmaları PSB arasında en yaygın olanıdır; bu nedenle, pCASE çalışmaları bu meta-analize dâhil edilmiştir (55).

İki araştırmacı (BÖ ve EÖB), literatür taraması, çalışma seçimi ve veri özütleme adımlarını bağımsız olarak gerçekleştirmiş ve bu adımlar üçüncü bir araştırmacı (ŞAK) tarafından kontrol edilmiştir. Başka bir araştırmacı (MIA) son kontrolleri yapmış ve nihai kararları vermiştir. Yeterli çalışma elde etmek için, KYR ve birinci derece akrabalar bir havuzda toplanmıştır. Veri işleme adımları Şekil 1'deki akış şemasında gösterilmiştir.

Veri Özütleme ve Sonuç Ölçütleri

Arteriyel spin etiketleme (ASE), 1992 yılında geliştirilen nispeten yeni bir MRG metodolojisini temsil etmektedir (56). İki yıl sonra, Detre ve ark. (1994) ASE uygulamasını MRG taramalarına insan beynini de dâhil edecek şekilde genişletmiştir (57). Klinik olarak ASE teknikleri, kontrast uygulamasına gerek kalmadan doku perfüzyonunun girişimsel olmayan kantitatif değerlendirmelerini sağlamak için kullanılmıştır (58). Bu teknikler tekrarlayan görüntü alımlarını kolaylaştırır ve bu metodoloji ile değerlendirilen kan akışının dinamik duyarlılık kontrastı ile geliştirilmiş MRG ile ölçülenden daha yüksek doğruluk sağladığı bildirilmiştir (59).



Şekil 1. Literatür taraması ve çalışma seçimi süreci akış şeması.

ASE, izleyici görevi gören kan içindeki endojen suyun manyetik olarak etiketlenmesi prensibiyle çalışır (60). Güvenliği, radyoaktivite içermemesi, tekrarlanabilirliği, yüksek uzaysal çözünürlüğü, gelişmiş doğruluğu ve perfüzyon anormalliklerini kantitatif olarak gösterme yeteneği ASE'yi nöral aktivitenin güvenilir bir fizyolojik belirteci haline getirmektedir (61,62). Tipik olarak fonksiyonel MRG görevlerinde kullanılan kan perfüzyonunun göreceli bir ölçüsü olarak hizmet eden kan oksijen seviyesine bağlı (BOLD) sinyalin aksine ASE, gelişmiş uzaysal lokalizasyon ve sinyal ölçümü ile bölgesel serebral kan akışının (SKA) mutlak bir nicel ölçümünü sunar (63). Arteriyel spin etiketleme, 2000'li yılların başından beri beyin araştırmaları ve psikiyatride uygulanmaktadır (40,64). Arteriyel spin etiketleme dört farklı etiketleme tekniği olarak kategorize edilir: atımlı ASE (PASE), sürekli ASE (CASE), hız seçici-ASE ve psödo-sürekli ASE (pCASE). pCASE tekniği, sürekli etiketleme elde etmek için çok sayıda kısa sinyaller kullanarak CASE'yi simüle eden ve böylece olumsuz manyetizasyon transfer etkileri için gelişmiş telafi sağlayan hibrit bir modeldir (65). Bu teknik, kan oksijenasyon seviyelerinden kaynaklanan potansiyel katkılarını azalttığı için hem güvenilir SKA ölçümlerinin (dakikada mL/100 g doku olarak ifade edilir) hem de perfüzyon görüntü serilerinin işlevsel bağlantı analizlerinin elde edilmesini sağlar. Psödo-sürekli ASE, yaygın olarak kullanılan diğer ASE yöntemlerine kıyasla daha yüksek bir zamansal sinyal-gürültü oranı, artırılmış zamansal çözünürlük ve hassasiyet ve azaltılmış artefakt avantajlarına sahiptir. Ayrıca pCASE, etiketleme bandını dar bir şekilde yoğunlaştırarak kan akışının daha spesifik bir şekilde etiketlenmesini kolaylaştırır ve böylece özellikle küçük damarlar ve belirli beyin bölgeleri için daha ayrıntılı görüntüleme sağlar. Bu sayısız avantajı nedeniyle, pCASE baskın ve en güvenilir ASE metodolojisi olarak ortaya çıkmıştır (66–68). Psikiyatrik araştırmalarda, pCASE yaygın bir ASE yöntemidir (13,69) ve pCASE metodolojisini kullanan çalışmalar bu meta-analize dâhil edilmiştir.

Veri İşleme

Çalışmalardan ortalama ve standart sapma değerleri çıkarılmıştır. Her grup ve alt grup için etki büyüklükleri hesaplanmıştır. PSB'ler Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskı'na (DSM-5) göre tanımlanmıştır (70). İlk epizot psikoz çalışmaları buna göre dâhil edilmiştir. Şizofreni hastaları ile yapılan çalışmalar da dâhil edilmiştir. Yüksek risk grubu çalışmalarına yüksek riskli, ultra yüksek riskli ve birinci derece akrabalarında şizofreni veya PSB olan çalışmalar dâhil edilmiştir. Psikoz spektrum bozukluğu olan deneklerle yapılan çalışmalar tüm beyin, gri madde ve striatum olarak gruplandırılmıştır. Mevcut veri analizi stratejilerine göre, çalışmalar yüksek risk grubunda gri madde ve striatum olarak gruplandırılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Analizler açık kaynak R yazılımı (sürüm 4.4) ve Microsoft Excel (2021 yazılım paketi) ile gerçekleştirilmiştir. Her bir çalışma için etki büyüklükleri hesaplanmıştır. Etki büyüklükleri, her bir ölçüm ilgi bölgesi (ROI) grubu için sabit etkiler modeli meta-analizleri ile analiz edilmiştir. Buna göre, meta-analizleri gerçekleştirmek için anlamlı sayıda tüm beyin, gri madde ve striatum bölgeleri çalışılmıştır. ROI kategorilerine göre her analiz için meta-analiz diyagramı grafikleri oluşturulmuştur. Yayın yanlılıklarını değerlendirmek için Egger regresyon testleri ve huni grafikleri oluşturulmuştur. Yayın yanlılıklarını değerlendirmek için kırpm ve doldurma (Trim and fill analysis) analizleri de yapılmıştır. Tüm sonuçlar iki kuyrukludur; 0,05'ten düşük p-değerleri istatistiksel anlamlılık düzeyleri olarak kabul edilmiştir.

