

T1238



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ HASTALARININ PSİKOTİK OLMAYAN
KARDEŞLERİNDE BİLİŞSEL İŞLEVLER :
NÖROPSİKOLOJİK VE NÖROFİZYOLOJİK BİR ÇALIŞMA**

T1238 / 1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr.E.Çiğil ÖNAL

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkezi Kütüphane

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 1999

Sayın Hocam Prof.Dr.Çetin BÜYÜKBERKER'in anısına ithafen...

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.2. Şizofreni İle İlgili Genel Bilgiler	2
1.2.1. Tanım Ve Tarihçe	2
1.2.2. Epidemiyoloji	3
1.2.3. Etyoloji	4
1.2.3.1. Biyokimyasal araştırmalar	5
1.2.3.2. Beyinde yapısal bozukluklar ve görüntüleme araştırmaları	7
1.2.3.3. Viral ve otoimmün nedenler	10
1.2.3.4. Doğum ve hamilelik komplikasyonları hipotezleri	10
1.2.3.5. Genetik araştırmalar	11
1.2.3.6. Psikodinamik ve bilişsel yaklaşımlar	13
1.2.4. Klinik Belirtiler Ve Bulgular	14
1.2.5. Gidiş Ve Sonlanış	17
1.2.6. Tedavi	17
2. ŞİZOFRENİ HASTALARININ AKRABALARINDA YAPILAN ÇALIŞMALAR	19
2.1. Beyin Görüntüleme Çalışmaları	19
2.2. Göz Hareketlerinin Disfonksiyonları	20
2.3. Olaya Bağlı Potansiyeller	21
2.4. Şizofreni Hastalarının Akrabalarındaki Nöropsikolojik Çalışmalar	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Denekler	22
3.2. Araştırmanın Uygulanması	24
3.2.1. Araştırmada Uygulanan Nöropsikolojik Testler	25
3.2.2. Araştırmada Uygulanan Nörofizyolojik Değerlendirme	29
3.2.3. İstatistiksel Çözümleme	33
4. BULGULAR	33
4.1. Nöropsikolojik Test Sonuçları	33
4.2. Nörofizyolojik Değerler	34
4.3. Yaş İle İlişkili Değişimler	37
4.4. Bellek Ve Entellektüel Süreç	40
4.5. Nörofizyolojik Test Sonuçları İle Nöropsikolojik Değerler Arasındaki İlişkiler	40
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	52
7. KAYNAKLAR	53
8. EKLER	62

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Araştırma kapsamındaki bireylerin özellikleri	23
Tablo 2. Grupların nöropsikolojik test sonuçları	35
Tablo 3. Grupların nörofizyolojik test sonuçları	36
Tablo 4. Yaş ile nöropsikolojik değerler arasındaki bağıntılar	38
Tablo 5. Yaş ile nörofizyolojik değerler arasındaki bağıntıları	39
Tablo 6. Bellek ve entellektüel süreç altölçekleri ile Wiskonsin Kart Eşleme Testi, Stroop Test ve Sürekli Performans Testi arasındaki ilişkiler	41
Tablo 7. Uyarılmış potansiyellerin latansları ile Wiskonsin Kart Eşleme Testi arasındaki ilişkiler	42
Tablo 8. Uyarılmış potansiyellerin latansları ile Sürekli Performans Testi, Stroop, Bellek ve Entellektüel Süreç Altölçekleri arasındaki ilişkiler	43
Tablo 9. Uyarılmış potansiyellerin genlikleri ile Wiskonsin Kart Eşleme Testi arasındaki ilişkiler	45
Tablo 10. Uyarılmış potansiyellerin genlikleri ile Sürekli Performans Testi, Stroop, Bellek ve Entellektüel Süreç Altölçekleri arasındaki ilişkiler	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Bu araştırmada, şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında (kardeşlerinde) soyutlama, dikkat, bellek gibi bilişsel işlevlerin nöropsikolojik ve nörofizyolojik test yöntemleri ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

şizofreninin nedenleri hakkındaki genetik teoriler Kraepelin'in şizofreni hastalarının tedavi görmemiş akrabalarında garip davranışların sık olduğu gözlemine dayanmaktadır (1). şizofreni hastaların çocuklarında ve erişkin akrabalarında, anormal göz izleme hareketlerinin, uyarılmış potansiyel anormalliklerinin, nörolojik muayenede silik bulguların, yapısal beyin anormalliklerin, bilişsel işlev bozukluklarının hastalarda gözlenenlere benzer şekilde, sağlıklı kontrollerden daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (2-8). Bu çalışmaların genel olarak amaçları, şizofreni hastalığına yatkınlığı gösteren bozuklukları ve hastalığın patofizyolojisinde etkili olabilecek bulguları saptamaktır.

Nöropsikolojik çalışmalarda şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarının, hastalarda görülen nöropsikolojik işlev bozukluklara niteliksel olarak benzer, ancak daha hafif düzeyde işlev bozuklukları sergiledikleri bildirilmektedir (7-9). Dikkat ve bilgi işleme süreci bozukluklarının şizofreni hastalarında ve hastaların birinci derece akrabalarında gözlenmesi bu işlev bozukluklarının, şizofreniye yatkınlığın önemli bir parçası olduğunu düşündürmektedir (10).

Benzer şekilde şizofreni hastaları ve birinci derece akrabalarında, bilişsel işlev bozukluğunu yansıtan nörofizyolojik anormalliklerin genel toplumdan daha fazla oranda gözlendiği bilinmektedir (3,4). şizofreni hastalarda ve akrabalarında niteliksel olarak benzer şekilde görülen bu sapmaların, şizofreni hastalığına yatkınlığı gösteren belirteçler olarak, araştırılmasına neden olmaktadır. Bu araştırmalardan elde edilen bulgular, şizofrenide

dikkat bozukluğu başta olmak üzere bilişsel işlev bozukluğunun, hastalığın patofizyolojisindeki mekanizmaların aydınlatılmasında yol gösterici olabileceğine işaret etmektedir.

1.2. ŞİZOFRENİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

1.2.1. TANIM ve TARİHÇE

Şizofreni son yüzyıl içinde psikiyatride üzerinde en çok araştırma yapılan hastalıklardan biridir. Çalışmalardan elde edilen sonuçlar bize yol gösterse de hastalığın etyolojisi, klinik görünümündeki çeşitliliğin nedenleri, klinik gidişi, tedavi yöntemleri konusunda tartışmalar halen devam etmektedir (11)

Şizofreni, etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı, düşünce, algı, duygulanım, davranış bozuklukları ile birlikte yaygın bilişsel işlev bozukluğunun saptandığı, heterojen nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Erken yaşlarda başlaması, sosyal ilişkileri etkilemesi, üretkenliği engellemesi nedeniyle sadece bireysel değil, toplumsal bir sağlık sorunudur

Şizofrenik belirtilerin ilk tanımlanması M Ö. 15 Yüzyıla kadar uzanmaktadır. Eski Yunan'da kötülük görme ve büyüklük sanrılarının yanında bilişsel işlevlerde ve kişilikte yıkımla giden ruhsal bozukluklar tanımlanmıştır (12)

1860'da B. A. Morel, adolesan dönemde başlayan yıkımla giden hastalar için "Démence précoce"(erken bunama) terimini kullanmış E. Hecker 1871'de hebefreniyi, K. L. Kahlbaum 1874'de katatoniyi tanımlamıştır. 1896'da Kraepelin bunlara paranoid ve basit tipi ekleyerek, bu klinik tabloyu manik depresif psikozdan ve paranoyadan ayırmıştır. Kraepelin'e göre dementia precox erken yaşlarda başlayıp yıkımla giden, halüsinasyonların ve sanrılarının bulunduğu bir klinik tablodur. E. Bleuler bu bozukluğun mutlaka yıkımla

sonlanmasının gerekmediğine dikkat çekerek zihin yarılmaya anlamına gelen "şizofreni" terimini gündeme getirmiştir. Bleuler'e göre hastalarda düşünce, duygulanım ve davranışlar arasında yarıma (schism) vardır. Şizofrenide "4 A" belirtisi olarak bilinen otizm, ambivalans, çağrışım bozukluğu ve anormal duygulanımı birincil belirtiler olarak tanımlamıştır. İkincil belirtiler ise halüsinasyonlar ve sanrılardır. Bleuler'e göre çağrışımlardaki bozukluk düşünce bozukluğunu gösterir ve hastalarda patognomonik bir bulgudur (11-13)

K. Schneider "birinci sıra belirtiler" olarak tanımladığı işitsel varsanılar, düşünce sokulması, düşünce çalınması, düşünce yayınlanması gibi bir grup belirtinin şizofreniye özgü olmaları da tanıda kolaylık sağladığını bildirmiştir (14).

Amerika'da betimleyici yaklaşımla düzenlenen tanı sınıflamalarının ortaya çıkmasıyla Schneider'in sanrı ve varsanılarından oluşan ölçütleri bütün dünyada benimsenmiştir (12). T. Crow'un yeniden gündeme getirdiği negatif ve pozitif belirtilerden oluşan iki farklı alt grup şizofreni olduğu görüşü hastalığa yaklaşıma yeni bir bakış açısı getirmiştir. 1994'de yayınlanan DSM-IV'de negatif belirtilere yer verilmesi bu yaklaşımı resmileştirmiştir (15).

1.2.2. EPİDEMİYOLOJİ:

Yıllar içinde şizofreninin toplumdaki sıklığını saptamak için yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar büyük değişkenlik göstermiştir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda 1970-1980 arasında şizofreni için ilk başvuru oranlarında %40-50 azalma olduğu bildirilmektedir ve bu düşüşün hastalığın sıklığındaki azalmadan sorumlu olup olmadığı tartışılmaktadır. Bunun nedeninin tanı kriterlerindeki değişiklikler, araştırmalarda kullanılan metodolojik farklılıklar olduğu bildirmiştir (12,16)

Son çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre şizofreninin sıklığı (insidans) binde 0.1-0.4, yaşam boyu yaygınlığı (prevelans) % 0.5-1 arasında değişmektedir (16). Her iki cinsiyet içinde yaşam boyu şizofreni görülme riski eşittir. Şizofreni her yaşta ortaya çıkabilir ancak genellikle erken erişkinlik döneminde başlar. Hastaların % 70'inde başlangıç 15-35 yaşları arasındadır. Ortalama başlangıç yaşı erkeklerde kadınlardan 10 yaş daha erkendir (16,17).

Düşük sosyoekonomik düzeyli toplumlarda yaşayanlarda, yalnız ve boşanmış bireylerde, göç etmiş kişilerde, doğum komplikasyonu hikayesi olanlarda, kış-ilk bahar aylarında doğanlarda şizofreninin daha sık görülmesinden dolayı, bu etkenler risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (12,16,18).

Önemli bir risk faktörü de genetik yatkınlıktır. Şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında şizofreni gelişme riski normal popülasyondan yaklaşık 10 kat fazladır (16). Yapılan çalışmalarda şizofreni görülme riski kardeşlerde % 9, şizofreni hastalarının çocuklarında % 13, ebeveynlerinde % 6'dır. Tek yumurta ikizlerinde eşzamanlı şizofreni görülme olasılığı % 48 iken çift yumurta ikizlerinde % 17'dir. Her iki ebeveynde şizofreni varsa çocuklarda şizofreni görülme riski % 36.6 olarak bildirilmektedir. İkinci derece akrabalarda bu oranlar daha düşüktür. Örneğin şizofreni hastasının torununda % 5, teyze, dayı da % 2, üvey kardeşlerde % 6 oranında şizofreni görülme riski olduğu bildirilmektedir. (1) Üçüncü derece akrabalarda ise bu oran % 2.9 olarak bildirilmektedir (19).

1.2.3. ETYOLOJİ:

Şizofreni olasılıkla heterojen nedenli, farklı klinik görünümü, tedaviye cevabı ve klinik gidişi olan bir grup hastalıktır (13). Semptomlarında, prognozunda, tedavisinde böylesine farklılıkların görüldüğü bir hastalığın etyolojisinde tek bir nedenin bulunduğunu

soylemek bugün için biraz fazla genel bir yaklaşımdır. Şizofreni hastalığının etyolojisi hakkında pekçok farklı görüş ortaya atılmıştır. Araştırmalardan elde edilen çelişkili sonuçlar hastalığın etyolojisinde farklı mekanizmaların rol oynadığına inanmamız için yeterince kanıt sağlamaktadır.

Şizofreni konusunda yapılan bunca araştırmaya rağmen henüz tek bir hastalık olup olmadığı konusunda bile soru işaretleri vardır. Halen şizofreni etyolojisinde temel soru olarak, bu hastalığın nörogelişimsel mi yoksa nörodejeneratif bir bozukluk mu olduğu tartışılmaktadır. Yani beyinin normal gelişimini bozan bir neden mi var, yoksa normal gelişmiş bir beyinde etkili olan bir hastalık süreci mi var? (13) Nörodejeneratif süreç, genişlemiş ventriküller ile olan bilişsel bozuklukların varlığı ile destek görünürken, nörogelişimsel hipotez minor fiziksel anomaliler, gizli nörolojik anormallikler, sosyal ve bilişsel eksiklikler gibi premorbid anomalilerin varlığı ile desteklenmektedir (20)

1.2.3.1. Biyokimyasal araştırmalar:

Şizofrenide dopamin, serotonin, norepinefrin, asetilkolin, glutamat gibi nörotransmitterler ve çeşitli nöromodulator olan nöropeptidlerde bozukluklar olduğu düşünülmektedir.

Dopamin hipotezi: Şizofrenide dopamin hipotezi, dopaminerjik sistemi aktive eden amfetamin, levodopa gibi ilaçlarla paranoid psikoz benzeri bir klinik tablonun oluşması ve postsinaptik dopamin reseptörlerini inhibe eden ilaçlarla psikotik semptomların azaldığının gözlenmesiyle ortaya atılmıştır (13). Bu teorinin en basit açıklanışı, şizofrenide aşırı dopaminerjik aktivitenin olduğu şeklindedir. Klasik antipsikotiklerin etki ve güçleri, dopamin D2 reseptörünü antagonize etme yetenekleri ile ilişkilidir (21). Dopaminerjik hiperaktivitenin, aşırı dopamin salınımı, dopamin reseptörlerinde artış, dopamin

reseptörlerinin dopamine aşırı duyarlılığına yada bunların değişik derecelerdeki kombinasyonuna mı bağlı olduğu açık değildir. Mezokortikal ve mezolimbik yollar üstünde en çok durulan yollardır. Bu yollardaki dopaminerjik nöronlar orta beyindeki hücre gövdelerinden limbik sisteme ve serebral kortekse uzanırlar (13,21).

Son zamanlarda D3, D4, D5 reseptör alttipleri gündeme gelmiştir. Yapılan PET çalışmalarından, atipik antipsikotiklerin etki mekanizmalarından elde edilen gözlemler sonucunda D1 ve D4 reseptörlerinin de şizofrenide etkin olduğu görüşü benimsenmiştir (21).

Antipsikotik ilaçlar bütün psikotik ve ajite hastaları tedavi etmektedir yani akut mani tedavisinde de bu ilaçlar etkindir. Bu nedenle dopaminerjik hiperaktivitenin sadece şizofrenide olduğunu söylemek mümkün değildir. Ayrıca bazı elektrofizyolojik verilere göre, antipsikotik ilaçlarla uzun süre tedaviye cevap olarak dopaminerjik nöronların ateşleme oranlarında artış olmaktadır. Bu veriler şizofrenide başlangıçtaki anormalliğin hipodopaminerjik durum olabileceğini göstermektedir (13).

Serotonin: Atipik antipsikotik ilaçların ortaya çıkmasından sonra serotonin üzerinde en çok çalışılan nörotransmitterlerden biri olmuştur. Özellikle 5 HT₂ reseptör antagonizmasının psikotik semptomların azaltılmasında etkin olduğu, D2 antagonizmasının ise hareket bozukluklarıyla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (12,13,21). Şizofreni hastalarında görülen yapısal beyin anormallikleri ile kan serotonin düzeyi ve azalmış BOS 5-hidroksi-indol-asetik asit düzeyleri arasında ilişki olduğu bildirilmiş, bu sonuçlardan yola çıkılarak serotoninin daha çok negatif şizofrenide etkin olduğu ileri sürülmüştür (21).

