

# Şizofrenide Beynin Gelişimsel Yetersizliği

Doç. Dr. Köksal ALPTEKİN\*

Şizofrenik bozukluğun patogenezi ile ilgili düşünceler son yıllarda oldukça değişmiştir. Toplum ve aileleri sorumlu tutan sosyal ve psikolojik teorilerin yerini, şizofreninin bir beyin hastalığı olduğunu öne süren biyolojik görüş almıştır. “Şizofreni yapıcı anne” kavramı terkedilmiş, hastalığı meydana getiren nedene yönelik araştırmalarda şizofrenisi olan hastaların beyinlerinde saptanan bozukluklar üzerinde daha fazla durulmuştur.

Özellikle son yıllarda Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), Tek Foton Emisyon Komputerize Tomografi (SPECT) ve Pozitron Emisyon Tomografi (PET) gibi ileri beyin görüntüleme tekniklerinin kullanılması şizofrenide çeşitli beyin yapılarının ve işlevlerinin bozuk olduğuna ilişkin kanıtların artmasına yol açmıştır.

## Beyin Görüntüleme Teknikleri ve Beyin Anormallikleri

BBT ve MRI kullanılarak şizofrenik bozukluğu olan hastaların beyin yapılarının araştırıldığı çalışmalarda en sık saptanan bulgular ventriküllerde genişleme ve kortikal atrofidir (Chua ve McKenna 1995, Flaum ve ark. 1995, Sharma ve ark. 1998).

Şizofrenili hastalarda normal kişilere oranla daha küçük hacimli beyin ve beyincik bulunmaktadır (Sharma ve ark. 1998). Ayrıca temporal lob hacminde küçülme (Jacobsen ve ark. 1998) ve planum temporale asimetrisinde normalin tersine dönme (Petty ve ark. 1995) şeklinde beyin anormallikleri de bulunmuştur. Beyin araştırmalarında en sık üzerinde durulan bir diğer önemli bölge de prefrontal kortekstir. Buchanan ve arkadaşları (1998), şizofrenili hastaların inferior prefrontal korteksteki gri cevher hacminde seçici azalmalar olduğunu göstermiştir. Şizofrenili hastaların prefrontal bölgelerinde hacim azalması olduğu ve saptanan bu hacim azalması ile frontal lob işlev düzeyini gösteren Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) sonucundaki başarısızlık arasında paralellik bulunduğu saptanmıştır (Raine ve ark. 1992).

Bazı araştırmacılar tarafından şizofrenide BBT ve MRI ile saptanan ventriküler genişleme ve kortikal atrofi gibi yapısal anormalliklerin hastalığın kronikleşmesi ve kullanılan ilaçların sonucu olduğu öne sürülmüş, ancak hastalığın başlangıç dönemlerinde de benzer bulguların bulunduğu görülmüştür (Bogerts ve ark. 1990, Nopoulos ve ark. 1995, Buchsbaum ve ark. 1996, Keshavan ve ark. 1998). Hastalığın başlangıç döneminde ventriküler genişleme ve kortikal atrofi gibi yapısal anormallikler saptanmış olması, hastalık belirtileri ortaya çıkmadan çok önce şizofrenili hasta-

\* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İZMİR

ların beyinlerinde bazı bozulmalar olduğunu göstermektedir.

Bu bozulmanın başlangıç noktası anne karnında fetal beyin gelişimine dek uzanmaktadır (Arnold 1997). Şizofrenili hastaların beyinlerinde görülen ventriküler genişlemede zaman içinde değişme görülmektedir (Sponheim ve ark. 1991).

Ancak bir grup çalışmacı, en azından bir şizofreni alt tipi olarak bazı hastalarda ventriküler genişlemenin zamanla arttığını bildirmektedir (DeLisi ve ark. 1997, Nair ve ark. 1997).