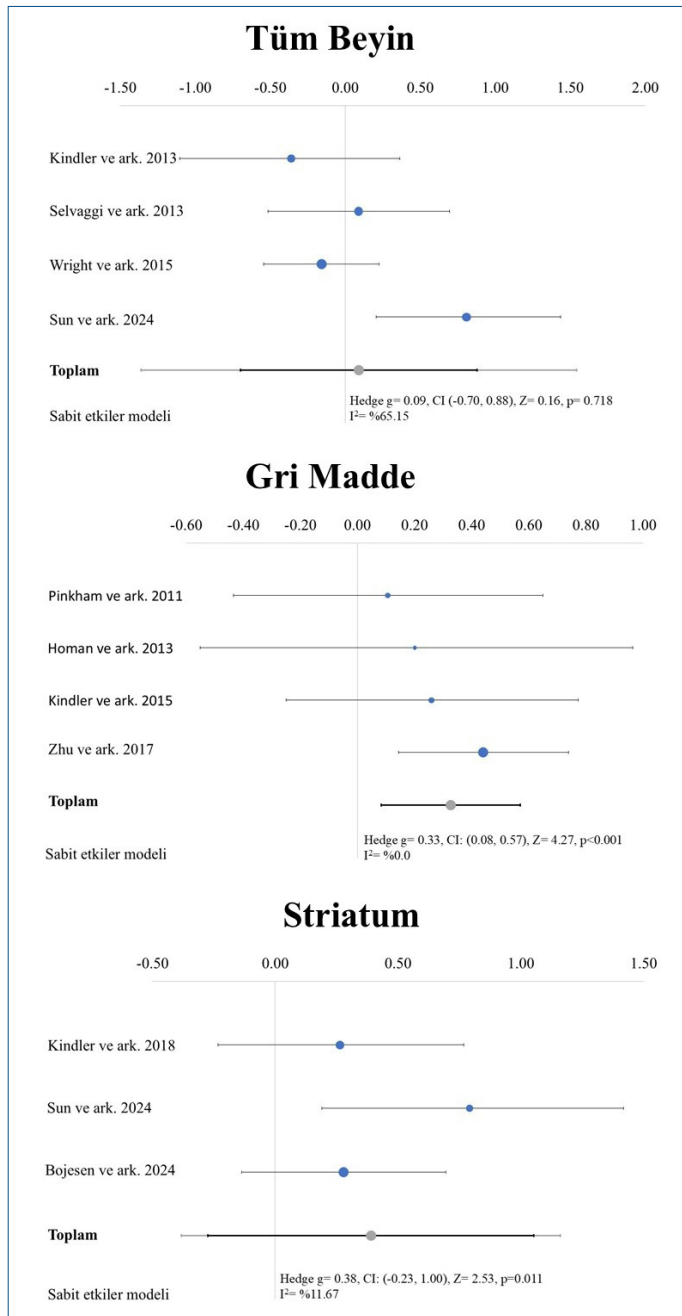
BULGULAR

İlgili çalışmalara ulaşmak için sistematik bir literatür taraması yapılmıştır (akış şeması için Şekil 1'e bakınız). Dâhil edilen çalışmaların özellikleri incelenmiş ve Tablo 1'de sunulmuştur. Meta-analizler psikoz spektrum bozukluğu olan 491 denegi, klinik olarak yüksek riskli durumda olan 185 denegi ve 554 sağlıklı kontrolü içermektedir. Psikotik spektrum

Tablo 1. Psikoz spektrum bozukluğu tanılarında serebral kan akımı ile ilgili dâhil edilen çalışmaların kısa bir tanıtımı

Çalışmalar	Katılımcılar	Görüntüleme metodu	İlgi alan(lar)ı	Bulgular
Pinkham ve ark. 2011 (19)	Şizofreni (n=30) vs sağlıklı kontrol (n=24)	PASE (Perfüzyon MRG)	Beyaz ve gri cevher	Negatif semptomların daha şiddetli olması, bilateral superiyor temporal girus, singulat girus ve sol orta frontal girusta SKA'nın azalmasıyla ilişkilendirilmiştir.
Walther ve ark. 2011 (50)	Şizofreni (n=11) vs sağlıklı kontrol (n=14)	PASE (Perfüzyon MRG)	Mediyal frontal girus, orta temporal girus, arka singulat korteks ve parahipokampal girus	Şizofreni hastalarında motor aktivite, motorla ilişkili kortikal bölgelerdeki SKA ile ilişkilendirilmiştir.
Kindler ve ark. 2013 (44)	Şizofreni (n=15) vs sağlıklı kontrol (n=15)	pCASE (yMRG, fMRG)	Tüm beyin	SKA, primer işitsel kortekste, sol Broca alanında ve singulat girusta önemli ölçüde azalmış.
Homan ve ark. 2013 (20)	Şizofreni (n=11) vs sağlıklı kontrol (n=19)	pCASE (Perfüzyon MRG)	Gri cevher	İşitsel halüsinasyonları olan şizofreni hastalarında sol superior temporal girusta SKA, tonik olarak artmış.
Kindler ve ark. 2015 (16)	Şizofreni (n=34) vs sağlıklı kontrol (n=27)	pCASE (3D-yMRG)	Gri cevher	Yapısal beyaz madde bütünlüğünün azalması, enerji tüketiminin beyaz maddeden gri maddeye kaymasına yol açabilir.
Wright ve ark. 2015 (43)	Şizofreni (n=46) vs sağlıklı kontrol (n=61)	pCASE (DTG)	Tüm beyin, gri ve beyaz cevher	Beyaz madde yollarına yönelik ölçümler, her iki grupta da işlem hızı ile zayıf ilişkiler göstermiş.
Allen ve ark. 2016 (53)	Psikoz için ultra-yüksek riskli (n=57) vs sağlıklı kontrol (n=27)	pCASE	Gri cevher	Psikoz riski yüksek olan kişilerde hipokampus, orta beyin ve striatuma dinlenme perfüzyonu artmış.
Wijtenburg ve ark. 2017 (49)	Şizofreni (n=48) vs sağlıklı kontrol (n=54)	pCASE (MR Spectroscopi)	Ön singulat gri cevher ve beyaz cevher	Şizofrenide ön singulat kortekste azalmış Glutamat, artmış Gln/Glu ve azalmış beyaz cevher SKA ile ilişkidir.
Zhu ve ark. 2017 (17)	Şizofreni (n=89) vs sağlıklı kontrol (n=90)	pCASE (fMRG)	Tüm gri cevher	Bilişsel kontrol ve duygusal modülasyonda yer alan üst düzey beyin sistemlerinde SKA/FBG oranında azalma ile duygusal işleme ve motor düzenlemede yer alan alt düzey beyin sistemlerinde SKA/FBG oranında artış vardır.
Stegmayer ve ark. 2017 (21)	Şizofreni (n=47) vs sağlıklı kontrol (n=44)	pCASE (yMRG ve fMRG)	Farklı beyin devreleri (dil, duygulanım ve motor davranış)	Şizofrenide SKA'da azalma var. Heschl girusu ve amigdalada davranışsal boyutlarla bağlantılı olarak değişen SKA var.
Oliveira ve ark. 2018 (10)	Schizophrenia (n=28) vs healthy controls (n=26)	pCASE (yMRG)	Tüm beyin	Şizofreni hastalarında azalmış bölgesel SKA ve hipo ve hiper-bağlantılılık varlığı ile değişmiş bağlantılılık örüntüleri.
Kindler ve ark. 2018 (22)	1. Şizofreni (n=32) vs sağlıklı kontrol (n=31) 2. Psikoz için KYR (n=29) vs sağlıklı kontrol (n=18)	pCASE (3D-yMRG)	Striatum ve prefrontal korteks	Striatal SKA'daki artış, KYR ve şizofreni'de daha şiddetli pozitif semptomlarla ilişkilidir.
Modinos ve ark. 2018 (48)	Yüksek şizotipi (n=21) vs düşük şizotipi (n=22)	pCASE (yMRG)	Hipokampus, striatum ve orta beyin	Yüksek şizotipisi olan sağlıklı deneklerde hipokampal bölgenin dinlenme perfüzyonunda artış görülmektedir.
Allen ve ark. 2018 (23)	Psikoz için Ultra-KYR (n=77) vs sağlıklı kontrol (n=25)	pCASE	Gri ve beyaz cevher	Psikoz için ultra yüksek risk altındaki kişilerde, artmış istirahat hipokampal ve bazal ganglia perfüzyonu saptanmış.
Hubl ve ark. 2018 (29)	Psikoz için KYR (n=29) vs sağlıklı kontrol (n=18)	pCASE (yMRG)	Striatum	Striatal SKA, iz sürme testi-B'de defisiti olan KYR durumdakilerde yüksekti.
Schneider ve ark. 2019 (47)	Şizofreni (n=29) vs sağlıklı kontrol (n=20)	pCASE (yMRG)	Ventral striatum ve dorsal striatum	Şizofreni hastalarında apatinin şiddeti ile ventral ve dorsal striatumdaki SKA artışı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.
Kindler ve ark. 2019 (52)	Psikoz için KYR (n=23) vs sağlıklı kontrol (n=10)	pCASE (yMRG)	Bazal ganglia ve premotor alanlar	Anormal motor davranışta, saf bazal gangliyon patolojisinden ziyade kortikal motor alanların rol oynadığını göstermektedir.
Modinos ve ark. 2021 (30)	Psikoz için KYR (n=67) vs sağlıklı kontrol (n=28)	pCASE (PET)	Hipokampus	KYR durumunda, hipokampus ve subkortikal dopamin sistemi arasındaki değişmiş etkileşimler, olumsuz sonuçların patofizyolojisinde rol oynar.
Selvaggi ve ark. 2023 (18)	İlk epizot psikoz (n=21) vs sağlıklı kontrol (n=22)	pCASE (yMRG)	Tüm beyin	Antipsikotik kullanmayan ilk atak psikozda, azalmış kortikal SKA saptanmış.
Davies ve ark. 2024 (24)	Psikoz için KYR (n=17) vs sağlıklı kontrol (n=19)	pCASE (yMRG)	Gri cevher	KYR durumunda, hipokampal kan akışında artış belirlenmiştir.
Livingston ve ark. 2024 (54)	Psikoz için KYR (n=24) vs sağlıklı kontrol (n=22)	pCASE (yMRG)	Gri cevher	Diazepam, KYR'li kişilerde hipokampal kan akışını azaltır.
Bojesen ve ark. 2024 (46)	Psikozlu bireyler (n=39) vs sağlıklı kontrol (n=54)	pCASE (MR spektroskopisi)	Striatum	GABA düzeyleri, her iki grupta da striatal istirahat durumu SKA ile negatif koreleydi.
Hwang ve ark. 2024 (51)	Şizofreni (n=13) vs sağlıklı kontrol (n=18)	pCASE (3D-yMRG)	Premotor korteks, prekuneus, kaudat nükleus, dorsolateral prefrontal korteks ve talamus	Metamfetamin maruziyeti, prekuneus ve premotor kortekste azalmış SKA ile ilişkilendirilmiştir.
Sun ve ark. 2024 (45)	Şizofreni (n=36) vs sağlıklı kontrol (n=16)	pCASE (yMRG)	Anterior singulat korteks, striatum, talamus ve hipokampus	Klozapin öncesi SKA'da azalma, daha az olan hastaların tedaviye yanıt verme olasılığı daha yüksektir.