Norepinefrin: Uzun dönem antipsikotik kullanımının lokus sereleusta noradrenerjik aktiviteyi azalttığı ve bazı antipsikotik ilaçların terapötik etkilerini alfa1 ve alfa2 adrenerjik

reseptörler üzerinden yaptıkları düşünülmektedir. Noradrenerjik ve dopaminerjik aktiviteler arasındaki ilişki henüz tam aydınlanmamış olsa da, eldeki veriler noradrenerjik sistemin dopaminerjik sistem aktivitesini düzenlediğine işaret etmektedir. Anormal noradrenerjik sistemin hastalarda sık relapslar için predispozan olduğu ileri sürülmektedir (13)

Amino asitler: İnhibitör aminoasit olan GABA da şizofreninin patofizyolojisinde etkin görülmektedir. Hipokampustaki GABAerjik nöronlarda kayıp olduğuna dair veriler vardır. İnhibitör GABAerjik nöron kaybı teorik olarak dopaminerjik ve noradrenerjik hiperaktiviteden sorumludur (13). Yapılan çalışmalarda, prefrontal kortekste GABA aktivitesinin azaldığı, şizofrenide bilişsel belirtilerin oluşumundan ve bazal gangliondaki dopamin artışından bunun sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (21). Glutamat eksitatör etki gösteren bir aminoasit nörotransmitterdir. Glutamat reseptör tipi olan NMDA reseptörünün psikoz benzeri bir tablo oluşturan fensiklidin ile antagonize edildiğinin bulunması dikkatleri glutamat üzerine çekmiştir (21). Yapılan postmortem çalışmalarda temporal bölgelerde glutaminerjik nöron kaybı, korteks ve putamende NMDA reseptör artışı bulunmuştur. Glutamat hiperaktivitesi ve hipoaktivitesi şizofreni hastalarında çelişkili olarak öne sürülen hipotezlerdir (13)

1.2.3.2. Beyinde yapısal bozukluklar ve görüntüleme araştırmaları:

Şizofrenideki yapısal beyin patolojisini saptamak üzere yapılan çalışmalarda limbik sistem patolojisi, üçüncü ve lateral ventrikül genişlemesi ve kortikal sulkuslarda genişleme en çok saptanan bulgudur. Bu konuda iki önemli bakış açısı vardır. Birincisi, yapısal beyin anormalliklerinin, semptomların başlamasından önce ortaya çıkmış olabileceği ve hastalığa doğrudan yatkınlığı gösterebileceğidir. İlk epizod hastalarda ventrikül genişlemesinin saptanması ve şizofreni için yüksek riski olan bireylerde daha fazla beyin patolojisinin

gözlenmesi bu hipotezi desteklemektedir (6). Şizofreni ile genetik ilişkisi olduğu bildirilen şizotipal kişilik bozukluğunda (ŞKB) da artmış ventrikül boyutu, lateral ve frontal ventrikül horn, beyin oranı artışı bildirilmiş ve şizofrenide olduğu gibi ŞKB'nun defisit benzeri semptomları ile ilişkilendirilmiştir (22) İkincisi ise, beyindeki bu değişikliklerin hastalığın veya psikiyatrik tedavinin nonspesifik sonuçları olabileceğidir. Hastalık süresi ile beyin anormallikleri arasında bulunan ilişki ve diğer psikiyatrik hastalıklarda da benzer anormalliklerin bulunması bu görüşü desteklemektedir (6)

Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) çalışmalarında en sık, yan ve üçüncü ventriküllerde genişleme ile kortikal atrofi bildirilmiştir. Ancak şizofrenlerde ventrikül genişlemesi çelişkili bir bulgudur ve sonuçlar arasındaki farklılıkların, kontrollerin seçimi ve kullanılan ölçüm yöntemlerinin farklılığından kaynaklandığı ileri sürülmektedir (23) Ventrikül genişlemesinin nedeni henüz belirsizdir. Doğum komplikasyonu gibi çevresel faktörlerin buna neden olabileceği söylenmektedir (24) Bazı araştırmacılar ventrikül genişlemesinin periventriküler hücre kaybından kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (6). Ventrikül genişlemesinin sadece erkek hastalarda bulunduğunu, kadın şizofreni hastaları ile kontroller arasında belirgin bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (13,23). Araştırmacılar ventrikül genişlemesinin hastalığın erken dönemlerinde oluştuğunu ve zaman içinde stabil kaldığını bildirmektedir. Serebral ventrikül genişlemesi negatif semptomlar, kötü nöropsikolojik performans, kötü premorbid işlevsellik, nöroleptiklere kötü yanıt, ve tardif diskinezi için artmış risk ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (13,24) Bornstein şizofreni hastalarında üçüncü ventrikül genişlemesiyle frontal lob işlevleri, dikkat ve konsantrasyonu ölçen testlerde başarısızlık arasında bir ilişki olduğunu bildirmektedir (25)

Şizofreni hastalarında yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında da ventikül genişlemesi konusunda çelişkili sonuçlar vardır. Şizofrenide global beyin volümünde azalma MRG çalışmalarındaki çelişkili sonuçlardan biridir ve pek az çalışmada frontal lob volümünde lokal bir azalma olduğunu bildirilmektedir (23). Temporal lob volümünde azalma da henüz kesinleşmiş bir bulgu değildir. Hipokampal-amigdal kompleksinin ve parahipokampal girus volümünde azalma saptanmıştır (6, 23) Bu bulgulara dayanarak şizofrenide yapısal beyin anomaliklerinin, ağırlıklı olarak subkortikal ve belki de sol yerleşimli temporal loba lokalize olduğu söylenmektedir (23)

Tek foton yayımlı bilgisayarlı tomografisi (SPECT) ve pozitron yayımlı tomografisi (PET) ile yapılan çalışmalarda serebral kan akımı ve glukoz tüketimi ölçülmektedir. Bu çalışmalarda frontal lobta hipoaktivite, serebral kortekse göre bazal gangliada hiperaktivasyon, bazı beyin bölgelerine yönelik nöropsikolojik testlerin uygulanması sırasında bozuk aktivasyonun varlığı gibi bulgular bildirilmektedir, ancak bu sonuçlar bütün çalışmalarda bulunamamıştır (13, 23, 26) PET ile yapılan diğer bir çalışma türü de, var olan D2 reseptör sayısını radioaktif ligandlar kullanarak belirlemeye yöneliktir. Bu çalışmaların bir kısmında bazal gangliada D2 reseptör sayısını artmış olarak saptanırken, bazı çalışmalarda böyle bir artışın olmadığı bildirilmektedir (13).

Ventriküllerde genişleme şizofreni için spesifik bir bulgu değildir, bu nedenle önemi tartışmalıdır. Ancak bu bulgunun varlığı şizofrenide henüz kesin olarak tanımlanamasa bile bazı yapısal beyin anormalliklerinin bulunduğu kanıtı olarak ele alınmalıdır. Sonuç olarak, yapılan çalışmaların sonuçları şizofrenide hem kortikal hem de subkortikal bölgelerde yapısal ve işlevsel anormallikler olduğunu desteklemektedir (27).

1.2.3.3. Viral ve otoimmün nedenler:

Merkezi sinir sistemini etkileyen enfeksiyonlarda (sifiliz ve AIDS vs.) şizofreni benzeri bir tablo oluştuğu uzun zamandır bilinmektedir. Şizofreni etyolojisinde viral enfeksiyonların iki yolla etkin olabileceği ileri sürülmektedir. Birincisi virusun doğrudan sinir hücresinde yaptığı hasar, diğeri de vücudun viral enfeksiyona yanıt olarak ürettiği antikorların sinir sistemini etkilemesidir (12) Şizofreni etyolojisinde suçlanan başlıca viruslar sitomegalovirus, herpes simpleks virüsü ve insan retro virüsleridir (28) İkinci trimesterde geçirilen influenza enfeksiyonları ile artmış şizofreni sıklığı arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar vardır (28, 29).

Şizofreni hastalarında saptanan immünolojik anormalliklerin bazıları T hücre interlökin 2 salınımında azalma, periferel lenfositlerin sayısında ve etkinliğinde azalma, nöronlara karşı anormal sellüler ve humoral aktivite, beyin dokularına karşı oluşmuş antikorlarının varlığıdır. Bu bulgular nörotoksik viral enfeksiyonun veya endojen otoimmün bozukluğun varlığını desteklemektedir (13)

1.2.3.4. Doğum ve hamilelik komplikasyonları hipotezleri:

Hamilelik döneminde veya doğum sırasında komplikasyon öyküsü bulunanlarda erişkinlikte şizofreni gelişme riski daha yüksektir. Bu konuda bir kaç olası açıklama yapılmıştır. Şizofreniye yatkınlığa neden olan genler, komplikasyonları oluşturan erken embriyonik gelişimi de değiştirmiş olabilir. Ayrıca doğum veya hamilelik sırasında fetüsün hipoksidede kalmasının, şizofreni gelişiminde rol oynayabileceği söylenmektedir. Hipoksi sırasında özellikle etkilenen serebral korteks, bazal ganglia, hippokampus, limbik sistemin şizofrenide etkilenen beyin bölgeleri olduğu ileri sürülmektedir (12,13)

1.2.3.5. Genetik araştırmalar:

şizofreninin bazı ailelerde yığılma gösterdiği uzun zamandır bilinmektedir Bugün şizofreni etyolojisinde kısmen de olsa genetik faktörlerin rol oynadığı kabul edilmektedir Ancak genetik geçişin ne yolla olduğu henüz bilinmemektedir.

Aile çalışmaları: şizofrenide genetik yatkınlığı saptamak için planlanan ilk çalışmalardır şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında genel popülasyona göre 5-10 kez fazla oranda şizofreni gelişme riski vardır (16,19,30) Aile üyeleri şizofreni gelişme riskini paylaşırlar ve bu risk, genetik ilişkinin derecesine bağlıdır Ebeveynlerin diğer birinci derece akrabalara göre daha düşük şizofreni riski (% 6) taşımaktadırlar şizofreni hastalarındaki düşük evlenme ve fertilitite oranının bunda etkili olduğu ileri sürülmektedir (1). şizofreni spektrum bozuklukları olarak bilinen bazı hastalıklar ve kişilik bozuklukları ile şizofreni arasında genetik ilişki olduğu bildirilmektedir (1,16) şKB bunların en önemlisidir ve kontrollerle karşılaştırıldığında şizofren hastaların birinci derece akrabalarında şKB görülme riskinin toplumdan 5 kat fazla olduğu bildirilmektedir (16,22) şizoaffektif bozukluk, paranoid kişilik bozukluğu, şizoid kişilik bozukluğu da şizofren hastaların akrabalarında 2 kat fazla görülmektedir Ancak alkolizm, anksiyete bozukluğunun birinci derece akrabalarda daha yüksek oranda görülmemektedir Bu bulgular, şizofreni ve şizofreni spektrum bozukluklarının genetik geçişinin nispeten spesifik olduğunu ve psikiyatrik hastalıklara genel eğilimi içermediğini işaret etmektedir (16)

İkiz Çalışmaları: Bu çalışmaların amacı aynı genleri farklı oranda taşıyan bireylerin incelenmesidir Tek yumurta ikizleri aynı genleri paylaşırken çift yumurta ikizlerinin genleri yarı yarıya ortaktır (1,30,31) şizofreni için eş zamanlı hastalanma oranı tek

yumurta ikizlerinde % 46, çift yumurta ikizlerinde %14'tür (1,16). İkizlerinin çocuklarında yapılan bir çalışmada eş yumurta ikizlerin hasta olmayan kardeşlerinin 24 çocuğunda şizofreni riski % 17, çift yumurta ikizlerin etkilenmeyen kardeşlerinin 52 çocuğunda bu risk % 2 olarak saptanmıştır (1) Bu konuda yapılan ikiz araştırmaları gözden geçirildiğinde, şizofren olmayan ikizlerin % 11 7'sinin şizoid kişilik, % 9 8'inin başka psikiyatrik hastalık (alkolizm, psikopati, intihar eğilimi, kişilik bozukluklar gibi) tanısı aldıklarını belirlenmiştir (19)

Evlat edinme Çalışmaları: Evlatlık verilen şizofren hastaların biyolojik birinci derece akrabalarında şizofreni görülme riski, kontrol evlatlıkların biyolojik birinci derece akrabalarına göre 8 kez fazladır (32) Biyolojik akrabalarla ilişkileri olmamasına rağmen şizofreni riskindeki bu artış şizofreninin ortaya çıkmasında genetik faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir (16,32) Bütün dünya literatüründe yaşamlarının erken dönemlerinde ayrılan, çok az ilişki kuran veya hiç ilişkileri olmayan sadece 12 ikiz bildirilmiştir Bu ikizlerin 7 tanesinde her iki kardeşte şizofrendir ve çiftler arası eş zamanlı hastalanma oranı % 58'dir Bu sonuçlar örneklem grubunu küçüklüğüne rağmen şizofreninin genetik yönü ile uyumludur (1) Çevresel faktörler bir miktar dışlanmasına rağmen, evlatlık verilen çocukların prenatal dönemde biyolojik anneleri ile birlikte olması, prenatal risk faktörlerinin dışlanamamasına neden olmaktadır Ayrıca şizofreni hastalarının üvey kardeşlerinde de şizofreni spektrum bozukluklar için riskin arttığı bildirilmektedir (1,16).

Moleküler genetik çalışmaları: Bağlantı (linkage) çalışmaları genellikle birden fazla şizofreni hastası olan ailelerde yapılmış ve şizofreni ile 5 kromozomda bir lokus arasında ilişki saptanmış ancak bu bulgu daha sonraki çalışmalarda doğrulanamamıştır (30,31,33)

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda 22 ve 6. kromozomlara dikkat çekilmektedir (16). Dopamin reseptörleri ile yapılan bağlantı çalışmalarında D1,D2, D4 reseptör genleri ile şizofreni arasında bağlantı bulunmuştur (31) Asosiasyon çalışmaları, bir hastalıktan etkilenen kişide etkilenmeyen bireye göre daha sık olarak bazı genetik lokuslarda belirli bir alelin olup olmadığını araştırır HLA A9 aleli ile paranoid şizofreni arasında nispeten uyumlu sonuçlar bildirilmiştir (30)

1.2.3.6. Psikodinamik ve bilişsel yaklaşımlar:

Freud şizofreninin, egonun ilk kez ortaya çıktığı döneme uzanan regresyonundan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Bu dönemde "birincil narsisizm" vardır yani libido tümüyle bedene ve benliğe yatırılmıştır. Ruhsal yada organik nedenlerle bu erken döneme saplanan ve yaşamın ileri dönemlerindeki örseleyici olaylarla karşılaştığında yeniden bu döneme regrese olan kişinin ego bütünlüğü sarsılır. Nesnelere yatırılan libido yeniden bedene ve benliğe çekilir buna "ikincil narsisizm" denir. Bu durumda şizofrenlerde görülen bedenle aşırı uğraş, otizm ortaya çıkar. Libidonun terkettiği dünya anlamsızdır, nesnelere yabancılaşır. Psikoanalistler şizofrenide doğuştan yapısal yatkınlığın, ego zayıflığının ve regresyona eğilimin varlığını kabul ederler. Böyle bir zeminde travmalar bu eğilimi kamçılar ve ortaya çıkan içe kapanım ve belirtiler bir çeşit savunma, uyum biçimidir (11,12)

Arieti ise şizofrenilerin zihinsel gelişimin erken aşamalarına özgü bir düşünce biçimi olan paleolojik düşünceye gerilediğini ileri sürmüştür. Paleolojik düşüncenin özellikleri aşırı özdeşleştirme, amaçlı nedensellik, zaman ve mekan kavramlarının değişmesi ve kavramsalaştırma gücünün azalmasıdır (34)

Sullivan başta olmak üzere pek çok araştırmacı aile içi iletişim, anne-baba özellikleri gibi konuları araştırmışlardır. Ancak bu konuda ileri sürülen hipotezlerin hiç birinin tek başına geçerli olmadığı bugün için bilinen bir gerçektir (11).

1.2.4. KLİNİK BELİRTİLER VE BULGULAR:

Şizofreni için patognomonik olan hiçbir klinik bulgu veya semptom yoktur, her bulgu ve semptom diğer psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda da görülebilir. Hastadan alınan öykü tanı için temeldir. Öğrenme, kişisel bakım, meslek, kişiler arası ilişkiler gibi pek çok işlevsel alanda bozulmalara neden olmasına rağmen hastalık bireyler arasında ve aynı bireyde zaman içinde değişkenlik gösterebilmektedir (13,35).

Teorik olarak hastalığın prodromal döneminde bazı semptom ve bulgular gözlenebilmektedir ve çoğu kez hastalık ortaya çıktıktan sonra geriye dönük olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle geçerlilikleri şüphelidir (13). Prodromal belirtiler sıklıkla güç farkedilen, sinsi gidişli ve ilerleyicidir. Şizofren hastalar geriye dönük olarak incelendiğinde bir kısmının içe dönük oldukları, zor ilişki kurdukları, stres karşısında kolay incindikleri, motor beceriksizlikler gösterdikleri, sosyal uyumlarının bozuk olduğu saptanmıştır (11,12,35). Hastanın yakınları sıklıkla kişisel bakımda azalma, günlük işlevsellikte bozulma, insanlarla ilişkilerin azalması gibi bazı değişiklikleri tanımlamaktadır. Bu içe kapanım döneminde din ile, metafizik olaylarla, felsefeyle aşırı uğraşlar gelişebilmektedir. Ergenlik döneminde bu gibi değişiklikler çoğu kez adolesan dönemin özellikleri olarak kabul edilip göz ardı edilebilmektedir (13). Prodromal dönem bir kaç haftadan bir kaç aya kadar uzayabilir (35).