Şizofrenik bozukluklu hastalarda, normal kişilere oranla artmış oranda cavum septum pellucidum saptanmıştır. Ayrıca hastalığın başlangıç döneminde de varolan septum pellucidum boşluğunun genişliği erken başlangıçlı şizofreni hastalarında daha büyüktür.

Septum pellucidum lateral ventriküllerin frontal boynuzlarını ayıran üçgenimsi ince bir zardır ve aralarında boşluk olan iki ince tabakadan oluşmaktadır. Aradaki boşluk yetişkin döneminden önce kapanma eğilimi göstermektedir. Buna karşın normal kişilerde de bazen bu boşluk bulunabilmektedir, ancak görülme sıklığı belirsizdir. Bazı araştırmacılar septum pellucidum boşluğunun erken dönemde oluşmuş gelişimsel bir beyin anomalisinin göstergesi olabileceğini öne sürmektedir. Bu nedenle şizofrenisi olan hastalarda cavum septum pellucidumun normallerden sık görülmesi, şizofrenide beyin yapısının gelişiminde bir yetersizlik olabileceği düşüncesini desteklemektedir (Degreef ve ark. 1992, DeLisi ve ark. 1993, Nopoulos ve ark. 1998).

PET ve SPECT gibi beyin dolaşımını ve metabolizmasını ölçen aygıtlarla yapılan çalışmalarda; hiç ilaç kullanmamış şizofrenili hastalarda, özellikle frontal bölgede belirgin olmak üzere kortikal bölgelerde yaygın olarak beyin metabolizmasında ve kan akımında azalma olduğu bulunmuştur (Vita ve ark. 1995, Biver ve ark. 1995). Bu bulgu "hipofrontalite" olarak tanımlanmıştır.

Ancak kortikal bölgelerde tam karşıt sonuçların alındığı, yani frontal kortikal alanlarda metabolizma artığının saptandığı çalışmalar da bulunmaktadır (Catafau ve ark. 1994). Şizofrenide beynin işlevselliğini araştıran ilgi çekici çalışmalar nöropsikolojik testlerle yapılan etkinleştirme (akti-

vasyon) çalışmalarıdır. Kelime üretme testi ile yapılan araştırmalarda normal kişilerde frontal bölgelerde işlevsellikte artış saptanırken, şizofrenisi olan bireylerde frontal bölgeler etkin olmamıştır (Yurgelun-Todd ve ark. 1996, Curtis ve ark. 1998).

WKET prefrontal kortikal bölgeyi oldukça özgün bir şekilde etkinleştiren nöropsikolojik bir testtir. WKET normal kişilerde prefrontal bölgedeki kan akımını arttırmıştır. Şizofrenisi olan hastalarda WKET kullanıldığında ise, normallerdekine benzer prefrontal kortikal bölgelerde kan dolaşımı artışı ve etkinleşme saptanamamıştır (Catafau ve ark. 1994, Parellada ve ark. 1994, Volz, Gaser ve ark. 1997). WKET ile prefrontal bölgenin etkinleşmemesi "eksiklik sendrom"lu (defisit sendromlu) hastalarda daha belirgindir (Tamminga ve ark. 1992). Bu araştırmalar şizofrenide özellikle prefrontal kortikal bölgede işlevselliği engelleyen yapısal bir anormallik olduğu düşüncesini desteklemektedir. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile yapılan çalışmalarda şizofrenili hastaların fosfolipid metabolizmaları incelenmiş, prefrontal bölgedeki metabolizma azalmasına paralel olarak hücre zarı fosfolipid metabolizmasında azalma saptanmıştır (Stanley ve ark. 1995, Shioiri ve ark. 1997).

Fosfolipid metabolizmasındaki azalma özellikle negatif belirtili şizofren hastalarda daha belirgindir (Shioiri ve ark. 1997). Nöroleptik ilaçların kullanımı sonucu fosfolipid metabolizmasında artış meydana gelmektedir (Volz, Rzanny ve ark. 1997).

