

ŞİZOFRENİ; EVRİME ÖDENEN BİR BEDEL Mİ?

Ejder Akgün YILDIRIM*, Eren YILDIZHAN**, Nur ÖZTÜRK***

Özet: Sanrı, varsanı, bunlara eşlik eden düşünce, konuşma ve davranışlarda dağınıklık, negatif belirtiler ile ortaya çıkan kronik gidişli psikotik bozukluk olan şizofreni toplumda yaklaşık yüzde 1 gibi sabit ve yüksek bir oranda görülmektedir. Sadece algısal bir bozukluk değil düşünce, bilişsel işlevler, affektif sistem ve özellikle dil işlevleri gibi karmaşık sistemleri etkilemektedir. Şizofreni diğer psikiyatrik bozukluklara göre daha az görülür ancak sosyal sonuçları, kronik oluşu ve tedavi olanaklarının sınırlı olması nedeniyle en bilinen ruhsal rahatsızlıklardan biridir. Çağlar boyunca şizofreninin nedenleri sorgulanmaya çalışılmış, günümüzde de halen tam bir etiyolojik açıklamaya kavuşmamıştır. Özellikle etkilediği işlevler açısından düşünüldüğünde şizofreni diğer ruhsal belirti kümelerine göre daha karmaşık sistemlerin bir ürünüdür. Bu durum evrimsel olarak hastalığı daha da ilgi çekici kılmaktadır. Genetik aktarımına ilişkin Mendel kalıtımı gösterilemese de toplumda sabit ortaya çıkma oranına sahip olması, işlevselliği doğrudan ve dolaylı olarak bozan görünürde üreme başarısını etkileyecek bir hastalık olmasına rağmen bu geçiş oranının korunmuş olması onu evrimsel açıdan daha da çekici hale getirmektedir. Şizofrenide ortaya çıkan sanrıların birçok hastada benzer örüntüde oluşu, soyutlama bozulma ile birlikte algısal bozuklukların zengin içeriği, dil işlevlerinde, sosyal bilişte ve bellek sistemlerinde bozulmanın yakın akrabalarda da gözlenmesi işlevsel/yapısal sorunun primat evriminin son dönemlerine ait olduğunu işaret etmektedir. Büyük olasılıkla birden fazla klinik durumu içerse de şizofreninin evrimsel açıdan irdelenmesi hem insanın evriminin hem de şizofreninin etiyolojisinin anlaşılmasını kolaylaştıracaktır.

Anahtar sözcükler: şizofreni, evrim, şizofreni genetiği

Is Schizophrenia a Price of Human Evolution ?

Abstract: Schizophrenia characterized with incoherence in behaviours, speech, thought and negative psychotic symptoms has been seen in public with high and fixed prevalence rate like 1%. More than a perceptual disorder, it affects complex systems especially language among affective system, thought and cognitive functions. Even if it's not as common as other psychiatric disorders, schizophrenia is one of the most known mental disorder because of its chronic outcome, social consequences, limited treatment options. Having said that cause of schizophrenia has been interrogated throughout eras, an etiological explanation hasn't been confirmed in the present, yet. Especially, considering with affected mental functions make think that schizophrenia would be a product of more complex systems than other set of psychiatric symptoms. Hereby, it is a challenging issue in an evolutionary manner. More interestingly, schizophrenia not as a Mendelian inherited disorder but showing an universally fixed rate notwithstanding its reproductive disadvantage poses an evolutionary paradox. Similar delusional patterns, rich content of perceptual impairment in contrast with concrete process of thought, dysfunctions in language, social cognition and memory areas sighted in close kins point out that functional/structural impairments have been belong to last stages of primate evolution. Though schizophrenia probably has several clinical manifestations, evolutionary studies would make easier not just understanding schizophrenia etiology also being human.

Key words: schizophrenia, evolution, genetics of schizophrenia

Giriş

Kronik gidişli ve yerleşik psikotik belirtilerle (sanrı, varsanı, muhakeme bozukluğu, soyutlamanın bozulması) ve konuşma ve davranışta bozulmalar ile karakterize olan şizofreni psikiyatrik bozukluklar içinde en önemsenendir. İnsanlığın yazılı tarihi boyunca çeşitli isimler almış, delilikten meczupluğa, "büyücü/cadı"dan şeytanın musallat olduğuna, dini kimlikten politik öndere farklı değerlerle toplumda yer ve kimlik bulmuş ya da yok edilmiş, yurtsuz kalmış, acı çekmiştir.

Epidemiyolojik veriler toplumda yaygınlık oranını %0.2-1.5 arasında vermektedir, yaygın düşünce yaklaşık %1 olduğu yönündedir. Bu yaygınlık oranlarına göre panik bozukluk, depresyon gibi diğer psikiyatrik bozukluklara göre daha nadir gözlenmekle birlikte psikiyatri denilince daha çok şizofreni aklı gelmektedir. Bu önemsenmenin nedenlerinden biri hiç şüphesiz şizofrenin çağlar boyunca bir stigma/damgalanma ile birlikte toplumdan dışlanması, cezalandırılması olduğu gibi bugün çok başarılı

*Doç. Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi

**Uzm. Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi

***Assistan Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi

tedavilere rağmen hastalığın halen mevcut olması, etiyojisine ilişkin çok fazla sayıda çalışma olmasına rağmen kesin bir etiyojik tanımlama yapılamaması ve tedavinin tam iyileşmeden ziyade daha çok belirtilerde düzelmeyi sağlayabilmesi.

Şizofreni psikiyatrik bozukluklar içinde üzerine en fazla araştırma yapılmıştır. Etiyojisi ile ilgili hem görüntüleme hem de moleküler düzeyde yoğun bilgi birikimi bulunmaktadır. Tek bir gen kalıtımı yerine birden çok protein sisteminin bir kısmında meydana gelen işlev bozukluğunun yol açtığı düşünülmekte, birçok genin işin içinde olduğu endofenotiplerinin gösterildiği ancak çevresel faktörlerin artırıcı ya da ortaya çıkarıcı olarak rol oynadığı bir hastalık ya da sendromdur. Şizofreni, şizotipi ve şizotaksi genetik bir devamlılık içinde bulunan, psikotik bozukluğun boyutsal ele alınışında bir uçta daha hafif, kişilik bozukluğu kategorisinde bir bozukluğu (şizotipi) diğer uçta ise şiddetli klinik bozukluğu (şizofreni) temsil eden beyin beyaz madde bağlantılarında varyasyonlarla giden durumlardır.

Evrimbilim ve şizofreni

Evrimbilim şizofreni ilişkisi şizofreninin bu karmaşık kökenine yönelik çok önemli açıklamalar getirebilir. Eldeki inanılmaz sayıda verinin yorumlanmasını kolaylaştıran, kavramsallaştıran bir pusula olabilir. Şizofreninin etkilediği alanların önemli bir kısmı dil sonrası işlevler ile ilgilidir. Bu işlevlerin, gelişim süreci, türler arası ve tür içi tarihi, avantaj-dezavantajları, karmaşıklığı, aktarılabirlik özelliği gibi evrimbilimin kavramları ile yorumlanması şizofreninin etiyojik açıklanabilirliğini artırmıştır (Brune, 2004).