Böylesi silik ve belirsiz öncül belirtilerin ardından klinik tablo yerleştiği zaman belirtiler ve bulguların herkes için aynı olmadığı görülmektedir. Genel olarak bakıldığında şizofreni hastalarının bilinçli açıktır, yönelimi yer, kişi ve zaman için tamdır (11,12)

Duygulanım bozuklukları Bleuler tarafından tanımlanan 4 A belirtisinden biridir. Duygulanımda sığılaşma veya küntleşme, uygunsuzluk sık görülmektedir (11,12)

Düşünce bozuklukları şizofreninin temel semptomlarından biridir ve düşünce akışı ve içeriğindeki bozukluklar olarak ikiye ayrılması anlaşılmasını kolaylaştırmaktadır. Düşünce akışındaki bozukluklar düşüncede akımında durmalar (blok), yeni sözcükler üretme (neologizm), tamamıyla karışık anlaşılmaz konuşma (enkoherans), kafiyeli konuşma (klang çağrışım), çevresel konuşma, kalıplaşmış yineleyici konuşmalar (stereotipi), mantıkdışılık şeklinde görülebilir. Sanrı şizofrenide görülen en belirgin düşünce içeriği bozukluğudur. Şizofrenide görülen sanrılar genellikle dağınık, tutarsız ve acayıptir. Kötülük görme, büyüklük sanrıları, somatik sanrılar, alınma sanrıları, etkilenme sanrıları, düşünce sokulması, düşünce okunması, düşünce yayılması gibi pek çok sanrı şizofrenide görülebilmektedir (11-13).

Şizofrenide gözlenen algı bozuklukları varsanılar ve yanılsamalardır. Şizofrenide en çok işitsel varsanılar görülmektedir, bunlar genellikle olumsuz sözler, yönlendirici komutlar, yorumlar şeklinde olmaktadır. Daha az sıklıkla dokunsal varsanılar, koku varsanıları, görsel varsanılar da görülmektedir (11-13).

Şizofrenide gözlenen hareket bozuklukları pek çok farklı türde olabilmektedir. Garip yüz hareketleri (manyerizm), kalıplaşmış, anlamsız, yineleyici el, kol hareketleri (stereotipi) görülebilmektedir. Hastalar bazen donmuş gibi aynı konumu sürdürebilirler.

(katatoni), verilen pozisyonu saatlerce koruyabilirler (katalepsi) ve bu durumda aniden taşkınlık (katatonik eksitasyon) gösterebilirler (11,12)

Negatif ve pozitif semptomların ilk kez H Jackson tarafından tanımlandığı ileri sürülmektedir Jacksona göre negatif belirtiler daha yüksek düzeydeki işlev kaybını göstermektedir ve negatif belirtiler olmadan pozitif belirtiler meydana gelmemektedir (14)

Crow ve ark Tip I ve II şizofreni kavramlarını ortaya atmış ve pozitif, negatif semptomların yeniden gündeme gelmesine neden olmuşlardır Crow'a göre tip I sendrom pozitif belirtiler, akut başlangıç, normal entellektüel işlevler, antipsikotiklere iyi yanıt, yapısal beyin anormalliklerinin olmaması gibi özellikleri taşımaktadır ve nörokimyasal (dopaminerjik) mekanizmalar etkindir ve bu nedenle geri dönüşümlü bir durumdur Tip II sendrom ise negatif belirtiler, sinsi başlangıç, entellektüel işlevlerde bozulma, yapısal beyin anormallikleri (CT'de saptanan ventriküler genişleme gibi), antipsikotiklere kötü yanıt ile karakterizedir ve nöronal kayıp nedeniyle olduğu bu nedenle geri dönüşümsüz bir durum olduğu ileri sürülmüştür (36,37) Andreasen pozitif ve negatif belirtileri olan hastaların yanında karma (miks) belirtileri olan bir üçüncü altgrubun daha olduğunu ileri sürmüştür Karma şizofreni altgrubu pozitif veya negatif ölçütlerini karşılamayan veya her ikisini de karşılayan hastalar için önerilmiştir (14,36)

Son yıllarda yapılan çalışmalarla şizofreni semptomlarının pozitif, negatif (defisit) ve dezorganize semptomlar olarak üçe ayrılması gündeme gelmiştir Pozitif semptomlar sanrı ve varsanımları içermektedir Dezorganize semptomlar düşünce bozukluğunu, dezorganize davranışları ve dikkat bozukluğundan oluşmaktadır Negatif (defisit) semptomlar ise duygusal dışa vurumun şiddetinde kısıtlılığı (afektif düzleşme), düşünce ve

konuşmada azalma (alogia), ilgi, istek azalması (anhedoni), amaca yönelik davranışları başlamada azalma (avolition) olarak tanımlanmaktadır (12,35)

1.2.5. GİDİŞ VE SONLANIŞ:

Şizofreni genellikle süregen ve yeti yitimine neden olan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda hastaların küçük bir bölümünde tek atak görüldüğü, büyük kısmının alevlenme ve remisyonlarla seyrettiği ve küçük bir bölümünde ilerlemeyle gidış gösterdikleri bildirilmektedir. Şizofreni için tam remisyon (hastalık öncesi işlevselliğe tam dönüş) sık görülen bir durum değildir (35). Hastalıktaki yıkım, en fazla ilk 5 yılda olmaktadır daha sonra belirgin bir yıkım olmadığı bildirilmektedir. Şizofrenide intihar, fiziksel hastalık ve erken ölüm riski genel popülasyondan daha yüksektir (12,13,35).

Kadınlarda, ailede şizofreni öyküsünün olmaması, hastalık öncesi işlevselliğin iyi olması, evli olma, tetikleyici bir olayın ardından ani başlama, paranoid tip, pozitif bulguların ağırlıklı olması, ilk atakların daha hafif olması, nörolojik silik bulguların olmaması, yapısal beyin anormalliklerinin bulunmaması daha iyi prognozün göstergeleri olarak kabul edilmektedir (13,35).

1.2.6. TEDAVİ:

Şizofreni tedavisi, 1950'lerde klorpromazinin antipsikotik etkinliğinin anlaşılmasıyla yeni bir yola girmiştir. Ancak şizofreni tedavisinde tek başına farmakolojik yaklaşımın yeterli olmadığı, bütüncül bir yaklaşımın gerekli olduğu bilinen bir gerçektir. Şizofreni sadece hastayı değil birlikte yaşadığı bireyleri, sonuçları itibariyle de toplumu ilgilendiren bir hastalıktır. Bu nedenle hastalık hakkında bireyin ve toplumun eğitilmesi, hastanın rehabilitasyonu, hastanın ve yakınlarının desteklenmesini de içeren sosyal

yaklaşımlar giderek önem kazanmaktadır. Tedavinin genel amacı epizodların sıklığını, şiddetini ve psikosozyal sonuçlarını azaltmak ve psikosozyal işlevselliği arttırmaktır (35)

Farmakoterapi tedavi yaklaşımının önemli bir parçasıdır. İlaçlar akut atağın tedavisinde, yeni bir atağın önlenmesinde, ataklar arasındaki belirtilerin düzelmesinde kullanılmaktadır. Antipsikotik ilaçlar klasik ve atipikler olarak kabaca iki grupta incelenebilir (35)

Klasik antipsikotik ilaçlar pozitif semptomlar üzerinde eşit etkinliğe sahiptirler ve birbirlerinden yan etkileri açısından farklılık gösterirler. Genel olaral etki mekanizmaları, orta beyinde limbik sistem, kortekse, temporal ve frontal loblara yayılan D2 postsinaptik reseptörlerin blokajıdır (38). Klasik antipsikotik ilaçlarla ortaya çıkan antikolinerjik (ağız kuruluğu, görme bulanıklığı, kabızlık, idrar retansiyonu), antiadrenerjik (taşikardi, postural hipotansiyon), antihistaminerjik (sedasyon, kilo artışı) etkiler, ekstrapiramidal etkiler (akatizi, parkinsonizm, distoni, tardiv diskinezi), hiperprolaktinemi (galaktore, amenore) sık rastlanan yan etkileri oluşturmaktadır (35,38).

Klasik antipsikotiklerin hastaların yaklaşık %15-30'unda yetersiz kalması, hastaların çoğunda negatif semptomlarının kontrolünde başarısız olması, gelişen bilişsel bozukluklarda etkisiz olması veya bilişsel bozukluklara neden olması, akatizi, parkinsonizm gibi yan etkileri nedeniyle oluşan tedaviye uyumsuzluk, geri dönüşümsüz geç dönem etkileri (tardif diskinezi gibi) nedeniyle kullanımlarında bazı sınırlamaları oluşturmaktadır (39). Atipik antipsikotik ilaçların öncülerinden biri klozapindir. D2, D4, 5-HT2 reseptörlerine olan etki düzeneği ile klasik antipsikotiklerden ayrılmaktadır (38). Klozapin tedaviye dirençli şizofreni olgularında etkili olan bir ilaçtır. Ayrıca daha az ekstrapiramidal yan etkilere neden olmasından dolayı klasik antipsikotikleri tolere edemeyen

olgularda da bir seçenek olarak karşımıza gelmektedir (39) Klozapin tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilerin en önemlisi %1-2 oranında görülen agranülositozdur, bu yan etkiyi ortadan kaldırmak için haftalık kan sayımları dikkatle yapılmalıdır Sık karşılaşılan diğer yan etkiler tükürük salgısında artış, sedasyon, kabızlık, postural hipotansiyon, taşikardi, hipertermi, obsesif kompulsif semptomlarda artıştır Dozla ilişkili olarak epileptik nöbet eşiğini düşürebilmektedir (35,38) Risperidon, olanzapin sertindol gibi atipik ilaçların agranülositoz riski klozapinden daha düşüktür bu nedenle daha kolay kullanılmaktadırlar

Şizofreni tedavisinde benzodiazepinler, lityum, antikonvulzanlar tedaviye eklenebilen diğer ilaçlardır Katatonik şizofrenide akut atakta etkin olduğu bilinen elektro konvülviz tedavinin (EKT) etkinliğinin, diğer şizofreni altgruplarında antipsikotiklere göre daha düşük olduğu bildirilmektedir (12,13,35,38)

2. ŞİZOFRENİ HASTALARININ AKRABALARINDA YAPILAN ÇALIŞMALAR:

Şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında şizofreni ve şizofreni spektrum bozuklukların daha sık ortaya çıkması, hastalarda bulunan bazı yapısal beyin anormalliklerinin, bilişsel işlev bozukluklarının, nörofizyolojik değişikliklerin akrabalarda da gözlenmesi bu hastalığın etyolojisinde kısmende olsa genetik yatkınlığın olduğunu destekleyen bulgulardır

2.1. Beyin görüntüleme çalışmaları:

Şizofreni hastalarında ve kardeşlerinde ventrikül genişliği olduğu bildirilmektedir (6,40) MRG çalışmalarında hastaların kardeşlerinde hipokampus, amigdal, parahipokampal girus alanlarının kontrollere göre daha küçük olduğu saptanmıştır (40) Şizofreni gelişme riski daha yüksek olan gruplarda yapılan beyin görüntüleme

çalışmalarının sonuçları, beyin patolojilerindeki artışın obstetrik komplikasyonlar gibi çevresel faktörlere bağlı olabileceğini işaret etmektedir (41) Şizofren hastaların ailelerinde yapısal beyin anormalliklerinin daha fazla saptanmasının en azında kısmen, hastalığın genetik geçiş şeklini yansıtması olasıdır Çünkü, ailede hasta olan bireylerin sayısı arttıkça beyindeki yapısal patolojilerde artmaktadır (6)

2.2. Göz Hareketleri Disfonksiyonları:

Göz hareket disfonksiyonu şizofreni için yatkınlık belirteci (trait marker) olarak kabul edilmektedir çünkü bu bozukluklar nöroleptiklerle oluşmazlar ve normale döndürülemezler, klinik durumdaki değişikliklerden bağımsızdırlar Bu konuda yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre göz hareket disfonksiyonunun kortikal kaynaklı olduğu ileri sürülmektedir (40) Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında anormal göz izleme oranının %61,5, şizofren olmayan akrabalarında %39 olarak saptanmıştır (42). şizofrenik hastaların ebeveynlerinde %34, bipolar hastaların ebeveynlerinde % 10 oranında göz hareket disfonksiyonuna rastlanmıştır (40). Rosenberg şizofreni, bipolar ve unipolar hastaların çocuklarında göz izleme fonksiyonunu araştırdığı çalışmasında global göz izleme indeksinin, beklentisel sarkaç hızına (anticipatory saccades rate) göre daha az tanısal özgünlüğe sahip olduklarını çünkü hem depresyon hem de şizofreni hastalarının çocuklarının global performans bozukluğu gösterdiklerini, beklentisel sarkaç hızlarının sadece şizofren hastaların çocuklarında arttığını bildirmiştir (2) Yapılan çalışmalarda afektif bozukluklardaki göz hareketleri bozukluklarının durum bağımlı oldukları ve özellikle lityum kullanımıyla etkilendikleri gözlenmiştir (22)

2.3. Olaya bağlı potansiyeller:

Şizofren hastalarda P300 latansında uzama, genliğinde düşme sık bildirilen bulgulardır (43-46) Schreiber ve ark şizofreni hastalarının çocuklarında uzamış P300 ve N200 latansı olduğunu bildirmiş ve bunun uyarıların ayırımındaki bozukluğa bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir (4) Saitoh ve ark şizofreni hastalarının kardeşlerinde neredeyse tedavi görmemiş hastalarınkine eşit düzeyde geç pozitif komponent (P350, P400) genliklerinde azalma saptamışlardır (3) Roxborough ve ark şizofreni hastalarında ve akrabalarında kontrollere göre P300 genliğinde azalma ve latansında uzama olduğunu bildirmişlerdir (46) Ailesinde şizofreni öyküsü olan hastalar, onların şizofreni olmayan birinci derece akrabaları ve normal kontrol grubunun karşılaştırıldığı olaya bağlı uyarılmış potansiyeller çalışmasında, akrabalarda hastalarınkine benzer N200 ve P300 latans uzaması olduğu bildirilirken, genliklerde kontrollerle fark bulunamamıştır (45). Bu çelişkili sonuçlar, olaya bağlı potansiyelleri ilgi çekici ancak tartışmalı biyolojik belirleyiciler haline getirmektedir

2.4. Şizofreni hastalarının akrabalarındaki nöropsikolojik çalışmalar:

Şizofrenide bozuk bilişsel işlevlerin hastalığa ait nöropatolojinin görünümlerinden biri olduğu ileri sürülmektedir (47). Şizofreni hastalığını anlamada önemli olduğu düşünülen bilişsel işlev bozukluklarının başında dikkat, bellek, problem çözme gelmektedir (47,48). Kremen ve ark'nun bir gözden geçirme yazısında, şizofreni hastalarının akrabaları ile yapılan çalışmaları çocuklarda ve erişkin akrabalarda yapılanlar olarak incelemenin yararlı olacağı savunulmuştur. Çocukluk döneminde bazı prefrontal beyin yapılarının henüz olgunlaşmaması nedeniyle frontal lob işlev bozukluklarının çocukluk döneminde sessiz kalabileceği; çocukların henüz şizofreni riskinin arttığı yaşa erişmedikleri için karma bir

grup oluşturdıkları; farklı yaşam olaylarının bilişsel işlevlere farklı etkilerinin olacağı (örneğin, şizofren bir ebeveyne sahip olma şizofren bir kardeşe sahip olmaya göre daha önemli etkilere sahip olacaktır) görüşleri böyle bir ayırımın yapılması gerekliliğine neden olarak gösterilmiştir (49)

Genel olarak şizofren hastaların akrabalarının nöropsikolojik test performansları kontroller ile hastalar arasında yer almaktadır (7-9, 50) Şizofreni hastaların akrabalarında dikkati sürdürmede, algısal-motor hız ve soyutlamadaki bozukluklar için güçlü kanıtlar olduğunu belirtilmektedir. Bu bozuk işlev kümesi prefrontal, temporal-limbik beyin bölgelerini göstermektedir. Dikkat bozukluğu prefrontal-subkortikal (anteriyor limbik ve retiküler) sistemlerin ilişkilerini göstermekle birlikte, parietal ve temporal alanları da içerebilir. Bu beyin bölgeleri şizofren hastalarla yapılan çalışmalardan elde edilen bulgularla uyumludur (49) Akrabalarda gözlenen bozukluklar, hastalarda bulunanlara niteliksel olarak benzer ancak daha hafiftirler (7-9) Gerçi bu durum bütün hastaların işlev bozukluklarını göstermemeleri nedeniyle beklenen bir durumdur. Genel olarak şizofreni hastalarının çocukları ve erişkin akrabalarında bulunan bulgular hastalarda bulunanlarla uyumluluk göstermektedir(49)

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1. Denekler:

Araştırmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğine başvuran ve DSM IV kriterlerine göre şizofreni tanısı alan 15 hasta ile onların psikotik düşünce bozukluğu olmayan 17 kardeşi ve yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi yönünden benzer herhangi bir organik, psikiyatrik bozukluk saptanamamış 23 kişi kontrol grubu olarak alınmıştır.

