

Şizofrenide Subkortikal Şekil Değişiklikleri: ENIGMA'nın Meta-Analitik Bulgularının Tek Merkezli Doğrulanması

Subcortical Shape Alterations in Schizophrenia: A Single-Site Validation of ENIGMA's Meta-Analytic Findings

İSıla ÖZKAL^{1*}, İBegüm TAHHAN^{1*}, İÇağan KAPLAN^{1*}, İYıldırım ADALIOĞLU^{1*}, İAslı Ceren HİNÇ², İFurkan YAZICI³, İYiğit ERDOĞAN³, İAli Saffet GÖNÜL³

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, Bornova, İzmir, Türkiye

²İzmir Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, SoCAT Araştırma Laboratuvarı, Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Birden çok çalışmadan elde edilen verilerin birleştirildiği meta-analizler istatistiksel gücü yükseltse de, çalışma tasarımlarındaki, katılımcı özelliklerindeki ve sonuç ölçütlerindeki farklılıklar heterojenliğe yol açabilir. Bu nedenle, meta-analiz bulgularının bağımsız ve daha küçük, tek merkezli örneklerle doğrulanması faydalı olabilir. Bu araştırma, geniş ölçekli çok merkezli bir meta-analizin sonuçlarını tek merkezden elde edilen bir kohortla yeniden değerlendirip genişleterek, şizofreni hastalarında subkortikal yapıların şekil özelliklerini incelemeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: 57 hasta ve 37 kontrolden elde edilen MRG görüntüleri ENIGMA şekil analizi protokolü kullanılarak, FreeSurfer yazılımı ile incelenmiştir.

Bulgular: Kontrollere kıyasla şizofreni grubunda sol hipokampus, bilateral talamus, bilateral akumbens ve sağ amigdala yüzeyinde kontraksiyon; bilateral putamen, sol kaudat ve bilateral pallidumda ise yüzey genişlemesi saptandı; sağ kaudatta hem genişleme hem kontraksiyon görüldü. Kalınlık ölçümlerinde bilateral hipokampus, bilateral talamus, bilateral akumbens ve sağ amigdalada inceltme; sağ

pallidumda kalınlaşma gözlemlendi; kaudat, putamen ve sol pallidumda iki yönlü (hem artış hem azalış) kalınlık değişiklikleri mevcuttu. Antipsikotik ilaç dozunun şekil ölçümleri üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Özellikle, çalışmamızda elde edilen etki büyüklükleri önceki çok merkezli çalışmalarda bildirilenlerden daha yüksek bulunmuştur. Gözlenen bu etki büyüklükleri, meta-analizdeki hasta popülasyonlarıyla karşılaştırıldığında tek merkezimizdeki hastalarda daha yüksek klinik şiddet bulunması ya da görece daha küçük örneklem büyüklüğüne bağlı olarak ortaya çıkan daha yüksek örneklem değişkenliğine bağlanabilir.

Sonuç: Sonuç olarak, bu bulgular şizofreni nöroanatomi anlama şekli temelli analizlerin yararını vurgulamakta, çalışma örnekleminin klinik özelliklerinin dikkate alınmasının önemini göstermekle birlikte özellikle daha yüksek klinik şiddete sahip, büyük konsorsiyumlarda temsil edilmeyen kohortlar için tek merkezli doğrulamanın önemine dikkat çekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Antipsikotik, nörogörüntüleme, subkortikal yapılar, şekil analizi, şizofreni

ABSTRACT

Introduction: Although meta-analysis by combining samples from multiple studies increases the statistical power, differences in study designs, participant characteristics, and outcome measures can create heterogeneity. Therefore, it might be helpful to validate the results of meta-analysis in independent smaller single site samples. This study investigates the shape characteristics of subcortical structures in schizophrenia patients by replicating and extending findings from a large multi-site meta-analysis using a single-site cohort.

Methods: Employing the ENIGMA shape analysis protocol, we examined the MRI images of 57 patients and 37 controls using FreeSurfer.

Results: Compared with controls, schizophrenia was associated with surface contraction in the left hippocampus, bilateral thalamus, bilateral nucleus accumbens, and right amygdala, alongside surface expansion in the bilateral putamen, left caudate, and bilateral pallidum; the right caudate showed both expansion and contraction. Thickness reductions were observed in the bilateral hippocampus, bilateral thalamus, bilateral

accumbens, and right amygdala, while thickening was most evident in the right pallidum; the caudate, putamen, and left pallidum showed bidirectional thickness patterns. Antipsychotic dosage showed no significant effect on shape measures. Notably, our effect sizes surpassed those observed in earlier multi-site work. Larger effect sizes observed in our study could be attributed to the higher sampling variability due to relatively smaller sample size or increased clinical severity among patients from our single center compared to the patient populations in the meta-analysis.

Conclusions: Overall, these findings underscore the utility of shape-based analyses for understanding schizophrenia neuroanatomy, emphasize considering the clinical characteristics of the study sample, and highlight the importance of single-site validation—particularly for cohorts not represented in larger consortia that have higher baseline clinical severity.

Keywords: Antipsychotic, neuroimaging, schizophrenia, shape analysis, subcortical structures

Cite this article as: Özkal S, Tahhan B, Kaplan Ç, Adaloğlu Y, Hınç AC, Yazıcı F et al. Subcortical Shape Alterations in Schizophrenia: A Single-Site Validation of ENIGMA's Meta-Analytic Findings. Arch Neuropsychiatry 2026;63:535–540. doi: 10.29399/npa.29228

Öne Çıkan Noktalar

- Şizofreni hastalarında subkortikal şekil analizi yapmak için FreeSurfer kullanıldı.
- Subkortikal yapıların yüzey alanı ve kalınlığında değişiklikler saptandı.
- Antipsikotik ilaç dozunun bu değişiklikler üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır.

GİRİŞ

Şizofreni, dünya genelinde yaklaşık her 100 kişiden 1'ini etkileyen, genellikle kronik ve yeti yitimine yol açan bir ruhsal bozukluktur (1). Algı, akıl yürütme ve yargılama gibi temel süreçleri zedeleyen bilişsel bozulmalar, duygusal sapmalar ve davranışsal anormalliklerle karakterizedir (2).