PSB: Psikoz spektrum bozuklukları; KYR: Klinik yüksek risk; SKA: beyin kan akışı; MRG: manyetik rezonans görüntüleme; fMRG: fonksiyonel MRG; yMRG: yapısal MRG; DTG: Difüzyon tensor görüntüleme; ASE: arteriyel spin etiketleme; PASE: atımlı ASE; pCASE: psödo-sürekli ASE; FBG: fonksiyonel bağlantı gücü; PET: pozitron emisyon tomografisi.

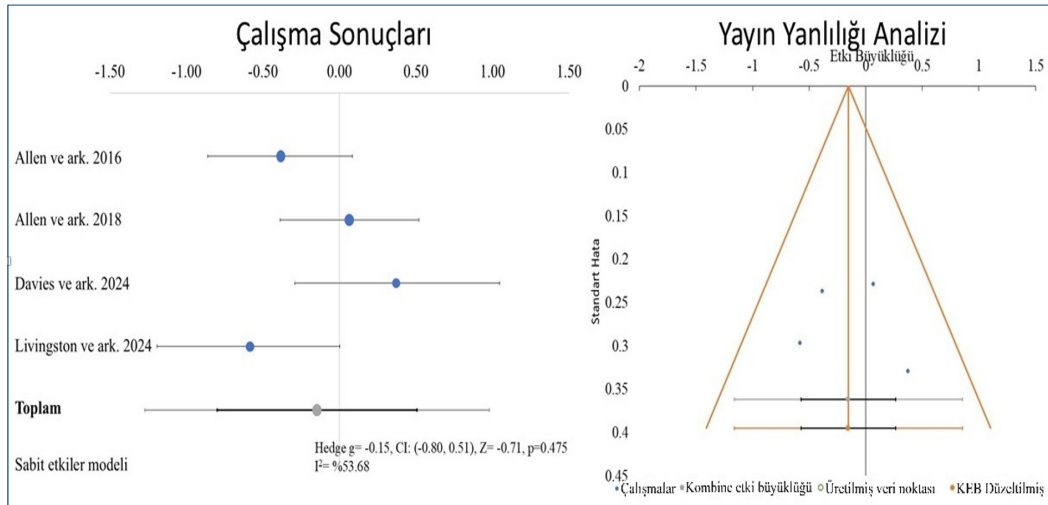


Şekil 2. Psikotik spektrum bozuklukları üzerine yapılan çalışmaların meta-analiz diyagramları.

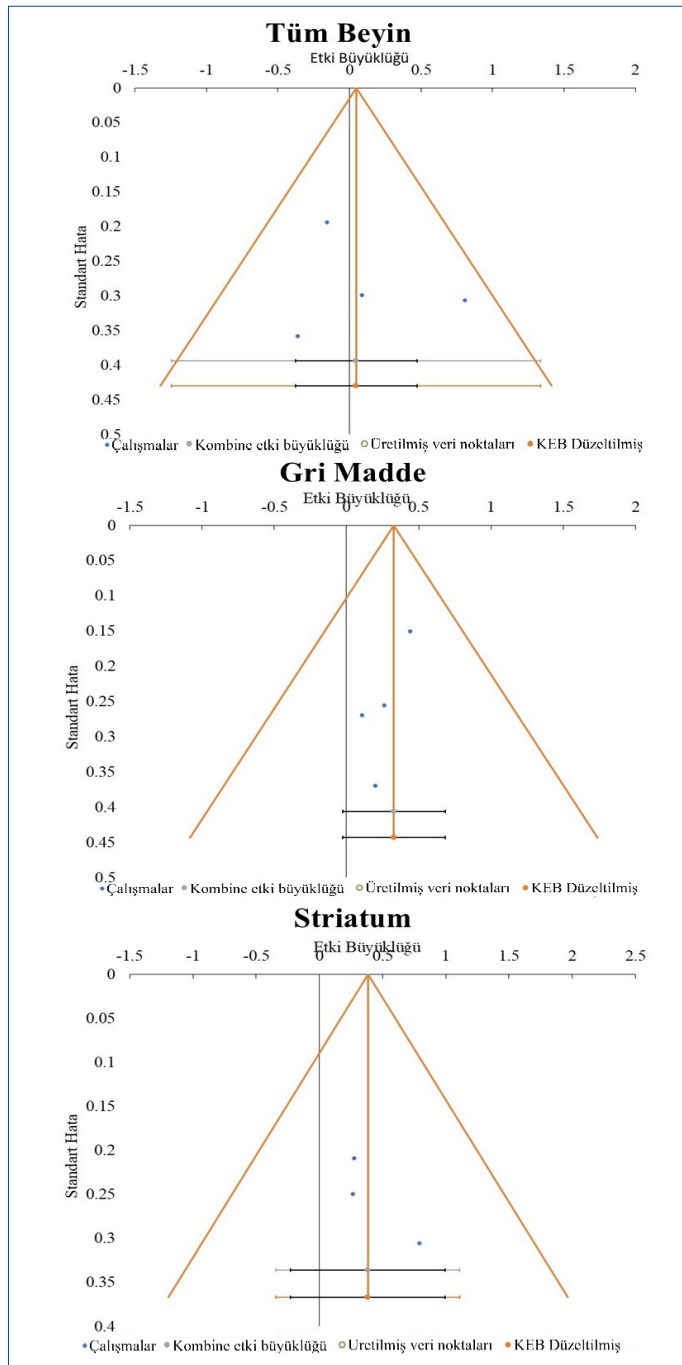
bozukluklarıyla ilgili olarak tüm beyin analizine dört çalışma (18,43–45), gri madde analizine dört çalışma (16,17,19,20) ve striatum analizine üç çalışma (22,45,46) dâhil edilmiştir. Ayrıca, yüksek riskli klinik gruplarla ilgili dört gri madde çalışması (23,24,53,54) da analize dâhil edilmiştir. Bir ilgi bölgesi (ROI) için grup oluşturmaya yetecek kadar çalışma olmadığında, bu çalışmalar meta-analizlere dâhil edilememiştir. Dolayısıyla, KYR olan bireylerde tüm beyni değerlendiren yeterli çalışma olmaması nedeniyle meta-analize dâhil edilememiştir. Bu durumda, yedi PSB çalışması (10,21,47–51) ve dört KYR çalışması (22,29,30,52) meta-analizlere dâhil edilememiştir.

