

Tarihteki İlk İzleri ile Şizofreni*

Schizophrenia with its First Marks in History

Zeynep Yağmur Karagülleoğluⁱ, Ahmet Çarhanⁱⁱ

ⁱÖğr., Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü
https://orcid.org/0000-0002-9177-3687

ⁱⁱProf. Dr., Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü
https://orcid.org/0000-0003-1584-0072

ÖZ

Belirli tanıma ulaşma süreci oldukça uzun olan şizofreni, hastalığa sahip insanların parçalanmış düşüncelerini oldukça iyi tanımlamaktadır. Şizofreni kelimesi, Yunanca bölünmüş anlamına gelen *schizo* ve zihin anlamındaki *phrene* köklerinden oluşmaktadır. Günümüzde ise; sanrılar, halüsinasyon gibi semptomlar ile düşünce ve davranışları etkileyen duygulanım bozukluğu ile ilişkili durumdur. Çalışmamızda şizofreni terimini, tanı ve tedavi yaklaşımlarını yazılı kaynakları baz alarak inceledik. Eski Mısır'da ortaya çıkan Ebers Papirüsü, ruhsal duygulanım bozukluklarına ışık tutmakla beraber farklı alanlarda gözlemlenen tıbbi endikasyonlara karşı tedavi yöntemlerini reçete olarak barındıran bir koleksiyon niteliğindedir. İki *Homo* türü olan *Homo sapiens sapiens* ile Avrupa ve Batı Asya'da var olan *Homo neanderthalensis* arasındaki genomik farklılıklar, belirli insan özelliklerini ve insan evrimi ile şizofreni arasındaki ilişkiyi açıklamaya yardımcı olabilmektedir. Şizofreninin, insan beyninin karmaşık evriminde bir yan ürün olarak çıktığı ve doğal seçim sağladığı teorisi bu durumu destekler niteliktedir. Neandertallere ait genom dizisi erken modern insanlar ve yakın akrabaları ile birbirinden ayrıldıklarından beri pozitif seleksiyondan etkilenen genomik bölgeleri belirlemeye yardımcı olmaktadır. Genetik biliminin ilerlemesi ile şizofreninin oluşumunda, genetik delesyonun da etkili olduğu düşünülmüştür. Kromozom 22'nin q11.2 bölgesinde yer alan ve transkripsiyon faktörlerini kodlayan, filogenetik olarak korunmuş T-box transkripsiyon faktörü 1'in (*TBX1*) delesyona uğraması, beyin üst kortikal bölgelerindeki fizyolojik hasar ile ilişkilendirilmektedir. Çalışmamız, modern insanlara taşınan Neandertal kaynaklı polimorfizm sayısının, kafatası ve beyin morfolojisi ile ilişkisini gösteren literatür çalışmalarına dayandırılmaktadır. Günümüzde gri madde miktarının tayini ile şizofreni tanısı yapılabilmektedir. Eski Mısır'a ait tıbbi kaynakların ve modern genetik ve nöro-bilimsel araştırmaların sentezini içeren bu çalışma; şizofrenin tanımını, etkilerini ve tedavisini yüzyıllar öncesinden günümüze nasıl değiştiğini ve geliştiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Ebers Papirüsü, Neandertaller, Genetik, Gri Madde

ABSTRACT

Schizophrenia, whose process of reaching a specific definition is quite long, describes the fragmented thoughts of people with the disease quite well. The word schizophrenia comes from the Greek schizo meaning divided and phrene meaning mind. Today, however; It is a condition associated with a mood disorder that affects thoughts and behaviors, with symptoms such as delusions, hallucinations. In our study, we examined the term schizophrenia, diagnosis and treatment approaches based on written sources. The Ebers Papyrus, which emerged in Ancient Egypt, is a collection that sheds light on mental affective disorders and includes prescription treatment methods against medical indications observed in different fields. Genomic differences between the two Homo species, Homo sapiens sapiens, and Homo neanderthalensis, which exist in Europe and Western Asia, may help explain certain human traits and the relationship between human evolution and schizophrenia. The theory that schizophrenia emerged as a by-product of the complex evolution of the human brain and led to natural selection supports this situation. The genome sequence of Neanderthals helps identify genomic regions that have been affected by positive selection since their divergence from early modern humans and their close relatives. With the advancement of genetics, it was thought that genetic deletion was also effective in the formation of schizophrenia. Deletion of the phylogenetically conserved T-box transcription factor 1 (TBX1) located in the q11.2 region of chromosome 22 and encoding transcription factors is associated with physiological damage in the upper cortical regions of the brain. Our study is based on literature studies showing the relationship between the number of Neandertal polymorphisms carried to modern humans and skull and brain morphology. Today, the diagnosis of schizophrenia can be made by determining the amount of gray matter. This study, which includes the synthesis of ancient Egyptian medical sources and modern genetic and neuro-scientific research; It shows how the definition, effects and treatment of schizophrenia have changed and developed from centuries ago to the present.

Key Words: Schizophrenia, Ebers Papyrus, Neandertals, Genetics, Gray matter

* Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi, 2021; 11 (3): 400-410

DOI: 10.31020/mutfd.872400

e-ISSN: 1309-8004, ISSN 1309-761X

Geliş Tarihi – Received: 2 Şubat 2021; Kabul Tarihi- Accepted: 2 Haziran 2021

İletişim - Correspondence Author: Zeynep Yağmur Karagülleoğlu <zeynepyağmurw@gmail.com>

1. Giriş

Şizofreni; halüsinasyonlar ve sanrılar, düşünce bozuklukları ve üst düzey bilişsel işlev bozuklukları ile karakterize edilir. Bu duygulanım bozukluğunun patofizyolojik mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış olsa da kalıtımın şizofreni üzerindeki etkisi %60-%80 olarak belirlenmiştir.¹ Akıl sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerine rağmen şizofreni, kayıtlı tarih boyunca insanlara eşlik etmiştir. Bu sebeple, şizofreninin insan beyninin karmaşık evriminde bir yan ürün olarak meydana geldiği düşünülmektedir.² Şizofreni beraberinde insan dili, yaratıcı düşünme yeteneği ve bilişsel yetenekler için aracı niteliği taşımaktadır.

Neandertal genomu ile modern insan genomu karşılaştırıldığında, aynı kalan gen varyantları arasında yaratıcı düşünme ve şizofreniye ait gen varyantları da yer almaktadır.³ Bu durum, günümüzde şizofreni tanı ve teşhisinin genetik analizler ile yapılmasının temel sebebinin oluşturmaktadır. Bu çalışmamızda, Opicinus de Canistris ve Franz Xaver Messerschmidt vakaları ele alınarak, tanımlanamayan ve dolayısıyla kesin şizofreni teşhisi konulamayan durumların, günümüzde genetik analizler ile aydınlatılabileceği ve bu durumlarda hangi genetik faktörlerin rol oynadığı derlenmiştir.