Nöropsikolojik testlerin uygulanabilmesi için deneklerin en az ilkokul mezunu olmalarına dikkat edilmiştir.

Araştırmaya dahil edilen deneklere başlangıçta araştırmanın amacı, uygulama süreci hakkında bilgi verilerek onayları alınmıştır.

Hastalar, kardeşleri ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

TABLO 1: Araştırma kapsamındaki bireylerin özellikleri

	Şizofreni n=15	Kardeş n=17	Kontrol n=23
Yaş°	27,13 ± 4,7	29,24 ± 11,42	27,87 ± 8,81
Eğitim süresi (yıl)°	11 ± 3,34	11,65 ± 3,3	12,39 ± 3,14
Cinsiyet(n)	erkek	11	8
	kadın	4	9
Medeni Durum	Evli	2	7
	Bekar	11	10
	Diğer	2	13
Hastalık süresi (yıl)	5,83 ± 3,39		
Eşdeğer doz *	380 ± 241		

*:Eşdeğer ilaç dozları klorpromazin eşdeğeri olarak verilmiştir

°:gruplar arası fark yoktur

3.2. Araştırmanın uygulanması:

Araştırmaya alınan şizofeni hastaları ile yapılan ayrıntılı psikiyatrik görüşmenin başında Hasta Bilgi Formu (Ek: 1) ile demografik verileri, hastalığa ait bilgileri ve aile özellikleri belirlenmiştir. Hastalardaki psikopatolojiyi tanımlamak için Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS) ve Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS) ölçekleri uygulanmıştır. Nöropsikolojik değerlendirme için seçilen Wisconsin Kart Eşleme Testi, Sürekli Performans Testi, Stroop Test, Luria Nebraska Nöropsikolojik Test Bataryası Bellek (C10) ve Entellektüel süreç (C11) Klinik Alt ölçekleri uygulanmıştır. Nörofizyolojik değerlendirme için işitsel şaşırtmalı uyaran düzeneğinde standart P300 kayıtları gerçekleştirilmiştir.

Olguların kardeşleri ise iki psikiyatri asistanı tarafından düşünce bozukluğu yönünden araştırılmış ve Akraba Bilgi Formu doldurulmuştur. Olguların kardeşleri ve kontrol grubuna SANS ve SAPS dışındaki testler uygulanmıştır.

Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (The scale for the Assessment of Negative Symptoms(SANS))

Andreasen tarafından 1981'de geliştirilen SANS'ta 5 genel semptom(duygulanımda sığlaşma, alogia, enerji azalması, zevk alamama ve dikkat bozukluğu) değerlendirilmektedir. 5 genel semptomu oluşturan 25 negatif semptom 0 (yok) ile 5 (şiddetli) arasında puanlanmaktadır. Bu ölçeğin Türkçe versiyonlarının geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (43,51,52)

Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (The scale for the Assesment of Positive Symptoms (SAPS))

SAPS Andreasen tarafından 1984'de geliştirilmiştir. 32 pozitif semptomu içeren 4 genel semptom(acayip davranışlar, varsanılar, sanrılar, yapısal düşünce bozukluğu) değerlendirilmektedir. Her semptom 0 (yok) ile 5 (şiddetli) arasında puanlanmaktadır. Bu ölçeğin Türkçe versiyonlarının geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (43,53,54)

3.2.1. Araştırmada uygulanan nöropsikolojik testler:

Stroop Test:

Bu test karışmaya direnci ve hızla ancak uygunsuz tepki verme eğilimini baskılayamama hakkında bilgi verir (55). MD Lezak'a göre bu testte başarısız olan kişiler karıştırıcı unsurları savuşturma güçlüğünde içeren konsantrasyon güçlüğüne sahip olmaya eğilimlidirler. Sol hemisfer lezyonu olan hastaların her denemeyi kontrollere göre 2 kez daha uzun süreyle tamamladıkları ancak etkileşim etkisinin sağ-sol hemisfer lezyonu olan hastalarda benzer olduğu bildirilmiştir. Bu testteki kötü performans diğer dikkat görevlerindeki başarısızlık ile ilişkilidir ve bilgi işleme sürecinde yavaşlama ile yorumlanır (56).

Stroop testinin pek çok farklı uygulama yöntemi vardır. Bu araştırmadaki test süreci

5 alt bölümden oluşmaktadır:

1. Siyah renkle basılmış renk isimleri okuma
2. Renkli basılmış renk isimleri okuma
3. Şekil rengi söyleme
4. Renk ismi olmayan sözcük rengi söyleme
5. Renk ismi olan sözcük rengi söyleme

Uygulamaya başlamadan önce deneklere olabildiğince hızlı ve doğru bir şekilde okumaları, hata yaparlarsa düzeltebilecekleri şeklinde ortak bir yönerge verilmiştir İlk dört bölüm beşinci yani karışma (interferans) bölümüne hazırlama sürecidir Beşinci bölümde denek birbiriyle yarışan iki ayrı yanıt kalıbından birini sürdürmek durumunda kalmaktadır Testin değerlendirilmesinde karıştırıcı faktörün düzeltilmiş etkisi ($5-2/5 \times 100$) ve testin tamamlanma süresi kullanılmıştır (57)

Sürekli Performans Testi (SPT) (Continuous Performance Test):

Dikkati değerlendirmeye yönelik olarak kullanılan bu testteki düşük performansın, dikkat ve konsantrasyondan sorumlu temel yapılara ait bozukluklarla ilişkili olabileceği gibi dikkat dağınıklığı, dikkati sürdürmemeye veya hedef olmayan yanıt tepkinin baskılanamaması ile de ilişkili olabileceği bildirilmektedir Bu testteki performans, zeka düzeyinden etkilenmemektedir (55). Şizofreni hastaları SPT'de, normal kontrollerden, alkoliklerden, afektif ve şizoafektif hastalardan daha fazla hata yapmaktadırlar (46).

SPT'nin uygulamasında farklı yöntemler kullanılmaktadır Bu çalışmada kullanılan uygulamada bilgisayar monitöründe görünüp kaybolan harfler vardır Testin toplam süresi 8.5 dakikadır ve her harfin ekranda görünme süresi 160 ms, harfler arasındaki süre ise 800 ms'dir Hedef uyaran olarak karmaşık uyaran (her "Z" harfinden sonra gelen "A" harfi) seçilmiştir. Hedef uyaran toplam uyarıların % 36'sını oluşturmaktadır Değerlendirmede kullanılan parametreler şunlardır:

1. % doğru yanıt sayısı: Saptanan hedef uyarının toplam yanıt oranının yüzdesi
2. % yanlış yanıt sayısı: toplam yanlış yanıt sayısının toplam yanıt oranının yüzdesi
3. Reaksiyon zamanı: Deneğin doğru yada yanlış yanıt verme ortalama süresi (58)

Luria Nebraska Nöropsikolojik Test Bataryası (LNNB) Bellek ve Entellektüel Süreç Klinik Alt Ölçekleri (C10 ve C11):

Luria Nebraska Nöropsikolojik Test Bataryası fokal beyin hasarının lokalizasyonunu, lateralizasyonunu içeren genel ve spesifik bilişsel işlev bozukluklarını tanımlamak üzere geliştirilen ölçekler topluluğudur. Toplam 269 maddenin oluşturduğu 11 klinik alt ölçek vardır. Maddeler niceliksel ve niteliksel olarak puanlanmaktadır (59). Bu çalışmada bellek (C10) ve entellektüel süreç(C11) klinik alt ölçekleri kullanılacaktır. Niteliksel puanlamada objektif kriterlerin olmaması nedeniyle bu çalışmaya dahil edilmemiştir. MD Lezak'a göre C10 altölçeği kısa dönem değerlendirmektedir ve dikkat komponentinin temel belirleyicisidir. Ayrıca görevlerin heterojenitesi (sözel, görsel, görsel-uzaysal, sözel-görsel, işitsel) ve diğer bölümlerdeki dikkat işlevinin değerlendirilmesindeki eksiklikler nedeniyle klinik yorumlaması güçleşmekte ve birçok bellek bozuklukları görünmemektedir (56).

C10 çok yakın ve yakın belleği değerlendirmektedir, uzak belleği değerlendirmez. İlk üç madde (223-225) 7 basit sözcüğün hatırlanmasını ve deneğin bu konudaki tahmin performansı ile gerçek performansı arasındaki ilişkiyi değerlendirir. Tahmin konusundaki performans düşüklüğü frontal lezyonlu hastalarda daha sık görülmektedir. 226 madde karıştırıcı uyaran ile görsel belleği değerlendirir. Sonraki 4 madde (227-230) görsel, ritmik, taktil-görsel belleği değerlendirmektedir ve bu maddelerin sağ hemisfere daha spesifik olmakla birlikte, hem sağ hem de sol hemisfer fonksiyonları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Sonraki (231-234) sözel belleği ölçmektedir. İlk ikisinde iki farklı karıştırıcı uyaran varlığında basit sözel bellek değerlendirilir. Diğer ikisinde ise benzer bir süreç vardır ancak deneğin hatırlaması gereken ek materyel bulunmaktadır. Son madde

deneğin sözel uyararı bir resim ile ilişkilendirebilmesini değerlendirir. Hem sağ hem de sol hemisferdeki fonksiyon bozukluğundan etkilenir (59).

C11 entellektüel süreçleri değerlendirmektedir. Ancak bu altölçek standart zeka testlerinden ayrı tutulmalıdır. Burada yer alan maddeler, beyin hasarı olan bireylerle normal bireyleri ayırtmak amacıyla seçilmişlerdir. Eğitim durumu ile ilişkili olan zeka düzeyinden çok işlevsel zeka düzeyini belirlemektedir. Entellektüel işlevler ve karmaşık sonuç çıkarma, problem çözme yeteneklerinin birleşimini göstermeyi amaçlamıştır. Bu ölçek, her iki hemisferin özellikle de sol hemisferin hastalıklarına duyarlıdır. İlk iki maddede (236-237) denekten gösterilen resmi anlatması istenir. 238-241 maddelerde karışık olarak verilen beş resmi bir anlam ifade edecek şekilde sıralayıp sıralayamadıkları ve tamamlama sürelerine dikkat edilmektedir. Sonraki iki maddede (242-243) deneklerden verilen resimlerde komik yada garip olan şeyi bulmaları istenmektedir. 244. maddede bir hikaye ile ilgili soruları yanıtlaması, 245 maddede bir tamlamayı, 246 ve 247 maddelerde atasözlerini tanımlaması istenmektedir. 246'da sözel cevap vermesi gerekirken 247'de üç seçenektan birini seçmelidir. 248 maddede basit kavramsal açıklama yapması istenirken sonraki iki maddede (249-250) nesnel arasındaki benzerlikleri ve farklılıkları bulması istenir. 251-254 maddelerde spesifik nesnelere ait oldukları gruplar arasındaki mantıksal ilişkileri kurmaları gerekmektedir. 255. maddede zıtlıkları, sonraki iki maddede (256-257) benzerlikleri tanımlama yetenekleri değerlendirilmektedir. Ölçekteki son maddeler (258-269) basit aritmetik problemleri çözebilme yeteneğini değerlendirmektedir. Genel olarak cevap kriterleri uygun soyut genellemeleri içeren tam doğru yanıtlar için "0", işlevsel veya işlemsel yanıtlar için "1", uygunsuz ve yanlış genellemeler için "2" puan olarak belirlenmiştir (59).

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) (Wisconsin Cart Sorting Test)

WKET planlama, bilgi işleme süreci, bir strateji oluşturma ve sürdürme, gerektiğinde yeni strateji kurmak gibi dorsolateral frontal kortexin yürütücü işlevlerini değerlendirmektedir (60,61)

WKET'nin pek çok farklı uygulama teknikleri vardır (56) Bu çalışmada Heaton'un önerdiği teknik kullanılmıştır. Değerlendirmede doğru yanıt sayısı, yanlış yanıt sayısı, perseveratif yanıt sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, perseveratif hata (artık uygun olmadığını belirten çevresel geribildirimle rağmen süre gelen eylemi baskılama yeteneksizliği), ulaşılan kategori (problem çözme stratejilerini formüle etmede deneğin pozitif ve negatif geribildirimleri kullanmasını gerektiren kavram oluşturma) başlangıçtaki kavramsallaştırma, kavramsal düzeyde yanıt sayısı ve oluşturulan stratejiyi sürdürmekteki güçlük skorları (FMSS, dışsal uyarana artmış tepki) kullanılmıştır (60)

En sık kullanılan değerlendirme verileri ulaşılan kategori ve perseveratif hata sayısıdır. Perseveratif hataların kavram oluşturma, düzeltmeden yararlanma, kavramsal esneklikteki sorunları göstermede faydalı olduğu bildirilmektedir (56)

Frontal lob lezyonlu hastaların başka bölgelerde lezyonu hastalarla karşılaştırıldığında daha az kategori buldukları ve daha fazla perseveratif hata yaptıkları bildirilmektedir (55,56) Şizofreni ve obsesif kompulsif bozuklukta da benzer sonuçlar bildirilmektedir (60-62)

3.2.2. Araştırmada uygulanan nörofizyolojik değerlendirme:

Olaya bağlı potansiyeller:

Olaya bağlı potansiyeller bilgi işleme sürecinde beyinde oluşan elektriksel aktiviteyi gösteren bir yöntemdir (63). 1965'de Sutton tarafından tanımlanan P300, endojen olaya

bağlı potansiyellerin en iyi bilinenidir (64) P300, saçlı deriden yapılan kayıtlamalarda parieto-santral bölgelerde, orta hat üzerinde en yüksek genliğe ulaşan simetrik pozitif bir dalgadır (65) P300, objektif olarak bilişsel işlevlerin ideal bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (66,67).

İşitsel dikkat, özel işitsel bir mesajın seçici olarak algılanması ve beraberinde olan diğer duysal bilginin rölatif olarak baskılanmasıdır Erken (0-8ms) ve orta (8-25ms) latanslı işitsel uyarılmış potansiyel parçaları subjektif uyanıklık ve çevre koşullarındaki oynamalardan etkilenmez Fakat dikkatin işitsel uyarıya yönlendirilmesiyle N100 (90ms) ve P200 (170ms) uyarılmış cevapları artar P300 ise EEG' de minimum 300 ms latanslı, olaya bağlı olarak ortaya çıkan pozitif bir dalgadır P300 göreve uygun, erek uyarıların, erek olmayan uyarılardan dikkatle ayırımı ile elde edilen uzun latanslı, endojen olaya bağlı potansiyeldir Bilişsel işlevlere bağlı nöronal olayların bir belirteci olarak kabul edildiğinden yoğun psikofizyolojik araştırmalara konu olmuştur (67-69)

P300 latansı davranışsal cevabın olmasını gerektirmeden ölçülebildiği için yavaş veya anormal cevap oluşumundan etkilenmeden bilgi işleme sürecinin göstergesidir (70) P300 latansı bilgi işleme sürecinin kronometresi olarak ele alınmaktadır Örneğin P300 latansı uyarının saptanması ve sınıflanması isteği arttıkça artar Benzer olarak P300 genliği hedef uyarının sıklığı, görevin ortaya konması, karar vermenin güvenilirliği, belirsizliğin çözümü ile ilişkilidir (71) Genel olarak P300 bilişsel olarak karar verme, dikkat, güdülenmiş çaba, uyarıların farklandırılması, içeriğinin bellekteki izlerle karşılaştırılması ve sınıflandırılmasını yansıtır (72)

N100 ve P200 komponentleri otomatik olarak ortaya çıkmalarına rağmen işitsel kortexte erken uyarın şifreleme ile ilişkili görünmektedirler Temel kaynaklarının işitsel

temporal korteks olduğu düşünölmekle birlikte inferior parietal ve frontal alanlarında etkili olabileceği düşünölmektedir. Temporal lobun tek taraflı lezyonlarında simetrik ve asimetric amplitüd bozuklukları olduğu bildirilmektedir (71) Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda kontrollere göre genelde sentral elektrot alanlarında N100 ve P200 amplitüdünde azalma olduğu bildirilmektedir (71). Her bileşen farklı bilgi işleme sürecini yansıtır Erken bileşenler uyarının ton, konum gibi basit duysal özellikler temelinde ayırıştırılmasını, ilişkisiz uyarıların ayıklanmasını, geç bileşenler ise alınan uyarılardan özel yanıt gerekenlerin tanıma ve seçilmesini göstermektedir (72)

P300 şaşırtmalı uyarı (oddball paradig) düzeneği ile elde edilmektedir. P300 latansı organik bilişsel defisitleri olanlarda gecikmektedir ve bilişsel fonksiyonun objektif bir ölçeği olarak kullanılmaktadır (68). Bu potansiyelin jeneratörü tam olarak bilinmemekle beraber multimodal assosiyasyon kortekslerinin olduğu düşünölmektedir (68) ve öncelikle hipocampus üzerinde durulmaktadır (67) P300'un diğer parçaları N1 ve P2 şaşırtmalı uyarı düzeneğinde sık verilen seslerin cevabı olarak ölçülürken, N200 (N2) ve P300 cevaplarında seyrek olan ses tonlarına cevap olarak oluşur (67)

Yetişkinlerde P300 latansı yılda 16 ms artış gösterir. Pediatrik hastalar da test edilebilir fakat tamamen farklı bir normal grubu vardır ve çocuklarda yaşla latans ilişkisi ters döner Cinsiyet farkı önemli değildir P300 dalgası bazen elde edilemeyebilir, bu durum hastanın dikkat etmemiş olmasından kaynaklanabilir ve patolojik olarak değerlendirilmez (67,68).