Beyin yapısal anomalileri şizofrenide sıklıkla belgelenmektedir; kapsamlı meta-analizler yaygın kortikal inceltme ve azalmış kortikal yüzey alanı saptamış olup, en belirgin etkiler çoğunlukla frontal ve temporal lob bölgelerinde görülmektedir (3). Şizofreni, subkortikal yapıların hacim (4) ve şekil ölçümlerindeki (5) bozuklukların yanı sıra bu yapıların asimetrisiyle de ilişkilidir (6). ENIGMA Konsorsiyumu, şizofreni hastalarında bilateral amigdala, hipokampus, akumbens ve talamusta konkav, hastalıkla ilişkili inceltme ve yüzey kontraksiyonunun baskın olduğu subkortikal şekil değişiklikleri göstermiştir. Ayrıca, bilateral putamen ve pallidumda konveks, hastalıkla ilişkili şekil farklılıklarının baskın olduğunu; kaudatta ise konkav ve konveks şekil farklılıklarının bir arada bulunduğunu bildirmiştir (7). Tüm yapıya ait hacim yaklaşımlarıyla karşılaştırıldığında, bu çalışmada kullanılan türden şekil analizi temelli yöntemler, subkortikal yapıların karmaşıklığını dikkate alarak incelenen alanlarda çok daha ince ve anatomik açıdan daha bilgilendirici farklılıkları ortaya koyabilir.

Bu çalışmada, yedi subkortikal yapının (yani hipokampus, amigdala, kaudat, putamen, globus pallidus, nükleus akumbens ve talamus) şekil özelliklerini inceledik. Görüntüleri FreeSurfer kullanarak işleyip ardından ENIGMA Konsorsiyumu tarafından önerilen subkortikal şekil analizi protokolünü izleyerek, bu subkortikal yapıların yüzey alanı ve kalınlık ölçümlerini şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırdık. Birden fazla merkezden elde edilen verilere dayanan ENIGMA çalışmasından farklı olarak, bu çalışma tek bir merkezden (SoCAT Lab) elde edilen verilere odaklanmaktadır. Çalışmanın tek merkezde yürütülmesi, değişkenler üzerinde daha fazla denetim sağlayarak merkezler arası farklılıkların sonuçları etkilemediğini ve bulguların gerçek bir etkiyi yansıttığını doğrulamaya yardımcı olur. Ayrıca, tek merkezli bir yineleme çalışması, bulguların daha özgül hasta popülasyonlarına uygulanıp uygulanamayacağını veya belirli bir kurum bağlamında ne ölçüde geçerli olduğunu değerlendirmeye olanak tanır.

YÖNTEM

Çalışma Tasarımı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na 01 Ocak 2019 ile 01 Aralık 2021 arasında başvuran 57 hasta ile yaş açısından benzer 37 sağlıklı kontrol çalışmaya dâhil edildi. Hastalar için dâhil edilme ölçütü: DSM-5'e göre şizofreni tanısı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition, 2013). Hastalar ve kontroller için dışlanma ölçütleri: 1) Herhangi bir eksen I bozukluğu (hastalar için şizofreni dışında), 2) MRG incelemesine kontrendikasyon (pacemaker veya klostrofobi), 3) bilinç kaybının eşlik ettiği kafa travması veya nörolojik hastalık, 4) gebelik, 5) kontrol altında olmayan herhangi bir tıbbi hastalık.

Sağlıklı kontrollerde ailesel psikotik hastalık öyküsü bulunanlar dışlandı. Deneyimli bir psikiyatrist tanıyı SCID (Structured Clinical Interview for DSM Disorders, 2018) kullanarak doğruladı ve manyetik rezonans (MR) taramasından önceki hafta içinde semptom şiddetini Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ile Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS) kullanarak değerlendirdi. Tüm katılımcılar işlemlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam verdi. Çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 24-3T/89 (19-12T/42) karar numarası ile onaylandı ve Helsinki Bildirgesi'nin (2013) ilkelerine uyuldu. İlaç etkilerinin homojen biçimde değerlendirilebilmesi için antipsikotik ilaçlar klorpromazin (CPZ) eşdeğer dozlarına dönüştürüldü (8).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Edinimi

Manyetik rezonans çekimleri klinik değerlendirme ile aynı hafta içinde yapıldı. Başın 3B T1-ağırlıklı, sagittal, manyetizasyon hazırlanmış hızlı gradient eko (MPRAGE) görüntüleri (tekrarlama zamanı (TR)/eko zamanı (TE)/inversiyon zamanı (TI)=1600/2,21/900 ms; flip açısı (FA)=9; görüş alanı (FOV)=256 mm; eksitasyon sayısı (Nex)=1; GRAPPA: hızlandırma faktörü=2; matris=246×256; 1×1×1 mm voksel; kesit kalınlığı=1 mm; 160 kesit), tüm beynin 2B T2-ağırlıklı aksiyel Turbo Spin Echo (TSE) görüntüleri (TR/TE=2500/117 ms; FOV=200 mm; Nex=1; GRAPPA=2; matris=246×256; kesit kalınlığı=5 mm; kesitler arası boşluk=1,8 mm; 0,6×0,6×5 mm voksel; 20 kesit) ve 3B koronal fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) görüntüleri, on iki kanallı baş koili ile Siemens Magnetom Verio, Numaris/4, Syngo MR B17, 3T MR tarayıcıda (Erlangen, Almanya) elde edildi. Turbo spin echo ve FLAIR görüntüleri bir nöroradyolog tarafından klinik değerlendirme amacıyla, MPRAGE görüntüleri ise ilgi alanı analizi için kullanıldı. Tüm görüntüleme verileri ileri analiz için bir PC iş istasyonuna aktarıldı.