Şizofreninin ya da kronik psikotik bozuklukların ortaya çıkışı için kesin bir tarih verilememekle birlikte yapılan mitokondriyal DNA analizleri *Homo erectus*'un Afrika'dan ayrılmasından önce şizotipal genotipin varlığını göstermektedir (Crow, 1997). Daha kesin bir zamanlama ile konuşmak gerekirse insanlığın geri kalanından 60.000 yıl önce izole olmuş Avustralya Aborjinlerinde şizofreni olguları saptanmıştır (Mowry, 1994). Birçok evrimsel kuram (psikiyatrik bozuklukların evrimsel perspektiften değerlendirildiği birçok çalışma gibi şizofreni için de "dengeleyici seçim" üzerinde durulmaktadır) ortaya atılmakla birlikte bilimsel şüpheliğin soruları hala canlı ve çoğalma eğilimindedir. Örneğin adaptif etkisi olsa da belirli bir eşiği geçtikten sonra ciddi zarar veren bu gen neden kalıtmaya devam etmektedir?

Evrimbilim şizofreni ilişkisinin diğer bir yönü ise şizofreninin evrime ışık tutabilir olmasıdır. Zihnin derinliklerinde saklı sanrıların ortaya çıkışı insan zihninin nasıl şekillendiğine ilişkin güçlü ve kıymetli bilgiler veriyor olabilir.

Kendi başına üreme kapasitesini düşürmesine ve mortaliteyi artırmasına karşın (şizofreni hastalarının %10-15'i intihar ile kaybedilmektedir), şizofreni toplumda yaklaşık yüzde 1 gibi sabit ve yüksek bir oranda görülmektedir (Brown, 1997). Bununla birlikte şizofreni yakınlarında bu riskin %10'a, monozygotik ikizlerde ise %50 oranlarına kadar çıkması güçlü bir genetik aktarımı desteklemektedir (Burns, 2007). Bu durum "şizofreni paradoksu" olarak tanımlanır, şizofreninin böyle sabit oranda görülmeye devam etmesinin sebebi nedir?

Şizofreniye yatkınlık yaratan birçok genin pozitif seleksiyon ile seçildiği ve bu genlerin hastalığı göstermeyen taşıyıcılara bir sağkalım avantajı ekledikleri düşünülmektedir (Brune, 2004). Antik sosyal statüler ve dini deneyimler incelendiğinde, şamanlar gibi kendi grubu içinde sıra dışı ve fakat grup tarafından saygı gören halüsinatuar yaşantıları ve inanışları olan kişiler olduğu saptanmış ve genlerin etkisinin tam yansıdığı bu kişiler için şizofreniye yatkınlık genlerini taşımanın avantajlı olabileceği öne sürülmüş olsa da, günümüzde asıl kabul gören görüş; şizofreni ya da şizotipal bozukluk belirtilerini göstermeyen veya yüksek riskli – sınırda psikotik durumda bulunmayan, genlerin etkisinin kısmi olarak yansıdığı, etkinin belli bir eşiği aşmadığı kişiler için avantajlı olabileceği yönündedir (Nesse 2004).

Diğer bir varsayım ise insan beyninin evrim sürecinde ortaya çıkmış dezavantajlı bir yan ürün olarak ortaya çıkmış olabileceğidir (Polimeni, 2003). Şizotipal genlerin birey için üreme şansı artıran önemli adaptif özellikleri kodlayan genlerle bir şekilde ilişki içinde olduğu bu nedenle maladaptif olmakla birlikte sonraki jenerasyona bir yan ürün olarak aktarılmaya devam ettiği önerilmektedir (Burns, 2007).

Şizofreni güçlü genetik komponenti olan bir bozuklukluk olmakla birlikte şizofrenik genotipin fenotip olarak görülmesinde jenik ve kültürel çevrenin etkilerini içeren ontojenik faktörler önemli role sahiptir (Allen, 1988). Şizofreniyi homojen özellikli bir hastalık olarak tanımlamak, tek bir genin ya da belirli birtakım genlerin polimorfizmlerinin direkt olarak şizofreniye yol açtığını düşünmek doğru değildir. Toplam etki, birçok genin küçük etkilerinin birleşimi ile ortaya çıkmaktadır. "İkili

hasar" (two hit) hipotezine göre, genetik olarak uygun bireyde belki enfeksiyöz bir ajan tarafından tetiklenen erken nörogelişimsel bozukluk, ergenlik döneminde beynin olgunlaşmasının ve yeniden organizasyonunun yavaşlamaya başladığı sırada psikotik bozukluğa yol açmaktadır. Duygusal aşırı yüklenme ya da ailede duygusal dışavurumun fazla olması şizofreniye gidişi hızlandırmaktadır. Tamir mekanizmalarının bozulması ve nöral plastisitenin azalmasının da bu seyirde rolü olduğu düşünülmektedir (**Brune, 2004**). Gen sekanslama çalışmalarından elde edilen son veriler GWAS (Genom-Wide Association Studies) ile saptanamayacak bazı nadir genetik – yapısal varyantların ve de-novo tek nükleotid mutasyonlarının şizofreni genetik riski ile ilişkili olabileceğini önermektedir (**Sullivan, 2012, Xu, 2012**). Olasılıklardan biri, kalıtılan şeyin şizofreni değil, minör tek gen polimorfizmlerinin bir araya gelmesi ile oluşan ve moleküler etkinlikte küçük varyasyonlara, normal sınırlar dâhilinde değişikliklere yol açan bir kombinasyon olduğudur. Bu tespit edilmesi zor mikro düzeydeki varyasyonlar, tek başlarına bir bozukluğa yol açmamakta hatta bazen sağkalım avantajı (antagonistik pleiotropi) sunmaktadırlar. Fakat bir bireyde yeterince fazla miktarda bir araya geldiklerinde hastalık riskini artırmaktadırlar. Bu duruma epistatik kombinasyon adı verilmektedir. Başka şekilde ifade etmek gerekirse; tek başına klinik soruna yol açmayan P300 dalgasında düşük amplitüd, okülomotor takip hareketlerinde zayıflık ve ek olarak yaratıcılık gibi pozitif endofenotipler bir araya geldiğinde, üç haneli kumar otomatındaki sonuçlar gibi; ikili birliktelik şizotipiye, daha fazlası ise şizofreni gibi ağır klinik bozukluklara yol açıyor olabilir. Kısacası bir eşik değeri varmış ve bu eşik geçilince önceden adaptif olan varyasyon maladaptif bir hal alıyor gibi düşünülebilir. Sağkalım avantajı sunan bu varyasyonların ekspresyonunun seçim etkisiyle bir eşik değerine kadar artarken bu eşik geçtikten sonra uyum gücünde keskin bir düşmeye sebep olması uçurum kenarı uyum gücü (cliff-edged fitness) olarak adlandırılmıştır (**Nesse, 2004**). Bu kavramı açıklamada verilen örneklerden biri kuşların belirli bir sayıdan daha fazla yumurta üzerine kuluçkaya yatmamasıdır. Artan sayıda yavruyu beslemenin zorluğu hayatta kalmanın azalması ile sonuçlanacaktır. Dolayısıyla belirli sayıda yavruyu geçmemek maksimum hayatta kalmayı güvence altına almaktır.