Tüm beyin serebral kan akışını inceleyen çalışmaların meta-analizi, psikoz spektrum bozukluğu olan hastalar ($n=134$) ile sağlıklı kontrol denekleri ($n=98$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ortaya koydu (Hedge'nin $g=0.09$, %95 G. A. [-0.70, 0.88], $Z=0.16$, $p=0.718$). Ayrıca, gri madde perfüzyonuna odaklanan çalışmaların meta-analizi, psikotik spektrum bozukluğu olan hastaların ($n=164$) sağlıklı kontrol deneklerine ($n=160$) kıyasla gri madde kan akışında önemli ölçüde azalma gösterdiğini belirtti (Hedge'nin $g=0.33$, %95 G. A. [0.08, 0.57], $Z=4.27$, $p<0.001$). Striatum perfüzyonunu inceleyen meta-analiz, psikotik spektrum bozuklukları olan hastalar ($n=172$) ile sağlıklı kontrol grubu ($n=193$) arasında anlamlı bir fark göstermedi (Hedge'nin $g=0.38$, %95 G. A. [-0.23, 1.00], $Z=2.53$, $p=0.011$). Bu analizlerin sonuçları, Şekil 2'de gösterilmektedir. Ayrıca, yüksek risk gruplarını ($n=186$) sağlıklı kontrol gruplarıyla ($n=103$) karşılaştıran meta-analiz, ilgili gruplar arasında anlamlı bir fark göstermedi (Hedge'nin $g=-0.15$, %95 G. A. [-0.80, 0.51], $Z=-0.71$, $p=0.475$). Bu sonuçlar Şekil 3'te gösterilmektedir.

Heterojenite analizi, tüm beyin perfüzyonunu değerlendiren çalışmaların meta-analizin I^2 için %65,15'lik bir sonuç verdiğini, gri madde perfüzyonunu değerlendiren çalışmaların ise I^2 değerinin %0,0 olduğunu ortaya koydu. Ayrıca, striatum perfüzyonunu inceleyen çalışmalar %11,67'lik bir I^2 değeri sunarken, yüksek riskli gruplarda gri madde perfüzyonunu araştıranlar %53,86'lık bir I^2 sonucu gösterdi. Sonuç olarak, meta-analizler içinde önemli bir heterojenite gözlemlenmedi. Yayın yanlılığı analizleri yapıldı ve bu analizler, tüm beyin meta-analizinde (Egger regresyonu $t=0.47$, $p=0.687$), gri madde meta-analizinde (Egger regresyonu $t=1.74$, $p=0.332$), striatum meta-



Şekil 3. Yüksek risk grubunun meta-analiz diyagramı ve huni grafiği.



Şekil 4. Psikotik spektrum bozuklukları üzerine yapılan çalışmaların yayın yanlılığı analizi için huni grafikleri.

analizinde (Egger regresyonu $t=-2,7$, $p=0,13$) ve yüksek risk gruplarının meta-analizinde (Egger regresyonu $t=0,23$, $p=0,841$) yayın yanlılıklarının olmadığını gösterdi. Sonuçlar Şekil 4'te gösterilmektedir. Kırpma ve doldurma (trim and fill analysis) analizi, yayımlanmamış çalışma tespit etmemiştir.

TARTIŞMA

Bu meta-analiz, PSB'li hastalar ve KYR'li denekler arasındaki serebral kan akışı literatürünü dinlenme durumu manyetik rezonans görüntüleme tabanlı perfüzyon çalışmalarına dayanarak gerçekleştirilmiştir. Bildiklerimize göre bu çalışma, sağlıklı kontrol denekleri ile karşılaştırıldığında PSD ve KYR'li bireylerde tüm beyin, gri madde ve

striatum boyunca SKA'yı değerlendiren ilk meta-analizlerden biridir. Bulgularımız, gri madde hipoperfüzyonunu göstermektedir; ancak, PSB'li hastaları sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırdığımızda tüm beyin ve striatuma kan akışında önemli bir fark gözlemlenmemiştir. Gri madde kan akışındaki bu değişimin küçük ila orta büyüklükte bir etki büyüklüğüne sahip olduğunu belirtmek önemlidir. Bu, PSB'de lokalize perfüzyon değişiklikleri mevcut olsa da, bunların daha geniş beyin bölgelerine veya striatum gibi belirli yapılar yayılmadığını öne sürmektedir. PSB'li bireylerin aksine, KYR'li bireyler sağlıklı katılımcılara kıyasla gri madde kan akışında önemli bir fark göstermemiştir. Bu sonuçlar, SKA'nın PSB ve KYR'li bireylerde farklı şekilde organize olabileceğini ve farklı patolojik mekanizmaların hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabileceğini ima etmektedir. Gözlemlenen SKA değişiklikleri, özellikle şizofreni hastaları arasında, bu bozukluğun nörolojik temellerinin daha fazla araştırılmasının gerekliliğini vurgulamaktadır.

Sonuçlar, psikozdaki SKA değişikliklerinin karmaşıklığını aydınlatmakta ve bölgesel perfüzyon farklılıkları mevcut olsa da, bunların tüm beyin veya striatal değişikliklerle tutarlı bir şekilde ilişkili olmadığını göstermektedir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, psikozlu hastalar arasında, özellikle frontal korteks ve çeşitli kortikal bölgelerde gri madde SKA'sında önemli azalmalar olduğunu ortaya koymuştur (13). Ayrıca, bu meta-analiz hipoperfüzyonun genellikle psikozun negatif semptomlarıyla bağlantılı olduğunu altını çizmiş ve SKA ile semptomatoloji arasında potansiyel bir ilişki olduğunu düşündürmüştür (13). Sistematik bir incelemede, ASE yöntemiyle SKA'da hipofrontalite bulunmuş ve klasik olarak şizofreni ile ilişkili bölgelerde değişiklikler görülmüştür (39). Kanıtlan, frontal bölgedeki hipoperfüzyonun ilk dönem psikoz yaşayan bireylerde bile gözlemlenebilir olduğunu göstermektedir (18). SKA'daki azalmaların şizofrenide temporal ve frontal beyin işlevlerindeki bozulmalarla nedensel olarak ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (16). Şizofreni hastaları arasında SKA'da belirgin bir azalma ağırlıklı olarak bilişsel ve duygularla ilişkili beyin bölgelerinde, özellikle dorsolateral prefrontal korteks, insula, hipokampus, precuneus ve talamusta kaydedilmiştir (17,51). Ayrıca, şizofreni hastalarındaki motor aktivite, motor işlevlerle ilişkili kortikal alanlardaki SKA ile ilişkilendirilmiştir (50). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, pCASE yöntemiyle değerlendirilen şizofreni hastalarında, içgörü bozukluğunun frontoparietal bölgelerdeki bölgesel SKA ile ilişkili olduğu ve girişimsel olmayan beyin uyarımı için uygun müdahale bölgeleri olabileceği de bildirilmiştir (71). Ayrıca, pCASE kullanılarak, şizofreni veya şizotipide semptomlar ve hastalığın özellikleri ile ilişkili SKA değişiklikleri arasındaki ilişkinin belirlenebileceği belirtilmiştir (10,21,48). PSB'de artmış kan-beyin bariyeri sızıntısı perfüzyon dinamiklerindeki değişikliklere katkıda bulunabilir (72). Yakın zamanda yapılan geniş örneklemli bir çalışma (2024), serebral kan akışı ile nörotransmitter konsantrasyonları, özellikle de serotonin ve asetilkolin $\alpha4\beta2$ reseptörleri arasındaki korelasyonu, anormal gri madde yapısının göstergesi olan tutarlı bir bulgu olarak vurgulamıştır (73). Buna karşılık, işitsel halüsinasyonlar yaşayan şizofreni hastalarında gri madde için global ortalama serebral kan akışının sağlıklı bireylerinkinden önemli ölçüde farklı olmadığı; ayrıca, sol superior temporal girusun tonik olarak artmış bir bölgesel SKA sergilediği gösterilmiştir (19,20). Bazı araştırmacılar, kan akışında önemli farklılıkların olmamasının telafi edici mekanizmalardan veya SKA'daki ince değişiklikleri yakalamak için daha hassas ölçüm metodolojilerine duyulan ihtiyaçtan kaynaklandığını savunmaktadır (74). Bulgulardaki değişkenliğin, görüntüleme tekniklerindeki metodolojik farklılıkların yanı sıra çalışılan örneklerin özelliklerinden kaynaklanabileceği tahmin edilmektedir.