Görüntü İşleme

Yapısal ölçümleri elde etmek için MRG taramaları FreeSurfer v7.4.1 (9-12) kullanılarak işlendi. Recon-all protokolünün özeti şöyledir: İlk olarak, anatomik görüntüden kafatası ayrıştırılır. Daha sonra, her iki hemisfer için beyaz ve gri madde arasındaki arayüz tahmin edilir ve iyileştirilir. Bu sınır, daha sonra gri maddenin kenarının arandığı bir temel olarak kullanılır. Kenara ulaşıldığında, ortaya çıkan yüzey, yani pial yüzey, bir küreye şişirilir ve fsaverage adı verilen bir şablona göre normalize edilir. Yüzey haritası bu şablona normalize edildikten sonra, Desikan-Killiany (13) ve Destrieux (14) atlasları korteksi anatomik olarak farklı bölgelere parsellemek için kullanılabilir.

FreeSurfer çıktılarının kalite değerlendirmesi, yeniden eğitmeye gerek kalmaksızın segmentasyon sonuçlarının kalite kontrolünü de sağlayan, beyin MRG taramalarının otomatik analizine yönelik derin öğrenme tabanlı bir araç olan SynthSeg (15,16) ile gerçekleştirildi. Tüm rekonstrüksiyonlar kalite kontrolünden geçti.

Sol ve sağ talamus, kaudat, putamen, pallidum, akumbens, hipokampus ve amigdalayı içeren subkortikal bölgelerin şekil ölçümlerini değerlendirmek için ENIGMA-Shape iş akışını izledik (17). İş akışının özeti şöyledir: Subkortikal bölgelerin sınırları için ağ modelleri üretildi. Şekil eğrilikleri ve mediyal özellikler Medial Demons çerçevesi kullanılarak bir şablona eşleştirildi (18,19). Ağlardaki her bir verteks için şekli nicelendirmek amacıyla radyal uzaklık ve Jacobian determinatının doğal logaritması hesaplandı. Radyal uzaklık, verteksin yapının merkez eğrisinden ne kadar uzakta olduğunu gösterir ve kalınlığın bir ölçütü olarak kullanılır. Jacobian determinatının doğal logaritması ise özneye özgü verteksi bir şablona hizalamak için gereken deformasyonu gösterir; bu, belirli bölgelerde hacim değişikliklerinin neden olduğu yüzey genişlemesini yansıtarak yapının yüzey alanına ilişkin yerleştirilmiş bir ölçüm sağlar. Subkortikal segmentasyonların kalite kontrolü, anatomik doğruluk temelinde herhangi bir artefakt olup olmadığını değerlendirmek üzere görsel inceleme ile yapıldı (20).

İstatistiksel Analiz

Verteks düzeyinde tek taraflı mass-univariate analiz, R Statistical Software v4.1.2 (21) üzerinde ENIGMA-Shape paketi (17) kullanılarak gerçekleştirildi. Tanının ve şizofreni hastalarına uygulanan antipsikotik ilaçların CPZ eşdeğer dozlarının kalınlık ve yüzey alanı üzerindeki etkileri, cinsiyet, yaş, merkeze alınmış yaşı karesi, merkeze alınmış yaşı ile cinsiyetin etkileşimi, merkeze alınmış yaş ile cinsiyetin etkileşimi ve intrakraniyal hacim (ICV) doğrusal kovaryatlar olarak hesaba katılarak doğrusal modellerle test edildi. Hem grup hem de CPZ analizleri için regresyon katsayıları (β) ve p değerleri, ayrıca grup analizi için Cohen's d etki büyüklükleri (22) hesaplandı. P değerleri, komşu verteksler arasındaki uzamsal bağımlılığı dikkate alan ve her model içinde tüm yapılar ve ölçümler genelinde uygulanan modifiye edilmiş searchlight yanlış keşif oranı (FDR) prosedürü kullanılarak çoklu karşılaştırmalar için düzeltildi (23,24).

BULGULAR

Örneklem Özellikleri

Hasta grubuna ait demografik veriler ve diğer tanımlayıcı bilgiler Tablo 1'de sunulmuştur.

Grup Farklılıkları

Şekil yüzey alanı

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, şizofreni hastalarında sol hipokampusta (Cohen's $d=-0,72$; vertekslerin %4,41'i), sağ talamusta

($d=-0,68$; %33,75), sol talamusta ($d=-0,80$; %57,23), sağ amigdala ($d=-0,76$; %13,40), sağ akumbenste ($d=-0,76$; %44,67) ve sol akumbenste ($d=-0,62$; %21,58) azalmış yüzey alanı saptandı. Artmış yüzey alanı gösteren bölgeler arasında sağ putamen ($d=0,64$; %1,80), sol putamen ($d=0,62$; %8,58), sol kaudat ($d=0,86$; %27,61), sağ pallidum ($d=0,72$; %16,36) ve sol pallidum ($d=0,77$; %54,57) yer aldı. Sağ kaudatta hem artmış hem de azalmış yüzey alanı görüldü ($d=0,78$ ve $-0,66$; %28,21). Sağ hipokampus veya sol amigdala anlamlı yüzey alanı etkisi saptanmadı. Tanının yüzey alanı üzerindeki verteks düzeyindeki etkileri Şekil 1'de sunulmuştur.

Şekil kalınlığı

Şizofreni hastalarında ($n=57$) sağ hipokampusta (Cohen's $d=-0,67$; vertekslerin %19,15'i), sol hipokampusta ($d=-0,76$; %20,12), sağ talamusta ($d=-0,72$; %42,40), sol talamusta ($d=-0,81$; %71,78), sağ amigdala ($d=-0,73$; %9,19), sağ akumbenste ($d=-0,71$; %17,16) ve sol akumbenste ($d=-0,66$; %25,28) azalmış kalınlık saptandı. Sağ pallidumda artmış kalınlık görüldü ($d=0,68$; %21,19). Hem artmış hem de azalmış kalınlık gösteren bölgeler arasında sağ putamen ($d=0,65$ ve $-0,66$; %4,53), sol putamen ($d=0,65$ ve $-0,69$; %10,34), sağ kaudat ($d=0,76$ ve $-0,69$; %14,92), sol kaudat ($d=0,74$ ve $-0,70$; %14,97) ve sol pallidum ($d=0,74$ ve $-0,56$; %58,57) yer aldı. Sol amigdala anlamlı kalınlık etkisi saptanmadı. Tanının kalınlık üzerindeki verteks düzeyindeki etkileri Şekil 2'de sunulmuştur.