Gen zarar veriyorsa neden aktarılıyor?

Sorularımızdan biri adaptif etkisi olsa da belirli bir eşik geçtikten sonra ciddi zarar veren bu gen neden kalıtılmaya devam ediyor? Bu soruya

verilen yanıtlardan bir tanesi antagonistik pleiotropidir. Antagonistik pleiotropik etki iki alelin aynı zamanda hem avantajlı hem de dezavantajlı özellikleri eşit olarak göstermesi ve bu nedenle dezavantajlı özelliğin engellenememesidir. Şizofreni ve yaratıcılık ilişkisi buna örnek olarak verilebilir (**Keller, 2004**). Şizofreni hastalarının akrabalarında yaratıcılık ve yaratıcılıkta artış oranının toplum ortalamasından yüksek olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur (**Horrobin 2001**). Antagonistik etkinin genetik polimorfizmi belirleyebilmesi ancak heterozigotik avantaj durumunda olabilir. Yani bazı bireylerin her iki alelin dezavantajlı özellikleri hiç yaşamıyor olması gerekir. Şizofreni ve yaratıcılık ilişkisi heterozigotik avantaj olarak değerlendirilebilirse de akrabaların sorumlu genetik varyant açısından heterozigotik olup olmadığını kesin olarak bilmek mümkün değildir (**Van Dongen, 2013**).

Dezavantajlı alellerin idamesini açıklamaya yönelik diğer bir model ise mutasyon-seleksiyon modelidir (**Keller, 2004**). Bir mutasyonun seleksiyon etkisi ile kaybolması sebep olduğu zarar ile ilişkilidir. Bu nedenle Mendel kalıtlı bozukluklar nadiren görülür. İlimli zarara neden olan aleller kuşaktan kuşağa aktarılmaya devam eder. Bununla birlikte yaşadığımız dünya optimal bir dünya değildir ve mutasyonlar gerçekleşmeye devam eder. İnsan beyni gelişimi süresinde en az 500 uyum gücünü azaltan mutasyona maruz kalmaktadır (**Keller, 2006**). İlimli zarar ile sonuçlanan mutasyonlar gen havuzu içerisinde kalıtılmaya devam ederken epigenetik etkileşimler sonucu yeni mutasyonlar da gen havuzumuza durmadan eklenmektedir (**Burns, 2009**). Bu endofenotiplerin toplumda sağlıklı bireylerde %10-%20 gibi oranlarda bulunduğu düşünüldüğünde, genetik altyapıya bağlı olarak rastgele eş seçimlerinde birden çok endofenotipik anormalliği gösteren kuşaklar büyük ihtimale ortaya çıkacaktır (**Pearlson, 2008**).

Konak-parazit birlikte evrimi (co-evolution) iki veya daha fazla canlı türünün, birbirlerinin evrimini karşılıklı olarak etkilemesidir. Patojenlere karşı direnci belirleyen genetik çeşitliliğin ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Şizofreni etiolojisine yönelik varsayımlardan birisi de (gelişimsel instabilite modeli) bu bireylerin zararlı mutasyonların ve çevresel ajanların etkilerini tamponlanma becerisinden yoksun olduğudur (**Yeo, 1999**).

Prematür insan yavrusu

Primatlarda doğum sonrasındaki beyin gelişimi, progresif bir uzama eğilimindedir, insan ise doğum sonrasında beyin gelişiminin en uzun devam ettiği

türdür (Deacon, 2000). Kafa çapının/beyin hacminin artması, insanın ayağa kalkması ve dik yürümesi ile pelvis çapının azalması gibi değişiklikler yavrunun anne karnında kalma süresini azaltan faktörlerdir (Brune, 2004). Grup içinde yaşayan ve avlanma/dil becerisi bu grup varlığına göre gelişen insan için prematüre bebeğe bakma sorunu grubun dayanışması, paylaşım ve bilgi aktarımı özellikleri ile aşılabilmektedir. Bu durum 22 aylık gebeliğin 13 ay erken sonlanması demektir. Diğer primatlara oranla, insanda daha uzun bir zamana yayılan hızlı bilişsel ve entelektüel gelişime (hipermorfoz) karşıt bir biçimde, motor ve fizyolojik gelişim geri (neoteny) kalmaktadır. Bunun sonucu ise bağımlılık dönemi ile bilişsel ve sosyal öğrenme döneminin daha uzun olmasıdır (Langer, 2000). Beyindeki sinaptogenez ve yapılanmanın (remodelling) uzun sürüyor olması, nöral ağların plastisitesinde artışa neden olmaktadır, bu epigenetik etkilerin oynadığı rolü artıran bir faktördür. Nöral materyal özelleşmiş bir fonksiyona ulaştığında beyin ve davranışlardaki esneklik azalır. Kritik bir döneme kadar nöral plastisiteye izin verirken bu dönem aşıldıktan sonra değişim potansiyeli kaybedilir (Burns, 2009). Bu durum, sosyal çevrenin kortikal gelişim ve sosyal beynin evriminde oynadığı rolü açıklamaktadır. Ayrıca biliyoruz ki primatlar dışındaki memelilerde hipokampus ve serebral korteks senkronize olarak aynı zamanda gelişmektedir, primatlarda ise bir asenkronizasyon vardır, 19 haftalık insan embriyosunda hipokampus farklılaşmasını yüksek oranda tamamladığı zaman bile neokorteks farklılaşmamıştır. Asenkronizasyonun ortaya çıkışı ve primat kortikal evrimindeki buna bağımlı yan olayların, beyin gelişiminin zarar görme potansiyelini arttırdığı öne sürülebilir (Burns, 2007).

Prematüre beyinde psikotik zihine

Bugüne kadar elde edilen veriler, gelişmekte olan beyinde çok erken dönemde aldığı hasarların, anormal kortikal konnektiviteye neden olarak kişiyi şizofreniye yatkın hale getirdiğini göstermektedir. Şizofreni hastalarında hipertelorizm gibi minör fiziksel anormalliklerin normalden daha yüksek oranda görülüyor olması da erken hücre göçü ile ilgili sorunların etiyojide rolü olabileceğine dair verilerdir (Brune, 2004). İnsan embriyosunda gelişmekte olan beyinde kortikal ve limbik yapıların nörogenezinin zamanlaması, örneğin makak maymunlarında olduğundan daha geçtir, insan beyni daha uzun sürede ve daha geç olgunlaşmaktadır (Deacon, 2000). Hatta bu gecikme embriyonik beyin nörogelişiminin ilk aşamalarından, yetişkinliğe ulaşıncaya dek sürmektedir. Fetal beyin

gelişimindeki diğer türlere nazaran insanda daha belirgin olan bu gecikme, beyin karmaşıklığını ve sofistikliğini artıran bir durumdur. Bu zamanlama, embriyonik beyin formasyonunu kontrol eden "düzenleyici genler" ile ayarlanmaktadır. Bu düzenleyici genler (örneğin homeobox genleri) memeli evrimi sürecinde türler arasında büyük ölçüde korunmuş olmakla birlikte, düzenleyici genlerin ekspresyonundaki evrimsel değişiklikler nörogelişimin erken ortaya çıkan türlerden modern insana kadar olan gelişiminin yolunu çizmiştir (McKinney, 2000).