### **Beyin Dokusu Çalışmaları**

Şizofreni hastalarında yapılan otopsi incelemeleri, beyin görüntüleme araştırmalarında saptanan bulguları doğrulamıştır. Buna göre şizofrenide ventriküllerde genişleme, kortikal atrofi ve beyin dokusunda hacim ve ağırlık azalması vardır. Limbik sistem ile kortikal ve subkortikal yapılar arasında getirici (afferent) ve götürücü (efferent) bağlantılar içeren subikulum, CA1 ve entorinal korteks gibi limbik sisteme ait yapılarda sinir hücresi sayısında azalma ve boyutlarında küçülme olduğu saptanmıştır (Benes ve ark. 1991, Arnold ve ark. 1995, Arnold 1997). Hastaların beyin dokularında saptanan bu değişikliklere karşın, dejeneratif süreç belirleyicisi olan "gliozis"

görülmemiştir. Gliosis, sinir hücrelerinin herhangi bir patoloji sonucunda süreç içinde yozlaşmasını ve kaybolmasını göstermektedir. Gliosis genellikle yaşamın sonraki dönemlerine ait bir patolojiye işaret etmektedir. Şizofreni hastalarının beyinde gliosis veya benzeri glial değişiklikler saptanmamış olması, şizofreniden sorumlu olan hastalandırıcı nedenlerin erken dönemlerde, doğum öncesi dönemdeki beyin gelişiminde etkin olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak şizofreni, anne karnında, özellikle de hamileliğin 3-6 ayları arasında beyin normal gelişimindeki yetersizlik sonucu meydana gelmektedir. Şizofreni hastalarıyla geriye dönük olarak yapılan araştırmalarda, annelerinin hamileliklerinin 3-6 aylarında normalden daha sık olarak influenza enfeksiyonlarına yakalandıkları görülmüştür.

Ayrıca hasta grubunda normalden daha yüksek oranda hamilelik sorunları, doğum güçlükleri, doğum komplikasyonları ve düşük doğum ağırlığı olduğu saptanmıştır (Wright ve ark. 1995, O'Connell ve ark. 1997). Şizofrenide gelişimsel yetersizliğin bir diğer belirtisi de, şizofrenisi olan hastalarda şizofreni belirtilerinin ortaya çıktığı ergenlik öncesi dönemde ve çocuklukta sık görülen bazı özelliklerdir. Şizofrenik hastalarda, özellikle de eksiklik sendromlu alt tipinde normal kişilerden daha sık olarak dil ve konuşma güçlükleri, zeka sorunları, okul başarısızlığı, sosyal işlev yetersizliği, silik nörolojik belirtiler, motor gelişme gecikmesi olduğu bildirilmiştir (Kelly ve ark. 1992, O'Connell ve ark. 1997, Doody ve ark. 1998).

Hamileliğin 3-6 ayları arasında, genç nöron hücreleri ventrikül duvarından korteksi oluşturacak kortikal tabakaya doğru göç etmeye başlar. Bu göç sırasında kortikal tabaka içeriden dışarıya doğru oluşur. Her nöron tabakası kendinden öncekini geçerek çeşitli tabakalar meydana getirir. Bu değişik düzeyde ve beyin değişik yerlerinde yer alan katmanlardaki nöronlar, sinirsel yapının gelişimi süresince birbirleriyle sinaptik bağlantılar geliştirirler ve böylece sinir devrelerini (neuronal circuits) oluştururlar. Şizofrenide özellikle prefrontal korteksin oluşumu sırasında beyin göçünde yetersizlik olmaktadır.

Bunun sonucunda sinir hücreleri kortikal bölgenin yüzeyine ulaşamamakta, daha derin katmanlarda takılıp yoğunlaşmaktadır.