2. Şizofreni: Kavramın Doğuşundan Bugüne

Tarih boyunca akıl sağlığı yerinde olmayanlar, fiziksel engeli olanlar ve diğer özel kabul edilen kişiler için çeşitli teoriler öne sürülmekteydi. Örneğin; kötü ruhların ve iblislerin onları ele geçirdiği ve onlara zorla belirli müzikleri dinlettikleri iddia edilirdi. Buna çare olarak, hastanın kafasında delikler açılarak kötü ruhların serbest bırakılması hedeflenirdi. Jablensky ve ark. (2010)'nın şizofreninin doğuşu ile ilgili çalışmasında, insanların ortak bir kökene sahip olduklarını ancak çevresel farklılıklar nedeni ile zamanla dejenere olduklarını öne süren; dejenerasyon teorisinin ilham sembolü olarak kabul edilen Fransız psikiyatrist Bénédict Augustin Morel (1809-1873), bu tür semptomları gösteren vakalardan “erken demans (*démence précoce*)” olarak bahsetmektedir. Aynı yüzyılda, ruh sağlığı araştırmalarında modern klinik uygulamaların öncüsü olan Karl Ludwig Kahlbaum (1828-1899) “*katatonik sendrom*”u betimlemiştir.⁴

Şizofreni terimi, literatürde yaklaşık yüz yıl önce yer almaya başladı. Bununla birlikte şizofreni hastaları ilk olarak 1887 yılında sınıflandırıldı. Bu terim, modern bilimsel psikiyatri, psikofarmakoloji ve psikiyatrik genetiğin babası olarak bilinen psikiyatrist Emil Wilhelm Georg Magnus Kraepelin (1856–1926) tarafından aydınlatılan bir kavramdır.⁵ Ebers ve diğer birçok papirüs ile de kanıtlandığı gibi Eski Firavun Mısırı'nda şizofreniye ait izler yer almaktadır.⁶ Eski Roma ve Yunan kaynakları geçmişten yakın zamana doğru tarandığında, halkın psikotik bozukluklar hakkında bilgi sahibi olduğu görülmekte ancak şizofreninin modern tanı kriterlerini destekleyen herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Şizofreni; melankoli, mâni, genel ifade ile delilik gibi kavramlarla kıyaslandığında çok daha yeni bir kavramdır.⁷ XIX. yüzyılın ortalarında Avrupalı psikiyatristlerin genellikle gençleri etkileyen ve nedenleri tanımlanamayan bozuklukları incelemeye başlamaları ile şizofreni kavramı doğmaya başlamıştır.

Kraepelin, semptomları gözlenen psikotik bozukluğun bir beyin hastalığı ve demans olduğuna inanıyordu.⁸ *Mens* kelimesi Latince zihin anlamına gelmektedir. Latince'de “*de-*” olumsuzluk ön ekinin kullanılmasıyla birlikte, *demans* teriminin, zihnin yitirilmesini ifade ettiği anlaşılmaktadır. Kraepelin, gözlenen bu semptomları, Morel'in tanımına benzer şekilde “*prematüre demans (demans praecox)*” olarak adlandırdı.⁸ Prematüre demans, Alzheimer gibi diğer demans türlerinden ayırmak üzere *praecox* olarak nitelenmiştir. Prematüre demans olarak sınıflandırılan semptomların, diğer demans türleri (Alzheimer vb.) ile karşılaştırıldığında tedavi sonucunda iyiye giden hastaların görülmesinden dolayı demans olarak adlandırılmayacağı fark edilmiştir.⁸ Terimin literatürdeki yeri, yapılan çalışmalar ile sürekli değişim göstermiştir ve demans olarak nitelendirilmesi kabul edilen bir öneri olarak kalmıştır.

Otizm, derinlik psikolojisi ve ambivalans gibi çeşitli terimleri psikiyatrye kazandıran psikiyatrist ve öjenist Paul Eugen Bleuler (1857-1939), “şizofreni” terimini de öne sürmüştür. Böylece Kraepelin’in öne sürdüğü terimin yanıltıcı olduğu aşikâr hale gelmiştir.⁹ Bunun sebebi, hastalığın bunama durumu olmaması ve her zaman zihinsel bozulmaya neden olmayışıdır. Şizofreninin, yalnızca yaşamın erken dönemlerinde değil geç dönemlerinde de ortaya çıktığı gözlenmiştir. Şizofreni kelimesi hastalığa sahip insanların parçalara bölünmüş düşüncelerini çok iyi tanımlamaktadır. Yunanca *schizo* bölünmüş anlamına gelirken *phrene* zihin kökünden gelmektedir. Bleuer aynı zamanda şizofrenik semptomları “pozitif” ve “negatif” olarak sınıflandıran ilk kişidir. Süreç ilerledikçe Bleuer ve Kraepelin tarafından şizofreni, alt başlıklara ayrılıp sınıflandırılmaya başlamıştır.¹⁰

Şizofreni hastalığının sınıflandırılması ve farklı kültürlere göre farklı kategorilere alınmasının sebepleri bulunmaktadır. Tanı şekilleri çeşitlenmektedir ve değişen bu retrospektif tanı biçimlerinin geçersiz olduğunu göstermektedir. Aynı dönemde ya da şizofreni kavramından daha sonraki süreçlerde, inme dahil birçok modern psikiyatrik ve nörolojik hastalık, bir hastalık sınıfına dahil edilmiştir. Modern tanımlamalar içeren Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) gibi kaynaklarda, depresyon ve mani vakalarının arasındaki benzerlik derecesinden sıklıkla söz edilmektedir. Modern şizofreni ile yüzyıllar önceki şizofreninin ilişkilendirilebileceği birçok özellik mevcuttur. Bu benzerlikler: 1) hastalığın genç yetişkinlerde görülüyor olması ve tedavi sonrasında yalnızca günlük hayatı engelleyen semptomların ortadan kaldırılıp kalıcı olması, 2) yoğun uyuşturucu ve alkol kullanımının ardından eksikliğin hissedilmesi ile bu durumun psikoza sebep olması ve 3) zamane kültürü tarafından mantıksız ve inanç dışı sayılan sanrılar, alışılmadık duygusal ve algısal deneyimler (halüsinasyonlar) gibi özelliklerle açıklanabilir.⁷

3. Tanımlanamayan Şizofreni

3.1 Ebers Papirüsü ve Şizofreni

Şizofreni ve diğer farklı duygulanım bozukluklarının temeli Eski Mısır’a dayanmaktadır. Bunlardan en zengin ve kapsamlı olanı, eski bir mezarda bulunan Ebers Papirüsüdür. MÖ 1500 yılında yazılan papirüs, 1872 yılında Thebes’te Georg Ebers tarafından ortaya çıkarılmıştır.¹¹ Hiyeratik Mısır yazısı; Mısır yazılı belgelerinin büyük bir kısmını oluşturan yönetim ve hukuk metinlerinin yazımında, en yaygın hiyeroglif işaretlerinin kısaltılarak kullanılması ile ortaya çıkmıştır. Ebers Papirüsü, Hiyeratik Mısır yazısı ile yazılmış olup Mısır’ın bilinen en eski genel tıbbi bilgilerini sunar. Ebers Papirüsü bir kitap niteliğinde değil daha çok koleksiyona benzemektedir. Kırk farklı kaynaktan alıntılarının yapıldığı Ebers Papirüsü, “Kalpler Kitabı”nı içermektedir. Ebers Papirüsü’nde yer alan Kalpler Kitabı, tedavide etkili olduğu anlaşıp adlandırılan ilaçların, bu ilaçların uygulama miktarının ve yöntemlerinin belirtildiği reçete koleksiyonudur.