Beynin olgunlaşmaya ulaşma zamanının uzaması, düzenleyici genlerdeki değişiklikler ile olmuştur. Nörogelişimin her basamağındaki göreceli gecikmeler, intra-hemisferik kortikal bağlantıların artmasına yol açmış ve bu da karmaşık sosyal bilişlere altyapı hazırlamıştır. En yakın evrimsel akrabalarımız olan maymunlardaki frontotemporal ve frontoparietal bağlantılarda gelişim ile "meta akıl" varlığına dair bulgular, bu değişikliklerin 18 ila 0,5 milyon yıl önceki periyotta evrildiğini düşündürmektedir. Yaklaşık 20 milyon yılda sosyal beynin gelişimi birçok nörodüzenleyici gendeki değişiklikleri içermektedir (Burns, 2007). Maymunlarda da bu süreç görülmüştür. Fakat insanda olandan daha hafif derecede ve bu nedenle nörogelişimsel süreçle ilgili hasarlara karşı daha dayanıklı kalmışlardır.

Akli yeteneklerimiz birçoğunun bu uzun süren olgunlaşma döneminin, diğer bir deyişle beyin olgun halini almasının uzun sürmesinin bir kazanımı olduğu düşünülmektedir. Diğer bir deyişle; *bizi insan yapan genler, bizi akıl hastası yapan genlerle aynıdır (Faulks, 2005)*. "Zihin kuramı" (theory of mind) kapasitemizin olması ve sosyal olarak uygun etkileşimde davranabilme kapasitemiz; anormal kortikal bağlantılar ve şizofreni gibi bir hastalığa sahip olabilme kapasitemizi de beraberinde getirmiştir. Erken *Homo sapiens*, yaklaşık 150.000 yıl önce, ancak tam bir zihin kuramı yeteneğinin gelişiminden sonra, bugünkü anlamıyla ve karmaşıklığıyla psikotik bozukluk gösterebilmiştir. Paleolitik Avrupa ve Sahra-altı Afrikasındaki mağara resimleri değişmiş bilinç durumları ile ilgili veriler sunmaktadır. Bu gözlemlerden yola çıkarak, erken modern insanın bilişsel kapasitesi ile ilgili çıkarımlar yapılabilmekte. Bu verilerden yola çıkarak psikotik yaşantıların psikotropik bitkilerin tüketimi, ritmik davul ve danslar gibi şamanik grup ritüellerinde sık görülen fenomenler olduğu ileri sürülebilir. Yine de şamanın işlevselliği ve sosyal rolünün, şizofrenide görülen sosyal statü kaybına ve işlevselliğe bozulmaya uymadığını belirtmek gerekir - şizofreni

hastalarının sosyal etkileşimi başlatma ve sürdürme kapasiteleri oldukça düşüktür - şamanlara ait bu psikotik yaşantılar değişik bilinç durumları olarak tanımlanmaktadır.

Kurtarıcı şizotipaller

Şizofreniye neden olan anormal bağlantılar, normal nörogelişimsel süreçteki anormal bağlantıların budanmasında azalma ya da sağlıklı bağlantıların budanmasında artma ile olabileceği gibi, dendritik dallanmanın gerekli yerlerde az olması ya da olmaması gereken yerlerde artması ile oluşabilir. Bir çok olasılık vardır ve farklı şizofreni popülasyonu alt tiplerinde bu süreçler değişen oranlarda bulunabilir. Artmış budanma, bazı durumlarda belli bilişsel yetenekleri daha rafine ediyor ve yaratıcı dehayı imkan veriyor olabilir. Buna göre hafif derecedeki anormal bağlantılar şizotipi, şiddetli derecede bağlantı bozukluğunda ise şizofreni ortaya çıkmaktadır (McGlashan, 2000). Hoffmann bilgisayar simülasyonlu psikoz modellemesinde *uçurum kenarı uyum gücü* (*cliff-edged fitness*) ve *antagonistik pleiotropi* ilkeleri ışığında budanma modellemesi yapmış ve budanmanın "psikotojenik eşik" değerinin hemen altında bir seviyede kaldığında linguistik anlam ile ilgili ağlarda artış performansı tespit etmiştir. Budanma eşığının üstüne çıktığında ise işitsel varsanıları simüle ettiğini düşündükleri parazit çıktılar ortaya çıkmıştır (Hoffman, 2004). Maladaptif olan şizotipal genotipin insan gen havuzunda kalmaya devam etmesinin nedeni beyin gelişiminin kritik noktalarında rol alıyor olduğundan ve bu nedenle elimine olmamasından kaynaklanıyor gibi görünmektedir (Burns, 2007). Olumsuz sonuçlara yol açabilecek potansiyeli olan bu genlerin insan gen havuzunda bulunması, bazı bireylerin sıra dışı yaratıcılık ve ikonoklastik davranışlar göstermesini de sağlamıştır; bu bireyler büyük olasılıkla insanoğlunun önemli sanatsal, teknolojik ve kültürel dönemeçlerinde öncülük etmişlerdir.

Polimeni ve Reiss şizofreninin varlığını işçi bal arılarına benzetmiştir. İnsanlar ve bar arıları kompleks iletişim becerileri ve altruistik özellikleri açısından birbirine benzemektedir. Bal arıları diğer kolonilerle rekabet edebilmek ve verimi artırmak için iş bölümü yapmaktadır. Üreme yetisi olmayan işçi arılar grubun hayatta kalma şansını artıran rollerinin bir sonucu olarak üretilmeye devam ederler. Bal arıları arasındaki bu farklılaşmaya benzer şekilde şizofreni de davranışsal özelleşmenin bir formunu temsil ediyor olabilir. Şizotipal bireyler düzenledikleri spiritüel seremonilerle avcı toplayıcı topluluklarda grup kohezyonunu artıran evrimsel adaptif bir

işleve sahip olabilirler (Polimeni, 2002). Steven ve Price, "şizofrenide grup bölünmesi teorisi" olarak tanımladığı hipotezlerinde, ilkel çevrede bir arada yaşayan insan grubu kaynaklarının artık yetmeyeceği bir büyüklüğe ulaştığında şizotipal bireyin ikonoklastik fikirler ve belki de "tanrının sesi" olarak yorumladığı işitsel varsanılarından güç alarak "vaat edilen yeni ve daha verimli yerlere" kendine inananları sürüklemiş olabileceğinden ve bunun ayrılan grubun sağ kalımını artıran bir sonuca yol açabileceğinden bahsetmiştir. Şizotipin gücü hezeyan sistemine diğerlerini inandırıp grubu bölmesindedir (Stevens, 2000). Bal arısı ve şizofreni anolojisine bu anlamda başka bir açıdan yeniden bakılabilir. Bilindiği üzere arılar oğul vererek yeni koloniler üretir. Belirli bir doluluğa ulaşan kovan koloniyeye sinyal vermeye başlar ve kraliçe arı, kraliçe pupalarına yumurta dizmeye başlar. Yeni bir kraliçe arı ile tanışan kovan içinde çıkacak savaş engellemek için eski kraliçe arı yumurtlamayı ve beslenmeyi bırakarak uzun uçuş yapabilecek hale gelir ve yeni bir kovan oluşturmak üzere işçi arılarını alıp kovandan ayrılır. Stevens ve Price'in karizmatik liderlere benzettiği şizotipal bireyler bu anolojide kraliçe arıya benzetilebilir.

