

T1206



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

ANTALYA
1999

ŞİZOFREN HASTALARDA BİLİŞSEL İŞLEVLERİN NÖROPSİKOLOJİK VE NÖROFİZYOLOJİK YÖNTEMLE DEĞERLENDİRİLMESİ

T1206 /1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr.Serhat İPEKÇİ

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 1999

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

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.2. Genel Bilgiler	1
1.2.1. Şizofreni	1
1.2.1.1. Tanım ve tarihçe	1
1.2.1.2. Epidemiyoloji	4
1.2.1.3. Etiyoloji	5
1.2.1.4. Tanı kriterleri	8
1.2.1.5. Tedavi	11
1.2.2. Nöropsikoloji - Nörobiyoloji	12
1.2.2.1. Nöropsikoloji	12
1.2.2.2. Şizofrenide nörobiyolojik yaklaşım	13
1.2.2.3. Şizofrenide nöropsikolojik değerlendirme	16
1.2.3. Nörofizyoloji	18
2. GEREÇ VE YÖNTEM	19
2.1. Denekler	19
2.2. Araştırmanın uygulanması	20
2.3. Araştırmada uygulanan nöropsikolojik testler	20
2.4. Araştırmada uygulanan nörofizyolojik yöntem	23
2.5. Araştırmada uygulanan ruhsal ölçekler	25
2.6. İstatistiksel çözümleme	26
3. BULGULAR	26
4. TARTIŞMA	37
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
6. KAYNAKLAR	40
7. EKLER	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Bu çalışma şizofren hastaların nöropsikolojik test performanslarını ve olaya ilişkin potansiyeller yöntemi ile nörofizyolojik tepkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

İnsanoğlu bir bütün olarak anlayamadığı, tanımlayamadığı, sırrını çözemediği doğa yaşantılarını daha alt birimlerine ayırarak ele almayı yeğlemiştir. Bir bütünlük sergileyen yaşam ve doğanın biyoloji, fizik, kimya gibi bölümlere ayrılarak değerlendirilmesi bu yaklaşıma bir örnektir. Şizofreni gibi tarih boyunca sırları tam olarak çözülmemiş bir medikal sorun karşısında da aynı indirgemeci tavrın sürdürüldüğünü görmekteyiz. Şizofreniyi bir bütün olarak çözmeye başarısını henüz gösteremeyen günümüz tıbbının sorunun biyokimyasal, nöropatolojik, morfolojik, immunolojik, nöropsikolojik, elektrofizyolojik, genetik yönleri üzerinde çeşitli kapsamlı çalışmaları sürdürüyor olması bu tutumun doğal bir uzantısıdır.

Çalışmanın izleyen bölümlerinde önce şizofreni, nöropsikoloji, nörobiyoloji ve nörofizyoloji konularında genel bilgiler verilecek; ardından çalışma yöntemi özetlenerek, elde edilen veriler ışığında yorum ve öneriler üzerinde durulacaktır.

1.2. GENEL BİLGİLER

1.2.1. ŞİZOFRENİ

1.2.1.1. TANIM ve TARİHÇE:

Şizofreni sağlık sorunları arasında en ön sıralarda yer alan bir klinik sendromdur. Dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkilediği ve hastalık belirtilerinin değişik derecelerde yaşam boyu sürdüğü düşünüldüğünde sorunun önemi tüm berraklığı ile ortaya çıkar. Şizofreninin trajik doğası genelde kişileri ilk kez üretkenlik çağları olan yirmili yaşlarda etkilemesi ve önemli ölçüde yeti yitimine neden olmasıdır. Erken başlangıç; toplumsal, mesleki ve kişilerarası ilişkilerdeki yıkım ve %50-70 olguda izlenen kronik-alevlenmelerle seyreden süreç şizofreniyi toplumsal ve ekonomik açıdan bedeli en

yüksek ruh hastalığı haline getirmektedir. Şizofreni düşünce, algı, duygulanım, hareket ve davranış gibi pek çok alanda çok çeşitli belirtilerle seyreden bir beyin hastalığıdır. Bu belirtiler değişik birliktelikler sergilemekte ve birbirinden oldukça farklı klinik görünümler yaratabilmektedir; ancak hastalığın değişmeyen doğası ağır ve genelde uzun seyridir (1-4)