Bu meta-analiz, KYR durumunda olan bireylerin sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla gri maddeye yönelik SKA'da önemli farklılıklar göstermediğini ortaya koymaktadır. Bu önemli farklılığın olmaması, KYR durumunda olan bireylerin psikotik benzeri semptomlar gösterebilmelerine rağmen, nörobiyolojik profillerinin henüz yerleşik psikozda gözlemlenen kesin

değişiklikleri yansıtmayabileceğini ima etmektedir (75). KYR'li bireyler ile sağlıklı kontrol grupları arasında gri madde kan akışında önemli bir farklılık olmaması, şizofreni ile ilişkili nörobiyolojik değişikliklerde potansiyel bir gecikmeye işaret ediyor olabilir (73). Buna karşılık, bazı araştırmacılar KYR'li bireyler arasında gri madde kan akışında önemli farklılıklar olmamasının, psikozun başlangıcından önce gelebilecek nörogelişimsel değişiklikler olasılığını ortadan kaldırmadığını öne sürmektedir (76). Buna ek olarak, bir çalışmada, pCASE ile tüm beyin SKA analizlerinde KYR'li bireyler ve sağlıklı kontroller arasında fark bildirilmemiştir (31). Klinik yüksek riskli popülasyonlarda nörogelişimsel süreçleri araştırmak için uzunlamasına çalışmaların gerekli olduğu konusunda yaygın bir fikir birliği vardır, çünkü bu süreçler risk altındaki bireylerde gözlemlenebilir nörobiyolojik değişiklikler veya erken semptomlar yoluyla henüz ortaya çıkmamış olabilir (30,77).

Sonuçlarımıza göre, PSB tanılılarda striatal SKA değişmemiştir, bu da striatal aşırı aktivitenin psikozun birincil itici gücü olduğu teorisiyle çelişmektedir (78,79). Bazı çalışmalar PSB grubundaki bireyler arasında striatal SKA değişkenliğine işaret etmektedir (22,42). Bu tutarsız sonuçlar için olası açıklamalar arasında görüntüleme teknikleri ve analiz yöntemleri arasındaki farklılıklar yer almaktadır. Buna ek olarak, aktivite ve kan akışı mutlaka ilişkili değildir. Özellikle önemli olan, hasta popülasyonlarının birçok açıdan farklılıklar göstermesidir. Striatumdaki artmış SKA'nın apatinin şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur, bu da spesifik semptom boyutlarının kan akışındaki genel bir artıştan bağımsız olarak SKA'yı etkileyebileceğini düşündürmektedir (47). Sun ve ark. (2024), striatum ve hipokampüsteki yüksek SKA'nın klozapin tedavisini takiben daha fazla semptomatik iyileşme ile ilişkili olduğunu savunmuştur (45). Bu gözlem, kan akışı ve şizofreni arasındaki ilişkinin tek tip olmadığını ve spesifik semptomatoloji ve tedavi durumu dâhil olmak üzere çok sayıda faktöre bağlı olarak değişebileceğini ima etmektedir. Araştırmalar, şizofreni hastaları ve ilgili bozukluklar arasında sağlıklı bireylere kıyasla genel beyin kan akışında önemli bir fark olmadığını gösterse de, şizofreni hastalarında beyin işlevsel ağlarının, bozulmuş bir modüler yapıya sahip olsa da, sağlıklı bireylerinkine benzer bir temel organizasyonu koruduğu belirtilmiştir (80). Beynin tamamında önemli farklılıkların olmaması, bozukluğun karmaşıklığına katkıda bulunan kritik bölgesel işlev bozukluklarını gizleyebileceğinden, SKA dinamikleriyle ilgili daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. Bu bulgular, beyindeki nörovasküler ayrışmanın şizofreninin potansiyel bir nöropatolojik mekanizmasını temsil edebileceğini düşündürmektedir. Bireysel farklılıkların ve tedavi etkilerinin bu bulguları etkileyebileceğinin kabul edilmesi zorunludur. Bu karmaşıklıkları ve bunların şizofreninin nörobiyolojisini anlamaya yönelik etkilerini aydınlatmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Psikoz spektrum bozukluklarda, vasküler akış değişikliklerindeki farklılıklara ilişkin tutarsız bulgularla birlikte önemli mikrovasküler, moleküler ve hücresel değişiklikler gözlemlenebilir. Özellikle retinal ve serebral vaskülatürdeki mikrovasküler değişiklikler, hastalık için biyobelirteç işlevi görebilir (81,82). Beyin mikrovasküler endotelial hücrelerde şizofreni kaynaklı bozulmuş anjiyogenez ve sıkı bağlantı proteinlerinin değişmiş dağılımını göstererek kan beyin bariyeri bütünlüğünün tehlikeye girmesine neden olur (34,83). Kan-beyin bariyerinin yüksek geçirgenliği, endotel disfonksiyonu ve mikrovasküler değişikliklere işaret eden, beyin omurilik sıvısında bulunan yüksek albümin seviyeleri ile belgelenmiştir (12,84). Ayrıca, şizofreni tanısı konmuş bireylerin beyin omurilik sıvısı ve kan örneklerinde vasküler endotelial büyüme faktörü, S100B ve matris metalloproteinaz-9 gibi vasküler ilişkili biyobelirteçlerin yüksek seviyelerinin tanımlanması, altta yatan vasküler işlev bozukluğuna işaret edebilir (85-87). Moleküler değişiklikler klinik faktörlerle ilişkilidir, bu da mikrovasküler değişikliklerin hastalığın ilerlemesini ve şiddetini yansıtabileceğini ima etmektedir (88,89). Mikrovasküler değişikliklerin serebral işlevler

ve hastalık mekanizmaları üzerindeki etkilerini inceleyen gelecekteki çalışmaların, serebral perfüzyondaki mevcut bilgi boşluklarını ele almada önemli bir ilerlemeyi temsil edeceği düşünülmektedir (90).