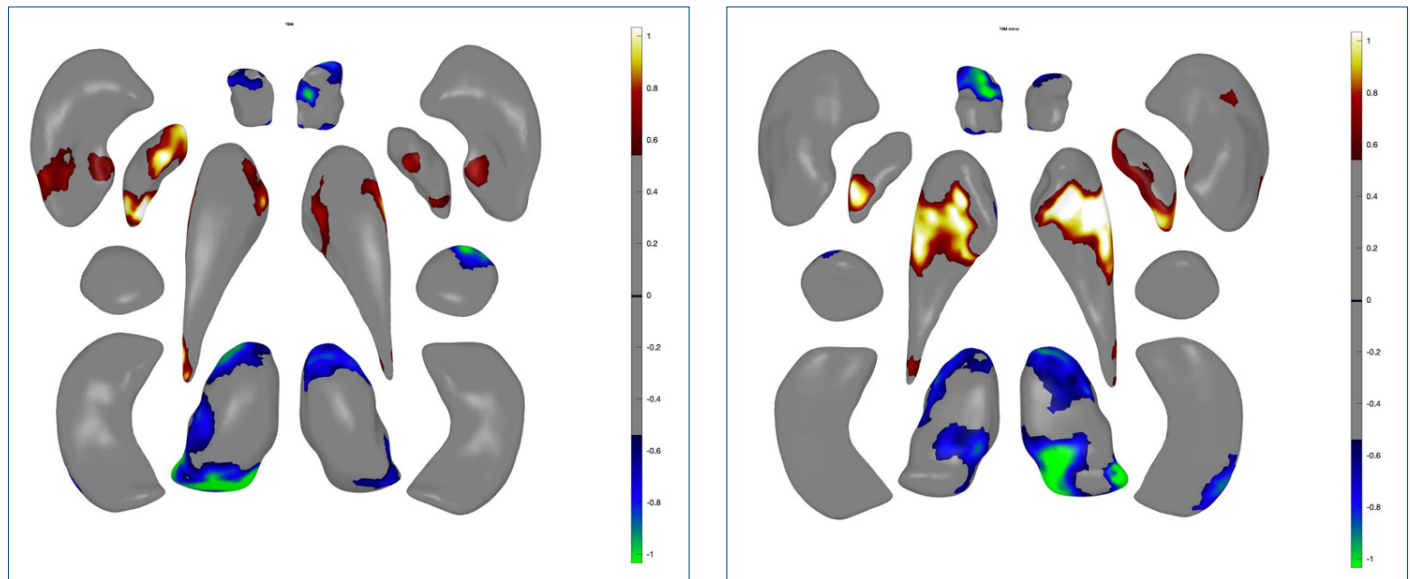
Antipsikotik Etkisi

Antipsikotik doz ile subkortikal şekil ölçümleri arasındaki ilişki için β katsayılarını kestiren verteks düzeyindeki doğrusal modeller, çoklu

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarına ait klinik ve demografik değişkenler

Demografik ve klinik veriler	Hastalar (N=57)	Kontrol grubu (N=37)	Karşılaştırma
Cinsiyet dağılımı (erkek %)	46 (80,7%)	14 (37,8%)	$\chi^2=16$, $p < 0,001^*$
Ortalama yaş ($\pm$ SS)	34,4 $\pm$ 8,3	33,9 ($\pm$ 7,7)	$W=1017$, $p > 0,05^{**}$
Antipsikotik klorpromazin eşdeğer dozu (mg/gün)	97,5-2735; ortalama=746,37 $\pm$ 552,7	-	-
PANSS pozitif alt ölçek skoru ($\pm$ SS)	12 ($\pm$ 5,7)	-	-
PANSS toplam skoru ($\pm$ SS)	62 ($\pm$ 14,7)	-	-
SANS skoru ($\pm$ SS)	39,4 ($\pm$ 20,1)	-	-

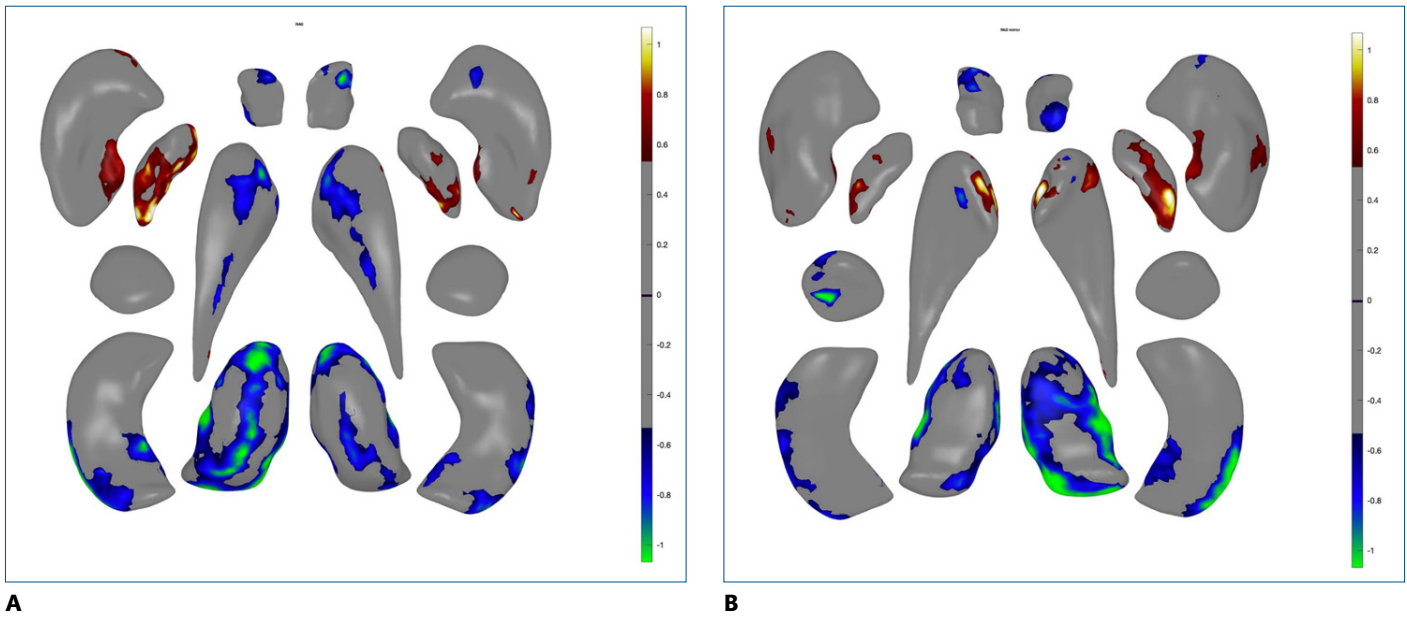
SS: standart sapma; PANSS: pozitif ve negatif sendrom ölçeği; SANS: negatif semptomları değerlendirme ölçeği; *: ki-kare testi; **: Wilcoxon sıra toplam testi.