Şizofrenik olguların yazılı tanımları tarihte M Ö 15. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Hint Veda yazılı metinlerinde çıplak, pis, şaşkın bir şekilde dolaşan, din ile ileri derecede meşgul olan, kendini allah zanneden, zehirleneceğinden korkan insanlardan söz edilir. Eski çağlara ait Çince metinlerde, Tevrat ve Talmut'ta, eski Yunan mitoloji metinlerinde de günümüzde şizofrenik olarak değerlendirilebilecek davranış örüntüleri yer almaktadır. M.S. 1. ve 2. yüzyıllarda ise Yunanlı hekimlerin kişilikte yıkım, bilişsel işlevlerde bozulma, büyüklük ve paranoid sanrılar konularında ayrıntılı tanımlamaları izlenir (5). Batı dünyasında Rönesans'a kadar devam eden "karanlık dönem" boyunca genel görüş akıl hastalığına yakalanmış kişilerin tanrının gazabına uğramış, şeytanın veya kötü ruhların esiri olmuş olduğu yönündedir. Bu görüş hastalara davranış biçimini de doğrudan etkileyerek yalnız bırakılma, toplum dışına itilme, vahşi yaşama terk edilme ve hatta ölüm cezasına çarptırılma gibi uygulamalara zemin hazırlamıştır. Öte yandan bu hastalara daha insanca yaklaşan toplumlarda dinsel nitelikler de taşıyan ortamlarda dualar, dini ayinler, iksirler, banyolar ve müzik yardımıyla tedavi çabaları sürdürülmüştür. Ancak tıbbi anlamda şizofreni üzerindeki çalışmaların ve tedavi çabalarının 18. yüzyıla dek geciktiği gözlenmektedir. Pinel (1745-1826) akıl hastalarını zincirden kurtaran hekim olarak tarihe geçti (3). Esquirol (1772-1845) varsanıyla uyaran olmaksızın algılama şeklinde tanımladı; tek bir sanrı dışında başka bir düşünce bozukluğu göstermeyen olguları "monomani" olarak isimlendirdi (5). Laseque 1871 yılında "delire de persecutions"-kötülük görme sanrılarını tanımladı (5). Psikoz terimi

ilk kez 19 yüzyılın ilk yarısında tüm akıl hastalıklarının karşılığı olarak kullanıldı. 1856 yılında Morel, babasından nefret etmeye başlayıp, okuluna olan sevgi ve ilgisini yitiren, durgunlaşıp gittikçe kendi iç alemine çekilerek en sonunda tüm yetenekleri tükenen bir olgusunu anlattı. Erken yaşta ortaya çıkması ve de entellektüel ve duygulanımsal bir yozlaşma göstermesi nedeni ile bu klinik tabloya “démence précoce” (erken bunama) adını verdi (5). 1871 yılında Ewald Hecker ergenlikte başlayan; yüzeyel bir depresyon, dağınık bir yaşam tarzı, toplumsal normlara aykırı davranışlar, mantıklı ve düzgün cümle kurma yeteneğinde bozulma gibi belirtilerle seyreden bir olgu ile hebefreniyi tanımladı (6). 1874 yılında ise Kahlbaum negativizm, pasivite, verbijerasyon, stupor gibi belirtiler gösteren genç hastaları değerlendirerek katatoni tanımlamasını getirdi (6). 19. yüzyılın sonlarında dementia præcox, hebefreni, katatoni ve paranoid durumlar birbirlerinden farklı akıl hastalıkları olarak düşünülmekteydi. Psikiyatride modern anlamda sınıflandırma çalışmalarının Emil Kraepelin ile başladığı görülür (7). Kraepelin psikiyatrik hastalıkları iki büyük gruba ayırdı: Manik-depresif psikoz ve dementia præcox. Bu iki grubu birbirinden ayıran prognozları arasındaki farktı. Dementia præcox için uzun dönemde kötü ve yıkımla seyreden prognoz öngörülürken manik-depresif psikoz için göreceli olarak yıkım olmadan seyreden nitelik öne sürülmekteydi. 1919 yılında yayınlanan “Dementia Præcox ve Parafreni” adlı kitabında Kraepelin iki temel patoloji tanımlamıştır: Bir yandan iradenin temellerini oluşturan emosyonel aktivitelerde zayıflama gözlenmekte, bununla ilişkili olarak zihinsel işlevler ve iş görebilme yetileri durağanlaşmaktadır. Bu durağanlaşmanın sonucu duygusal donukluk, zihinsel aktivitelerde çöküş, irade ve özerk davranış üzerindeki kontrolün kaybıdır. Özetle kişiliğin temel özellikleri tahrip olmaktadır. Hastalığın diğer boyutu zeka, duygu ve irade arasındaki etkileşimin kaybı, yani intrapsişik koordinasyonun bozulmasıdır. Düşüncede enkoherans, mizaçta keskin değişimler, davranışlarda sapma,