Sonuç olarak SKA, PSB tanılılarda, striatal ve tüm beyin perfüzyon ölçümleri için sabit kalırken, özellikle gri madde bölgelerinde bir azalma olmak üzere değişen modeller göstermektedir. Bu gözlem, bozukluğun nörobiyolojik temellerinin ve beyin işlevselliği üzerindeki etkisinin altını çizebilir. Kortikal gri maddede tespit edilen hipoperfüzyon, PSB'deki bağlantısallık sorunu hipoteziyle ilişkili hemodinamik korelasyonları destekleyebilir. Şizofrenide kan akışı ve gri madde arasındaki ilişkiyi kapsamlı bir şekilde aydınlatmak için daha standart metodolojilere acil ihtiyaç olduğu açıktır. Bazı umut verici sonuçlar, özellikle gelişmiş MRG teknikleri nörovasküler bağlantısallık değerlendirmesi veya etkili beyin bağlantı analizleri ile entegre edildiğinde, PSB'de serebral perfüzyonun değerlendirilmesinde pCASE için gelişmiş bir rol önerebilir. Önemli olarak, mevcut çalışmaların sınırlı sayıda olması nedeniyle, klinik olarak psikoz riski taşıyan bireyler arasında tüm beyin ve striatal SKA ile ilgili bir meta-analiz yapamadık, bu nedenle bu popülasyonda ek ilgili dinlenme durumu SKA çalışmalarının gerekliliğini vurgulamaktadır. Tüm beyin SKA'da önemli farklılıkların olmaması, psikoz spektrum bozuklukları ile sağlıklı kontroller arasındaki nörobiyolojik ayrımlar hakkında önemli sorular ortaya çıkarmakta ve altta yatan mekanizmaların daha fazla araştırılmasını gerektirmektedir. Büyük vasküler değişikliklerden ziyade mikrovasküler değişiklikler, PSB'nin patofizyolojisini daha iyi açıklayabilir. Klinik olarak yüksek riskli durumlar, ilk atak psikoz, kronik psikotik bozukluklar ve tedaviye dirençli psikotik bozukluklar sergileyen hastalarda serebral kan akışını inceleyen çalışmaların yanı sıra, diğer ruhsal hastalıklarla karşılaştırmalar, mevcut bulguların çoğaltılması ve genişletilmesi için zorunludur. SKA'daki değişkenlik, PSB'deki hastalık durumları ve klinik belirtilerle ilişkili olabilir ve büyük örneklem boyutlarına sahip daha ileri çalışmalar SKA değişikliklerini ve PSB'deki progresyonu araştırabilir.

Yazar Katkıları: MİA, ŞAK ve BÖ arama stratejisini ve seçim kriterlerini tasarlamıştır. EOB ve BÖ hakemli dergi makalesi olmayan ve İngilizce yazılmamış yayınları ve mükerrer yayınları aramış ve çıkarmıştır. ŞAK, EOB ve BÖ kalan makalelerin uygunluk açısından tam metin değerlendirmesini yapmış ve bunları bağımsız olarak gözden geçirmiştir. MİA istatistiksel analizleri gerçekleştirmiştir. MİA, ŞAK, EOB ve BÖ tablo ve şekilleri oluşturmuştur. MİA ve ŞAK ilk taslağı yazmıştır. Tüm yazarlar sonraki taslakların gözden geçirilmesine katkıda bulunmuş ve tüm yazarlar son taslağı onaylamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon kuruluşundan, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerden özel bir hibe almamıştır.

KAYNAKLAR

- Ordieres MGL. Schizophrenia: a complex mental illness. In: Psychiatry and Neuroscience Update. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 417-426. [Crossref]
- Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016. Schizophr Bull. 2018;44:1195-1203. [Crossref]
- Tost H, Meyer-Lindenberg A. Puzzling over schizophrenia: schizophrenia, social environment and the brain. Nature Med. 2012;18:211-213. [Crossref]
- Akdeniz C, Tost H, Meyer-Lindenberg A. The neurobiology of social environmental risk for schizophrenia: an evolving research field. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2014;49:507-517. [Crossref]
- McGorry PD, Purcell R, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging: a heuristic model for psychiatry and youth mental health. Med J Aust. 2007;187:S40-S42. [Crossref]
- Citrome L, Meyer JM. Reviewing non-dopaminergic mechanisms for positive and negative schizophrenia symptom management. J Clin Psychiatry. 2023;84:sunscz3001sho. [Crossref]