Şifacılar, papirüsün içeriğinde üçe ayrılmıştır: cerrahlar, doktorlar ve büyücüler. Kalp ve dimağ, papirüste özellikle üzerinde durulan kavramlardır. Smith’in “The Papyrus Ebers” (1930) eserinde yer alan çeviri dikkatle okunduğunda kalp ve dimağ kelimelerinin aynı anlamda kullanılmış olacağı düşünülmektedir.¹²

Ebers Papirüsü gibi ruhsal duygulanım (duygudurum) bozukluklarına ışık tutan Kahun Papirüsü (MÖ 1900) ve Hearst Papirüsü (MÖ 1250) gibi kaynaklar da yer almaktadır.⁶ Bu papirüslerde farklı konular açıklansa da temelde histeri, depresyon ve intihar tanımlarına değinilmiştir. Histeri “acınacak derecede eksik, yalnızca birkaç parçası hayatta kalan” şeklinde Kahun papirüsünde yer almaktadır.¹³ Kahun Papirüsünde depresyona şu şekilde değinilmektedir:

“Hasta kişinin göğsüne el koyulur ve ‘Kardeşim, senin nefesinde ve uzuvlarında ateş yok, buralar yalnızca kalp hüznü ile dolu.’ denir. Çaresizlik, bu keder kasidesinde en karanlık haliyle yansıtılmıştır: ‘Şimdi ölüm bana deva gibi, nilüfer kokusu gibi, yılların esaretinin ardından birinin sılıya kavuşma arzusu gibi.’ der.”^{6,14}

Mısırlılar, intihar kavramı ile ilgili olarak yalnızca ruhun değil tüm organların tanrıların sorumluluğunda olduğuna inanıyorlardı. Kahun Papirüsü'nde, "cesedi mumyalayarak korumanın ve ona birçok şey sunmanın, ruhu canlı tutmaya yetmesi durumunda intiharın günah olup olmadığı ve bu durumda ebedi kınamaya tabi olup olmadığı sorusunun önemsiz hale geldiği" açıklanmaktadır.¹⁵ Psikiyatrik semptomların kaynağı Ebers Papirüsünde yer alan "Kalpler Kitabı"nda altı madde ile açıklanmıştır.

Bu maddeler:

1. Vasküler sistem (damar sistemi)
2. İrinli yaralar
3. Feçes (dışkı)
4. Gizli Abdominal aort anevrizması (AAA)
5. İdiyopati (belirsiz nedenler)
6. Şeytani veya manevi düzen şeklinde sıralanabilir.¹²

Ebers Papirüsü'nde; kadın hastalıkları, cilt, göz, kulak-burun-boğaz hastalıkları, abdominal aort anevrizması (AAA), sinir sistemi, saç defektlerinin tedavisi ve kozmetik uygulamalar gibi konulara da değinilmiştir. Ancak temelde kalp ile ilgili işlev bozuklukları üzerinde durulmaktadır.¹² Ebers Papirüsü'nde yazarlar, duygulanım bozukluklarının ortaya çıkışının kardiyovasküler sistemdeki işlev bozuklukları ile ilişkilendirilmesi gerektiğini açıklamaktadır.¹¹ Ancak günümüz teknolojisinin ve çağdaş tıbbın gelmiş olduğu nokta, duygulanım bozukluklarının beyinde gerçekleşen işlev bozukluklarından kaynaklandığını bize anlatmaktadır.¹⁶ Biyolojik mekanizmalara ek olarak hastanın yaşam tarzının da ruhsal gelişimde büyük etkisi vardır.

Eski Mısır'da bulunan ve tıbbı ışık tutan papirüsler aynı zamanda çeşitli beyin hasarı durumlarını da aydınlatmıştır. Bu çalışma boyunca yapılan literatür değerlendirmesi ve kurulan bağlantılar, özellikle Ebers Papirüsü'nde bahsedilen düşünce bozukluklarının şizofreniye işaret ettiğini göstermektedir. İrdelenen kavramda düşünce bozukluğu, sanrılar, varsanılar, duygulanım ve davranış bozuklukları gibi hastalık belirtileri görülmektedir. "Şizofreni" kelimesinin terminolojik anlamına teorik olarak erişilene kadar ve şizofreniye yönelik tedavi yaklaşımları için uzun yol kat edilmiştir. Literatür verilerinden yararlanılarak yazılı ve görsel kaynaklar ışığında şizofreni tanısının ilerleyişi incelenmektedir. Şizofreniye işaret eden durumların geçmişteki varlığı ile bu duygulanım bozukluğunun genetik alt yapısının varlığını açıklamaya çalışan çalışmalar mevcuttur.

3.2 Tarihten yapıtlar: sanatta şizofreni

Hare Psikopati Kontrol Listesini oluşturan Robert D. Hare, hastalığın açık örneklerden yoksun olduğunu iddia ederken yol gösterici vakaları tercih etmiştir. Modern şizofreniyi tanımlamak için incelediğimiz iki vaka bulunmaktadır. İlki Opicinus de Canistris (1296~1353), ikincisi ise Franz Xaver Messerschmidt (1736-1783)'tir.⁷ Her iki vaka örneğinde de varsanılar, halüsinasyonlar ve olmayanı görme durumları mevcuttur. Kişilerin günlük yaşantılarında kendilerini sürekli tehdit altında hissetmeleri, erken yaşta intihar ya da çeşitli erken ölüm durumları saptanmıştır. Sanat eserlerinden hareket ile yapılan tarihsel incelemeler günümüz şizofreni teşhisi bulguları ile örtüşmektedir.

3.2.1 Opicinus de Canistris (1296~1353)

Şiir ve çizime ilgi duyan de Canistris, öğretmen olarak çalışmaya başladığında büyüdüğü Pavia şehrinden, ailesi ile ayrılmak zorunda kalmıştır ve kitap illüstrasyonları, tezhip sanatı gibi türlü işler yaparak farklı şehirlerde maddi olarak ayakta kalmaya çalışmıştır. Elinde kalan tüm işler tükendiğinde fakirlik sınırına ulaşmıştı ve dini konularda şiir ve makaleler satarak geçinmiştir. Bunun üzerine 1348 yılına kadar Fransa'nın Avignon kentindeki Papalık ofislerinde "yazar" olarak istihdam edilmiştir.⁷

De Canistris, 31 Mart 1334'te kendisinde fark ettiği psikiyatrik rahatsızlık sonucunda hayatının ilginç bir hale geldiğini savunmuş, bilincini kaybedip ardından kendine geldiğinde uzuvlarını hareket ettiremediğini ancak yeniden doğduğunu hissettiğini söylemiştir.¹⁷

“Her şeyi unutmuştum ve dünyanın nasıl görüldüğünü bile hatırlayamadım. 3 Haziran’da Vespers’in ardında bir gemi gördüm ve sonuç hastalık. Dilsizdim, sağ elimi kullanamıyordum, olumlu tüm bilgileri, hafızamı kaybetmişim. 15 Ağustos gecesini bir rüya gördüm kucağında çocukla bir bakire yerde oturuyordu. Erdemi sayesinde bana bilgiyi değil ruhumu geri verdi. Şu anda sahip olduğum ruhani bilgi kaybettiğim edebi bilgiyi ikiye katlar; sağ elim dünyevi açıdan zayıfladı fakat manevi çabalarda çok güçlü.”