duyguların düşüncelere eşlik etmemesi tanımlanmıştır (4) Bu iki belirti kümesinin tanımının günümüzde negatif ve pozitif belirtiler kavramlarının çatısını oluşturduğu izlenmektedir (8) 1911 yılında Eugen Bleuler şizofren hastalarla yıllarca süren uğraşısından kaynaklanan deneyimleri ile demansın dementia precox'un belirleyici bir özelliği olmadığı görüşünü öne sürdü ve bu psikiyatrik rahatsızlık için "schizophrenia" (aklın yarılması) isimlendirmesini önerdi. Bleuler aynı zamanda primer ve sekonder şizofrenik belirtiler kavramını da tanımlamıştır. Dört primer belirti anormal asosiasyon, otistik davranış ve düşünce, anormal duygulanım ve ambivalanstır (9). Bleuler farklı zihinsel işlevlerin yarıklığının, birbirinden ayrılmalarının bu hastalığın en önemli özelliklerinden birisi olduğunu düşünüyordu. Kurt Schneider ise işitme varsanı, kendi düşüncelerinin yüksek sesle söylendiğini işitme, dış güçler tarafından bedenin etkilenmesi, düşünce çalınması ve düşünce sokulması gibi sanrı ve varsanılardan oluşan bir grup belirtiyi "birinci sıra belirtiler" olarak adlandırmış ve şizofreni tanısında bunlara öncelik vermiştir (10). 1980'de DSM-III (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Üçüncü Baskı) ile şizofreniye eşlik eden zihinsel süreçler konusundaki tartışmalı çıkarımlar ve düşünce bozukluğu, otizm, ambivalans gibi bulanık tanımlamalar tanı ölçütleri dışında bırakılmış, tanımlayıcı düzeyle sınırlı bir şizofreni kavramı yeniden ön plana çıkmıştır.

1.2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ:

Çeşitli çalışmalar şizofreninin yaşamboyu yaygınlığı için %1 ile 1.5 arasında değişen oranlar bildirmektedir. Hastalığın bir yıllık sıklığı söz konusu olduğunda ise binde 0.11 ile 0.70 arasında değişen oranlarla karşılaşılmaktadır (1)

Şizofreni erkek ve kadın cinsinde eşit oranda görülen bir rahatsızlıktır. Ancak iki cins arasında hastalığın başlangıç yaşı ve seyri temelinde farklılıklar izlenmektedir. Erkeklerde başlangıç yaşı yaklaşık 10 yıl daha erkendir. Erkek şizofren hastaların

yarıdan fazlası 25 yaşından önce psikiyatri kliniklerine başvururken, bu oran kadın hastalar için ancak üçte bir düzeyinde kalmaktadır. Hastalığın en sık ortaya çıktığı yaş dönemleri erkekler için 15-25 iken kadınlar için 25-35'tir. 10 yaşından önce ve 50 yaşından sonra şizofreni başlangıcı son derece seyrek (11)

Bazı çalışmalar erkeklerin negatif belirtilerden daha fazla etkilendiklerini ve kadınların sosyal işlevselliklerini daha iyi koruduklarını savunan sonuçlar sergilemişlerdir. Genel anlamda hastalığın kadınlarda erkeklere göre daha selim seyrettiği ve prognozun kadınlarda erkeklere oranla daha iyi olduğu söylenebilmektedir (12)