7. Allen P, Moore H, Corcoran CM, Gilleen J, Kozuharova P, Reichenberg A, et al. Emerging temporal lobe dysfunction in people at clinical high risk for psychosis. *Front Psychiatry*. 2019;10:298. [\[Crossref\]](#)
8. Salazar de Pablo G, Catalan A, Vaquerizo Serrano J, Pedruzo B, Alameda L, Sandroni V, et al. Negative symptoms in children and adolescents with early-onset psychosis and at clinical high-risk for psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2023;223:282–294. [\[Crossref\]](#)
9. Luvsannyam E, Jain MS, Pormento MKL, Siddiqui H, Balagtas ARA, Emuze BO, et al. Neurobiology of schizophrenia: a comprehensive review. *Cureus*. 2022;14:e23959. [\[Crossref\]](#)
10. Oliveira ÍAF, Guimarães TM, Souza RM, dos Santos AC, Machado-de-Sousa JP, Hallak JEC, et al. Brain functional and perfusional alterations in schizophrenia: an arterial spin labeling study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018;272:71–78. [\[Crossref\]](#)
11. Oliveira IAF de, Guimarães TM, Souza RM, dos Santos AC, Sousa JPM, Hallak JEC, et al. Assessment of cerebral perfusional and functional connectivity in schizophrenia using magnetic resonance imaging. *Revista Brasileira de Física Médica*. 2017;11:30–33. [\[Crossref\]](#)
12. Puvoel S, Palma V, Sommer IEC. Brain vasculature disturbance in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2022;35:146–156. [\[Crossref\]](#)
13. Percie du Sert O, Unrau J, Gauthier CJ, Chakravarty M, Malla A, Lepage M, et al. Cerebral blood flow in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of MRI-based studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2023;121:110669. [\[Crossref\]](#)
14. Wang X, Chang Z, Wang R. Opposite effects of positive and negative symptoms on resting-state brain networks in schizophrenia. *Commun Biol*. 2023;6:279. [\[Crossref\]](#)
15. Franck N, O'Leary DS, Flaum M, Hichwa RD, Andreasen NC. Cerebral blood flow changes associated with Schneiderian first-rank symptoms in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14:277–282. [\[Crossref\]](#)
16. Kindler J, Jann K, Homan P, Hauf M, Walther S, Strik W, et al. Static and dynamic characteristics of cerebral blood flow during the resting state in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2015;41:163–170. [\[Crossref\]](#)
17. Zhu J, Zhuo C, Xu L, Liu F, Qin W, Yu C. Altered coupling between resting-state cerebral blood flow and functional connectivity in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2017;43:1363–1374. [\[Crossref\]](#)
18. Selvaggi P, Jauhar S, Kotoula V, Pepper F, Veronese M, Santangelo B, et al. Reduced cortical cerebral blood flow in antipsychotic-free first-episode psychosis and relationship to treatment response. *Psychol Med*. 2023;53:5235–5245. [\[Crossref\]](#)
19. Pinkham A, Loughhead J, Ruparel K, Wu WC, Overton E, Gur R, et al. Resting quantitative cerebral blood flow in schizophrenia measured by pulsed arterial spin labeling perfusion MRI. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2011;194:64–72. [\[Crossref\]](#)
20. Homan P, Kindler J, Hauf M, Walther S, Hubl D, Dierks T. Repeated measurements of cerebral blood flow in the left superior temporal gyrus reveal tonic hyperactivity in patients with auditory verbal hallucinations: a possible trait marker. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:304. [\[Crossref\]](#)
21. Stegmayer K, Strik W, Federspiel A, Wiest R, Bohlhalter S, Walther S. Specific cerebral perfusion patterns in three schizophrenia symptom dimensions. *Schizophr Res*. 2017;190:96–101. [\[Crossref\]](#)
22. Kindler J, Schultze-Lutter F, Hauf M, Dierks T, Federspiel A, Walther S, et al. Increased striatal and reduced prefrontal cerebral blood flow in clinical high risk for psychosis. *Schizophr Bull*. 2018;44:182–192. [\[Crossref\]](#)
23. Allen P, Azis M, Modinos G, Bossong MG, Bonoldi I, Samson C, et al. Increased resting hippocampal and basal ganglia perfusion in people at ultra high risk for psychosis: replication in a second cohort. *Schizophr Bull*. 2018;44:1323–1331. [\[Crossref\]](#)
24. Davies C, Bossong MG, Martins D, Wilson R, Appiah-Kusi E, Blest-Hopley G, et al. Increased hippocampal blood flow in people at clinical high risk for psychosis and effects of cannabidiol. *Psychol Med*. 2024;54:993–1003. [\[Crossref\]](#)
25. 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;78:81–93. [\[Crossref\]](#)
26. Ho NF, Holt DJ, Cheung M, Iglesias JE, Goh A, Wang M, et al. Progressive decline in hippocampal CA1 volume in individuals at ultra-high-risk for psychosis who do not remit: findings from the longitudinal youth at risk study. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42:1361–1370. [\[Crossref\]](#)
27. Lieberman JA, Girgis RR, Brucato G, Moore H, Provenzano F, Kegeles L, et al. Hippocampal dysfunction in the pathophysiology of schizophrenia: a selective review and hypothesis for early detection and intervention. *Mol Psychiatry*. 2018;23:1764–1772. [\[Crossref\]](#)
28. Talati P, Rane S, Donahue MJ, Heckers S. Hippocampal arterial cerebral blood volume in early psychosis. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016;256:21–25. [\[Crossref\]](#)
29. Hubl D, Schultze-Lutter F, Hauf M, Dierks T, Federspiel A, Kaess M, et al. Striatal cerebral blood flow, executive functioning, and fronto-striatal functional connectivity in clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2018;201:231–236. [\[Crossref\]](#)
30. Modinos G, Richter A, Egerton A, Bonoldi I, Azis M, Antoniadis M, et al. Interactions between hippocampal activity and striatal dopamine in people at clinical high risk for psychosis: relationship to adverse outcomes. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46:1468–1474. [\[Crossref\]](#)
31. Oliver D, Davies C, Zelaya F, Selvaggi P, de Micheli A, Catalan A, et al. Parsing neurobiological heterogeneity of the clinical high-risk state for psychosis: a pseudo-continuous arterial spin labelling study. *Front Psychiatry*. 2023;14:1092213. [\[Crossref\]](#)
32. Harris LW, Wayland M, Lan M, Ryan M, Giger T, Lockstone H, et al. The cerebral microvasculature in schizophrenia: a laser capture microdissection study. *PLoS One*. 2008;3:e3964. [\[Crossref\]](#)
33. Pong S, Karmacharya R, Sofman M, Bishop JR, Lizano P. The role of brain microvascular endothelial cell and blood-brain barrier dysfunction in schizophrenia. *Complex Psychiatry*. 2020;6:30–46. [\[Crossref\]](#)
34. Casas BS, Vitória G, Prieto CP, Casas M, Chacón C, Uhrig M, et al. Schizophrenia-derived hiPSC brain microvascular endothelial-like cells show impairments in angiogenesis and blood-brain barrier function. *Mol Psychiatry*. 2022;27:3708–3718. [\[Crossref\]](#)
35. Bachneff SA. Regional cerebral blood flow in schizophrenia and the local circuit neurons hypothesis. *Schizophr Bull*. 1996;22:163–182. [\[Crossref\]](#)
36. Najjar S, Pahlajani S, de Sanctis V, Stern JNH, Najjar A, Chong D. Neurovascular unit dysfunction and blood-brain barrier hyperpermeability contribute to schizophrenia neurobiology: a theoretical integration of clinical and experimental evidence. *Front Psychiatry*. 2017;8:83. [\[Crossref\]](#)
37. Goldwaser EL, Wang DJJ, Adhikari BM, Chiappelli J, Shao X, Yu J, et al. Evidence of neurovascular water exchange and endothelial vascular dysfunction in schizophrenia: an exploratory study. *Schizophr Bull*. 2023;49:1325–1335. [\[Crossref\]](#)
38. Théberge J. Perfusion magnetic resonance imaging in psychiatry. *Top Magn Reson Imaging*. 2008;19:111–130. [\[Crossref\]](#)
39. Guimarães TM, Machado-de-Sousa JP, Crippa JAS, Guimarães MRC, Hallak JEC. Arterial spin labeling in patients with schizophrenia: a systematic review. *Rev Psiquiatr Clin*. 2016;43:151–156. [\[Crossref\]](#)
40. Ferreira R, Bastos-Leite AJ. Arterial spin labelling magnetic resonance imaging and perfusion patterns in neurocognitive and other mental disorders: a systematic review. *Neuroradiology*. 2024;66:1065–1081. [\[Crossref\]](#)
41. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097. [\[Crossref\]](#)
42. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283:2008–2012. [\[Crossref\]](#)
43. Wright SN, Hong LE, Winkler AM, Chiappelli J, Nugent K, Muellerklein F, et al. Perfusion shift from white to gray matter may account for processing speed deficits in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2015;36:3793–3804. [\[Crossref\]](#)
44. Kindler J, Homan P, Jann K, Federspiel A, Flury R, Hauf M, et al. Reduced neuronal activity in language-related regions after transcranial magnetic stimulation therapy for auditory verbal hallucinations. *Biol Psychiatry*. 2013;73:518–524. [\[Crossref\]](#)
45. Sun J, Zelaya F, Sendt KV, McQueen G, Gillespie AL, Lally J, et al. Response to clozapine in treatment resistant schizophrenia is related to alterations in regional cerebral blood flow. *Schizophrenia (Heidelb)*. 2024;10:122. [\[Crossref\]](#)
46. Bojesen KB, Rostrop E, Sigvard AK, Mikkelsen M, Edden RAE, Ebdrup BH, et al. The trajectory of prefrontal GABA levels in initially antipsychotic-naïve patients with psychosis during 2 years of treatment and associations with striatal cerebral blood flow and outcome. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2024;9:703–713. [\[Crossref\]](#)
47. Schneider K, Michels L, Hartmann-Riemer MN, Burrer A, Tobler PN, Stämpfli P, et al. Cerebral blood flow in striatal regions is associated with apathy in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 2019;44:102–110. [\[Crossref\]](#)
48. Modinos G, Egerton A, McMullen K, McLaughlin A, Kumari V, Barker GJ, et al. Increased resting perfusion of the hippocampus in high positive schizotypy: a pseudocontinuous arterial spin labeling study. *Hum Brain Mapp*. 2018;39:4055–4064. [\[Crossref\]](#)