P300 latansı demanslarda, Alzheimer, multibl skleroz, Huntington, Parkinson, hidrojen sülfid intoksikasyonu, progresif supranükleer palsi gibi erişkin başlangıçlı nörodejeneratif hastalıklarda uzamaktadır (70) Pfefferbaum ve ark yaptıkları

çalışmalarında azalmış işitsel ve görsel P300 genliğinin, tedavi görmemiş şizofreni hastalarında negatif semptomlarla ilişkili bulmuştur (73)

P300 kayıtlamasında ve değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler, Yaltkaya ve arkadaşları tarafından yapıldığı gibi uluslararası standartlara uygun şekilde gerçekleştirilmiştir (63,68)

P300 kayıtlamalarında NIHON KOHDEN Neuropack four EMG / Evoked response measuring System MEM-4104K (74) cihazı kullanıldı

Kayıtlamalarda, Fz ve Cz ' ye yerleştirilen aktif elektrotları ile kulak memesine yerleştirilen referans elektrodu kullanıldı. Toprak elektrodu da altına yerleştirildi Elektrot impedansları 5 k Ω ' in altında tutuldu Frekans limitleri 0 1-50 Hz arasında, amplifikasyon 50 μ V/birim, analiz zamanı uyarıdan 100 ms önce başlamak üzere toplam 1 saniye olarak belirlendi Uyarı düzeneği, standart bir şaşırtmalı uyaran düzeneği olup, %80 sıklıkla yinelenen kalın (1kHz) tondaki sesler arasından, %20 sıklıkla ortaya çıkan ince (2kHz) tondaki ve daha nadir seslerin ayırılarak sayılması şeklindeydi. Uyarılar 2 saniyede bir düzenli aralıklarla yinelenmekte olup 90 dB HL şiddetinde ve her iki kulağa birden verildi Nadir tekrarlayan ince tondaki ses tonları sık olanlar arasında "pseudorandom" olarak dağılmıştı ve arka arkaya 3 taneden fazla nadir ses verilmiyordu (54).

P300 traselerinin değerlendirilmesinde, erek uyarılarla elde edilen ortalama traseleri, artefaklardan arındırıldıktan sonra hem bilgisayar disketine kaydedildi hem de kağıt üzerine yazdırılarak ölçüm işlemi yapıldı

1) N100, P200, N200 ve P300 dalgalarının tepe latansları, uyarının başlangıcı ile genliğin maksimum olduğu noktalar arası ölçülerek saptandı. Dalgaların tepe noktalarının

belirgin olmayıp yaygın yada çoklu olduğu durumlarda ise inen ve çıkan kolların kesiştiği nokta, tepe noktası olarak kabul edildi (extrapolation).

2) P300 dalgasının genlik ölçümü iki farklı yöntemle değerlendirildi. Önce, uyarı öncesi periyodun izoelektrik çizgisi ile P300 dalgasının tepe noktası arasındaki genliği, daha sonra da N200 tepe noktası ile P300 tepe noktası arasındaki genliği ölçüldü. Ayrıca N100-P200 tepe noktaları, P200-N200 tepe noktaları arasında kalan genlik ölçümleri yapıldı.

3.2.3. İstatistiksel çözümleme:

Bu araştırmanın istatistiksel çözümlenmesinde "Shapiro Wilks'in λ istatistiği" ile değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı belirlenmiştir. Normal dağılıma uygun koşullarda varyans analizi (ANOVA) ve posthoc test olarak "Scheffe" karşılaştırılması yapılmıştır. Diğer koşullarda ise "Kruskal - Wallis one way ANOVA" ve "Wilcoxon Rank Sum W Test" kullanılmıştır. Bağıntuların çözümlenmesinde "Pearson Momentler çarpımı korelasyonu" uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmaya 15 şizofreni hastası, bu bireylerin şizofrenik olmayan 17 kardeşi ve 23 normal birey dahil olmuştur. Kardeş grubunda bir deneğe uyarılmış potansiyeller, bu uygulama için ulaşılamadığından yapılmamıştır.

4.1. Nöropsikolojik test sonuçları

Şizofren hastalarda WKET' de daha az doğru yanıt ve kategori bulma, daha çok perseverasyon ve perseveratif hata, Stroop testinde daha geç okuma ve karıştırıcı uyarana daha bozulmuş yanıt, SPT'de ise belirgin performans düşüklüğü saptanmıştır. Hastaların nöropsikolojik test performanslarında yaş, hastalık süresi ve medikal tedavinin etkisi

yoktur. LNNB ile saptanan bellek ve entellektüel süreçlerde de anlamlı düzeyde bozulma vardır (Tablo 2) Şizofren hastalar ile kontrol grubu arasındaki bu farklılıklar, benzer şekilde hastalar ile kardeşleri arasında LNNB bellek altölçeği, WKET ve SPT'de gözlenmektedir LNNB entellektüel süreç alt ölçeğinde ve Stroop'ta hastalar ile kardeşleri arasında fark bulunmamıştır (Tablo 2)

Şizofreniklerin kardeşleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde Stroop testini daha geç tamamlamış ve SPT' de daha az doğru yanıt vermişlerdir "Organik beyin hasarı" olan bireylerde ayırtedici olabilecek, karmaşık sonuç çıkarma, problem çözme yeteneklerini de kapsayan bir tür işlevsel zeka düzeyini test eden LNNB'nin entellektüel süreçler alt ölçeğinde de, şizofren olmayan kardeşlerde kontrol grubuna göre belirgin olarak performans bozukluğu göstermişlerdir (Tablo 2) LNNB bellek altölçeğinde ve WKET'de kardeşlerle kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır (Tablo 2)

4.2. Nörofizyolojik değerler:

N100 latansında hedef olmayan ve hedef uyaranda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık yoktur (Tablo 3)

Hedef olmayan uyarılarda hastaların kardeşlerinde P200 dalgası şizofren hastalara göre daha erken ve ve düşük genlikli olarak ortaya çıkmıştır Hastalarda hedef uyarandaki N200 latansı kontrol grubuna göre özellikle Cz elektrod konumunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzundur. Kardeş grubunda N200 latansı ortalamaları (her iki elektrot konumunda) kontrol grubuna yakındır Diğer taraftan P300 dalgasının hem şizofren hastalarda hem de kardeşlerinde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha geç ortaya çıktığı ve bu durumun Fz elektrod konumunda anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür (Tablo 3).

TABLO 2: Grupların nöropsikolojik test sonuçları

	Kontrol (n=23)	Kardeş (n=17)	Şizofreni (n=15)	F	p	Scheffe
LNNB Bellek Entellektüel süreç	3.85± 3.36	6.88± 4.94	11.87± 5.73	12,73	0,000	şizofreni>kontrol; şizofreni>kardes
WKET Doğru yanıt	14.85± 6.33	23.24± 8.29	25.67± 9.53	9,11	0,000	şizofreni>kontrol; kardes>kontrol
Hata	71.78± 10.19	72.18± 8.94	61± 14.87	5,12	0,009	şizofreni<kontrol; şizofreni<kardes
Perseverasyon	38.74± 21.58	38.71± 20.11	55.21± 24.66	2,92	0,063	
PE	21.7± 13.89	19± 13.68	43.2± 32.24	6,76	0,003	şizofreni>kontrol; şizofreni>kardes
Kategori	19.83± 11.83	17.53± 11.5	36.6± 24.15	6,79	0,002	şizofreni>kontrol; şizofreni>kardes
Stroop Toplam süre	4.57± 1.78	4.47± 2.07	2.87± 2.26	3,73	0,031	şizofreni<kontrol
Karıştırıcı uyarana yanıt (%)	67.21± 13.04	82.46± 24.26	95.09± 18.31	10,59	0,000	şizofreni>kontrol; kardes>kontrol
SPT Doğru yanıt (%)	55.91± 10.61	59.82± 15.71	68.47± 6.38	5,37	0,008	şizofreni>kontrol
Yanlış yanıt (%)	97.79± 3.73	93.63± 5.07	80.19± 13.62	22,79	0,000	şizofreni<kontrol; kardes<kontrol
Ortalama tepki süresi	4.43± 6.2	9.48± 6.74	31.98± 19.86	26,70	0,000	şizofreni>kontrol, şizofreni>kardes
LNNB:Luria Nebraska Nöropsikolojik Test Bataryası	35.36± 5.7	34.59± 4.84	39.79± 5.43	4,37	0,018	şizofreni>kontrol
WKET:Wisconsin Kart Eşleme Testi						
SPT:Sürekli Performans Testi						

TABLO 3:Grupların nörofizyolojik test sonuçları

		Kontrol	Kardeş	Şizofreni	Kruskal-Wallis One Way Anova		
		(n=23)	(n=16)	(n=15)	x ²	df	p
N100 (ms)	Fz ho	101±13	97±20	98±22	0,66	2	0,72
	Cz ho	100±11	95±15	98±17	1,13	2	0,57
	Fz h	103±15	100±19	98±15	1,79	2	0,41
	Cz h	101±12	97±18	98±15	0,23	2	0,89
P200 (ms)	Fz ho	166±19	158±14	166±14	9,96	2	0.007¹
	Cz ho	164±16	162±10	166±15	7,83	2	0.020²
	Fz h	165±15	169±19	165±15	1,30	2	0,52
	Cz h	158±21	167±18	164±15	1,64	2	0,44
N200 (ms)	Fz ho	218±27	209±16	235±22	0,39	2	0,82
	Cz ho	220±30	212±15	234±21	0,95	2	0,62
	Fz h	218±15	221±24	232±21	5,29	2	0,07
	Cz h	219±27	220±20	231±22	7,91	2	0.019³
P300 (ms)	Fz h	303±55	339±43	336±36	6,10	2	0.047⁴
	Cz h	311±24	332±39	334±37	3,89	2	0,14
N100/P200 (mV)	Fz ho	10±3.5	10±4.7	10.7±5.1	0,10	2	0,95
	Cz ho	14.8±4.4	12.1±4.8	14.6±7.5	2,11	2	0,35
	Fz h	11.4±4.8	10±4.4	12.5±4.8	1,47	2	0,48
	Cz h	13.7±5.2	12.8±5.2	15.3±5.6	1,40	2	0,50
P200/N200 (mV)	Fz ho	6.6±4.7	4.7±2.9	8.9±5.7	6,09	2	0.047⁵
	Cz ho	8.1±6.1	5.7±3.8	10.2±7.7	5,18	2	0,08
	Fz h	9.4±5.4	8±3.8	9.4±4.4	0,88	2	0,64
	Cz h	10.6±5.3	9.4±4.6	10.9±5.2	0,57	2	0,75
N200/P300 (mV)	Fz h	16.1±7.2	14.3±7.5	14.6±7.6	1,04	2	0,60
	Cz h	18.9±7.2	16.5±7.6	15.2±8.4	2,11	2	0,35
P300 (mV)	Fz h	10.4±4.8	8.6±6.7	10.5±6.6	1,61	2	0,45
	Cz h	14.0±5.0	11.4±6.5	11.9±6.6	2,45	2	0,29

Wilcoxon Rank Sum W Test ile yapılan ikili karşılaştırmalarda:

¹: Şizofren hastalar ve kardeşleri arasında anlamlı düzeyde fark vardır (z=3.288, (p<0.001); ²: Şizofren hastalar ve kardeşleri arasında anlamlı düzeyde fark vardır (z=3.001, p<0.05); ³: Şizofren hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde fark vardır (z=2.839, p<0.005); ⁴: Kontrol grubu ile şizofren hastalar (z=2.839, p<0.05) ve kardeşleri (z=2.001, p=0.05) arasında anlamlı düzeyde farklılık vardır. ⁵: Şizofren hastalar ve kardeşleri arasında anlamlı düzeyde (z=2.569, p<0.02) fark vardır.

ho:hedef olmayan uyaran

h:hedef uyaran

Şizofreni hastaları ile kardeşlerinin olaya bağlı endojen uyarılmış potansiyeller değerleri farklı özellikler göstermektedir. Tablo 3 incelendiği zaman, genel olarak erken bileşenlerde (N100, P200) kardeşlerde hastalara göre hedef olmayan uyaranlarda latans kısalması eğilimi olduğu görülürken, hastalarda ise kardeşlere göre hedef uyaranlardaki erken bileşenlerde latans kısalması eğilimi olduğu dikkat çekmektedir. Hedef uyaran ile ortaya çıkan geç bileşenlerde ise hem hastalarda hem de kardeşlerinde kontrol grubuna göre latans uzaması gözlenmektedir (Tablo 3)

P300 genliği şizofren hastalarda ve kardeşlerinde kontrol grubuna göre daha düşüktür ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. P200/N200 latansı şizofren olmayan kardeşlerde hastalara göre anlamlı düzeyde kısadır (Tablo 3)

4.3. Yaş ile ilişkili değişimler:

Nöropsikolojik testlerde şizofreni ve kontrol grubunda yaş ile ilişkili istatistiksel olarak anlamlı düzeyde herhangi bir bağıntı ortaya çıkmamıştır. Kardeşlerde ise yaş arttıkça WKET'de daha az kategori bulma, daha geç kavramsallaştırma, kavramsal düzeyde yanıt oluşturmada güçlük, daha çok hata yapma ve Stroop testini daha geç tamamlama ortaya çıkmaktadır (Tablo 4). Başka bir deyişle yaş ile ele alınan nöropsikolojik işlevlerde sağlıklı bireylerde anlamlı bir bağıntı saptanmazken şizofrenik olmayan kardeşlerde yaşa bağlı daha çok nöropsikolojik değişim gözlenmektedir.

Kontrol grubunda yaş artışı ile P300 latansında uzama gözlenmektedir. Şizofren hastalarda yaş ile ele alınan nörofizyolojik değişkenler arasında herhangi bir bağıntı ortaya çıkmamıştır. Diğer taraftan hastaların kardeşlerinde yaş artışı ile hedef olmayan uyaranlarla N100 dalgasının daha erken ve yüksek genlikli olarak oluştuğu, hedef uyaranlarla ise P200 ve N200 latansında kısalma, P300 genliğinde artma olduğu gözlenmektedir (Tablo 5)

TABLO 4: Yaş ile nöropsikolojik değerler arasındaki ilişkiler

		Kontrol	Kardeş	Sizofreni
WKET	Kategori	-0,01	-0,78	0,17
	Doğru yanıt	0,19	-0,36	0,24
	Hata	0,06	0,55	-0,04
	Perseverasyon	0,19	0,34	0,03
	Perseveratif hata	0,20	0,33	0,06
	Başlangıçtaki kavramsallaştırma	-0,12	0,56	-0,21
	Kavramsal düzeyde yanıt skoru (%)	0,00	-0,61	0,06
SPT	Ortalama tepki süresi	-0,19	-0,11	-0,08
	Doğru yanıt (%)	0,13	-0,34	0,00
	Yanlış yanıt (%)	0,13	0,28	-0,21
Stroop	Toplam süre	0,38	0,53	-0,39
	Karıştırıcı uyarana yanıt (%)	0,26	0,09	-0,22
LNNB	Bellek	0,36	0,42	0,14
	Entellektüel süreç	0,14	0,30	0,15