A

B

Şekil 1. Tanının (yani şizofreni ile kontrol grubu karşılaştırması) yüzey genişlemesi/daralması (log Jacobian determinanti) üzerindeki her bir hemisfere ait verteks düzeyindeki etkileri, Cohen's d etki büyüklüklerinin şiddetini gösteren bir renk ölçeği ile sunulmuştur. Daha soğuk renkler (yani negatif etki büyüklükleri), kontrollere kıyasla şizofrenide yüzey daralmasını; daha sıcak renkler (yani pozitif etki büyüklükleri) ise yüzey genişlemesini gösterir. Gri renk, çoklu karşılaştırma düzeltilmesinden sonra anlamlı olmayan yüzey verteksleri göstermektedir. (A) Tensor temelli morfometri (TBM). (B) Aynalanmış TBM.



Şekil 2. Tanının (yani şizofreni ile kontrol grubu karşılaştırması) kalınlık üzerindeki her bir hemisfere ait verteks düzeyindeki etkileri, Cohen's d etki büyüklüklerinin şiddetini gösteren bir renk ölçeği ile sunulmuştur. Daha soğuk renkler (yani negatif etki büyüklükleri), kontrollere kıyasla şizofrenide incelmeyi; daha sıcak renkler (yani pozitif etki büyüklükleri) ise kalınlaşmayı gösterir. Gri renk, çoklu karşılaştırma düzeltmesinden sonra anlamlı olmayan yüzey verteksleri göstermektedir. (A) Radyal uzaklık (RAD). (B) Aynalanmış RAD.

karşılaştırma düzeltmesinden sonra anlamlı kalan herhangi bir verteks ortaya çıkarmadı.

TARTIŞMA

Bu tek merkezli çalışmada, doğrusal modellerimizde ICV ve doğrusal olmayan yaş ile cinsiyet etkileşim terimlerine göre düzeltme yaparak, şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasındaki verteks düzeyindeki subkortikal morfometri farklılıklarını karakterize etmek için ENIGMA-Shape iş akışını kullandık. Genel olarak bulgularımız, şizofrenide limbik ve talamik yapılarda yüzey kontraksiyonu ve incelmeyi baskın olduğunu; buna eşlik eden bazal gangliyonların bazı bölümlerinde yüzey genişlemesi veya kalınlaşma bulunduğunun gösterilmesi bakımından, önceki çok merkezli ENIGMA çalışmalarıyla örtüşmektedir. Özellikle, şizofreni hastalarında sol hipokampus, bilateral talamus, bilateral nükleus akumbens ve sağ amigdalada yüzey alanı azalmış; buna karşılık bilateral putamen, sol kaudat ve bilateral pallidumda yüzey alanı artmıştır. Kalınlık açısından hastalarda bilateral hipokampus, bilateral talamus ve bilateral akumbens ve ayrıca sağ amigdalada yaygın incelmeye gözlenmiş; kalınlaşma ise en belirgin olarak sağ pallidumda saptanmıştır. Önemli olarak, özellikle kaudat ve putamen ile daha sınırlı ölçüde sol pallidum olmak üzere bazı yapılarda çift yönlü örüntüler (hem artış hem azalış gösteren eşzamanlı bölgeler) gözlenmiştir; bu durum, şizofreniyle ilişkili morfometrik değişikliklerin tüm yapı boyunca tekdüze değil, tek tek nükleuslar içinde uzamsal olarak heterojen olduğunu göstermektedir.

Sonuçlarımız büyük ölçekli hacimsel ENIGMA analizleriyle genel olarak tutarlıdır. Van Erp ve ark. (2016) (4), daha küçük hipokampus, amigdala, talamus ve nükleus akumbens ile daha büyük pallidum bildirmiş; kaudat ve putamen için ise bulgular daha az tutarlı olmuştur. Verteks düzeyindeki şekil sonuçlarımız bu hacimsel örüntülerle paralellik göstermekte, ancak bazal gangliyon yapılarının tüm yapı hacmi düzeyinde birbirini dengeleyebilecek bölgesel genişleme ve kontraksiyonlar sergileyebileceğini göstererek ek uzamsal özgüllük sunmaktadır. Bu durum, özellikle çift yönlü kalınlık etkileri ve sağ kaudatta çift yönlü yüzey alanı etkileri gözlediğimiz kaudat ve putamen açısından önemlidir. Böyle bir heterojenlik, bu nükleuslarda yerleşmiş anormallikler bulunmasına rağmen bazı önceki hacim çalışmalarında neden null veya tutarsız bulgular rapor edildiğini açıklamaya yardımcı olabilir.