Yaratıcılık ve şizofreni

Şizofreni hastaları ilkel toplumlarda dini lider ya da "şaman" olarak topluluğa entegre olmuş olabilirler; şizofreni hastalarının akrabalarında ise yaratıcılıkta ve zekada artış sağkalım avantajları olarak öne çıkmaktadır (Karlsson, 2001; Burdick, 2006). Şizofreni gibi, yaratıcılık da kalıtsaldır; özellikle monozigot ikizlerde bu gösterilmiştir (Grigorenko 1992). Yaratıcılık için de birden çok faktörün bir arada bulunması ve etkileşimi gereklidir. Akıl hastalığı ve yaratıcılık arasında genetik ilişki araştıran çalışmalar, şizofreni akrabalarının yakın akrabalarının akademik mesleklerde ve derin bilgi birikimi gerektiren işlerde daha başarılı olduğu ve sanata ya da bilimsel üretime vurgu yapılan işlerde (yazarlar, felsefi doktorlar, profesörler, vaiz- papazlık), liderlik gerektiren işlere göre (parlamentarizm, avukatlık, doktorluk, mühendislik) daha başarılı olma eğiliminde olduklarını göstermektedir (Karlsson, 2001). Finlandiya kohortunda gerçekleştirilen bir çalışma ise ilginç bir biçimde mükemmel okul performansı ile sonradan şizofreni hastası olma arasında ilişki bulmuş, entelektüel yetenekler ile şizofreni arasında ilişki olabileceğine dair kanıtlar sunmuştur (Isohanni, 1999). Birçok araştırmacı, şizofreniye (ve iki uçlu bozukluğa) yatkınlığa neden olan alellerin iki etkisi olduğu hipotezini öne sürmektedir: yaratıcılıkta artış ve akıl hastalığı riskinde artış (Keller, 2006).

İletişimsel ilerleme, dil ve şizofreni

Arkeolog ve antropologlar antik insanlarda 50.000-75.000 yıl önce yaratıcı becerilerde ani bir artış tespit etmiştir. Bu durum bilinçlilik ve zekada görülen artış ile ilişkilidir. Uzunca bir dönem biyolojik atalarımız sözel dil olmaksızın zihinsel kompleks beceriler geliştirmiştir. Verbal anlamda dilin ne zaman evrildiği kesin olarak söylenemese de olasılıklardan biri olarak makromutasyonların veya bir grup küçük mutasyonun neden olduğu gramatik patlamadan bahsedilmektedir (**Chernigovskaya, 2007**). Normal koşullarda; dilin mantıksal öğeleri dominant olmayan hemisferde, fonetik öğeleri ise dominant hemisferden kaynaklanmakta, her ikisinin etkileşimi korpus kallosum aracılığı ile olmaktadır. Şizofrenide düşüncenin dilbilimsel üretimi ile ilgili bozukluk vardır ve şizofreni hastalarında farklı seviyelerde dil bozuklukları görülmektedir (**Bleuler, 1950; Bak-sak, 2008**). Şizofreninin "ilk sıra" olarak tanımlanmış belirtilerinin, her iki hemisfer arasındaki normal transkallozal bağlantının aksamalarının sonucu olduğu düşünülmektedir. Gould insanda proteinleri kodlayan genlerin büyük çoğunluğunun beyinde eksprese olmasının, bu organı mutasyonel varyasyonlar için bir odak noktası haline getirdiği ve dil ya da estetik gibi beklenmedik oluşumların doğal seçim sürecinde ortaya çıkan yan ürünler olduğunu ileri sürmüştür (**Gould, 1991**). Crow ise, dil için oluşan hemisferik dominanstan yola çıkan teorisinde; şizofreninin insanoğlunda dil gelişimi ile sonuçlanan evrimsel süreçlerin bir bedeli olduğunu önermektedir (**Crow, 2000**). Şizofrenin temel semptomlarını dilin fonolojik sekansında dominansın sağlanamaması ile açıklayan Crow, bunun bir sonucu olarak kişinin konuşma çıkışı ile kendi düşüncelerini ayırt etmesini sağlayan bağlamsal mekanizmalarının engellendiğini belirtir (**Crow, 2000**). Crow, dil evriminin ani bir şekilde olduğu varsayımının karşısında kademeli olarak gerçekleştiği öne sürer. İnsana özgü olan konuşma yüksek memelilerde görülen immatür iletişim biçimlerinin bir devamı olarak nitelendirilebilir (**Burns, 2004**). Nörolingüistik çalışmalar da subkortikal bölgelerin semantik muğlaklığın çözümü gibi dilde bilgi işleme süreçlerinde yer aldığını işaret etmektedir (**Ketteler, 2010**). Sonradan şizofreni görülen çocuklarda her iki elini de aynı biçimde kullanabiliyor (ambidextrous) olma ve dil bozukluklarının daha fazla görülmesi serebral dominanstaki azalma ile şizofreni arasındaki ilişkiyi güçlendiren bulgulardır. Otizmde görülen bulgulara zıt olarak, şizofrenide beyin gri madde miktarında azalma, lateralizasyonda azalma ve sosyal bilişler ile ilgili mekanizmalarda aşırı aktivasyon vardır; bu bulgular bazı yazarlar

tarafından "beynin feminizasyonu" olarak tanımlanmıştır. Şizofrenide aşırı mentalize etme eğilimini sık görüldüğünden; ironik ve metaforik, mecazlı ifadelerden mümkün olduğunca kaçınmak, yanlış anlamaları önlemek için işe yarar bir öneridir (**Brune, 2004**).

Diğer genetik varsayımlar ve şizofreni

Human Accelerated Region (HAR) olarak tanımlanan, geni mutasyona uğratmayan fakat gen ekspresyonunu kontrol ettiği düşünülen ve insanlarda diğer türlere göre daha hızlı mutasyon hızı gösteren genomik segmentlerin yeni tespit edilen şizofreni genleri ile benzer örüntüler gösterdikleri saptanmaktadır. HAR ile ilişkili şizofreni gen bölgeleri ile beyin gelişimi, sinaps oluşumu ve hücreler arası sinyalizasyon moleküllerini kontrol eden genler arasında korelasyon saptanmıştır (**Xu, 2015**).