LNNB:Luria Nebraska Nöropsikolojik Test Bataryası

WKET:Wisconsin Kart Eşleme Testi

SPT:Sürekli Performans Testi

Değerler Pearson Momentler çarpımı korelasyonundan elde edilmiştir

Koyu renk basılmış sayılar $p < 0,05$

TABLO 5: Yaş ile nörofizyolojik değerler^a arasındaki ilişkiler

		Kontrol	Kardeş	Şizofreni
N100 (ms)	Fz ho	-0,08	-0,51	-0,07
	Cz ho	-0,21	-0,55	-0,20
	Fz h	-0,01	-0,49	0,23
	Cz h	0,05	-0,41	0,23
P200 (ms)	Fz ho	-0,16	-0,45	-0,09
	Cz ho	-0,19	-0,35	0,20
	Fz h	0,09	-0,66	-0,03
	Cz h	0,09	-0,65	-0,01
N200 (ms)	Fz ho	-0,32	-0,47	-0,02
	Cz ho	-0,38	-0,49	0,03
	Fz h	-0,04	-0,54	-0,03
	Cz h	-0,17	-0,43	-0,10
P300 (ms)	Fz h	0,25	-0,21	0,32
	Cz h	0,51	-0,15	0,35
N100/P200 (mV)	Fz ho	-0,12	0,59	0,17
	Cz ho	-0,16	0,56	-0,05
	Fz h	-0,21	0,39	-0,22
	Cz h	-0,30	0,20	-0,35
P200/N200 (mV)	Fz ho	-0,27	-0,25	-0,03
	Cz ho	-0,17	-0,35	-0,05
	Fz h	-0,05	-0,10	-0,15
	Cz h	-0,06	-0,30	-0,22
N200/P300 (mV)	Fz h	0,12	0,30	0,06
	Cz h	0,14	0,05	-0,03
P300* (mV)	Fz h	0,14	0,55	-0,10
	Cz h	-0,12	0,30	-0,12

ho: hedef olmayan uyaran

h: hedef uyaran

*: baseline-tepe noktası ölçümü

Değerler Pearson Momentler çarpımı korelasyonundan elde edilmiştir

Koyu renk basılmış sayılar $p < 0,05$

^a: tabloya gruplardan en az birinde anlamlı korelasyon görülen veriler alınmıştır

4.4. Bellek ve entellektüel süreç

Üç grupta da LNNB bellek altölçeğinde saptanan bellek sorunları ile diğer nöropsikolojik test performanslarındaki bozulma arasında bir paralellik vardır. Bellek altölçeğinde başarısızlık üç grupta farklı alt değerlerde de olsa genel olarak WKET'te, STROOP testinde ve SPT'de başarısızlıkla bağıntılıdır (Tablo 6)

Entellektüel süreç alt ölçeği ile WKET arasında kontrol grubunda belirgin olmak üzere üç grupta da paralellik saptanırken, şizofren olmayan kardeşlerde buna ek olarak entellektüel süreç performans bozukluğu Stroop'un geç tamamlanmasıyla ilişkilidir (Tablo 6)

4.5. Nörofizyolojik test sonuçları ile nöropsikolojik değerler arasındaki ilişkiler

Genel olarak N100 latansında uzama kontrol ve kardeşlerde WKET performansını (kategori bulma ve doğru yanıt sayısında artma gibi) olumlu olarak etkilemektedir (Tablo 7) Ancak P200, N200 ve P300 dalgalarında kontrol ve kardeşlerde farklı örüntülerin olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda genel olarak latans kısalmaları olumlu performans ile ilişkilidir. Örneğin, P200 latans kısalması WKET'te perseveratif olmayan hatada azalma (Tablo 7), entellektüel süreçlerde daha az bozulma, SPT'de ortalama reaksiyon zamanında kısalma (Tablo 8) ile ilişkililiken, N200 latans kısalması STROOP testinin tamamlanma süresinde azalma ile birlikte (Tablo 8) P300 latans kısalması ise WKET'de daha az hata ve perseveratif olmayan hata yapma (Tablo 7) ve entellektüel süreçlerde daha az bozulma (Tablo 8) ile ilişkilidir. Kardeşlerde ise P200 latans kısalması WKET'de performans düşüklüğü (daha az kategori bulma ve perseveratif olmayan hata sayısında artma) ile bağıntılıdır. Şizofren hastalarda ise herhangi bir bağıntı saptanamamıştır.

TABLO 6: Bellek ve Entellektüel Süreç Altölçekleri ile Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop test ve Sürekli Performans Testi arasındaki ilişkiler^a

WKET	Kategori	Bellek altölçeği		Entellektüel süreç altölçeği	
		Kontrol	Hasta	Kardeş	Kardeş
SPT	Hata	-0,31	-0,63	-0,47	-0,52
	Perseveratif yanıt	0,39	0,67	0,50	0,57
	Perseveratif hata	0,53	0,19	0,67	0,20
	Perseveratif olmayan	0,54	0,26	0,64	0,26
Stroop	Hata	0,15	0,71	0,19	0,62
	Kavramsal düzeyde yanıt skoru(%)	-0,37	-0,53	-0,43	-0,53
Stroop	Doğru yanıt yüzdesi	-0,22	-0,18	-0,62	-0,16
	Yanlış yanıt yüzdesi	0,53	0,45	0,57	0,33
Toplam süre		0,66	0,31	0,67	0,29

WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi

SPT: Sürekli Performans Testi

Değerler Pearson Momentler çarpımı korelasyonundan elde edilmiştir Koyu renk basılmış sayılar $p < 0,05$

^a: tabloya gruplardan enaz birinde anlamlı korelasyon görülen veriler alınmıştır

TABLO 7: Uyarılmış potansiyellerin latansları^a ile Wisconsin Kart Eşleme Testi arasındaki ilişkiler

Grup	D	H	PY	PoH	PH	Kat	BK	KDYS	FMSS
N100 Fz ho Kontrol	0,30	-0,25	-0,38	-0,10	-0,35	0,47	-0,41	0,19	-0,34
ms Hasta	-0,05	-0,38	-0,11	-0,16	-0,14	0,09	0,31	0,10	0,08
Kardeş	0,23	-0,27	-0,10	-0,30	-0,08	0,44	-0,21	0,26	-0,03
N100 Fz h Kontrol	-0,01	-0,06	-0,27	0,11	-0,22	0,21	-0,21	-0,08	-0,26
ms Hasta	0,14	-0,40	-0,18	-0,17	-0,19	0,27	0,22	0,17	0,06
Kardeş	0,51	-0,25	-0,10	-0,29	-0,08	0,45	-0,40	0,30	0,23
N100 Cz h Kontrol	0,01	-0,32	-0,40	-0,22	-0,36	0,48	-0,32	0,19	-0,27
ms Hasta	0,22	-0,40	-0,31	-0,12	-0,32	0,45	0,03	0,29	-0,10
Kardeş	0,57	-0,10	-0,02	-0,13	0,00	0,31	-0,28	0,17	0,34
P200 Fz ho Kontrol	0,04	-0,11	-0,24	0,05	-0,25	0,16	-0,35	0,12	-0,06
ms Hasta	-0,35	-0,30	0,11	-0,41	0,07	0,14	0,17	0,08	-0,47
Kardeş	0,03	-0,45	-0,24	-0,43	-0,24	0,56	-0,33	0,42	-0,34
P200 Fz h Kontrol	-0,23	0,21	0,06	0,28	0,08	-0,05	-0,05	-0,23	-0,16
ms Hasta	0,25	-0,23	-0,18	0,00	-0,19	-0,01	0,22	0,07	0,43
Kardeş	0,39	-0,41	-0,04	-0,55	-0,03	0,52	-0,37	0,54	0,15
P200 Cz h Kontrol	0,12	0,38	0,20	0,44	0,23	-0,06	-0,14	-0,40	0,02
ms Hasta	0,24	-0,11	-0,15	0,08	-0,15	-0,07	0,20	0,00	0,43
Kardeş	0,47	-0,31	-0,02	-0,43	-0,01	0,48	-0,35	0,45	0,25
N200 Fz ho Kontrol	0,34	-0,14	-0,04	-0,18	-0,10	0,28	-0,31	0,21	-0,04
ms Hasta	-0,23	-0,44	0,01	-0,60	-0,03	0,30	0,03	0,25	-0,56
Kardeş	0,08	-0,34	-0,21	-0,33	-0,18	0,57	-0,19	0,35	-0,28
N200 Cz h Kontrol	0,56	-0,06	-0,09	0,02	-0,12	0,14	-0,01	0,15	0,11
ms Hasta	-0,23	-0,44	0,09	-0,65	0,04	0,26	0,04	0,21	-0,50
Kardeş	-0,03	-0,25	0,03	-0,39	0,06	0,45	-0,07	0,30	-0,20
N200 Cz h Kontrol	-0,12	0,21	0,00	0,34	0,03	0,03	-0,23	-0,12	-0,07
ms Hasta	0,38	-0,14	-0,30	0,23	-0,29	-0,13	-0,02	0,13	0,68
Kardeş	0,18	-0,03	0,32	-0,32	0,34	0,30	-0,18	0,17	0,16
P300 Fz h Kontrol	-0,21	0,10	0,12	0,04	0,14	0,21	-0,40	-0,04	-0,49
ms Hasta	0,18	-0,05	-0,03	-0,08	-0,04	0,05	-0,27	0,08	0,05
Kardeş	0,36	-0,08	-0,04	-0,09	-0,03	0,10	-0,21	0,12	0,36
P300 Cz h Kontrol	-0,11	0,46	0,33	0,43	0,39	-0,23	-0,01	-0,31	-0,04
ms Hasta	0,18	-0,12	-0,06	-0,16	-0,07	0,10	-0,35	0,16	-0,04
Kardeş	0,49	-0,11	0,01	-0,17	0,01	0,07	-0,22	0,19	0,50

ho:hedef olmayan uyarın

h:hedef uyarın

^a:tabloya gruplardan enaz birinde anlamlı korelasyon görülen veriler alınmıştır

Değerler Pearson Momentler çarpımı korelasyonundan elde edilmiştir

Koyu renk basılmış sayılar $p < 0,05$

D:doğru
H:hata
PY:perseveratif yanıt
PoH:Perseveratif olmayan hata
PH:perseveratif hata
Kat:kategori
BK:baştaki kavramsallaştırma
KDYS:kavramsal düzeyde yanıt skoru
FMSS:oluşturulan stratejiyi sürdürememe

TABLO 8:Uyarılmış potansiyellerin latansları^a ile Sürekli Performans Testi, Stroop, Bellek ve Entellektüel Süreç Altöçekleri arasındaki ilişkiler

	Grup	LNNB					STROOP					SPT		
		Bellek	Entellektüel Süreç	Tsüre	KUY	YDY	YYY	OTS						
P200	Fz ho	Kontrol	-0,01	0,07	-0,04	-0,06	0,22	-0,22	0,08					
ms	Hasta		-0,47	-0,23	0,00	-0,09	0,06	-0,23	-0,06					
	Kardeş		-0,07	-0,10	-0,24	-0,54	0,26	-0,33	0,37					
P200	Fz h	Kontrol	0,13	0,29	0,06	0,07	-0,37	0,26	0,54					
ms	Hasta		-0,10	0,10	0,03	0,05	0,03	-0,15	-0,08					
	Kardeş		-0,05	0,12	-0,37	-0,41	0,28	-0,19	0,11					
P200	Cz h	Kontrol	0,20	0,43	0,00	-0,19	-0,23	0,18	0,25					
ms	Hasta		-0,01	0,12	0,04	0,03	-0,02	-0,09	-0,06					
	Kardeş		-0,02	0,22	-0,31	-0,20	0,34	-0,24	-0,06					
N200	Fz ho	Kontrol	-0,38	-0,30	-0,38	-0,12	0,49	-0,61	0,08					
ms	Hasta		-0,54	-0,51	0,20	-0,29	-0,27	-0,02	0,32					
	Kardeş		-0,22	0,09	-0,08	-0,14	0,23	-0,33	0,28					
N200	Cz ho	Kontrol	-0,30	-0,28	-0,13	-0,36	0,21	-0,47	0,18					
ms	Hasta		-0,56	-0,51	0,12	-0,20	-0,23	-0,07	0,29					
	Kardeş		-0,01	0,08	-0,10	-0,27	0,07	-0,11	0,23					
N200	Cz h	Kontrol	0,21	0,19	0,42	0,28	-0,17	0,16	0,24					
ms	Hasta		0,33	0,21	0,16	0,22	-0,11	0,12	-0,17					
	Kardeş		0,26	0,37	-0,08	-0,33	0,05	-0,02	-0,07					
P300	Cz h	Kontrol	0,34	0,43	0,19	0,13	-0,16	0,23	0,27					
ms	Hasta		0,14	-0,09	-0,20	-0,21	-0,17	-0,14	-0,12					
	Kardeş		0,12	0,36	0,08	-0,20	-0,08	0,14	0,23					

LNNB:Luria Nebraska Nöropsikolojik Test Bataryası, SPT:Sürekli performans testi, Tsüre:Toplam süre,

KUY:Karıştırıcı uyarana yanıt, YDY:doğru yanıt yüzdesi, YYY:yanlış yanıt yüzdesi, OTS:ortalama tepki süresi

ho:hedef olmayan uyarın, h:hedef uyarın ^a:tabloya gruplardan enaz birinde anlamlı korelasyon görülen veriler alınmıştır

Değerler Pearson Momentler çarpımı korelasyonundan elde edilmiştir Koyu renk basılmış sayılar p< 0,05

Hedef olmayan uyarılarda erken bileşenlerdeki (N100, P200) latans uzaması kontrollerde WKET'de, Entellektüel süreç altölçeğinde iyi performans ile koreledir (Tablo 7 ve 8) N200 latans uzaması ise SPT'de yanlış yanıt yüzdesinde azalma ile birlikte (Tablo 8). Kardeşlerde erken bileşenlerdeki latans uzaması ile WKET başarılı olma, Stroop teste karıştırıcı uyarana daha iyi yanıt ile ilişkilidir (Tablo 7 ve 8) N200 latansı ile nöropsikolojik test performansları arasında bağıntı olmadığı görülmüştür (Tablo 7 ve 8) Hastalarda hedef olmayan uyarılarda erken bileşenlerin latans uzaması ile kontrol ve kardeşlerde gözlenen bağıntılar yoktur (Tablo 8). Ancak hastalarda N200 (hedef olmayan uyarı) latans uzaması Bellek alt ölçeğinde daha az bozukluk ile birlikte (Tablo 8)

Normal bireylerde P300 genliği ile ortalama reaksiyon zamanı (SPT) kısalması arasında paralellik vardır (Tablo 10) Ancak P300 genlik artışı şizofren hastaların kardeşlerinde WKET' de, bellek ve entellektüel süreç altölçeklerinde kötü performans ile ilişkilidir (Tablo 9 ve 10) Başka bir deyişle P300 genliğinin yüksekliği kontroller ve şizofren olmayan kardeşlerde farklı işlevsellikler ile ilişkilidir Diğer genlikler içinde benzer bir örüntü mevcuttur Kontrollerde ihmal edilmesi istenen uyarılarla ortaya çıkan N100/P200 genlik artışı Stroop teste karıştırıcı uyarana daha iyi yanıt ve SPT'de yanlış yanıt yüzdesinde azalma (Tablo 10) ile, P200/N200 (hedef uyaranda) genlik artışı ise WKET'de doğru yanıt sayısı ile ilişkilidir (Tablo 9) Şizofren olmayan kardeşlerde ise N100/P200 (hedef olmayan uyaranda) genlik artışı, WKET'de (hata, perseveratif olmayan hata sayısında artış, doğru yanıt sayısında azalma, kavramsal düzeyde yanıt oluşturmada güçlük) kötü performans ile ilişkili olduğu görülmüştür (Tablo 9) Şizofren hastalarda P200/N200 (hedef olmayan uyaranda) genliğindeki artışın WKET'de doğru yanıt sayısında ve başlangıçtaki kavramsallaştırmada azalma ile paralel gitmektedir (Tablo 9)

TABLO 9: Uyarılmış potansiyellerin genlikleri^a ile Wisconsin Kart Eşleme Test sonuçları arasındaki ilişkiler

	Grup	D	H	PY	PoH	PH	Kat	BK	KDYS	FMSS
N100/P200 (mV)	Cz ho Kontrol	-0,07	-0,18	-0,10	-0,22	-0,11	0,18	-0,02	0,06	-0,20
	Hasta	-0,46	0,27	0,09	0,30	0,12	-0,26	0,61	-0,32	-0,23
	Kardeş	-0,52	0,60	0,38	0,54	0,39	-0,46	0,47	-0,58	-0,13
N100/P200 (mV)	Cz h Kontrol	-0,05	0,25	0,27	0,19	0,27	-0,11	0,15	-0,32	-0,01
	Hasta	-0,40	-0,08	-0,02	-0,08	-0,02	0,04	0,35	0,00	-0,45
	Kardeş	-0,45	0,44	0,14	0,51	0,15	-0,12	0,23	-0,42	-0,37
N100/P200	Fz h Kontrol	-0,18	0,34	0,31	0,28	0,33	-0,16	0,20	-0,45	-0,08
	Hasta	-0,30	-0,10	-0,03	-0,17	-0,03	0,09	0,19	0,09	-0,42
	Kardeş	-0,37	0,42	0,20	0,43	0,21	-0,23	0,42	-0,37	-0,24
P200/N200 (mV)	Cz ho Kontrol	0,48	0,07	0,00	0,15	0,01	0,10	-0,09	-0,05	0,14
	Hasta	-0,53	0,30	0,27	0,15	0,28	-0,35	0,66	-0,42	-0,22
	Kardeş	-0,20	-0,37	-0,43	-0,17	-0,42	0,42	-0,27	0,25	-0,45
P200/N200 (mV)	Fz h Kontrol	0,48	0,07	0,09	0,04	0,10	0,03	0,07	-0,27	0,30
	Hasta	-0,10	0,12	-0,23	0,42	-0,18	-0,10	0,43	-0,08	0,07
	Kardeş	-0,20	0,08	0,05	0,07	0,06	0,22	-0,02	-0,09	-0,32
P200/N200 (mV)	Cz h Kontrol	0,33	0,04	0,16	-0,04	0,12	-0,04	0,06	-0,14	0,33
	Hasta	-0,23	0,19	-0,04	0,43	-0,01	-0,21	0,58	-0,28	0,05
	Kardeş	-0,35	0,12	0,15	0,05	0,15	0,24	-0,10	-0,11	-0,34
N200/P300 (mV)	Fz h Kontrol	0,14	-0,25	-0,21	-0,23	-0,22	0,30	-0,07	-0,01	0,11
	Hasta	0,04	0,07	-0,04	0,15	-0,03	0,02	0,09	-0,07	-0,04
	Kardeş	-0,47	0,42	0,50	0,20	0,48	-0,20	0,15	-0,38	-0,13
P300* (mV)	Fz h Kontrol	0,18	-0,21	-0,19	-0,16	-0,21	0,24	0,02	0,10	0,15
	Hasta	-0,22	0,20	0,14	0,05	0,14	-0,14	0,13	-0,18	-0,26
	Kardeş	-0,40	0,61	0,54	0,43	0,54	-0,42	0,34	-0,54	0,02