Kalınlık ve yüzey alanı bulgularımız, hipokampus, talamus, akumbens ve amigdalada baskın incelmeye ve kontraksiyonu; putamen ve pallidumda ise baskın kalınlaşma/genişlemeyi ve kaudatta karma etkileri tanımlayan Gutman ve ark. (2021) (7) tarafından yürütülen ENIGMA-Shape meta-analizi ile de uyumludur. Örneklemimizde talamus, hem kalınlık hem de yüzey alanı açısından anormalliklerin en geniş uzamsal yayılımını göstermiştir; bu da talamusun şizofrenide rol aldığı bilinen kortiko-striato-talamo-kortikal devrelerin kilit bir düğümü olmasıyla uyumludur (7). Bununla birlikte, sonuçlarımız bu kohortta bazı lateralite farklılıklarına işaret etmektedir; en dikkat çeken sol amigdalada anlamlı etki bulunmaması ve hipokampusta incelmeyi bilateral olmasına karşın yüzey kontraksiyonunun solda daha belirgin olmasıdır.

Şizofreni grubu içinde sürekli CPZ eşdeğer dozunu, aynı kovaryat yapısına sahip verteks düzeyindeki doğrusal modeller (β tahminleri) ile test ettiğimizde, kalınlık ya da yüzey alanı ile CPZ eşdeğer dozu arasındaki ilişkiler açısından çoklu karşılaştırma düzeltmesinden sonra anlamlı kalan hiçbir verteks bulunmadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan bu bulgu temkinli biçimde yorumlanmalıdır. Birincisi, mevcut CPZ eşdeğer dozu, kümülatif maruziyeti, ilaç öyküsünü, tedaviye uyumu veya antipsikotik sınıf etkilerini yeterince yansıtmayabilir. İkincisi, antipsikotik dozu endikasyona bağlı karıştırıcılığa açıktır; yüksek dozlar morfometrik farklılıkların doğrudan nedeni olmak yerine daha ağır hastalığı veya tedavi direncini gösterebilir. Son olarak, örneklem büyüklüğümüz, çok büyük kohortlarda saptanabilecek ince dozla ilişkili etkileri ortaya çıkarmak için yeterli güce sahip değildir. Dikkat çekici olarak, Gutman ve ark. (2021) (7), büyük meta-analizlerinde ilaçla ilişkili küçük ama anlamlı ilişkiler bildirmiştir; bu nedenle örneklem büyüklüğü, heterojenlik ve istatistiksel güçteki farklılıklar bu uyumsuzluğu açıklayabilir. Ayrıntılı ilaç maruziyeti ölçümleri (örn. kümülatif doz, süre, sınıf, polifarmasi ve tedavi değişiklikleri) içeren boyamsal tasarımlar, antipsikotik maruziyetin subkortikal şekille ilişkili olup olmadığını ve nasıl ilişkili olduğunu netleştirmek açısından önem taşıyacaktır.

Ayrıca, çalışmamız ile Gutman ve ark. (2021) (7) arasındaki etki büyüklüğü farklılıklarını da dikkate almak önemlidir. Çalışmamızda gözlenen daha büyük etki büyüklükleri, görece daha küçük örneklem büyüklüğüne bağlı daha yüksek örneklemeye değişkenliğine ya da tek merkezimizdeki

hastalarda meta-analizdeki hasta popülasyonlarına kıyasla daha yüksek klinik şiddete bağlanabilir. Marek ve ark. (2022) (25), küçük örneklem büyüklüklerinde daha yüksek örneklem değişkenliği nedeniyle etki büyüklüklerinin şişebileceğini göstermiştir. Ancak, bulunduğu bölgedeki hastalık yükünü yeterince temsil eden üçüncü basamak bir üniversite hastanesinden elde edilen çalışma popülasyonumuzda, SANS skorları ve antipsikotik dozları üzerinden de görülebileceği üzere daha yüksek klinik şiddet mevcuttur (Tablo 1). Bu durum, daha yüksek klinik şiddetin morfolojik değişiklikler açısından hastalık ilerlemesiyle ilişkili olduğu gösterildiği için (7), yeterince temsil edilmeyen çalışma popülasyonumuz ile büyük meta-analiz arasındaki etki büyüklüğü farkını rastlantısal şişmeden ziyade açıklayabilecek olası bir gösterge olabilir. Gerçekten daha güçlü yerel etkilerin klinik olarak zenginleşmiş örneklemi mi, yoksa örneklem değişkenliğini mi yansıttığını belirlemek için, özellikle klinik açıdan ağır alt grupları daha iyi temsil eden daha büyük ve daha çeşitli örneklemelerde gelecekteki çalışmalar gereklidir.

Limbik yapılarda (hipokampus, amigdala, nükleus akumbens) ve talamusta uyumlu inceleme ve yüzey kontraksiyonunun baskın olması, bu yapıların bellek, duygu düzenleme ve ödül güdümlü davranıştaki rolleri göz önüne alındığında, şizofrenide temel belirti alanları için olası bir yapısal temel düşündürmektedir (2,4). Bu devre içindeki içe doğru deformasyon, işlevsel bozulmaya katkıda bulunan bilişsel verimsizlik ile duygusal ve motivasyonel bozukluklarla ilişkili olabilir. Büyük ENIGMA çalışmaları, aynı subkortikal bölgelerin tüm yapı düzeyinde tutarlı biçimde daha küçük olduğunu (4) ve meta-analitik olarak konkav, hastalıkla ilişkili inceleme ve kontraksiyon örüntülerinin baskın olduğunu göstermiştir (7); bu da verteks düzeyindeki içe deformasyonun klinik açıdan anlamlı ağ bozulmasının duyarlı bir göstergesi olabileceği görüşünü desteklemektedir. Boylamsal ve semptomlarla ilişkili analizlere ihtiyaç olmakla birlikte, bulgularımız limbik içe deformasyonun duygulanım, biliş ve bellek alanlarındaki boyutsal sonuçları izleyip izlemediğini ve bilişsel ile işlevsel sonuçları iyileştirmeye yönelik müdahaleler için hastaların sınıflandırılmasına yardımcı olup olamayacağını test edecek gelecekteki çalışmaları teşvik etmektedir (2,7).