49. Wijtenburg SA, Wright SN, Korenic SA, Gaston FE, Ndubuizu N, Chiappelli J, et al. Altered glutamate and regional cerebral blood flow levels in schizophrenia: a 1H-MRS and pCASL study. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42:562–571. [\[Crossref\]](#)
50. Walther S, Federspiel A, Horn H, Razavi N, Wiest R, Dierks T, et al. Resting state cerebral blood flow and objective motor activity reveal basal ganglia dysfunction in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2011;192:117–124. [\[Crossref\]](#)
51. Hwang ZA, Li C-W, Hsu A-L, Wu CW, Chan WP, Huang MC. Assessment of resting cerebral perfusion between methamphetamine-associated psychosis and schizophrenia through arterial spin labeling MRI. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2025;275:873–883. [\[Crossref\]](#)
52. Kindler J, Michel C, Schultze-Lutter F, Felber G, Hauf M, Schimmelmann BG, et al. Functional and structural correlates of abnormal involuntary movements in psychosis risk and first episode psychosis. *Schizophr Res*. 2019;212:196–203. [\[Crossref\]](#)
53. Allen P, Chaddock CA, Egerton A, Howes OD, Bonoldi I, Zelaya F, et al. Resting hyperperfusion of the hippocampus, midbrain, and basal ganglia in people at high risk for psychosis. *Am J Psychiatry*. 2016;173:392–399. [\[Crossref\]](#)
54. Livingston NR, Kiemes A, Devenyi GA, Knight S, Lukow PB, Jelen LA, et al. Effects of diazepam on hippocampal blood flow in people at clinical high risk for psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2024;49:1448–1458. [\[Crossref\]](#)
55. Petcharunpaisan S, Ramalho J, Castillo M. Arterial spin labeling in neuroimaging. *World J Radiol*. 2010;2:384–398. [\[Crossref\]](#)
56. Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:212–216. [\[Crossref\]](#)
57. Detre JA, Zhang W, Roberts DA, Silva AC, Williams DS, Grandis DJ, et al. Tissue specific perfusion imaging using arterial spin labeling. *NMR Biomed*. 1994;7:75–82. [\[Crossref\]](#)
58. Fujima N, Kudo K, Yoshida D, Homma A, Sakashita T, Tsukahara A, et al. Arterial spin labeling to determine tumor viability in head and neck cancer before and after treatment. *J Magn Reson Imaging*. 2014;40:920–928. [\[Crossref\]](#)
59. Wolf RL, Wang J, Wang S, Melhem ER, O'Rourke DM, Judy KD, et al. Grading of CNS neoplasms using continuous arterial spin labeled perfusion MR imaging at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging*. 2005;22:475–482. [\[Crossref\]](#)
60. Ohnishi T. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain*. 2000;123:1838–1844. [\[Crossref\]](#)
61. Chen JJ, Jann K, Wang DJJ. Characterizing resting-state brain function using arterial spin labeling. *Brain Connect*. 2015;5:527–542. [\[Crossref\]](#)
62. Ivanov D, Gardumi A, Haast RAM, Pfeuffer J, Poser BA, Uludağ K. Comparison of 3T and 7T ASL techniques for concurrent functional perfusion and BOLD studies. *Neuroimage*. 2017;156:363–376. [\[Crossref\]](#)
63. Borogovac A, Asllani I. Arterial spin labeling (ASL) fMRI. Advantages, theoretical constraints, and experimental challenges in neurosciences. *Int J Biomed Imaging*. 2012;2012:818456. [\[Crossref\]](#)
64. Detre JA, Rao H, Wang DJJ, Chen YF, Wang Z. Applications of arterial spin labeled MRI in the brain. *J Magn Reson Imaging*. 2012;35:1026–1037. [\[Crossref\]](#)
65. Boudes E, Gilbert G, Leppert IR, Tan X, Pike GB, Saint-Martin C, et al. Measurement of brain perfusion in newborns: pulsed arterial spin labeling (PASL) versus pseudo-continuous arterial spin labeling (pCASL). *Neuroimage Clin*. 2014;6:126–133. [\[Crossref\]](#)
66. Ferré JC, Bannier E, Raoult H, Mineur G, Carsin-Nicol B, Gauvrit JY. Arterial spin labeling (ASL) perfusion: techniques and clinical use. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94:1211–1223. [\[Crossref\]](#)
67. Tanaka F, Umino M, Maeda M, Nakayama R, Inoue K, Kogue R, et al. Pseudocontinuous Arterial Spin Labeling: clinical applications and usefulness in head and neck entities. *Cancers (Basel)*. 2022;14:3872. [\[Crossref\]](#)
68. Beirincx Q, Bladt P, van der Plas MCE, van Osch MJP, Jeurissen B, den Dekker AJ, et al. Model-based super-resolution reconstruction for pseudo-continuous Arterial Spin Labeling. *Neuroimage*. 2024;286:120506. [\[Crossref\]](#)
69. Zeng V, Lizano P, Bolo NR, Lutz O, Brady R, Ileva EI, et al. Altered cerebral perfusion in bipolar disorder: a pCASL MRI study. *Bipolar Disord*. 2021;23:130–140. [\[Crossref\]](#)
70. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders-5(DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. [\[Crossref\]](#)
71. Song J, Carmona-Torres E, Kambari Y, Chavez S, Ueno F, Koizum T, et al. Impaired insight in schizophrenia is associated with higher frontoparietal cerebral blood flow: an arterial spin labeling study. *Schizophrenia (Heidelb)*. 2025;11:2. [\[Crossref\]](#)
72. Moussipoulou J, Yakimov V, Rauchmann B-S, Toth H, Melcher J, Jäger I, et al. Increased blood-brain barrier leakage in schizophrenia spectrum disorders compared to healthy controls in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *MedRxiv*. 2023;12.12.23299782. [\[Crossref\]](#)
73. García-San-Martín N, Bethlehem RAI, Mihalik A, Seidlitz J, Sebenius I, Alemán-Morillo C, et al. Molecular and micro-architectural mapping of gray matter alterations in psychosis. *Mol Psychiatry*. 2025;30:1287–1296. [\[Crossref\]](#)
74. Fantini S, Sassaroli A, Tgavalekos KT, Kornbluth J. Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods. *Neurophotonics*. 2016;3:031411. [\[Crossref\]](#)
75. Tsui HKH, Luk SL, Hsiao J, Chan SKW. Facial emotion perception in individuals with clinical high risk for psychosis compared with healthy controls, first-episode psychosis, and in predicting psychosis transition: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2024;340:116143. [\[Crossref\]](#)
76. Martin JC, Clark SR, Hartmann S, Schubert KO. A tale of three spectra: basic symptoms in clinical-high-risk of psychosis vary across autism spectrum disorder, schizotypal personality disorder, and borderline personality disorder. *Schizophr Bull Open*. 2024;5:sgae017. [\[Crossref\]](#)
77. Ntephe C, Desai D, Laguna P, David A, Merritt K. White matter microstructure abnormalities in individuals at high risk for psychosis: a meta-analysis of fractional anisotropic changes associated with transition to psychosis. *BJPsych Open*. 2024;10:568. [\[Crossref\]](#)
78. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160:13–23. [\[Crossref\]](#)
79. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet (London, England)*. 2014;383:1677–1687. [\[Crossref\]](#)
80. Mastrandrea R, Piras F, Gabrielli A, Banaj N, Caldarelli G, Spalletta G, et al. The unbalanced reorganization of weaker functional connections induces the altered brain network topology in schizophrenia. *Sci Rep*. 2021;11:15400. [\[Crossref\]](#)
81. Silverstein SM, Lai A, Green KM, Crosta C, Fradkin SI, Ramchandran RS. Retinal microvasculature in schizophrenia. *Eye Brain*. 2021;13:205–217. [\[Crossref\]](#)
82. Fradkin SI, Bannai D, Lizano P, Lai A, Crosta C, Thompson JL, et al. Deep retinal layer microvasculature alterations in schizophrenia. *Biomark Neuropsychiatry*. 2024;10:100084. [\[Crossref\]](#)
83. Stankovic I, Notaras M, Wolujewicz P, Lu T, Lis R, Ross ME, et al. Schizophrenia endothelial cells exhibit higher permeability and altered angiogenesis patterns in patient-derived organoids. *Transl Psychiatry*. 2024;14:53. [\[Crossref\]](#)
84. Sinka L, Kovari E, Santos M, Herrmann FR, Gold G, Hof PR, et al. Microvascular changes in late-life schizophrenia and mood disorders: stereological assessment of capillary diameters in anterior cingulate cortex. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2012;38:696–709. [\[Crossref\]](#)
85. Hong W, Zhao M, Li H, Peng F, Wang F, Li N, et al. Higher plasma S100B concentrations in schizophrenia patients and dependently associated with inflammatory markers. *Sci Rep*. 2016;6:27584. [\[Crossref\]](#)
86. Kudo N, Yamamori H, Ishima T, Nemoto K, Yasuda Y, Fujimoto M, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9(MMP-9) are associated with cognitive performance in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology Rep*. 2020;40:150–156. [\[Crossref\]](#)
87. Seitz-Holland J, Alemán-Gómez Y, Cho KIK, Pasternak O, Cleusix M, Jenni R, et al. Matrix metalloproteinase-9(MMP-9) activity, hippocampal extracellular free water, and cognitive deficits are associated with each other in early phase psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2024;49:1140–1150. [\[Crossref\]](#)
88. Lopes R, Soares R, Coelho R, Figueiredo-Braga M. Angiogenesis in the pathophysiology of schizophrenia -a comprehensive review and a conceptual hypothesis. *Life Sci*. 2015;128:79–93. [\[Crossref\]](#)
89. Nguyen TT, Dev SI, Chen G, Liou SC, Martin AS, Irwin MR, et al. Abnormal levels of vascular endothelial biomarkers in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268:849–860. [\[Crossref\]](#)
90. Atagun MI, Sonugur G, Yusifova A, Celik I, Ugurlu N. Machine learning algorithms revealed distorted retinal vascular branching in individuals with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2022;315:35–41. [\[Crossref\]](#)