Şizofrenili hastalarda öldükten sonra yapılan beyin incelemelerinde, sinir hücresi yoğunluğunun derin kortikal yapılarda yüksek olup, yüzeye yaklaştıkça sayıca ve hacimce azaldığı görülmüştür (Benes ve ark. 1991). Nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase enzimi (NADPH-d), sinir hücresine özgün olan ve hücresel düzeyde yapılan kimyasal tekniklerle ölçülen bir enzimdir. Bu enzim neonatal hipoksi ve iskemiden, nörodejeneratif bozukluklardan, nörotoksik etkenlerden etkilenmemektedir. Bu nedenle NADPH-d enzimi, insan beynindeki olası gelişimsel bozuklukların saptanmasında oldukça yararlı olan bir araç olabilir. Akbarian ve arkadaşları (1993), şizofreni hastaları ve normal kişilerin beyinlerinde NADPH-d enzimini araştırdı. Şizofrenili hastaların beyinlerinde, özellikle dorsolateral prefrontal korteksin yüzeyindeki beyaz cevherde NADPH-d enzimi azalmış olarak bulunurken, korteksten 3 mm daha derindeki beyaz cevher alanlarında ise aynı enzim düzeyi normal kişilere oranla daha yüksek saptandı. Şizofrenik bozukluklu hastalarda NADPH-d enzim düzeyinin normal kişilere oranla azalmış olması dorsolateral prefrontal kortekste sinir hücrelerinin yeterince gelişmemiş olduğunu göstermektedir.

Yeterince sinir hücresinin olmayışı, işlevsel sinaptik bağlantıların kurulmasını engellemektedir. Şizofrenide beyin gelişimsel bozukluğu olduğu düşüncesi son yıllarda yapılan "parvalbumin" araştırmaları ile de desteklenmektedir. Parvalbumin, talamustan kortikal bölgelere ulaşan sinir hücrelerinde (talamokortikal projeksiyon nöronları) bulunan kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Talamik çekirdeklerdeki GABA etkisindeki nöronlarda bulunmaz. Danos ve arkadaşları (1998) şizofrenik bozukluklu hastalarda, parvalbumin düzeyinde azalmalar saptadı. Bu sonuç şizofrenide, gelişimsel bir anormalliğe bağlı olarak talamus ile kortikal bölgeler arasında yeterli bağlantılar gelişmediğini göstermektedir.

### Sonuç

Şizofrenide ventriküler genişleme ve kortikal atrofi görülmektedir. Özellikle prefrontal kortikal bölge yapısal ve işlevsel anormallikler göstermektedir. Şizofrenide görülen beyin yapısal ve işlevsel anormallikleri hastalığın başlangıcında da vardır.

Ayrıca süreç içinde bu anormalliklerde bir değişiklik olmamaktadır. Dejeneratif süreç göstergesi olan gliozisin görülmeşi ve beyin anormalliklerinin yaygın ve süreç içinde değişmez oluşu şizofrenide gelişimsel bir bozukluğun rolü olabileceğini düşündürmektedir. Şizofrenide sinir hücrelerinin kortikal bölgenin yüzeyine dek gidememiş olması ve korteksin derin katmanlarında yoğunlaşmış olması, gelişimsel bozukluğun kortikal yapıların şekillendiği 3-6 aylar arasındaki sinir hücreleri göçü sırasında oluştuğunu göstermektedir. Sinir hücre göçü sırasındaki yetmezlik özellikle prefrontal korteks ile diğer beyin bölgeleri arasında yeterli ve işlevsel sinaptik bağlantıların gelişmesini önlemektedir. Kortikal nöronlarda bulunan NADPH-d enzim düzeyinin prefrontal korteksin yüzeyinde azalmış, derin kortikal yapılarda artmış olması ve talamokortikal projeksiyon nöronlarında görülen parvalbuminin azalması şizofrenide sinir hücresinin ve beynin (nöronal) gelişmesinde bir yetersizlik olduğu görüşünü desteklemektedir (Weinberger 1986).