D:doğru, H:hata, PY:perseveratif yanıt, PoH:perseveratif olmayan hata, PH:perseveratif hata, Kat:kategori, BK:başta ki kavramsallaştırma, KDYS:kavramsal düzeyde yanıt skoru, FMSS:oluşturulan stratejiyi sürdürmemeye

Değerler Pearson Momentler Çarpımı korelasyonundan elde edilmiştir

*:tabloya gruplardan enaz birinde anlamlı korelasyon görülen veriler alınmıştır

no: hedef olmayan uyarı, h:hedef uyarı

*: baseline-tepe noktası ölçümü

Koyu renk basılmış sayılar $p < 0,05$

TABLO 10: Uyarılmış potansiyellerin genlikleri^a ile Sürekli Performans Testi Stroop, Bellek ve Entellektüel Süreç Altölçekleri arasındaki ilişkiler

	Grup	LNBB					STROOP			SPT	
		Bellek	Entellektüel Süreç	Tsüre	KUY	YDY	YYY	OTS			
N100/P200 (mV)	Cz h	-0,19	-0,28	-0,17	-0,45	0,29	-0,42	-0,07			
	Hasta	0,09	0,40	0,12	0,04	0,32	-0,09	-0,02			
	Kardeş	0,14	0,19	0,28	0,05	-0,30	0,22	0,03			
P200/N200 (mV)	Fz h	-0,02	-0,05	0,07	-0,26	0,16	-0,05	-0,35			
	Hasta	0,13	0,43	0,25	-0,22	0,34	-0,16	-0,26			
	Kardeş	-0,16	-0,10	-0,35	-0,29	0,48	-0,50	-0,34			
N200/P300 (mV)	Fz h	0,03	-0,05	-0,02	-0,06	0,23	0,00	-0,58			
	Hasta	0,07	0,38	0,16	-0,43	0,09	-0,26	-0,21			
	Kardeş	0,62	0,29	0,19	-0,19	-0,01	-0,07	-0,27			
N200/P300 (mV)	Cz h	-0,01	-0,16	-0,04	0,05	0,27	-0,03	-0,52			
	Hasta	0,08	0,38	0,17	-0,46	0,04	-0,19	-0,18			
	Kardeş	0,53	0,22	0,05	-0,28	0,08	-0,13	-0,22			
P300* (mV)	Cz h	-0,06	-0,21	-0,11	-0,09	0,11	-0,13	-0,22			
	Hasta	-0,02	0,33	0,39	-0,29	-0,03	-0,07	0,05			
	Kardeş	0,52	0,45	0,27	-0,05	0,00	-0,12	-0,12			
P300 (mV)	Fz h	-0,10	-0,27	-0,11	0,04	0,15	-0,06	-0,34			
	Hasta	0,04	0,22	0,40	-0,30	-0,11	-0,01	0,06			
	Kardeş	0,70	0,61	0,43	-0,01	-0,18	0,07	-0,19			

LNBB:Luria Nebraska Nöropsikolojik Test Bataryası, SPT:Sürekli performans testi, Tsüre:Toplam süre,

KUY:Karıştırıcı uyarana yanıt, YDY:doğru yanıt yüzdesi, YYY:yanlış yanıt yüzdesi, OTS:ortalama tepki süresi

ho: hedef olmayan uyarın, h:hedef uyarın * : baseline-tepe noktası ölçümü

Değerler Pearson Momentler çarpımı korelasyonundan elde edilmiştir

^a:tabloya gruptardan enaz birinde anlamlı korelasyon görülen veriler alınmıştır

Koyu renk basılmış sayılar p< 0,05

Bu bağıntılardaki tek istisna kardeşlerde P200/N200 (hedef uyaranda) genliği ile SPT'de saptanan yanlış yanıt yüzdesi arasında negatif korelasyon olmasıdır (Tablo 10).

5. TARTIŞMA

Bu araştırmada şizofrenik olmayan kardeşlerde, dikkat işlevinde bozukluk olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, şizofren hastaların birinci derece akrabalarında hafif düzeyde dikkat ve bilgi işleme süreci bozukluğunu gösteren çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir (7,50,75,76). Mirsky ve ark. şizofren hastalar ve birinci derece akrabalarında dikkat işlevini araştırdıkları çalışmalarında uyarana odaklanma/yürütme (Stroop, vs), odaklanmış dikkati sürdürme (SPT), dikkat odağını kaydırma (WKET), şifreleme (Digit span ve aritmetik testleri) yeteneklerini değerlendirmişler. Şizofreni olmayan akrabaların, hastalardakine benzer ancak daha hafif dikkat bozuklukları gösterdiklerini ve dikkati odaklama/yürütme ve sürdürme işlevlerinin ayırd edici değerinin şifreleme ve kaydırma işlevlerinden daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (7,75).

Seçici dikkat işlevinin iki bileşeni vardır: Uyarın düzeniği (özel bir girdinin diğer girdilere tercih edilmesi) ve cevap düzeniği (dikkat edilen girdinin anlık ve uzak belleğe yönlendirilerek seçilen uyarın için uygun cevabın verilmesi). Uyarın düzeniği elektrofizyolojik olarak, N100 ve P200'e karşılık gelmektedir (77). Bir başka deyişle N100, P200 dalgaları otomatik olarak oluşmakta ve uyarının işitsel kortekste erken işleme sürecini yansıtmaktadır (71). Cevap düzeniği ise dikkat edilen uyarın tanındıktan sonra uygun cevabın verilmesidir ve cevap elektrofizyolojik olarak P300 dalgası ile gözlenir (77). P300 latansı uyarının saptanması ve sınıflanmasındaki güçlük arttıkça artar. Benzer olarak P300 amplitüdü hedef uyarının sıklığı, görevin ortaya konması, karar vermenin güvenilirliği, belirsizliğin çözümü ile ilişkilidir (71). Genel olarak P300 bilişsel olarak karar

verme, dikkat, güdülenmiş çaba, uyarıların farklandırılması, içeriğinin bellekteki izlerle karşılaştırılması ve sınıflandırılmasını yansıtır (72)

Bu araştırmanın bir diğer sonucu da, şizofren olmayan kardeşlerde P300 latansının, şizofrenlerde ise N200 ve P300 latansının kontrol grubuna göre daha uzun olmasıdır. Şizofrenide yapılan çalışmalarda P300'de ağırlıklı olmak üzere P300 ve N200 latansında uzama, genliklerinde küçülme olduğu bildirilmektedir (45). Şizofren hastaların birinci derece akrabalarında yapılan uyarılmış potansiyel çalışmalarında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Saitoh ve ark. şizofrenlerin hasta olmayan kardeşlerinde geç pozitif komponentlerin genliğinin azaldığını ve neredeyse tedavi görmeyen şizofreni hastalarında saptanan değerlere yakın olduğunu bildirmiştir (3). Şizofren hastaların akrabalarında P300 latansında uzama (4), tek başına genlik düşüklüğü (78) veya her ikisini saptayan çalışmalar vardır (46,79).

Bu çalışmada, erken bileşenlerde (N100, P200) şizofren olmayan kardeşlerde görülen latans kısalması eğilimi dikkatin uyarı düzeneğinde, uyarının işleme ve uygun cevap oluşturmaya hazırlık dönemindeki sapmayı gösteriyor olabilir. P300 latansını, kabaca uyarının ne kadar sürede değerlendirildiğini ve cevap verildiğinin kronometresi olarak düşünürsek, şizofren olmayan kardeşlerde bir uyarının değerlendirilmesi, karar verilip cevap oluşturulması sürecinde de bir bozulmanın olduğunu söylemek olasıdır. P300 ve nöropsikolojik test performansları bir arada ele alındığında dikkat işlevindeki bozukluğun hem hastalarda hem de kendileri hasta olmayan ancak hastalık için yüksek risk taşıyan bireylerde gözlenmesi, dikkat işlevinin şizofreni patofizyolojisinde önemli bir yerinin olduğu hipotezini (7,75) desteklemektedir.

Bu araştırmada şizofren hastaların nöropsikolojik ve nörofizyolojik test performanslarının yaştan, hastalık süresinden etkilenmediği gözlenmiştir. Kontrollerde P300 latansının yaşla birlikte uzadığı görölmüştür. P300, yaşla ilişkili bilişsel yavaşlamaya ve hastalığa bağlı bilişsel bozukluğa duyarlı bir göstergedir (80). P300 latansı normal bireylerde yaşla birlikte uzamaktadır. Genel olarak 20-80 yaşları arasında P300 latansı 1-1.5 ms/yıl olarak artmaktadır (80,81). N100 ve P200 latansının ise yaş ile ilişkisi olmadığı ancak genliklerinin yaşla beraber artabileceği bildirilmektedir (80). Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında yaşlanma ile ortaya çıkan P300 latans uzamasının, kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptanmış ve bu sonuç, şizofreninin en azından bir alt grup erkek hastada progresif gidişli olduğu şeklinde yorumlanmıştır (70). Ancak şizofrenide yaşa bağlı P300 latans uzamasının tedaviye ve hastalık süresine bağlı olabileceği, yapısal beyin görüntüleme yöntemleri ile şizofren hastalarda saptanan yapısal beyin lezyonlarının ilerleyici bir seyir izlemediğini belirten araştırmacılar da vardır (45).

şizofren olmayan kardeşlerde ise yaş ile nöropsikolojik test performansları ve uyarılmış potansiyel verileri arasında diğer gruplarda saptanmayan bağıntılar gözlenmiştir. şizofren olmayan kardeşlerde yaş ile, soyutlama (WKET), dikkat (Stroop) işlevlerindeki bozulma arasında paralellik olduğu görölmüştür. Benzer şekilde yaşla birlikte N100, P200 ve N200 latansında kısalma, N100 ve P300 genliğinde artış vardır. şizofren olmayan kardeşlerde erken bileşenlerdeki (N100, P200) latans kısalması WKET'de kötü performans, N100 ve P300 genlik artışı ise WKET, bellek, entellektüel süreç altölçeğinde başarısızlık ile ilişkidir. Kontrol grubunda ise N100 dışında latans kısalması ve genlik artışı iyi nöropsikolojik test performansları ile ilişkilidir. Yaş ile şizofren olmayan kardeşlerde bu

işlevlerdeki bozulma arasındaki bağıntı, yaşın şizofreni için yüksek risk taşıyan bu grupta önemli bir değişken olduğunu göstermektedir

Şizofreni olmayan kardeşlerde kliniğe yansımayan, ancak nöropsikolojik ve nörofizyolojik testlerle saptanan bilişsel işlev bozuklukları ve bunların yaş ile olan ilişkileri bu çalışmanın dikkat çekici bulgularıdır ve şizofreninin nörogelişimsel bir hastalık olduğu görüşünü desteklemektedir. Nörogelişimsel hipotez erken dönemde kazanılmış bir beyin lezyonunun geç ergenlik veya erken erişkinlik dönemine dek tam olarak görünür hale gelmemesinden yola çıkılarak geliştirilmiştir. Şizofreninin nörogelişimsel bir hastalık olabileceği görüşü, serebral hastalık sürecinde ventrikül genişlemesinin, bilişsel bozukluğun ilerlememesi, postmortem çalışmalarda dejeneratif süreci yansıtan, artmış gliosisle rastlanmaması ile destek bulmuştur (82)

Şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunun ilk yıllarda ilerlediği ve sonrasında plato çizdiği bildirilmektedir. Hastalardaki premorbid özellikler dikkate alındığında, olasılıkla bu ilerleyici gidişin hastalığın klinik semptom ve bulguların ortaya çıkmasından önce var olduğu düşünülebilir. Şizofreni olmayan kardeşlerde saptanan, hastalarda görülen bilişsel bozukluklara niteliksel olarak benzer ancak daha hafif düzeydeki işlev bozuklukları ve bunların yaşla olan ilişkileri, şizofrenide patofizyolojik sürecin zamana bağlı ilerlemesini yansıtıyor olabilir. Nörogelişimsel hipotezi destekleyen bu bulgular, hastalarda başlangıçta gözlenen bilişsel yıkım sürecinin, şizofreni olmayan kardeşlerde daha geniş bir zaman aralığına dağılmış olabileceğini gösteriyor olabilir.

Şizofreni hastaların akrabalarında yapılan çalışmalarda soyutlama ve bellek işlevleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (8, 83,84). Bizim çalışmamızda soyutlama (WKEI) ve bellek (LNNB Bellek alt ölçeği) işlevlerinde şizofreni olmayan kardeşler ile

kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır Entellektüel işlevler ve karmaşık sonuç çıkarma, problem çözme yeteneklerinin birleşimini göstermeyi amaçlayan Entellektüel süreç alt ölçeği kontrol grubunda WKEI ile yüksek düzeyde ilişki gösterdiği saptandı Bu ölçekte şizofren olmayan kardeşlerin kontrollere göre belirgin olarak daha başarısız olmaları, bu bireylerde WKEI ile saptanamayan düzeyde kavram oluşturma ve problem çözme yeteneklerinde bozulma olduğunu işaret ediyor olabilir

Bellek altölçeği, belleği global olarak değerlendirmektedir Kardeşler istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre bu testte daha çok hata yapma eğilimi göstermişlerdir Bu eğilim, daha spesifik bellek testlerinde şizofrenik olmayan kardeşlerde bellek bozukluğunun gösterilebileceğini düşündürmektedir

Şizofren hastalarda ise soyutlama (WKEI), dikkat (SPT, Stroop), bellek (LNNB bellek altölçeği) ve entellektüel süreç işlevlerini kapsayan yaygın nöropsikolojik işlev bozukluğu saptanmıştır Bu sonuçlar, şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarının, hastalarda görülen nöropsikolojik işlev bozukluklara niteliksel olarak benzer ancak daha hafif düzeyde işlev bozuklukları sergiledikleri hipotezini desteklemektedir (7-9).

Şizofreni hastaların çocuklarında ve erişkin akrabalarında, hastalarda gözlenenlere benzer, anormal göz izleme hareketleri, uyarılmış potansiyel anormallikleri, nörolojik silik bulgular, yapısal beyin anormallikleri, bilişsel işlev bozuklukları gözlenmektedir (2-9) Bu araştırmada hem hastalarda hemde şizofren olmayan kardeşlerde bilişsel işlev bozukluğunun bulunması, bilişsel işlev bozukluğunun hastalığa yatkınlığı yansıtılabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

Sonuç olarak bu çalışmada, şizofreni hastalığı için yüksek risk taşıyan bireylerde, hastalarda gözlenenlere niteliksel olarak benzer ancak daha hafif düzeyde olan bilişsel işlev bozuklukları olduğu saptanmıştır. Şizofreni hastalarının kardeşleri sadece şizofreni tanısı dışlanarak bu araştırmaya alınmıştır, bu nedenle tamamen normal olduklarını söylemek olası değildir. Diğer psikiyatrik hastalıklar ve özellikle şizofreni ile yakın ilişkide olduğu düşünülen şizofreni spektrum bozuklukları açısından, göreceli objektif yöntemlerle değerlendirilerek benzer bilişsel işlev bozukluklarının varlığının araştırılması, klinik olarak tamamen normal olan bireylerde şizofreniye genetik yatkınlığın tanımlanmasında faydalı olacaktır. Bilişsel işlev bozukluğu, ne yolla kalıtıldığı henüz bilinmese de, şizofreni hastalığının genetik geçişinin açıklanmasında yararlı olacağına işaret etmektedir.