Başlangıçta açıklamalar değerlendirildiğinde solda tek taraflı bir inmenin sonuçları söz konusu olabilir. Fakat sorun, zayıf olduğu düşünülen elin yalnızca dünyevi açıdan zayıf olmasındaydı. Manevi bilgi; çizim ve yazı ile gücü belirlenmek istendiğinde oldukça ağır basmaktadır. Bu düşünceyi destekleyen bulgulardan ilki, büyük parşömenler üzerine yapılmış titreme ve zayıflık belirtisi olmaksızın dikkatli ve düzgün şekilde yapılmış 52 çizimdir. Parşömenlerdeki resimlerin çoğu geometrik arka plana yerleştirilmiş dini figürleri tasvir ediyordu.¹⁸ Çizimlerin yanı sıra parşömen üzerindeki boşluklarda bazen tasarım ile ilgili bazen de Canistris’in kişisel yaşamını takımyıldızları, tarihler, yer adları ve İncil materyalleri ile ilişkilendiren notlar yer almaktadır.

Vatikan Apolistik Kütüphanesi’nde hayatının her bir yılına karşılık gelen otobiyografik notlar ile yazılmış 40 eş merkezli halka detaylı eseri yer almaktadır. Bu notlardan yola çıkarak “yorumlayıcı coğrafya” ile meşgul olduğu belirlenmiştir. Çizimlerinde; Avrupa, kulağına fısıldayan bir kadın gibi; Kuzey Afrika ise bir adam şeklinde gösterilmiştir. Çizimler ile ilgili yapılan açıklamalar Avrupa’nın Âdem, Afrika’nın da Havva olduğunu ve Cebelitarık’taki dönüşlerin kötülükleri temsil ettiğini belirtiyor. Parşömenlerin kenarına yazılan notlardan hareketle şehirleri ve coğrafi bölgeleri vücut kısımları ile açıkça ilişkilendiren “Avino pectoralis”, “Roma tibialis” ve “Lombardia ventralis” gibi referanslar mevcuttu. Diğer birkaç çiziminde de bu haritaları ve vücut kısımlarını de Canistris’in iç yaşamı ve karakteri ile ilgili yorumlarla kendini tasvir edişine entegre ettiği görülmektedir. Örnek olarak sandık, açık ve bir ayna görüntüsü olarak yapılmıştır. Minyatür bir Akdeniz haritasında Avrupa bir erkek, Afrika ise bir kadın ve günahın sembolü olarak gösterilmektedir. Bu eseri “Gururla içime bakıyorum.” olarak tasvir etmiştir.⁷

Şizofreniye işaret eden bulgular büyük ölçüde otobiyografik yazılara, çizimlere ve haritalara dayanmaktadır. Ancak dini ve sembolik yorumlamalar, Orta Çağ’da yaygın uğraşlardı; anlam ve manevi arayış başlığı altında değerlendirilmişlerdi. Ayrıca haritaların, kıta ve ülkelerin insan biçiminde temsil edilmesi olan antropomorfik coğrafya yorumu, çeşitli benzer örnekleri ile yer almaktaydı. Haritalar, günahları temsil etmekte, ülkeler onun bedenini ve ruhunu yansıtmaktaydı. Kaderi, kıtaların konfigürasyonunda yazılmıştı.¹⁹ De Canistris; kendi dini, sosyal ve kültürel bağlamını diğer normlardan ayırmıştı. Vücut parçalarının ve duyumlarının hem Avrupa coğrafyasına hem de siyasi olaylara karşılık geldiğine dair inanç, birçok şizofreni hastasının deneyimlediği türden büyüklenen ve kendine gönderme yapan sanrılarla tutarlıdır. Buna ek olarak, görsel halüsinasyonlar- "bulutlarda bir kap" gibi başka semptomların yanı sıra, kendine özgü yazılarında ifade edilen, raydan çıkma ve tutarsızlık gibi düşünce ve dil bozukluklarını yaşamış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.¹⁷ De Canistris’in hastalığının süresini belirlemek zordur fakat iyileştiği akut evre ve geliştiği daha kronik bir evre yani tuhaf, insani özelliklerin kendi dışında bir varlığa atfedilmesi ile oluşturulan antropomorfik haritalar ürettiği dönem literatüre göre aktif semptomların dönemidir.^{19,17} Messerschmidt’den farklı olarak normal meslek ilerleyişinin önüne geçen engellerin yanı sıra hatırı sayılır enerji ve üretkenlik göstermiştir. Otobiyografik kaynaklar, kendini küçümseme durumunu ve depresyonu öne sürmektedir. Birçok kaynak günah çıkarma ile ilişkili olsa da de Canistris’in el yazmalarında alkol veya madde bağımlılığı ile herhangi bir mücadele belirtisi yoktur. Bu belirtinin olmayışı, sol tarafında serebral

hemisfer inmeyi gösteren çizimlerin çizgi kalitesi tarafından desteklenmemektedir. Buna göre “şizofreni benzeri” bir hastalığın varlığı, bir hipotez olarak ortaya atılabilir.

3.2.2 Franz Xaver Messerschmidt (1736-1783)

Franz Xaver Messerschmidt, sanat eğitimine devam etmek için Viyana'ya taşındı. 1760 yılında aristokrasi ve imparatorluk tarafından yaptırılan portre heykelleri ile önemli başarılar elde etmiş, ardından 1769 yılında heykeltıraşlık profesörü olmuştur.²⁰ Messerschmidt'in büyük yeteneği ona, birçok çağdaş sanatçıyı etkileyip kendisini iyi bir portreci olarak tanıtmaya olanağı sunmuştur. Akıl sağlığının mesleğe başladığı gibi kalmaması, akademik anlamda onu geriye çekmiş ve kariyerinde büyük bir düşüş yaşatmıştır. İmparatoriçe Maria Teresa, Messerschmidt' in kafasının karışık olduğunu ve diğer tüm profesörlerin düşmanı olduğunu düşündüğü için hayal gücünün eskisi gibi olmadığını belirtmiştir.¹⁹ Öğrencilerinin ona, zihinsel sorunları varken emanet edilemez olduğu düşünüldüğünden öğretim görevi sonlandırılmıştır. Bu kötü akışa uyum sağlayamayan Messerschmidt, Viyana'dan Münih'e gitmek için kardeşine, ruh durumunu olduğu gibi ortaya seren mektubu yazmıştır.