Şizofren hastaların %80 kadarında eşlik eden diğer medikal hastalıkların da bulunması, bunlardan en az yarısının tanınmaması; hastaların normal popülasyona göre yüksek mortalite, işsizlik, evsizlik oranları hastalığın yükünü ağırlaştırmaktadır. Öte yandan %50 gibi yüksek oranlarda görülen alkol ve maddeye ilişkin sorunlar, yine %50'ye ulaşan intihar girişimi ve hastaların yaklaşık %10'unun intihar sonucu kaybediliyor olması şizofreninin trajik doğasını ortaya koymaktadır (13)

1.2.1.3. ETİYOLOJİ:

Şizofreni etiyolojisi henüz aydınlatılamamış bir rahatsızlıktır. Sorunun ilk tanımlandığı yıllardan günümüze dek etiyoloji üzerindeki görüşlerin "organik" ve "psikososyal" olmak üzere iki ana kümede toplandığı görülmektedir. Ancak farklı başlangıçları, belirtileri, seyirleri, prognozları, klinik alt tipleri ile şizofreninin tek nedenli tek bir hastalık olarak değil; değişik süreçlerden kaynaklanan bir hastalıklar kümesi olarak ele alınması gerektiği düşüncesi ağırlık kazanmış durumdadır. Bu modelde pek çok etkenin birlikte rol oynuyor olması kuvvetle olasıdır.

Psikososyal etkenler:

Freud şizofren hastanın başa çıkamadığı dürtüleri ile dış dünyanın gerçeklerini uyuşturamadığını ve dış gerçeğe vazgeçerek, koparak daha ilkel psikoseksüel gelişim

dönemlerine gerilediğini savunmuştur (14). Mahler anne ile yeterli, tutarlı ve dengeli bir nesne ilişkisi kuramayan çocuğun ileride otistik yaşantılara gerilemesi düşüncesini ileri sürmüştür (15). Jacobson şizofrenlerdeki ana sorunun sağlıklı nesne ilişkileri kuramamak ve nesne ilişkilerini tutarlı ve dengeli bir halde koruyamamak olduğunu ifade etmiştir (15). Arieti şizofreniklerde bir “progresif teleolojik regresyon” sürecini tanımlamıştır. Buna göre, hastada üst düzeydeki kognitif ve affektif uyum yetileri yıkıma uğradıkça daha alt düzeyde regresif uyum belirtileri ortaya çıkmaktadır (16). Hartmann şizofren hastaların benliğinde doğumsal bir defekt olduğunu ve hastalığa yatkın bu kişilerde katlanılamayan dış gerçeklik ya da doyurulamayan içsel dürtülerin yadsınmasının şizofrenik belirtileri ortaya çıkardığını savunmuştur (15). Sullivan’a göre şizofreni annenin bunaltısının etkisiyle oluşan olumsuz duygularla başa çıkmak için seçilen bir uyum yoludur (15). Şizofren hastaların aileleri üzerinde çalışan kuramcılardan Lidz ailelerde “yarılma” ve “bozulma” (16); Wynne “yalancı sevgi ve yalancı birliktelik” (15); Bateson, Jackson ve Haley ise “ikili çıkmaz” varsayımı üzerinde durmuşlardır (3).

Organik etkenler:

Artan bilgi birikimi şizofreninin sinir sisteminin gelişimi sırasında oluşan bir anormallikten kaynaklandığı savını güçlendirmektedir. Söz konusu gelişimsel bozukluğun olası nedenlerini araştırma çalışmalarında genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar, gebelik ve doğum komplikasyonları, beynin biyokimyasal süreçlerindeki aksaklıklar ön plana çıkmış durumdadır.

Yapılan çalışmalarda şizofreni tanısı almış kişilerin birinci derece akrabalarında şizofreni oranı kontrol grubuna göre 5-10 kat daha yüksek bulunmaktadır. Çift yumurta ikizlerinde %12, tek yumurta ikizlerinde %47 oranında eş-hastalanma bildirilmektedir. Evlat edinme araştırmalarının sonuçları genetik etkinliğin çevresel etkilerden baskın

olduğu yönünde olmuştur. Moleküler genetik araştırmalarda 5 , 11 , 18. kromozomların uzun kolları, 19. kromozomun kısa kolu ve X kromozomu üzerinde yoğunlaşan bilgi birikimi mevcuttur (17,18)

Viral enfeksiyonlar üzerindeki araştırmalar iki varsayım üzerine oturtulmuştur: Dolaysız bir sinir sistemi enfeksiyonu veya vücudun viral enfeksiyona yanıt olarak ürettiği antikorların sinir sistemini etkilemesi. Sinir hücrelerinin kortekse göç ettikleri ikinci trimesterde geçirilen enfeksiyonlar; özellikle sitomegalovirus ve herpes simpleks ailesinde yer alan DNA viruslarından kaynaklananlar en yaygın şekilde sorumlu tutulmuşlardır (19,20).