Ayrıca şizofreni olmayan kardeşlerde saptanan, kliniğe semptomatik düzeyde yansımayan bilişsel bozukluğun hastalardakine benzer ancak daha yavaş bir seyir izlediğine dair ip uçları saptanmıştır. Bu varsayımı araştırmak için şizofreni olmayan kardeşlerde prospektif kohort çalışmalarının planlanması gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Prescott CA, Gottesman I, Genetically mediated vulnerability to schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 16:2 245-269 1993
2. Rosenberg DA, Sweeney JA, Squires-Wheeler E ve ark, Eye-tracking dysfunction in offspring from the New York High Risk Project: diagnostic specificity and the role of attention. *Psychiatry Research* 66: 121-130 1997
3. Saitoh O, Niwa S, Hiramatsu K ve ark, Abnormalities in late positive components of event-related potentials may reflect a genetic predisposition to schizophrenia. *Biol Psychiatry* 19:3 1984
4. Schreiber H, Stolz-Born G, Rothmeier J ve ark, Endogenous event-related brain potentials and psychometric performance in children at risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 30: 177-189 1991
5. Kinney DK, Yurgelun-Todd DA, Woods B, Hard neurologic signs and psychopathology in relatives of schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 39: 45-53 1991
6. Cannon ID, Marco E, Structural brain abnormalities as indicators of vulnerability to schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 20:1 1994
7. Mirsky AF, Lochhead SJ, Jones B ve ark, On familial factors in the attentional deficit in schizophrenia: A review and report of two new subject samples. *J Psychiat Res.* 26:4 384-403, 1992
8. Keefe RSE, Silverman JM, Roitman L ve ark, Performances of nonpsychotic relatives of schizophrenic patient on cognitive tests. *Psychiatry Research* 53:1-12 1994
9. Cannon ID, Zorrilla LE, Shtasel D ve ark, Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 51: Aug 1994

- 10 Nuecterline KH, Dawson ME, Green MF, Information-processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for schizophrenia *Acta Psychiatr Scand*, 90 (supp 384): 71-79 1994
- 11 Öztürk O, Şizofreni, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları 5 baskı 1994
- 12 Kültür S, Mete L, Şizofreni, Temel Psikiyatri Kitabı Güleç C, Köroğlu E (ed) Cilt 1, 1997, Ankara
- 13 Carpenter WI, Buchanan RW, Schizophrenia: Introduction and overview. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Kaplan HI, Sadock BJ (ed) 6 Baskı, vol:1 Williams&Wilkins, 1995
- 14 Veznedaroğlu B, Pırıldar Ş, Saygılı R, Şizofrenide pozitif/negatif belirtiler ve sonrası *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları*, 1:4 1996
- 15 *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*, American Psychiatric Assoc Washington DC 1994 Türkçe çevirisi; *Mental bozuklukların Tanısal ve Sayımsan Elkitabı*, 4 Basım (DSM IV), Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1994
- 16 Cannon M, Jones P, Schizophrenia *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 61: 604-613 1996
- 17 Karno M, Norquist GS, Schizophrenia: Epidemiology *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Kaplan HI, Sadock BJ (ed) 6 Baskı, vol:1 Williams&Wilkins, 1995
- 18 Ceylan E, Şizofreni: Genel bir bakış *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları*, 1:4 1996
- 19 Tsuang MI, Gilbertson MW, Faraone SV, The genetics of schizophrenia *Current knowledge and future directions Schizophrenia Research*, 4: 157-171 1991
- 20 Frangou S, Murray RM, Imaging as a tool in exploring the neurodevelopment and genetics of schizophrenia *Br Med Bul*, 52:3 587-596 1996

21. Alkın T Şizofreni nörokimyası: Yeni gelişmeler Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları, 1:4 1996
22. Siever LJ, Kalus OF, Keefe RS, Boundaries of schizophrenia *Psychiatr Clin North Am* 16:2 217-244 1993
23. Chua SE, McKenna PJ, Scizophrenia- a brain disease? A critical Review of structural and functional cerebral abnormality in the disorder *Br. J. Psychiatry* 166: 563-582 1995
24. Vita A, Dieci M, Giobbio GM ve ark, A reconsideration of the relationship between cerebral structural abnormalities and family history of schizophrenia *Psychiatry Research* 53: 41-55 1994
25. Bornstein RA, Schwarzkopf SB, Olson SC ve ark, Third ventricle enlargement and neuropsychological deficit in schizophrenia, *Biol. Psychiatry*, 31:954-961 1992
26. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF, Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia *Arch GenPsychiatry* 43: 114-124 1986
27. Walker EF, Developmentally moderated expressions of the neuropathology underlying schizophrenia *Schizophrenia Bulletin*, 20:3 453-474 1994
28. Elbi H, Pırıldar Ş, Terzioğlu E, Şizofreni etyolojisinde virusler ve otoimmünite Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları, 1:4 1996
29. Kringlen E, Is the concept of schizophrenia useful from an aetiological point of view? A review of findings and paradoxes *Acta Psychiatr Scand* 90(supl 384): 5 1994
30. Kendler KS, Diehl SR, Schizophrenia: Genetics *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Kaplan HI, Sadock BJ (ed) 6 Baskı, vol:1 Williams&Wilkins, 1995
31. Ceylan E, Şizofreni genetiği Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları, 1:4 1996

32. Kety SS, Wender PH, Jacobsen B ve ark, Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizofreni adoptees. Arch Gen Psychiatry 51: 442-455 1994
33. Oxford Textbook of Psychiatry, Gelder M, Gath D, Mayou R, Cowen P(ed), 3 Baskı, 246-292, Oxford University Press, 1996, New York
34. Arieti S, Interpretation of Schizophrenia, New York 1955
35. American Psychiatric Association, Practice guideline for the Treatment of patients with schizophrenia Am J Psychiatry 154:4 suppl April 1997
36. Andreasen NC, Nopoulos P, Schultz S ve ark, Positive and negative symptoms of schizophrenia: past, present and future Acta Psychiatr Scand 90(suppl 384): 5 1994
37. Green M, Walker E, Neuropsychologica performance and positive and negative symptoms in schizophrenia Journal of Abnormal Psychology 94: 4 460-469 1985
38. Birsöz S, Turgay A (ed) Psikiyatride İlaç Tedavisi, Medikomat 1994
39. Meltzer HY, Lee MA, Ranjan R, Recent advances in the pharmacotherapy of schizophrenia Acta Psychiatr Scand 90(suppl 384): 5 1994
40. Szymanski S, Kane JM, Lieberma JA, A selective review of biological markers in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 17:1 1991
41. Cannon TD, Mednick SA, Parnas J ve ark, Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers: I Contributions of genetic and perinatal factors Arch Gen Psychiatry 50: 551-564 1993
42. Siegel C, Waldo M, Mizner G ve ark, Deficit in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. Arch Gen Psychiatry 41:607-612 1984
43. Karaman I, Nuzumlalı D, Özkaynak S ve ark, Şizofrenide P300: klinik ve nörofizyolojik bir çalışma Türk Psikiyatri Dergisi 5:170-174 1994

44. Blackwood DH, Ebmeier KP, Muir WJ ve ark, Correlation of regional cerebral blood flow equivalents measure by single photon emission computerized tomography with P300 latency and eye movement abnormality in schizophrenia Acta Psychiatr Scand 90:157-166 1994
45. Frangou S, Sharma I, Alarcon G ve ark, The Maudsley Family Study, II: endogenous event-related potentials in familial schizophrenia Schizophrenia Research 23: 45-53 1997
46. Roxborough H, Muir WJ, Blackwood DHR ve ark, Neuropsychological and P300 abnormalities in schizophrenics and their relatives Psychological Medicine 23: 305-314 1993
47. Gold MJ, Harvey PD, Cognitive deficits in schizophrenia Psychiatr Clin North Am 16:2 295-312 1993
48. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE ve ark, Neuropsychological function in schizophrenia, selective impairment in memory and learning Arch Gen Psychiatry 48: July 1991
49. Kremen WS, Seidman LJ, Ppple JR ve ark, Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: A review of family studies Schizophrenia Bulletin 20: 1 1994
50. Harris JG, Adler LE, Young DA ve ark, Neuropsychological dysfunction in parents of schizophrenia Schizophrenia Research 20:253-260 1996
51. Andreasen NC, Scale for assesment of negative symptoms Iowa City, University of Iowa, Iowa, 1984
52. Erkoç S, Arkonaç O, Ataklı C ve ark, Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği Düşünen Adam, 4: 16-19 1991
53. Andreasen NC, Scale for assesment of positive symptoms Iowa City, University of Iowa, Iowa, 1984

54. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C ve ark, Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği *Düşünen Adam*, 4: 20-24 1991
55. Weintraub S, Mesulam MM, Mental state assessment of young and elderly adults in behavioral neurology, *Principles of Behavioral Neurology* Böl:2,
56. Lezak MD, *Neuropsychological Assessment 3* Baskı, Oxford University Press, New York 1995
57. Özgür O Disosiyatif bayılması olan hastalarda nöropsikolojik-nörofizyolojik testler ve hastalık süresi ile ilişkileri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Uzmanlık tezi 1998
58. van den Bosch RJ, Rombouts RP, van Asma MJ, What determines continuous performance task performance? *Schizophrenia Bulletin* 22:4 1996
59. Golden CJ, Purisch AD, Hammeke IA, Luria-Nebraska Neuropsychological Battery, Manual, published by WPS 1995
60. Cheune GJ, Baer RA, Developmental norms for the Wisconsin Card Sorting Test, *J Clin and Experimental Neuropsychology* 8(3): 219-228 1986
61. Braff DL, Heaton R, Kuck J ve ark, The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results *Arch Gen Psychiatry* 48: 891-898 1991
62. Girgin N, Obsesif kompulsiv bozuklukta nöropsikolojik ve nörofizyolojik testler ve tedavi ilişkileri, uzmanlık tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, 1997
63. Yaltkaya K, Nuzumlalı D Olaya bağlı potansiyeller (ERP) *Nörol Bil D* 1993, 10:3-4:158-166.

- 64 Sutton S, Braren M, Zubin J. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965, 150:1187-1188.
- 65 Karniski W, Blair RC. Topographical and temporal stability of the P300. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1989; 72:373-383.
- 66 Sklare DA, Lynn GE. Latency of the P3 event-related potential: normative aspects and within subject variability. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1984, 59:420-424.
- 67 Picton TW, Hillyard SA. Endogenous event-related potentials. Human event-related potentials, EEG handbook revised series. Vol 3. IW Picton (Ed) 1988 Elsevier science publishers BV (Biomedical division).
- 68 Goodin D, Desment J, Maurer K, Nuwer MR. IFCN recommended standards for long latency auditory event related potentials. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:18-20.
69. Önal Z, Transkraniyel manyetik uyarımın bilişim üzerine etkisi, uzmanlık tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, 1995.
70. O'Donnel BF, Faux SF, McCarley ve ark, Increased rate of P300 latency prolongation with age in schizophrenia, Electrophysiological evidence for a neurodegenerative process. *Arch Gen Psychiatry* 52: July 1995.
71. McCarley RW, Faux SF, Shenton ME ve ark, Event-related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. *Schizophrenia Research*, 4: 209-231 1991.
72. Karaman T, Şizofrenide olaya bağlı potansiyeller. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları*, 1:4 1996.

73. Pfefferbaum A, Wenegrat BG, Ford JM ve ark, Clinical application of the P3 component of event-related potentials II dementia, depression and schizophrenia *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 59: 104-124 1984
74. Neuropack Four EMG/Evoked Response Measuring System MEM-4104K NIHON KOHDEN. User's manual 01 26.
75. Mirsky AF, Ingraham LJ, Kugelmass, Neuropsychological assessment of attention and its pathology in the Israeli cohort *Schizophrenia Bulletin* 21:2 1995
76. Maier W, Franke P, Hain C ve ark, Neuropsychological indicators of the vulnerability to schizophrenia *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 16: 703-715, 1992
77. Picton IW, Hillyard SA, Human auditory evoked potentials II: effects of attention *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 36: 191-196 1974
78. Kidogami Y, Yoneda H, Asaba H ve ark, P300 in first degree relatives of schizophrenia *Schizophrenia Research* 6: 9-13 1992
79. Schreiber H, Stolz-Born G, Kornhuber HH ve ark, Event-related potential correlates of impaired selective attention in children at high risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 32: 634-651 1992
80. Pfefferbaum A, Ford JM, Wenegrat BG ve ark, Clinical application of the P3 component of event-related potentials I. normal aging. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 59: 85-103 1984
81. Barret G, Neshige R, Shibasaki H, Human auditory and somatosensory event-related potentials: effects of rsnose condition and age *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 66: 409-419 1987

- 82 Weickert CS, Weinberger DR, A candidate molecule approach to defining developmental pathology in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 24:2 303-316 1998
- 83 Goldberg TE, Ragland JD, Torrey EF ve ark, Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 47: November 1990
- 84 Faraone SV, Seidman LJ, Kremen WS ve ark, Neuropsychological functioning among elderly nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 21: 27-31 1996

EK:1

Hasta Bilgi Formu:

Tarih:

Dr:

Adı soyadı:

Adresi:

Yaş:

Eğitim süresi(yıl):

Çocuk sayısı:

Baba yaşı

Anne yaşı:

Kardeş sayısı(tanımla):

Hastalık öyküsü: var() yok()

Medikal hastalık:

Psikiyatrik hastalık:

Başlangıç yaşı:

EKT öyküsü: var() yok()

Hastanede yatış sayısı:

Kullandığı ilaçlar(halen),dozları, süreleri:

Aile öyküsü (varsa ayrıntılı tanımla olası tanı,akrabalık derecesi, tedavi şekli vs)

Akraba Bilgi Formu

Adı soyadı:

Adresi:

Eğitim durumu(yıl):

Çocuk sayısı:

Hastalık öyküsü: var() yok() varsa,

Medikal hastalık:

Psikiyatrik hastalık:

Başlangıç yaşı:

Kullandığı ilaçlar:

Aile öyküsü:

DN:

Tel:

Cinsiyet:

Mesleği:

Medeni durumu:

Mesleği:

Mesleği:

Eğitim süresi(yıl):

Eğitim süresi(yıl):

Hastalık süresi:

Son yapılış zamanı:

süresi:

Akraba Bilgi Formu

Yaş:

Cinsiyet:

Tel:

Mesleği:

Medeni durumu:

Hastalık süresi:

EK: 2 Deneklerin	özellikleri			
ADSOYAD	GRUP	YAŞ	CİNSİYET	EĞİTİM(YIL)
C Ç	Vaka	26	erkek	13
H. Y.	Vaka	24	erkek	7
H. S.	Vaka	21	erkek	11
M. P.	Vaka	22	erkek	12
M. E.	Vaka	22	erkek	12
M. Ü.	Vaka	27	erkek	15
M. Y.	Vaka	26	erkek	9
N. T.	Vaka	28	erkek	14
N. Ü.	Vaka	26	kadın	11
N. K.	Vaka	28	kadın	15
S. G.	Vaka	35	kadın	5
T. B.	Vaka	28	erkek	5
Y. Y.	Vaka	28	erkek	10
Y. T.	Vaka	39	erkek	11
Z. A.	Vaka	27	kadın	15
A. K.	Kardeş	35	kadın	16
D. E.	Kardeş	18	kadın	11
E. T.	Kardeş	26	kadın	15
E. Y.	Kardeş	18	kadın	11
F. S.	Kardeş	35	kadın	13
G. Y.	Kardeş	20	erkek	12
H. B.	Kardeş	24	erkek	11
M. S.	Kardeş	22	erkek	14
N. K.	Kardeş	50	kadın	5
R. G.	Kardeş	34	erkek	5
S. Y.	Kardeş	18	erkek	9
S. Ü.	Kardeş	22	erkek	16
T. Ç.	Kardeş	23	erkek	11
V. T.	Kardeş	35	erkek	16
V. Y.	Kardeş	50	kadın	11
Z. G.	Kardeş	48	kadın	11
Z. P.	Kardeş	19	kadın	11
A. G.	Kontrol	26	erkek	11
B. Ö.	Kontrol	22	erkek	15
B. A.	Kontrol	26	erkek	16
C. A.	Kontrol	20	kadın	11
Ç. F.	Kontrol	25	kadın	16
F. S.	Kontrol	23	kadın	11
E. S.	Kontrol	37	kadın	16
F. F.	Kontrol	49	kadın	13
F. İ.	Kontrol	19	erkek	8
G. Ö.	Kontrol	16	kadın	11
G. A.	Kontrol	25	erkek	11
H. B.	Kontrol	41	erkek	11
K. Ö.	Kontrol	18	erkek	11
M. A.	Kontrol	22	kadın	11
M. K.	Kontrol	32	kadın	5
M. G.	Kontrol	36	erkek	8

M. Y.	Kontrol	25	erkek	12
M. F.	Kontrol	22	erkek	16
N. Ö.	Kontrol	34	kadın	17
S. A.	Kontrol	25	kadın	16
S. A.	Kontrol	46	kadın	11
Ş. T.	Kontrol	25	kadın	16
V. K.	Kontrol	27	erkek	12

ALDIK
Merh