“... zaten sekiz yıldır düşmanlarım tarafından zulüm görüyorum, sanatsal becerim ile orantılı bir iş bulamadım, tüm Almanya bana zulmetme mecburiyetini hissediyor.”²²

Heykeltıraşın hayatının zihinsel durumuna ilişkin en belirgin kanıtlar, yaşamının son yıllarına aittir. Messerschmidt' in bu dönemde ürettiği eserler incelendiğinde, durumu kanıtlar nitelikte oldukları görülmektedir.²¹ Ölümünden sonra stüdyosunda 60 adetten fazla heykel başı bulunmuş ancak yalnızca 49'u sağlam kalmıştır. Heykellerin en belirgin özellikleri, yüz ifadelerinde sert ve boş bakışlara sahip, çatık kaşlı, çığlık atan ifadeleri temsil ediyor olmalarıdır. Messerschmidt, bu heykellerden bazılarında özel anlamlar yükleyip isimlendirmiştir: Örneğin, “Esneyen (*The Yawner*)”, “Şaklaban (*The Buffoon*)” gibi. Messerschmidt'e ait bazı heykeller, modeller olmadan aynada kendi yüzünü izleyerek ve kendine atıfta bulunarak yaptığı otoportrelerdir.

Modern şizofreni, hastalığın genç yetişkinlik döneminde seyretmesi ile ilişkilendirilir. Otuzlu yaşlarının ortalarında bu zihinsel durumu yaşaması, Messerschmidt'in modern şizofreni kavramına uygun bir vaka olduğunu göstermektedir. Profesörlük hayatının son bulmasına neden olduğu öne sürülen, meslektaşlarına karşı gösterdiği iddia edilen zulmedici davranışlar ve ardında bıraktığı mektuplar, heykeller ve otoportreler ile modern şizofreniye örnek teşkil ettiği anlaşılabilir.¹⁹

4. Şizofreninin Geçmişteki Genetik İzleri

Şizofreninin gelişimini ve gelişen diğer faktörler ile etkileşimini gözlemek için insan genetiği üzerinde yapılan çalışmalara başvurulmuştur. İlerlememizi sağlayan en önemli genetik çalışma “Genom Boyu İlişkilendirme Çalışması (GWAS)”dır. Bu çalışmada 100'den fazla gen lokusu belirlenmiş ve hastalığın poligenik yapısı incelenmiştir.²³ Neandertaller'e ait genom dizisi, erken modern insanlar ve yakın akrabaları ile birbirinden ayrıldıklarından beri pozitif seleksiyondan etkilenen genomik bölgeleri belirlemeye yardımcı olmaktadır.^{23,24} İki *Homo* türü arasındaki genomik farklılıklar, belirli insan özelliklerini ve insan evrimi ile şizofreni arasındaki ilişkiyi açıklamaya yardımcı olabilmektedir.² Sözü edilen pozitif seçim durumu, şizofreni varlığına katkıda bulunan genlerin seçilmesine izin veren dengeleyici bir evrimsel mekanizmadır.

Şizofreni ile ilerleme kaydeden özelliklerden biri olan yaratıcı düşünme yeteneğinin gelişimi, ele aldığımız örnek vakalardan anlaşılabilir. Pozitif seçim ile seçilen ve yararlı özelliklerden biri olan yaratıcılık genlerinin üç allelik varyantları arasında, *SLC6A4* (Solute Carrier Family 6 Member 4), *TPH1* (Tryptophan hydroxylase 1) ve *DRD2* (Dopamine Receptor D2) genleri bulunur.³ Şizofreniye sahip bireylerde bu allelik varyantların yaratıcı ve bilişsel özelliklerinin yüksek kalıtımı, bazı şizofreni ile ilişkili genlerde pozitif seçilimin

kanıtlarını doğrulamaktadır. Şizofreni ile ilişkili genlerin faydalı özellikleri, insan gelişiminde bu genlerin seçim nedenine dair kanıt sağlar.²⁵

Modern insanlara taşınan Neandertal kaynaklı polimorfizm sayısının kafatası ve beyin morfolojisi ile ilişkisi gösterilmiştir ve bu durum filogenetik olarak taşınabilen insan nörobiyolojisi özelliklerine dair ipucu sunmaktadır.²⁶ Atalardan kalma insan nörobiyolojisine dair anlam kazandırmaktadır. Neandertal kaynaklı genetik varyasyonun modern popülasyonda nörolojik olarak işlevsel olduğu öne sürülmektedir. Gregory ve ark. (2017)'nin çalışmasında, gri ve beyaz madde hacmi, bölgesel sulkal derinliği ve yerel girifleşme indeksi ölçülerek beyin yapısı değerlendirilmiştir.²⁶ Bölgesel sulkal derinlik, beynin her bir kıvrımının altta yatan mantoya ne ölçüde indiğini ölçer. NeanderScore, önceki kafatası şekli analizindeki maksimum değişiklik alanının hemen altında, sağ *intraparietal sulcus*'taki sulkal derinliğin artışıyla pozitif korelasyon göstermiştir. Bu durumlar, Neandertal genetik yükünün, modern insan beyni üzerindeki önemli ancak lokalize bir etkisini ortaya çıkarmaktadır.

Geçmiş insanların dokularından yola çıkılarak elde edilen veriler, bugün şizofreninin genetik karşılığını aydınlatmamızda destekleyici nitelikler taşımaktadır.

5. Şizofreninin Günümüzdeki Genetik Karşılığı

Şizofreni XIX. yy'ın başlarında literatürde yerini alırken o zamanlar bir demans bozukluğu olduğu düşünülmüştür. Ancak aynı ilerleyişe sahip olması beklenen Alzheimer'dan farklı olarak uygulanan tedaviler sürecinde iyileşme gözlenmiştir. Nesiller boyu aktarılan bir psikoz olarak düşünülmesinin yanında birçok nöral ve epigenetik faktör de hastalığın başlangıcı ve ilerleyişi açısından önemlidir. Hastalık genellikle ergenlik sonrası dönemde ve erken yetişkinlik döneminde fark edilmektedir. Hasta öykülerinde aile faktörünün yer alması, genetik ve kromozomal etkiler konusunda merak uyandırmaktadır. Bunun yanı sıra kalıtım modeli genellikle bilinmemektedir. Bu sebepten dolayı bir hastalığın genetik olup olmadığını belirlemek için aile geçmişi ayrıntılı olarak incelenmelidir. Literatürde yer alan çalışmaların başlangıcında Rh (Rhesus) uyumsuzluğunun şizofreni için bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür.¹⁶ Ancak yeterli kanıt klinik çalışmalarda elde edilememiş ve hipotez desteklenememiştir.

Şizofreninin meydana gelişinde kromozomlarda yer alan genetik materyalin silinmesi veya kopyalanmasının riski arttırdığı düşünülmektedir. Kromozom 22, yaklaşık 800 gen içermektedir ve bu kromozom tamamen dizilenen ilk insan kromozomudur. Şizofreninin, kromozom 22'nin q11.2 bölgesinde gerçekleşen bir delesyon ile ilişkili olduğu bazı çalışmalar ile desteklenmiştir.²⁷ 22q11.2 DiGeorge Sendromu veya 22q delesyon sendromu (22qDS) olarak da geçen bu durum, şizofreni hastalarının %1'inde gözlemlenen ve genel popülasyonda bulunan şizofrenik bireylerle büyük ölçüde benzerlik gösterse de fiziksel özellikler bakımından ayırt edilebilen bir şizofreni formudur.²⁸ 22qDS şizofreni ve genel şizofreni, temel belirtileri, beyin anomalileri, tedavi yanıtı ve profili bakımından benzer özellikler barındırır. Ancak, 22qDS şizofrenik bireylerin daha düşük IQ'ya sahip olma ve ayırt edilebilir fiziksel görünümü normal şizofrenik bireyler arasındaki farkı göstermektedir.