Şizofrenik bozukluk kliniğinde belirginleşmiş iki gerçek vardır: Hastalığın geç ergenlikte ortaya çıkması ve dopamini bloke eden nöroleptiklerin psikotik belirtilerde etkili olması. Gelişimsel bozukluk açısından bu iki olguyu açıklamak biraz

güçtür. Ancak prefrontal kortikal bölgenin mezolimbik dopaminerjik projeksiyon nöronları üzerinde inhibitör etkisi bulunduğu bilinmektedir. Öte yandan ergenlik döneminde mezolimbik dopaminerjik aktivitede aşırı bir artma olmaktadır. Normal gelişim sürecinde bu artmış mezolimbik dopaminerjik hiperaktivite prefrontal korteks tarafından düzene sokulmaktadır. Prefrontal kortekste yetersizlik varsa dopaminerjik hiperaktivite beyni etkisi altına alabilecektir (Weinberger 1986 ve 1995). Ancak neden şizofreniye özgü belirtilerin daha erken dönemde başlamadığı açıklanamamaktadır.

Şizofreni tanısı altında birden fazla bozukluğun bulunduğu kabul edilmektedir. Ayrıca şizofreninin oluşmasında birçok etkenin rolü olabilir. Şizofreninin nedenini araştırarak olan gelecekteki çalışmalar özellikle genetik ve moleküler biyoloji alanlarında yapılacaktır (Weinberger 1995 ve 1997). Sinir hücre göçünde etkili olan genlerin ve proteinlerin yapılarını ve işlevlerini araştırmak oldukça önemlidir. Eğer şizofrenideki temel bozukluk anne karnında erken beyin gelişimi sırasında ise, fetal beyin gelişimini kontrol eden genetik süreçleri saptamak hastalığın nedeninin anlaşılmasını sağlayabilir; dahası etkin bazı tedavi yöntemleri, örneğin genetik yapıda değişiklikler yaparak etkin olabilen ilaçlar geliştirilebilir.

## KAYNAKLAR

- Akbarian S, Bunney WE, Potkin SG ve ark. (1993) Altered distribution of Nicotinamide-Adenine Dinucleotide Phosphate-Diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry*, 50:169-177.
- Arnold SE, Franz BR, Ruben BA ve ark. (1995) Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *Am J Psychiatry*, 152:738-748.
- Arnold SE (1997) The medial temporal lobe in schizophrenia. *J Neuropsychiatry*, 9:471-481.
- Benes FM, McSparren J, Bird ED ve ark. (1991) Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry*, 48:996-1001.
- Biver F, Goldman S, Luxen A ve ark. (1995) Altered frontostriatal relationship in unmedicated schizophrenic patients. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 61:161-171.
- Bogerts B, Ashtari, Degreef G ve ark. (1990) Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance

images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 35:1-13.

Buchanan RW, Vladar K, Barta PE ve ark. (1998) Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155:1049-1055.

Buchsbaum MS, Someya T, Teng CY ve ark. (1996) PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153:191-199.

Catafau AM, Parellada E, Lomena FJ ve ark. (1994) Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. *J Nucl Med*, 35:935-941.

Chua SE, McKenna (1995) Schizophrenia brain disease. *Br J Psychiatry*, 166:563-582.

Curtis VA, Bullmore ET, Brammer MJ ve ark. (1998) Attenuated frontal activation during a verbal fluency task in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155:1056-1063.