Gebelik ve doğum sırasında bebeğin oksijensiz kalmasına yol açan durumların şizofreni riskini artırabileceği düşünülmüştür. Şizofrenide etkilenmiş olduğu düşünülen limbik sistem, serebral korteks ve bazal ganglionların oksijensiz kalmaya en duyarlı beyin bölgeleri arasında yer almaları bu görüşü desteklemektedir. Şizofrenlerde hem şizofreniye yatkınlık oluşturan, hem de gebelik ve doğum komplikasyonu riskini artıran bir genetik bozukluğun bulunması olası görünmektedir (3)

Şizofreniye ilişkin beyin biyokimyası çalışmaları nörotransmitterler üzerinde odaklanmaktadır. Şizofreni tedavisinde devrim niteliğinde olan antipsikotik ilaçların temelde dopamin ve serotonin dizgeleri üzerinden etki ediyor olmaları; bu iki dizge ile noradrenerjik, glutamaterjik ve GABA-erjik dizgelerin yoğun etkileşimi rahatsızlıktan nörotransmitterler ve etki ettikleri reseptörler düzeyinde sorunların sorumlu olduğunu düşündürmüştür (19,20,21)

Stres-diyatez modeli:

Şizofreni gelişiminde rol oynadığı düşünülen biyolojik, psikososyal ve çevresel etkenlere ait bilgi birikimini bütünleştirmeyi hedefleyen yaklaşım stres, diyatez (zedelenebilirlik) modelidir.

Bu modelde kişinin stres faktörü gerçekleştiğinde şizofreni belirtileri gelişmesine olanak sağlayan bir zedelenebilirlik riski taşıdığı öngörülür. Stres veya diyatez biyolojik veya çevresel olabildiği gibi, her iki temelde birden etki edebilir. Çevresel etken biyolojik (örn. bir enfeksiyon) veya psikolojik (örn. olumsuz aile çevresi veya bir yakının kaybı) olabilir. Diyatezin biyolojik kökeni yaşamın ileri dönemlerinde alkol-madde kötüye kullanımı, psikososyal zorlanma veya travma gibi epigenetik etkilerle şekillendirilebilir (3,15)

1.2.1.4. TANI KRİTERLERİ:

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozuklukların Sınıflandırılması ile şizofreni tanısı için şu ölçütleri getirmiştir (22):

A:

- Düşünce yankılanması, düşünce sokulması ya da çekilmesi ve düşünce yayımlanması
- Kontrol edilme, etkilenme ya da edilgenlik sanrıları (beden hareketlerini, özel düşünceleri, eylemleri ya da duyuları etkileyen); sanrılı algılama
- Hastanın davranışlarını yorumlayan ya da kendi aralarında hastayı tartışan işitme varsanıları ya da bedenin belli bölgesinden gelen varsanısalsesler
- Tümü ile olanak dışı, kültüre uygun olmayan, süreklilik gösteren başka sanrılar. Örn. dinsel/siyasal kimliğe ya da insanüstü güç ve yeteneklere sahip olma (hava durumunu denetleme, başka dünyalardan yabancılarla iletişim kurabilme gibi)

B:

- Herhangi bir türden inatçı varsanılar; bu varsanılar duygulanımla uyum göstermeyen gelip geçici ya da yarı sistemli sanrılarla ya da aşırı yüklü fikirlerle birlikte olmalı; ya da haftalarca, aylarca kesintisiz olarak her gün bulunmalıdır
- Düşünce akımında kopma ve başka düşünce sokulmaları, bunun sonucu olan çağrışımlarda dağınıklık (enkoherans), uygunsuz konuşma ya da neolojizm