Yalnızca şizofreniye sebep olmayan ve kalp rahatsızlıkları, yarı damak, düşük kalsiyum seviyeleri ile sonuçlanan 22qDS'deki delesyon, 30 ila 40 gen içeren kromozom 22'nin q11.2 olarak adlandırılmış bölgesinde neredeyse 3 milyon baz çiftinin eksilmesine sebep olmaktadır. 22qDS'li bireylerin yaklaşık %25'inde ise şizofreni olduğu belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda ise bu oranın %30'larda olduğunu gösteren analizler de mevcuttur. 22qDS'li bireylerde en yaygın gözlemlenen psikiyatrik bozukluğun şizofreni olduğu ve diğer psikiyatrik bozuklukların genel popülasyona büyük oranda benzerlik gösterdiği çalışmalarla desteklenmiştir.^{29,30}

Şizofreni ile ilişkili 22q11.2 delesyonuna katkı sağlayan ek genetik faktörler, genom çapında incelenmiş ve 22qDS şizofreni için multigenik bir kalıtımın etkili olduğu verilerle desteklenmiştir. Örneğin, *DGCR8*, miRNA (mikroRNA)'ların işlenmesi ve fonksiyon gösterebilmesi için gerekli proteini kodlayan gen bölgesidir. *DGCR8*, 22qDS'li bireylerin 22q delesyon bölgesinde yer almakta ve 22qDS'li bireylerde ilgili genin ekspresyon seviyesi, yaklaşık %50'lik bir düşüş göstermektedir. 22qDS'li bireylerde gözlemlenen düzensiz miRNA ekspresyonu (örneğin miRNA-185 ekspresyonu), *DGCR8* gen bölgesinin delesyona uğramasıyla ilişkendirilmiş ve fare modellerinde, psikiyatrik bozuklukların yanında kalp rahatsızlığı gibi birçok rahatsızlığı da beraberinde getireceği ileri sürülmüştür.³¹

Tüm ekzom sekanslama tekniği, 22q11.2 delesyon bölgesi dışındaki varyasyonları içeren diğer ek faktörlerin, 22qDS'deki şizofreni riskine katkı sağladığını göstermiştir. Genel şizofreni popülasyonun yaklaşık %5'inde ortaya çıkmış olsa da 3q29 delesyonun, 16p11.2 duplikasyonun ve bunlarla ilişkili yolakların, şizofreni riski için multigenik etkilerde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.³²

Kromozom 22'nin q11.2 bölgesinde T-box transkripsiyon faktörü 1 (*TBX1*)'in de yer aldığı bilinmektedir. *TBX1* geni, ortak bir DNA bağlanma bölgesi olan T-box'ı paylaşan filogenetik olarak korunmuş gen ailelerinin bir üyesidir. T-box ailesi embriyonik gelişimde doku ve organların oluşumunda ve gelişimsel süreçlerin düzenlenmesinde yer alan transkripsiyon faktörlerini kodlamaktadır.³³ Protein üretimi için talimatlar verir ve üretilen proteinlerin genlerin yakınındaki kritik bölgelere bağlanmasına yardımcı olur. 22q11.2 delesyon sendromu vakalarında delesyona uğrayan kromozom bölgesinde *TBX1* geni de yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda *TBX1*'de gerçekleşen mutasyonların da 22q11.2 delesyon sendromunda görülen karakteristik özellikleri gösterdiği belirlenmiştir.³⁴

Hastalığın tüm bu genetik yansımalarının yanı sıra *medulla spinalis* içinde yer alan beyin omurilik sıvısı dolu ventriküler sistemde de etkileri görülmektedir. Tomografi görüntüleri incelendiğinde, şizofreni hastalarında genişlemiş ventriküller görülmüştür. Gri madde hacim artışı ve genişlemiş ventrikül gibi kanıt niteliğindeki karşılaştırma faktörleri, şizofreninin beyinde gerçekleşen biyolojik temelli bir sorun olduğunu da desteklemektedir.³⁵

Beynin üst kortikal bölgelerinde görülen serebral patolojilerin, kognitif ve motor bozukluklar gibi şizofreni semptomları ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.³⁵⁻⁴⁰ Kortikal gri madde kaybı, sağlıklı bireylere göre anlamlı ölçüde şizofreninin başlangıcından sonra hızla artmaktadır.^{41,42} Örneğin: Vita vd., kortikal nörodejeneratif sürecin özellikle şizofreninin başlangıcında ve ilk safhalarında görülebildiğini ayrıca nörogelişimsel süreçlerin, psikozun hızlı doku kaybına neden olan başlangıç evresinde meydana gelen diğer unsurlarla etkileşime girerek böylece daha da erken meydana gelmiş bozukluklara eşlik ettiğini savunmuşlardır.⁴² Yüksel vd.'nin çalışmasında, şizofreni hastalarında sağlıklı bireylere göre çok sayıda kortikal bölgede gri madde azalmaları görülmüştür.⁴³ Bunu destekleyecek şekilde, hiç şizofreni tedavisi görmemiş ve görmekte olan hastaların genelinde, sağlıklı bireylere göre kortikal bölgede gri madde azalmaları görülmüştür.⁴⁴ Şizofrenide ortaya çıkan anatomik bozukluklar daha çok temporal loblar ve prefrontal kortekste görülür.^{45,46} Azalmış gri madde hacmiyle ilişkili olan beyin bölgesi, sağ temporal kıvrımdır.⁴⁷ Yue vd., hastalığın erken evresinde sağ superior temporal kıvrımdaki gri madde hacminin azaldığını bildirmişlerdir.⁴⁶ Gri maddenin sağ superior temporal kıvrımdaki anormal hacmi, şizofrenide ilk safha ve kronik safhada görülür.⁴⁶⁻⁵¹