Nörobiyolojik açıdan bakıldığında, talamus ve nükleus akumbensteki inceleme ve kontraksiyon örüntüsü, bu bölgelerde hücresel öğelerin azaldığını bildiren postmortem raporlarla uyumludur (26). Pakkenberg (1990) (26), şizofrenide mediodorsal talamik nükleusta ve nükleus akumbensteki nöron ve glia hücre sayılarının azaldığını, ventral pallidum ve amigdalanın bazolateral çekirdeğinde ise farklılıkların daha belirsiz olduğunu bildirmiştir. Verilerimizde talamus ve akumbens, hücresel düzeydeki azalmalar veya nöropildeki değişikliklerle uyumlu olabilecek güçlü ve uzamsal olarak yaygın azalmalar göstermiştir. Buna karşılık pallidum bilateral yüzey genişlemesi ve sağda kalınlaşma göstermiştir; bu da pallidal anormalliklerin farklı mekanizmaları (örn. değişmiş bağlantısalılık, doku bileşimi ya da ilaç ve hastalıkla ilişkili nöroplastisite) yansıtıyor olabileceğini düşündürmekte ve MRG'den türetilen morfometriyi hücresel ve moleküler ölçümlerle birleştiren çalışmalara gereksinimi vurgulamaktadır.

Medial temporal lob içinde, şizofreniyle ilişkili hipokampal anormallikler internöron ve sinaptik patolojiyle ilişkilendirilmiştir (27). Schmitt ve ark. (2009) (27), hipokampusta toplam nöron sayısı veya astrosit yoğunluğu açısından grup farkı bulmamış olsa da, diğer çalışmalar özellikle erkek hastalarda hipokampal formasyonda internöron yoğunluğunda azalma olabileceğini düşündürmektedir (28). Baskın olarak erkeklerden oluşan kohortumuzda hipokampus iki taraflı olarak tutarlı inceleme göstermiştir; bu da kaba nöron sayılarıyla saptanamayabilecek internöron popülasyonları veya mikrodöngü organizasyonundaki değişikliklerle ilişkili olabilir. Örneklemimizde amigdala bulguları daha lateralizedi; sağ amigdalada anlamlı inceleme ve kontraksiyon varken solda yoktu. Kreczmanski ve ark. (2007) (29), amigdalanın lateral çekirdeğinde ve

putamende nöron sayısında azalma, kaudatta ise toplam nöron sayısında azalma bildirmiştir. Kaudat ve putamende gözlediğimiz yerleşmiş anormallikler ve çift yönlü örüntüler, birden fazla ve potansiyel olarak birbirleriyle yarışan sürecin (nörogelişimsel değişiklikler, kompansatuvar yeniden yapılanma veya tedavi ya da hastalıkla ilişkili plastisite) bazal gangliyon yapıları içindeki heterojen şekil etkilerine katkıda bulunabileceği düşüncesiyle uyumludur.

Bazı sınırlılıklar dikkate alınmalıdır. Çalışma kesitsel ve tek merkezlidir; bu durum nedensel çıkarımı kısıtlamakta ve genellenebilirliği sınırlayabilmektedir. Klinik ve tedavi değişkenleri karmaşıktır ve tek bir güncel doz ölçütü ile eksik temsil edilmiş olabilir. Bununla birlikte, bu çalışmanın temel güçlü yönlerinden biri, ENIGMA ile tutarlı bir modelleme stratejisi -ICV ile doğrusal olmayan yaş ve cinsiyet etkileşimi terimlerini içerecek şekilde- uygulaması ve büyük nörogörüntüleme konsorsiyumlarında sıklıkla yeterince temsil edilmeyen bir popülasyon olan Türkiye'den veri sunmasıdır. Daha büyük bölgesel örneklemelerde yapılacak tekrarlar ve gelecekteki meta-analitik çabalara dâhil edilmesi, bu uzamsal olarak özgül şekil değişikliklerinin tekrarlanabilirliğini ve klinik önemini netleştirmeye yardımcı olacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları, şizofrenide subkortikal yapıları inceleyen daha büyük ENIGMA araştırmasının sonuçlarıyla uyumludur ve hacim temelli yaklaşımlarda gözden kaçabilecek anatomik olarak özgül değişiklikleri ortaya çıkarmada verteks düzeyindeki şekil analizinin değerini vurgulamaktadır. Rastlantısal şişmeden ziyade, gözlenen daha yüksek etki büyüklükleri, görece daha küçük ama orta büyüklükteki örneklemimize ek olarak çalışma popülasyonumuzun başlangıçtaki klinik şiddetinin daha yüksek olmasına bağlanabilir; bu popülasyon aynı zamanda daha geniş konsorsiyumlarda sıklıkla yeterince temsil edilmemektedir. Bu çalışma yalnızca meta-analiz sonuçlarını doğrulamakla kalmamakta, aynı zamanda yeterince temsil edilmeyen ve klinik açıdan daha ağır alt grupların daha büyük çalışmalara entegre edilmesinin de önünü açmaktadır. Bu sonuçlar, nöroanatomik değişiklikler yorumlanırken çalışma örneklemine klinik özelliklerinin dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır; çünkü bu özellikler, etki büyüklüklerini ve şizofrenideki beyin değişikliklerinin genel yorumunu önemli ölçüde etkileyebilir.

Teşekkür: Bu çalışma 60. Türkiye Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde (3 Kasım 2024, Antalya) düzenlenen araştırma makalesi ödül yarışmasında sunulmuş ve birincilik ödülü almıştır. Ayrıca, çalışmamıza değerli katkıları için Paul Thompson'a teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı: İnsan katılımcıların yer aldığı çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına [Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu, 24-3T/89 (19-12T/42)] ve Dünya Tabipler Birliği Helsinki Bildirgesi'ne (2013) uygundu.