- Katatonik davranış, örn eksitasyon, bedeni belli bir pozisyonda tutma, balmumu esnekliği, negativizm, mutizm ve stupor
- “Negatif” belirtiler, örn belirgin apati, konuşma azlığı, duygusal tepkilerde küntleşme ya da uygunsuzluk gibi; bu belirtiler genellikle sosyal çekilme ve sosyal performansın düşmesine yol açar; bu belirtiler depresyona ya da nöroleptik tedaviye bağlı değildir

Şizofreni tanısı koyabilmek için: A grubu belirtilerden en az 1 tanesi açıkça; eğer belirtiler açık değilse en az 2 tanesi; ya da B grubu belirtilerden en az 2 tanesi; en az 1 aydır zamanın büyük kısmında sürmelidir.

Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV)’da ise şizofreni tanı kriterleri şu şekilde belirlenmiştir (23):

A Karakteristik semptomlar: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması:

- 1 hezeyanlar (sanrılar)
- 2 halüsinasyonlar (varsanılar)
3. dezorganize (karmakarışık) konuşma (örn. çağrışımlarda dağınıklık, sık sık konu dışı sapmalar gösterme) ya da enkoherans
4. ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
5. negatif semptomlar, yani affektif donukluk (tekdüzelik), aloji (konuşamazlık) ya da avolisyon

Not: Hezeyanlar bizar ise ya da halüsinasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbiriyle/birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A tanı ölçütünden sadece bir semptomun bulunması yeterlidir

- B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır (başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişilerarası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir)
- C Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az altı ay süreyle kalıcı olur Bu altı aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A tanı ölçütünü karşılayan semptomları kapsamalıdır; prodromal ya da rezidüel semptomların bulunduğu dönemleri kapsayabilir Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif semptomlarla ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçimleriyle (örn acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir
- D Şizoaffektif bozukluğun ve duygudurum bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1) aktif-evre semptomları ile birlikte aynı zamanda major depresif, manik ya da mikst epizodlar ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif-evre semptomları sırasında duygudurum epizodları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.
- E Madde kullanımının/genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır
- F Bir yaygın gelişimsel bozuklukla olan ilişkisi: Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi

edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da halüsinasyonlar da varsa “şizofreni” ek tanısı konabilir

1.2.1.5. TEDAVİ:

Klorpromazinin 1950 yılında sentezi ve 1952 yılında ilk kez Delay ve Deniker tarafından antipsikotik olarak kullanılması psikofarmakolojinin dönüm noktalarından biridir. Bu ilacı pek çok diğer antipsikotik izlemiştir. Yıllar içinde geliştirilen antipsikotiklerin kimyasal yapıları önemli farklılık gösterse de farmakolojik etkileri, klinik etkinlikleri ve yan etki profilleri büyük ölçüde benzerlik sergilemiştir (24). Üstelik izlem çalışmaları antipsikotiklerin şizofreninin sanrı, varsanı, dezorganize davranış gibi pozitif belirtileri üzerinde sergiledikleri olumlu etkilerini negatif belirtiler üzerinde gerçekleştiremediklerini ortaya koymuştur (25,26).

Genel olarak antipsikotiklerin etkilerini dopaminerjik blok yolu ile gösterdikleri kabul edilmektedir (21,27,28). Beyinde temel olarak dört ayrı dopaminerjik yolak tanınmış durumdadır. Bunlardan mezolimbik yolağın blokajının sanrı ve varsanı gibi şizofreni belirtilerini giderdiği; nigrostriatal yolağın blokajının ekstrapiramidal yan etkilerden, mezokortikal yolağın blokajının şizofreninin negatif belirtilerindeki ağırlaşmadan ve tuberoinfundibular yolaktaki blokajın galaktore ile sonuçlanan prolaktin düzeyindeki artıştan sorumlu olduğu bildirilmektedir (29). Bu bilgi birikimi araştırmacıları reseptör düzeyinde seçici, istenmeyen etkilerden arındırılmış, negatif belirtiler üzerine de etkiyebilecek antipsikotikler üzerinde çalışmaya sevk etmiştir. Yeni nesil ya da atipik antipsikotik olarak isimlendirilen bu grubun ilk örneği klozapindir ve onu risperidon, olanzapin, sertindol, quetiapine, ziprasidon, amperozid gibi diğerleri izlemiştir; pek çokları da geliştirilme aşamasındadır. Atipik antipsikotik kavramı bu ilaçların ekstrapiramidal sendroma yol açmamaları, geç diskineziye neden olmamaları, mezolimbik dopaminerjik yolak üzerine seçici etkinlik göstermeleri, prolaktin düzeyini