6. Şizofreninin Evrimsel Sürecine Bir Bakış

İnsan beyninin ağ yapısı ile ilgili modern zamanda yapılan çalışmalar şizofrenin, beyin bağlantı yapısında bozulma içerdiği kanıtını sunmaktadır.⁵² Psikozun evrimsel kökenine ilişkin teoriler, şizofreni hastalarında azalmış *korpus kallozum* bağlanabilirliği ve ventriküler boyutta asimetrik değişikliklere ek olarak diğer

primatlara kıyasla insanlarda artmış serebral asimetri ile desteklenmiştir.⁵³ Şizofreninin kalıcılığı, hastalık ile genlerin korunması, genetik polimorfizm açısından avantajlar sağlaması ve şizofreni ile ilişkili diğer genler üzerinde paleiotropik etkiler ile açıklanmaktadır.⁵⁴ Şizofreni gen varyantlarının korunumu; yaratıcı düşünme, psikoz olarak dallanması dilin evrimi ve serebral asimetri ile ilişkilendirilmektedir.⁵⁵ Crow'a göre serebral baskınlığı düzenleyen tek bir gen mutasyonu türler arasındaki büyük bilişsel ve davranışsal bozukluklara sebep olarak psikotik bozuklukların kökeninde yer almaktadır ve dilin evrimi merkezi bir rol oynamaktadır.⁵⁶ Şempanze ve insanların genomlarının baz çiftleri karşılaştırıldığında yalnızca %1,5'inde farklılık gözlenmiştir ve Crow'a göre ortak atadan 5 milyon yıl önce ayrılmalarından bu güne önemli değişiklikler yaşanmıştır.⁵⁷ Van den Heuvel'in çalışmasına göre yaşayan en yakın akrabamız olan şempanze ile serebrum bağlantıları karşılaştırıldığında sadece insanlarda bulunan bağlantılar, ortalama şizofreni patolojisinde iki tür arasında paylaşılan bağlantılardan daha yüksek katılım göstermektedir.⁵⁸ Modern insanlarda beyin bağlantısındaki evrimsel değişiklikler, şizofreninin gelişiminde büyük bir rol oynamıştır. Ancak şizofrenideki tüm beyinsel farklılıklar evrimsel olarak açıklanamamaktadır. Şizofreni, çok faktörlü bir bulgudur. Birçok genetik, beyin, yaşam tarzı ve çevresel faktörler gibi etmenler bozukluğun gelişiminde rol oynamaktadır.

7. Tartışma ve Sonuç

Literatürde yaklaşık 100 yıl önce yer edinmiş ve uzun süre boyunca tam olarak karşılığını bulamayan "şizofreni" kavramı, bilim insanları tarafından farklı anlamlar ile nitelendirilmiştir. Yapılan çalışmalar ile kavramın karşılığının, tıbbi kaynak niteliğindeki papirüslerde saklı olduğu ortaya çıkarılmıştır. MÖ.1500 yılında yazılan ve arkeolojik kazılar sonucu elde edilen Ebers Papirüsü, şizofreni kavramının gelişimi ve hastalığın şekillenmesinde önemli bir kaynak olmuştur. Tarihte yer alan örnek vakalar, şizofreninin şekillenmesinde referans alınmış, bunun yanı sıra şizofreni teşhisinin XIII. yy ve XVIII. yy'da tam olarak gerçekleştirilemediği görülmüştür.

Şizofreninin modern tıpta ise 22 nolu kromozomun q kolunda lokalize olan genlerin ve diğer ek genetik faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Şizofreni ve 22qDS gibi şizofreniyle ilişkili durumların genetik yapısı aydınlatılmaya devam etmekte; moleküler genetik tekniklerinin ilerlemesi ile şizofreni riskini arttıran genetik değişimler ve bunlara ek diğer genetik faktörler ortaya çıkarılmaktadır. Bu durum, şizofrenin genel genomik yapısının ve ilişkili metabolik yolların değerlendirilmesinde çok önemli bir adımdır. Nitekim, multigenik potansiyel gösteren şizofreninin, yaygın ve nadir genetik risk faktörlerinin etkileyeceği biyolojik sonuçları, şizofreni patolojisine de ışık tutacaktır. Şizofreni ile ilgili çalışmalarda ek varyantların konumu, türü, ekspresyon oranı ve yollarla etkileşimi dikkate alınması gereken önemli faktörler olacaktır. Şizofreniyle ilişkili genetik faktörlerin sekans verileri, fenotipik ve klinik verilerle birleştirilerek ileriye dönük algoritmik çalışmalar yapılabilir ve ilgili mekanizmaların daha ayrıntılı incelenmesini mümkün kılabilir.

Modern insanlara taşınan Neandertal kaynaklı polimorfizm sayısının kafatası ve beyin morfolojisi ile ilişkisi gösterilmiştir. Beynin üst kortikal bölgelerinde görülen serebral patolojilerin, şizofreni septomları ile ilişkili olması da dikkat edilen bir diğer nokta olmuştur. Şizofreni vakaları incelenirken genetik ve nörobilimsel yaklaşımlar sentezlendiğinde ortaya çıkarılan bilgilerin tarih öncesinde saklı olduğuna dikkat çekilmektedir. T-box bölgesini paylaşan filogenetik olarak korunmuş gen ailelerinin bir üyesi olan *TBX1* geninde gerçekleşen mutasyon, Eski Mısır'dan beri uygulanması istenen tedavilerin asıl sebebi olmuştur.

Superior temporal kıvrımdaki gri maddenin hacmindeki anormallik, şizofrenide işitsel ve buna bağlı yüksek kognitif fonksiyon bozukluklarıyla ilişkili olabilir.⁴² Neandertal genomu ile modern insan genomu karşılaştırıldığında korunmuş gen varyantları arasında yaratıcı düşünme ve şizofreniye ait gen varyantların da yer aldığı bulunmuştur. Teorik ve biyolojik bulgulara dayanarak, şizofreninin evrimsel süreci, genetik kodlarla ilişkilendirilmiştir. Ancak sınırlı sayıdaki çalışmalar, şizofreni için genel ve kapsamlı bir profil çıkaramamıştır. Türler arasında daha fazla varyasyonun incelenmesi, yeni evrimsel belirteçlerin ortaya

çıkarılması ve cinsel seçim gibi diğer evrimsel modellerin kullanılması, şizofreninin evrimsel sürecini daha kapsamlı hale getirecektir.

Sanat eserlerine yansıyan bariz duygulanım bozukluklarının kromozom sekansları ve kortikal bölgede yer alan gri madde miktarı ile ilişkilendirilmesi tanı ve tedavide hata oranını oldukça azaltacaktır.

Bilgi

Çıkar çatışması yoktur.

Araştırmacı Katkı Oranı Beyanı

Zeynep Yağmur Karagülleoğlu: Fikir/kavram, tasarım, veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, kaynak taraması, makalenin yazımı.

Ahmet Çarhan: Denetleme/danışmanlık, kaynak taraması, eleştirel inceleme.