"*Homo erectus*"tan "*Homo sapiens*"e doğru olan evrimde, daha fazla kaynağa ulaşım sağlamak için uzun süre dayanıklılık ve farklı coğrafik alanları akılda tutabilme yeteneği gerektiren avcılık faaliyeti kapasitesinde artış olduğu öne sürülmektedir. Bu beynin metabolik gereksinimleri ve enerji tüketiminde de artışa yol açmıştır. Kalsiyum bağlayıcı proteinler arasında bulunan ve şizofrenide özellikle prefrontal korteks, hipokampus ve amigdaladaki değişime uğramış GABA ara nöronlarını işaretlemeye kullanılan, "kalretinin" ile ilgili çalışmalar, GABA ara nöronlarının aşırı metabolik talebin bir sonucu olarak incinebilirliğinin arttığını düşündürmektedir. Hipokampal GABA ara nöronlarının kalretinin ile regülasyonundaki değişimler, beynin evrimsel süreçte geçirdiği değişimlerin bir bedeli olarak şizofreni gelişimine katkıda bulunuyor olabilir (**Brisch, 2015**).

Hareket kabiliyeti ve öğrenme/ bellek yeteneklerindeki artışta dayanıklılık gerektiren avcılık faaliyetinin etkisine ek olarak, Sahraaltı Afrika'daki iklim değişiklikleri ve bazı insan gruplarının daha uygun yaşam koşulları olan Güney Afrika kıyılarına göçü, diyeti oluşturan besinlerde değişimin (daha fazla deniz kabukluları ve balık), kortikal bölgelerde büyüme ile giden dopaminerjik genişlemeye neden olduğu ileri sürülmektedir (**Marean, 2007; Mattson, 2012**). Şizofreni patofizyolojisi ile ilgili "revize edilmiş dopamin hipotezine" göre şizofreni hastalarında mezolimbik alanlarda hiperaktif dopamin iletimi (sanrılar ve varsanılar ile ilişkili), prefrontal kortekste ise hipoaktif dopamin iletimi (motivasyon eksikliği ve düşünce içeriğinde fakirlik ile ilişkili), amigdala ve prefrontal kortekste de

dopamin disregülasyonu (duygusal işleme ile ilişkili) vardır, ayrıca hipokampusta dopamin sistemi aşırı aktiftir (**Pogarell, 2012; Grace, 2012**). Evrimsel süreçte görülmüş olan dopaminerjik genişleme bir bedel olarak dopaminerjik sistemdeki bozulmalardan kaynaklanan şizofreniye zemin hazırlamış olabilir (**Brisch, 2014**).

Diğer bir tartışmalı gen ise prefrontal bölgede dopaminin yıkımını sağlayan katekol-O-metil transferaz (COMT) enzimini kodlayan genin Valin alelidir. Metionin aleline göre daha düşük bilişsel işlevler demek olan bu alel ile ilgili veriler henüz yeterli değildir. Diğer taraftan serotonin taşıyıcı protein geninin uzun ve kısa formları ise anksiyete, duygudurum ve şizofreni arasında bir spektrum oluşturmakta korkuya eğilim ile korkuyu yeterince doğru tanımlayamama bir tür ikili bir avantaj-dezavantaj paradoksu oluşturmaktadır (**Stahl, 2012**).

Ekvatora yakın enlemlere yaklaştıkça şizofreni başlangıç yaşı düşmektedir. Bunun nedeni patojenlere maruz kalmanın artması ile daha erken yaşta eş seçimi baskısının oluşması ve stresle tetiklenen dopamin aşırı salınımının daha erken başlaması olabilir. Şizofrenide görülen asimetride artış, zeka ve sosyal bilişlerde bozukluklar görülmesi, şizofreni fenotipinin cinsel seçim kriterleri arasında çekici olmayan ucu temsil ettiğine işaret etmektedir. Şizofreninin kanser riskinde azalma, enfeksiyonlara direnç ve ağrı eşliğinde azalma ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmalar da mevcuttur (**Brune, 2004**).

Şizofreninin nörobiyolojisi evrime ışık tutabilir mi? Şizofreni semptomatolojisinin birçok boyutu olmakla birlikte klinik anlamda ağırlıklı öne çıkan kısmını sanrılar ve varsanılar oluşturmaktadır. Bu belirtiler dopaminerjik mezolimbik yolakla ilişkilidir. Mezokortikal yolak ise daha çok negatif belirtilere yol açmaktadır (**Stahl, 2012**). Mezolimbik yolakta ortaya çıkan aşırı dopaminerjik aktivitenin sonucunda çoğunlukla paranoid içerikli sanrılar ortaya çıkmaktadır. Bu paranoid durum hemen her toplumda olguların çoğunda izlenebilir bir belirti olunca ister istemez paranoid olmanın evrimsel avantajı üzerine düşünülmesi uygun olacaktır. Mezolimbik yolak kortikostriatal bir devre olup subkortikal bağlantılar içeren ve ortabeyinden köken alan bir devredir. Diğer ilginç bir durum ise bu devrenin şizofreni dışında uyarıldığı hallerde de benzeri bir tablo ortaya çıkmaktadır. Özellikle madde kullanımına bağlı psikotik tabloların başka renkli belirtileri dışarıda tutulduğunda bu devreye özgü uyarılmalar

(Glutamat NMDA reseptörü üzerinden) paranoyaya yol açmaktadır.

Sonuç olarak sadece fenotipi değil fenokopiler de (madde/ilaç etkileri ortaya çıkan) benzer şekilde paranoyayı tetiklemekte, bir düşmana karşı harekete geçen zihinsel süreci başlatmaktadırlar. Paranoid durum sadece glutamat aktivitesinin azaldığında değil glutamatın arttığı koşullarda da yani sistemin bozulduğunda aktif olmaktadır. Bu durum paranoid düşünceye eğilimin subkortikal olarak hazır bir şekilde korunduğu ve kodlandığını göstermektedir. Grup seçilimi baskısı ile evrimleşen insanın elbette ki ötekine ilişkin hazır ve hızlı çalışan sistemlerinin olması beklenir.