etkilememeleri, şizofreninin negatif belirtileri üzerinde de olumlu etki sergilemeleri, klasik antipsikotiklere yanıtız olguların bir bölümünde yararlı olabilmeleri, dopamin antagoniști olmaları yanışıra 5-HT₂ antagonizması da sergilemeleri nedeniyle gelişmiştir (21,24-26,28-33) Öte yandan son on yılda şizofren hastaların bilişsel alandaki disfonksiyonunu giderme çabalarının da yoğunluk kazandığı görölmektedir. Bu konuda atipik antipsikotiklerin klasik antipsikotiklere üstünlük sağladığı yönünde çalışmalar izlenmektedir (34-36)

1.2.2. NÖROPSİKOLOJİ-NÖROBİYOLOJİ

1.2.2.1. NÖROPSİKOLOJİ:

Nöropsikoloji beyin yapısı ile davranış arasındaki ilişkileri inceleyen disiplin olarak tanımlanabilir. Genel anlamda nöroloji ve deneysel psikoloji arasında köprü konumundadır. Davranış, duygulanım, bilişim ve algı ile santral sinir sisteminin kimyasal, elektrofizyolojik, anatomik ve bütünleştirici süreçleri arasındaki etkileşime açıklık getirmeyi amaçlar. Nöropsikoloji kendi içinde birtakım alt disiplinlere ayrılarak incelenebilir.

Deneysel nöropsikoloji normal beyin yapısı ile eylem arasındaki karmaşık ilişkilerin analizini hedefler. Yöntemlerinin başında tanımlanabilir organik bozukluğu olan bireyleri değerlendirerek beyin hasarının klinik etkilerini ortaya koymak ve bu şekilde normal beyin işlevlerini aydınlatmak gelir.

Bilişsel nöropsikoloji birbirinden bağımsız bilişsel süreçlerin nöroanatomik ve nörofonksiyonel ilişkilerini açıklamayı ve günlük bilişsel fonksiyonların yapıtaşlarını analiz etmeyi amaçlar.

Klinik nöropsikoloji ise beyin hasarı, hastalığı veya travması neticesi fonksiyon kaybı gelişen bireylerin değerlendirilmesi ve rehabilitasyonu üzerinde çalışır (37)

Ondokuzuncu yüzyılda beynin anatomisi iyice incelenmiş ve işlevsel yapısı kabaca aydınlatılmıştı. Konuşma, işitilenleri anlama, görme merkezleri saptanmış; birçok nörolojik hastalık tanımlanabilmişti. 19. yüzyıl klinisyenlerinin kullandığı tanımlayıcı metodlar ile afazi, aleksi ve agrafi, akalkuli, vizüel agnozi, amnezi gibi belirli sendromlar tanınabilmişti. 19. yüzyılda beyindeki belirli bölgelerin spesifik yetilerden sorumlu olduğu düşüncesi ağırlık kazanmıştır.

İzleyen dekalarda “global teorisyenler” bu görüşe karşı çıktılar. Onlara göre beyinde belirli fonksiyonlar için özgülleşme söz konusu olamazdı. “Her tür beyin hasarı beynin genel kognitif yetisinden az veya çoğunun kaybı ile sonuçlanır. Genel kognitif yetiden kaybın derecesini beyin hasarının yeri değil, büyüklüğü ve yaygınlığı belirler.” düşüncesini benimsemişlerdi.

Ancak 1950’lerde farklı beyin bölgelerinin spesifik kognitif yetiler için özgülleşmiş olduğu görüşü yeniden güç kazandı. Günümüzde yaygın kabul gören yaklaşım her karmaşık kognitif işlemin aslında birbirinden fonksiyonca bağımsız alt grup işlemlerden oluştuğudur. Beynin değişik bölgelerine özgü işlevlerin makro düzeyde tanınmasında yöntem kazaya uğrayarak belli beyin bölgeleri zedelenen kişilerde görülen davranış değişikliklerinin ve yeti yitimlerinin incelenmesidir. Bu amaçla geliştirilen Halstead-Reitan, Luria-Nebraska gibi nöropsikolojik test bataryaları ile şizofreni, anksiyete bozuklukları ve depresyon gibi çeşitli psikiyatrik sorunlarda da bilişsel süreçlerin değerlendirilmesi mümkün olmuştur (38).