- Danos P, Baumann B, Bernstein HG ve ark. (1998) Schizophrenia and anteroventral thalamic nucleus: selective decrease of parvalbumin-immunoreactive thalamocortical projection neurons. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 82:1-10.
- Degreef G, Bogerts B, Falkai P ve ark. (1992) Increased prevalence of the cavum septum pellucidum in magnetic resonance scans and post-mortem brains of schizophrenic patients. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 45:1-13.
- DeLisi LE, Hoff AL, Kushner M ve ark. (1993) Increased prevalence of cavum septum pellucidum in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 50:193-199.
- DeLisi LE, Sakuma M, Tew W ve ark. (1997) Schizophrenia as a chronic brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 74:129-140.
- Doody GA, Johnstone EC, Sanderson TL ve ark. (1998) 'Pforfsschizophrenie' revisited. *Br J Psychiatry*, 173:145-153.
- Flaum M, Swayze VW, O'Leary DS ve ark. (1995) Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 152:704-714.
- Jacobsen LK, Giedd JN, Castellanos FX ve ark. (1998) Progressive reduction of temporal lobe structures in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155:678-685.
- Kelly ME, Gilbertson M, Mouton A ve ark. (1992) Deterioration in premorbid functioning in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 149:1543-1548.
- Keshavan MS, Rosenberg D, Sweeney JA ve ark. (1998) Decreased caudate volume in neuroleptic-naive psychotic patients. *Am J Psychiatry*, 155:774-778.
- Nair TR, Christensen JD, Kingsbury SJ ve ark. (1997) Progression of cerebroventricular enlargement and the subtyping of schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 74:141-150.
- Nopoulos P, Torres I, Flaum M ve ark. (1995) Brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 152:1721-1723.
- Nopoulos PC, Giedd JN, Andreasen NC ve ark. (1998) Frequency and severity of enlarged cavum septum pellucidum in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155:1074-1079.
- O'Connell P, Woodruff PW, Wright I ve ark. (1997) Developmental insanity or dementia praecox: was the wrong concept adopted. *Schizophr Res*, 23:97-106.
- Parellada E, Catafau AM, Bernardo M ve ark. (1994) Prefrontal dysfunction in young acute neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 55:131-139.
- Petty RG, Barta PE, Pearlson GD ve ark. (1995) Reversal of asymmetry of the planum temporale in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 152:715-721.
- Sharma T, Lancaster E, Lee D ve ark. (1998) Brain changes in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 173:132-138.
- Shioiri T, Someya T, Murashita J ve ark. (1997) Multiple regression analysis of relationship between frontal lobe phosphorus metabolism and clinical symptoms in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 76:113-122.
- Sponheim SR, Iacono WG, Beiser M (1991) Stability of ventricular size after the onset of psychosis in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 40:21-29.
- Stanley J, Williamson PC, Drost DJ ve ark. (1995) An in vivo study of the prefrontal cortex of schizophrenic patients at different stages of illness via phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 52:399-406.
- Tamminga CA, Thaker GK, Buchanan R ve ark. (1992) Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using PET with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 49:522-530.
- Vita A, Bressi S, Perani D ve ark. (1995) High-resolution SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free and drug-naive schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 152:876-882.
- Volz HP, Gaser C, Hager F ve ark. (1997) Brain activation during cognitive stimulation with the Wisconsin Card Sorting Test-a functional MRI study on healthy volunteers and schizophrenics. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 75:145-157.
- Volz HP, Rzanny R, Rögger G ve ark. (1997) Decreased energy demanding processes in the frontal lobes of schizophrenics due to neuroleptics: A 31P-magneto-resonance spectroscopic study. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 76:123-129.
- Weinberger DR (1986) The pathogenesis of schizophrenia: a neurodevelopmental theory. *Handbook of Schizophrenia*, HA Nasrallah, DR Weinberger (Ed), Amsterdam, Elsevier Science Pub, s.397-406.
- Weinberger DR (1995) From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet*, 346:552-557.
- Weinberger DR (1997) The biological basis of schizophrenia: new directions. *J Clin Psychiatry*, 58 (Suppl 10):22-27.
- Wright P, Takei N, Rifkin L ve ark. (1995) Maternal influenza, obstetric complications, and schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 152:1714-1720.
- Yurgelun-Todd DA, Wateraux CM, Cohen BM ve ark. (1996) Functional MRI of schizophrenic patients and comparison subjects during word production. *Am J Psychiatry*, 153:200-205.