Kaynaklar

1. Lichtenstein P, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *The Lancet* 2009; 373(9659):234–239.
2. Srinivasan S, et al. Genetic Markers of Human Evolution Are Enriched in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2016;80(4):284–292.
3. Crespi B, Summers K, Dorus S. Adaptive evolution of genes underlying schizophrenia. *Proc Biol Sci* 2007;274(1627):2801–2810.
4. Jablensky, A. El concepto diagnóstico de la esquizofrenia: su historia, evolución y perspectivas futuras. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12(3):271–287.
5. Engstrom EJ, Weber MM, Burgmair W. Emil Wilhelm Magnus Georg Kraepelin (1856-1926). *Am J Psychiatry* 2006;163(10):1710.
6. Okasha A. Psychiatry in Egypt Through Pharaonic to Arabic and Present Era. Pichot P, Berner P, Wolf R, Thau K ed. *Psychiatry The State of the Art*. Boston, Springer;1985. pp:201–206.
7. Heinrichs R. Historical origins of schizophrenia: two early madmen and their illness. *J Hist Behav Sci* 2003;39(4):349–363.
8. Berrios GE. Historical aspects of psychoses: 19th century issues. *Br Med Bull* 1987;43(3):484–498.
9. Cutting J, Shepherd M. *The Clinical Roots Of The Schizophrenia Concept: Translations Of Seminal European Contributions On Schizophrenia*. 13th ed. Cambridge University Press; 1986.
10. Berrios G, Hauser R. The early development of Kraepelin's ideas on classification: A conceptual history. *Psychol Med* 1988;18(4):813–821.
11. Bou Khalil R, Richa S. When affective disorders were considered to emanate from the heart: the ebers papyrus. *Am J of Psychiatry* 2014;171(3):275.
12. Smith G. *The Papyrus Ebers*. 1st ed. Bryan C, editor. Garden city press, London Letchworth, Herts; 1930.
13. Lambert E. In *Psychiatry The State of the Art*. 4th ed. Pichot P, editor. US: Springer US; 1985.
14. Quaritch B. *Hieratic Papyri From Kahun and Gurob*. 2nd ed. Griffith F, editor. London: Gilbert&Rivington;1898.
15. Maddison D, Mackey KH. Suicide: the clinical problem. *Br J Psychiatry* 1966;112(488):693–703.
16. Syme K, Hagen E. Mental health is biological health: Why tackling “diseases of the mind” is an imperative for biological anthropology in the 21st century. *Am J Phys Anthropol* 2020;87–117.
17. Salomon R. A newly discovered manuscript of Opicinus de Canistris. 16th ed. London: Journal of the Warburgs and Courtauld Institutes, 1953. pp:46-57.
18. Whittington K. *Body-Worlds: Opicinus de Canistris and the Medieval Cartographic Imagination*. 2nd ed. Belçika: Brepols; 2016.
19. Kris E. Psychoanalytic Explorations in Art. In New York: International Universities Press, College Art Journal; 1952. pp: 358.
20. Hare E. Schizophrenia as a recent disease. *Br J Psychiatry* 1988;153:521–531.
21. Pörtl-Malíková M. Messerschmidt, Franz Xaver. 1st ed. İngiltere: Oxford University Press; 2003.
22. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511(7510):421–427.
23. Green R, et al. A draft sequence of the neandertal genome. *Science* 2010;328(5979):710–722.
24. Prüfer K, et al. The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature* 2014;505(7481):43–49.
25. Li M, et al. Recent Positive Selection Drives the Expansion of a Schizophrenia Risk Nonsynonymous Variant at SLC39A8 in Europeans. *Schizophr Bull* 2016;42(1):178–190.
26. Gregory M, et al. Neanderthal-Derived Genetic Variation Shapes Modern Human Cranium and Brain. *Sci Rep* 2017;7(1):6308.
27. Williams N, O'Donovan M, Owen M. Chromosome 22 Deletion Syndrome And Schizophrenia. *Int Rev Neurobiol*. 2006;73:1-27.
28. Bassett AS, Chow EW. Schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome, *Curr Psychiatry Rep* 2008;10(2):148–157
29. Bassett AS, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet* 2005;138(4):307-313.

30. Pulver A, et al. Sequential strategy to identify a susceptibility gene for schizophrenia: Report of potential linkage on chromosome 22q12-q13.1. *Am J Med Genet* 1994;54(1):36-43.
31. Sellier C, et al. Decreased *DGCR8* Expression and miRNA Dysregulation in Individuals with 22q11.2 Deletion Syndrome. *Plos One* 2014;9(8), e103884.
32. Bassett A, et al. Rare genome-wide copy number variation and expression of Schizophrenia in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry* 2017;174(11),1054-1063.
33. Williams H, et al. Association analysis of *TBX1* and schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001;105(1).
34. Lee P, et al. Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders. *Cell* 2019;179(7), 1469-1482.e11.
35. Goghari V, Regionally specific cortical thinning and gray matter abnormalities in the healthy relatives of schizophrenia patients. *Cereb Cortex* 2007;17(2), 415–424.
36. Lee C, Fusiform gyrus volume reduction in first-episode schizophrenia: A magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(9), 775–781.
37. Onitsuka T, et al. Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: An MRI study. *Am J Psychiatry*, 2004;161(9), 1603–1611.
38. Picard H, et al. The role of the cerebellum in schizophrenia: An update of clinical, cognitive, and functional evidences. *Schizophr Bull* 2008;34(1), 155-172.
39. Shenton M, et al. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49(1-2), 1-52.
40. Yildiz M, Borgwardt S, Berger G. Parietal Lobes in Schizophrenia: Do They Matter? *Schizophr Res Treatment* 2011;2011:581686.
41. Hulshoff Pol H, Kahn R. What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34(2), 354-366.
42. Vita A, et al. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: A meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Transl Psychiatry* 2012;2(11), e19.
43. Yüksel C, et al. Gray matter volume in schizophrenia and bipolar disorder with psychotic features. *Schizophr Res* 2012;138(2–3), 177–182.
44. Liu N, et al. Characteristics of gray matter alterations in never-treated and treated chronic schizophrenia patients. *Transl Psychiatry* 2020;10(1), 136.
45. Rezaki M. Şizofreni Nörobiyolojisine Kısa Bir Bakış. *Klin Ps* 1998;1, 31-34.
46. Yue Y, et al. Regional abnormality of grey matter in schizophrenia: Effect from the illness or treatment? *PLoS ONE*, 2016;11(1),e0147204.
47. Honea R, et al. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. In *American Journal of Psychiatry*, Vol. 162, Issue 12. *Am J Psychiatry*; 2005;162(12), 2233-2245.
48. Guo X, et al. Hippocampal and orbital inferior frontal gray matter volume abnormalities and cognitive deficit in treatment-naive, first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;152(2–3), 339–343.
49. Kong L, et al. Neurological soft signs and gray matter changes: A longitudinal analysis in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;134(1), 27–32.
50. Chan R, et al. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: An activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr Bull* 2011;37(1), 177–188.
51. Kong L, et al. Comparison of grey matter volume and thickness for analysing cortical changes in chronic schizophrenia: A matter of surface area, grey/white matter intensity contrast, and curvature. *Psychiatry Res* 2015;231(2), 176–183.
52. Van den Heuvel M, Sporns O. A cross-disorder connectome landscape of brain dysconnectivity. *Nat Rev Neurosci* 2019;20, 435–446.
53. Andreasen NC, et al. Ventricular enlargement in schizophrenia: relationship to positive and negative symptoms. *Am J Psychiatry* 1982;139(3):297-302.
54. McGrath JJ. Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111(1):4-11.
55. Brüne M. Schizophrenia-an evolutionary enigma? *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;28(1):41-53.
56. Crow TJ, Done DJ, Sacker A. Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245(2):61-69.
57. Crow TJ. Is schizophrenia the price that Homo sapiens pays for language? *Schizophr Res*. 1997;28(2-3):127-141.
58. Van den Heuvel M. Evolutionary modifications in human brain connectivity associated with schizophrenia. *Brain* 2019;3991–4002.