Şizofreninin bir geni taşımanın mutlak sonucu olmayıp, geçmişteki uygun ortamlarda avantajlı sonuçlara yol açmış olan fakat farklı çevrelerde şizofreni riskini artıran bir şekilde ortaya çıkan bir bozukluk olduğu, gen-çevre etkileşiminin bir örneği olarak ileri sürülmüştür. Hipertansiyon, diyabet, ailesel hiperkolesterolemi, iskemik kalp hastalığı gibi hastalıklarda da gen çevre etkileşimi kavramı açıklayıcı olarak kullanılmaktadır; örneğin yiyeceğin çok az bulunduğu ortamlarda insülin direncinin bulunması, yağ depolarının miktarını artırarak avantaj teşkil etmekte iken, yiyeceğin bol olduğu ortamlarda gelecek kıtlık dönemleri için depoları artırmaya devam etmek obezite ve diyabet gibi sorunlara yol açmaktadır (**Hobbs, 1992**). Benzer argümanlar, paranoya için de öne sürülebilir, insan dışındaki saldırganlar tarafından tehdit altındaki bir çevrede ya da birbiri ile mücadele içinde olan insan gruplarının bir arada yarıştığı bir çevrede bu gibi davranışsal eğilimler bir avantaj teşkil etmiş olabilir (**Pe arsonson, 2007**). Sanrı içeriklerinin kültürler arasında benzer olmasından yola çıkarak, bunların sağkalım ve üreme ile ilgili evrensel örüntüler olduğu öne sürülebilir. Sanrılarının cinsiyetler arasındaki farklılıkları da bu öneriyi desteklemektedir: Erkeklerde genelde başka yabancı erkekler tarafından kötülük görme ile ilgili sanrılar görülmektedir; ilkel çevrede erkekler için tehditler genelde başka insan gruplarının üyesi olan erkeklerden gelmektedir, kadınlarda ise genelde kendi kişisel çevrelerinden kötülük görmek ile ilgili sanrılar görülmektedir; ilkel çevrede kadınlar akrabalarından oluşan yüksek düzeyde kooperasyonu olan sosyal grup içinde yaşamaktadırlar ve gruptan dışlanma gerçek bir tehdittir. Şempanzelerde bölgeler için grubun erkek üyeleri tarafından verilen gruplar arası savaşlar, ilkel insan topluluklarının yaşadıkları çevrede karşılaştıkları

tehditlere benzetilebilir. Erotomaninin (bir başkası tarafından yoğun biçimde sevildiği ile ilgili sanrı) kadınlarda fazla görülmesi ve çoğunlukla yüksek sosyal statülü bir kişi ile ilişkili olması, kıskançlık sanrılarının ise genelde erkeklerde görülmesi ve cinsel sadakati güvene alma motivasyonu taşıması da yine evrimsel süreçler ile uyumlu verilerdir.

Bu subkortikal sistemlere ek olarak, benzer şekilde evrimleşen kortikal yapılar da vardır. Angular girus ve supramarjinal girustan oluşan ve muhtemelen kendi-öteki ayırımında rol alan infraparietal lob, ontojenide geç miyelinize olmaktadır, büyük maymunlarda ise rudimenterdir, bu durum kendilik-farkındalığı ve mental durum atfetme ile ilgili bu beyin bölgelerinde seleksiyonun etkisinin olduğunu düşündürmektedir (Brune, 2004).

Katatonik stupor ise bu bağlamda evrimin daha erken dönemleri ve emosyonel işleyişe benzer bir güçle çalışan sistemin tehlike karşısındaki tepkisini çağrıştırmakta, ilkel korku reaksiyonunun şiddetli bir biçimine karşılık gelmektedir. Tehdit altındaki birçok hayvan türünde hareketsizlik, görme işlevleri daha çok hareketi algılayan yırtıcıdan kaçışın mümkün olmadığı durumlarda fark edilmeyi önleme işine yaramaktadır. Yine katatonik hareketsizliği şiddetli hiperaktivite izletebilmektedir, bu durum da tehlikenin belirli olmadığı durumlardaki dağınık ve odaksız kaçış tepkilerine benzemektedir (Brune, 2004).

Son söz

Şizofreninin gelişimi ve kalıcılığı ile ilgili bütün bu evrimsel tartışmalar, bir zamanlar gündeme gelmiş olan öjenik düşüncelere de set çeker niteliktedir. Şiddetli etik problemler bir yana, öjeni düşüncesi akıl hastalığının bütünüyle maladaptif olması gerektiği düşüncesinden kaynaklanmaktadır; oysa görülüyor ki şizofreni genlerini ortadan kalkması demek; aynı zamanda insana özgü birçok yeteneğin de ortadan kalkması demektir (Pearlson, 2008). Yaygın mental bozukluklara sebep olan genetik faktörlerin genel popülasyon üzerine minör etkileri vardır. Evrimsel modellemelere göre yaşayan her bireyin sahip olduğu bu minör beyin anomalileri hepimizi biraz mental retarde, biraz emosyonel anlamda instabil ve hatta biraz şizofrenik yapar (Keller, 2006). Diğer türler gibi insanlar da bir sonraki nesle sadece türe özgü genomu değil türe özgü çevreyi de aktarır. İnsan için türe özgü çevre baskın olarak kişiler arası ilişkiyle karakterize sosyal çevredir. Şehirleşmenin getirdiği stres, göçler, ekonomik

eşitsizlikler gibi etmenler sosyal çevreyi birey için toksik hale getirmektedir. Kalıtılan yatkınlık genleri böyle bir toksik çevrede epigenetik değişiklikler sonucu psikotojenik eşğini geçerek psikoz geliştirebilir. Bu anlamda psikoz sadece modern insanın evriminde bir yan ürün değil etrafımızda yarattığımız sağlıklı çevrenin de bir sonucudur (Burns, 2009). Şizofreni hastası olmanın bir avantaj değil, bütün kültürlerde ciddi klinik sonuçlar ile ilişkili bir durum olduğu açıktır. Buna karşın evrimsel bakış açısı bu hastalıkla ilgili olumsuz inanışları ve damgalamayı (stigma) azaltmada faydalı olabilir.

Var ve kalıtılmaya devam ediyor ise bir sağkalım avantajı ilişkisi barındırdığı kadar, avantaj sağlayan yapıların aynı zamanda kırılabilirliği getirdiği, dezavantaj oluşturacak bir hassasiyete neden olduğu şeklinde de açıklanabilir. Bugün evrimi makroskopik olarak inceleyebildiğimiz veriler subkortikal işleyen türe özgü hazır nöral setler ile olmaktadır. Örneğin emosyonların varlığı, bazı görsel kabullerin (gölgenin yılan olarak tanımlanması) subkortikal işleyişi gibi. Grup içinde evrilen insanın ötekine ilişkin yaşantısı doğası gereği belirleyicidir. Bir arada yaşamamanın becerisi ile bugünlere gelen insan topluluklarının tarihini anlamada şizofreni önemli bir yapı taşıdır. Bu başka bir yazının konusudur.

Kaynaklar

- Allen, J.S., Sarich, V.M. (1988) *Schizophrenia in evolutionary perspectives. Perspectives in Biology and Medicine* 32(1):132-53.
- Baskak, B., Özel, T.Ö., Atbaşoğlu, E.C., Baskak, S.C. (2008) *Peculiar word use as a possible trait marker in schizophrenia. Schizophr. Res.* 103:311-317.
- Bleuler, E. (1950) *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias. International University Press, New York.*
- Brisch, R., Bielau, H., Sanitos, A., Wolf, R., Bogerts, B., Krell, D. ve ark. (2015) *Calretinin and parvalbumin in schizophrenia and affective disorders: a mini-review, a perspective on the evolutionary role of calretinin in schizophrenia, and a preliminary post-mortem study of calretinin in the septal nuclei. Front. Cell. Neurosci.* 9:333.
- Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Bielau, H., Bernstein, H.G., Steiner, J. ve ark. (2014) *The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. Front. Psychiatry* 5:47.
- Brown, S. (1997) *Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. Br J Psychiatry.* 171:502-508.
- Brune, M. (2004) *Schizophrenia- an evolutionary enigma? Neurosci Biobehav Rev.* 28:41.
- Burdick, K.E., Lencz, T., Funke, B. ve ark. (2006) *Genetic variation in DTNBP1 influences general cognitive ability. Hum Mol Genet.* 15:1563-1568.
- Burns, J. (2007) *The Descent of Madness, Evolutionary Origins of Psychosis and the Social Brain, Routledge, London and New York.*