Bilgilendirilmiş Onam: Tüm katılımcılar işlemlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam vermiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- ASG; Tasarım- SÖ, BT, ÇK, YA, ACH, FY, ASG; Denetleme- ASG; Kaynaklar- ASG; Malzemeler- ACH, FY, YE, ASG; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- ACH, FY, YE, ASG; Analiz ve/veya Yorum- SÖ, BT, ÇK, YA; Literatür Taraması- SÖ, BT, ÇK, YA, FY, ASG; Yazıyı Yazan- SÖ, BT, ÇK, YA, FY, ASG; Eleştirel İnceleme- ASG.

*Bu yazarlar çalışmaya eşit katkıda bulunmuş olup birinci yazarlığı paylaşmaktadır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma, Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2019-20974 hibe numarası ile finanse edilmiştir.

Bu çalışmanın hazırlanması sırasında yazarlar, okunabilirliği artırmak ve imla ile dilbilgisini kontrol etmek amacıyla GPT4'ü (OpenAI) kullandı. Bu araç/hizmet kullanıldıktan sonra yazarlar içeriği gerektiği şekilde gözden geçirip düzenledi ve yayının içeriğine ilişkin tüm sorumluluğu üstlendi.

KAYNAKLAR

- 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. [\[Crossref\]](#)
- Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet.* 2016;388:86–97. [\[Crossref\]](#)
- Van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, Schmaal L, Jiang W, Glahn DC, et al. Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 control subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) consortium. *Biol Psychiatry.* 2018;84:644–654. [\[Crossref\]](#)
- Van Erp TGM, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry.* 2016;21:547–553. [\[Crossref\]](#)
- Mamah D, Wang L, Barch D, De Erausquin GA, Gado M, Csernansky JG. Structural analysis of the basal ganglia in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007;89:59–71. [\[Crossref\]](#)
- Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, Koshiyama D, Yamamori H, Ohi K, et al. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2016;21:1460–1466. [\[Crossref\]](#)
- Gutman BA, Van Erp TG, Alpert K, Ching CRK, Isaev D, Ragotzhaman A, et al. A meta-analysis of deep brain structural shape and asymmetry abnormalities in 2,833 individuals with schizophrenia compared with 3,929 healthy volunteers via the ENIGMA Consortium. *Hum Brain Mapp.* 2022;43:352–372. [\[Crossref\]](#)
- Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose equivalents for antipsychotic drugs: the DDD method. *Schizophr Bull.* 2016;42 Suppl 1:S90–S94. [\[Crossref\]](#)
- FreeSurfer. FreeSurfer software suite [Internet]. [cited 2025 Aug 24]. Available from: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>
- Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage.* 1999;9:179–194. [\[Crossref\]](#)
- Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron.* 2002;33:341–355. [\[Crossref\]](#)
- Fischl B, Van Der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex.* 2004;14:11–22. [\[Crossref\]](#)
- 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. [\[Crossref\]](#)
- Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage.* 2010;53:1–15. [\[Crossref\]](#)
- Billot B, Greve DN, Puonti O, Thielscher A, Van Leemput K, Fischl B, et al. SynthSeg: segmentation of brain MRI scans of any contrast and resolution without retraining. *Med Image Anal.* 2023;86:102789. [\[Crossref\]](#)
- Billot B, Magdamo C, Cheng Y, Arnold SE, Das S, Iglesias JE. Robust machine learning segmentation for large-scale analysis of heterogeneous clinical brain MRI datasets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023;120:e2216399120. [\[Crossref\]](#)
- ENIGMA. ENIGMA-Shape Analysis [Internet]. [cited 2025 Aug 24]. Available from: <https://enigma.usc.edu/ongoing/enigma-shape-analysis/>
- Gutman BA, Hua X, Rajagopalan P, Chou Y-Y, Wang Y, Yanovsky I, et al. Maximizing power to track Alzheimer's disease and MCI progression by LDA-based weighting of longitudinal ventricular surface features. *Neuroimage.* 2013;70:386–401. [\[Crossref\]](#)
- Gutman BA, Madsen SK, Toga AW, Thompson PM. A family of fast spherical registration algorithms for cortical shapes. In: Shen L, Liu T, Yap PT, Huang H, Shen D, Westin CF, editors. *Multimodal Brain Image Analysis. MBIA 2013. Lecture Notes in Computer Science*, vol 8159. Springer, Cham. (pp. 246–257). [\[Crossref\]](#)
- ENIGMA Cortical Quality Control Protocol 2.0 (April 2017). [cited 2025 Aug 24]. Available from: <https://enigma.ini.usc.edu/protocols/imaging-protocols/>
- R Core Team. The R Project for Statistical Computing. 2021 [cited 2025 Aug 24]. Available from: <https://www.R-project.org/>
- Cohen J. A power primer. *Psychol Bull.* 1992;112:155–159. [\[Crossref\]](#)
- Kriegeskorte N, Goebel R, Bandettini P. Information-based functional brain mapping. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:3863–3868. [\[Crossref\]](#)
- Langers DR, Jansen JF, Backes WH. Enhanced signal detection in neuroimaging by means of regional control of the global false discovery rate. *Neuroimage.* 2007;38:43–56. [\[Crossref\]](#)
- Marek S, Tervo-Clemmens B, Calabro FJ, Montez DF, Kay BP, Hatoum AS, et al. Reproducible brain-wide association studies require thousands of individuals. *Nature.* 2022;603:654–660. [\[Crossref\]](#)
- Pakkenberg B. Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:1023–1028. [\[Crossref\]](#)
- Schmitt A, Steyskal C, Bernstein H-G, Schneider-Axmann T, Parlapani E, Schaeffer EL, et al. Stereologic investigation of the posterior part of the hippocampus in schizophrenia. *Acta Neuropathol.* 2009;117:395–407. [\[Crossref\]](#)
- Zhang ZJ, Reynolds GP. A selective decrease in the relative density of parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2002;55:1–10. [\[Crossref\]](#)
- Kreczmanski P, Heinsen H, Mantua V, Woltersdorf F, Masson T, Ulfing N, et al. Volume, neuron density and total neuron number in five subcortical regions in schizophrenia. *Brain.* 2007;130:678–692. [\[Crossref\]](#)