- Burns, J.K.** (2004) *An evolutionary theory of schizophrenia: cortical connectivity, metapresentation, and the social brain.* Behavioral and Brain Sciences 27:831-85.
- Burns, J.K.** (2009) Reconciling 'the new epidemiology' with an evolutionary genetic basis for schizophrenia. *Medical Hypotheses* 72:353-58.
- Chernigovskaya TJ (2007) *The mirror brain, concepts and language: The price of anthropogenesis.* Neuroscience and Behavioral Physiology 37(3):293-302.
- Crow, T.J.** (2000) Schizophrenia as the price that Homo Sapiens pay for the language: a resolution of the central paradox in the origin of species. *Brain Research Review* 31:118-29
- Crow, T.J.** (1997) Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language. *Trend Neurosci.* 20:339-343.
- Deacon, T.W.** (2000) "Heterochrony in brain evolution: cellular versus morphological analysis" in S. Taylor Parker, J Langer and ML McKinney (eds) *biology, Brains and Behaviour, Santa Fe: School of American Research Press/Oxford: James Curry Ltd.* Pp. 41-88.
- Faulks, S.** (2005) *Human Traces, London: Hutchinson/ Random House Group Ltd.*
- Gould, S.J.** (1991) Exaptation: a crucial tool for evolutionary psychology. *J Soc Issues.* 47:43-65.
- Grace, A.** (2012) Dopamine system dysregulation by the hippocampus: implications for the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Neuropharmacology* 62: 1342-8.
- Grigorenko, E.L., La, Buda, M.C., Carter, A.S.** (1992) Similarity in general cognitive ability, creativity and cognitive style in a sample of adolescent Russian twins. *Acta Genet Med Gemellol (Roma).* 41:65-72.
- Hobbs, H.H., Brown, M.S., Goldstein, J.L.** (1992) Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat.* 1:445-446.
- Hoffman, R.E., Hampson, M., Varanko, M., McGlashan, T.H.** (2004). Auditory hallucinations, network connectivity, and schizophrenia (commentary). *Behavioral and Brain Sciences* 27:860-861.
- Horrobin, D.F.** (2001) *The Madness of Adam and Eve: How Schizophrenia Shaped Humanity.* London, UK: Bantam.
- Isohanni, I., Jarvelin, M.R., Jones, P., Jokelainen, J., Isohanni, M.** (1999) Can excellent school performance be a precursor of schizophrenia? 28-year follow-up in the northern Finland 1966 birth cohort. *Acta Psychiatr Scand.* 100:17-26.
- Karlsson, J.L.** (2001) Mental abilities of male relatives of psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand.* 104:466-468.
- Keller, M.C., Miller, G.** (2006) Resolving the paradox of common, harmful, heritable mental disorders: Which evolutionary genetic models work best? *Behavioral and Brain Sciences* 29:385-452.
- Keller, M.C.** (2004) Evolutionary theories of schizophrenia must ultimately explain the genes that predispose to it. *Behavioral and Brain Sciences* 27:861-62.
- Ketteler, D., Ketteler, S.** (2010) Is schizophrenia "the price that Homo sapiens pays for language"? Subcortical language processing as the missing link between evolution and language disorder in psychosis – A neurolinguistic approach. *Journal of Neurolinguistics* 23:342-53.
- Langer, J.** (2000) "The heterochronic evolution of primate cognitive development" in S. Taylor Parker J, J. Langer ve ML McKinney (editörler) *Biology, Brains and Behaviour, Santa Fe: School of American Research Press/Oxford: James Curry Ltd.* Pp.215-36.
- Marean, C.W., Bar-Matthews, M., Bernatchez, J., Fisher, E., Goldberg, P., Herries, A.I. ve ark.** (2007) Early human use of marine resources and pigment in South Africa during the Middle Pleistocene. *Nature* 499: 905-8.
- Mattson, M.P.** (2012) Evolutionary aspects of human exercise – born to run purposefully. *Ageing Res Rev.* 11:347-52.
- McGlashan, T.H. ve Hoffman, R.E.** (2000) Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatr.* 57: 637-48.
- McKinney, M.L.** (2000) "Evolving behavioral complexity by extending development" in S. Taylor Parker J, J. Langer ve ML McKinney (editörler) *Biology, Brains and Behaviour, Santa Fe: School of American Research Press/Oxford: James Curry Ltd.* Pp.25-40.
- Mowry, B.J., Lennon, D.P., De Felice, C.N.** (1994) Diagnosis of schizophrenia in a matched sample of Australian Aborigines. *Acta Psychiatrica Scandinavica,* 90:337-41.
- Nesse, R.M.** (2004) Cliff-edged fitness functions and the persistence of schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences,* 27: 862-63.
- Pearlson, G.D., Folley, B.S.** (2008) Schizophrenia, Psychiatric Genetics, and Darwinian Psychiatry: An Evolutionary Framework. *Schizophrenia Bulletin* 34 (4): 722-33.
- Pogarell, O., Koch, W., Karch, S., Dehning, S., Müller, N., Tatsch, K. ve ark.** (2012) Dopaminergic neurotransmission in patients with schizophrenia in relation to positive and negative symptoms. *Pharmacopsychiatry* 45 (Suppl 1): 36-41.
- Polimeni, J., Reiss, J.P.** (2002) How shamanism and group selection may reveal the origins of schizophrenia. *Medical Hypotheses* 58(3):244-48.
- Polimeni, J., Reiss, J.P.** (2003) Evolutionary Perspectives of Schizophrenia *Can J Psychiatry.* 48:34-39
- Stahl, S.M.** (2013). *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications.* Cambridge university press.
- Stevens, A., Price, J.** (2000) *Prophets, Cults and Madness,* Gerald Duckworth and Co. Ltd. London.
- Sullivan, P.F., Daly, M.J., O'Donovan, M.** (2012) Genetic architectures of psychiatric disorders: The emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 13:537-551
- Van Dongen, J., Boomsma, D.I.** (2013) The Evolutionary paradox and missing heritability of schizophrenia. *Am J Med Genet Part B* 162B:122-36
- Xu B, Ionita-Laza I, Roos, J.L., Boone, B., Woodrick, S., Sun, Y., Levy, S., Gogos, J.A., Karayiorgou, M.** (2012) De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural Nat Genet. 44:1365-1369
- Xu, K., Schadt, E.E., Pollard, K.S., Roussos, P., Dudley, J.T.** (2015) Genomic and network patterns of schizophrenia genetic variation in human evolutionary accelerated regions. *Mol Biol Evol.* 32(5):1148-1160.
- Yeo, R.A., Gangestad, S.W., Edgar, C., Thoma, R.** (1999) The evolutionary genetic underpinnings of schizophrenia: The developmental instability model. *Schizophr Res* 39:197-206.