1.2.2.2. ŞİZOFRENİDE NÖROBİYOLOJİK YAKLAŞIM:

İnsan beyni bütün hayvanlar dünyasında neokorteksi, özellikle prefrontal korteksi en gelişmiş olandır. Prefrontal korteks bütün diğer kortikal ve subkortikal alanlarla sıkı bağlantıları ve iletişim yolları bulunan bir bölgedir. Bu bölge beyine değişik kaynaklardan gelen uyaran girdilerini taramak; ayıklamak; seçmek; birleştirerek

değerlendirmek; anlam vermek; yeni düşünce, tasarım ve kararlar oluşturmak gibi üst düzey psikolojik işlevlerin bütünleştirildiği ve eyleme geçirildiği beyin alanıdır. Bu bölgede lezyonu olan insanların incelenmesi ve hayvanda deneysel zedeleme çalışmaları bu bölgenin çok karmaşık zihinsel işlevlerin yürütülmesi ile ilgili olduğunu göstermektedir. Bu karmaşık zihinsel işlevler arasında dikkat, algılama, bellek, hareket, duygulanım gibi işlevlerin birbirleri ile bağlantılı olarak ve anlamlı biçimde yürütülmesi sayılabilir. Bu alanın zedelenmesi ile “frontal sendrom” denilen ve birbirine karşıt gibi görünen iki tür klinik tablo oluşabilmektedir. Prefrontal korteksin orbital bölgesinin tahrip edilmesi ile öfori, aşırı hareketlilik ve topluma aykırı davranışlar ortaya çıkabilmektedir. Bu belirtiler bipolar affektif hastalıktaki coşkulu duygulanımı kısmen andırmaktadır. Prefrontal korteksin dorsolateral kısmının tahrip edilmesi ile apati, ilgisizlik, duygu küntleşmesi, hareket ve eylem azlığı ve bilişsel yetilerde bozulma ya da azalma görülebilmektedir. Bu belirtiler de bazı yönlerden depresyonu, bazı yönlerden de şizofrenideki negatif belirtileri andırmaktadır (3,39)

Pozitron emisyon tomografisi (PET), tek foton emisyon tomografisi (SPECT) ve bölgesel kortikal kan akımı çalışmaları negatif belirtilerin baskın olduğu bazı şizofrenik hastalarda “hipofrontal etkinlik” bulunduğunu izlenimini vermektedir (40,41,42)

Beyindeki bir diğer önemli dizge limbik dizgedir. Girus singülaris, hipokampus, amigdal, korpus mamillare ve talamusun ön kısmı ile yüksek kortikal merkezler arasındaki Papez halkası tarafından oluşturulur. Bu dizge duyguların yaşanması ve dışavurumunun düzenlenmesi ile ilgilidir. Limbik dizge bir yandan hipotalamus ve bu yolla beyin sapı ve omurilik ile ilişkidir. Öte yandan prefrontal korteks ve alt temporal asosiasyon korteksi ile iletişim gösterir. Bu yolla limbik dizge iç organlardan gelen duyuları ve dış çevreden duyu organları aracılığı ile alınan duyuşal girdileri bütünleştirir. Amigdal ve hipokampusun bellekle ilgili merkezler olduğu bilinmektedir.

Bu açıdan limbik dizge duygu ve heyecanların geçmiş anılarla ilgili yönlerinin yaşanması ve dışavurumu gibi işlevleri de üstlenir. Temporal lob epilepsisinde görülebilen koku ve tat halüsinasyonlarının, deja-vü fenomeninin, derealizasyon-depersonalizasyon durumlarının ve bazı psikoz belirtilerinin bu bölgedeki lezyonlarla ilgili olduğuna ilişkin veriler vardır (39,43)

Bazal ganglionlar bölgesi de nöropsikiyatrik açıdan önemli bağlantıların bulunduğu bir bölgedir. Nükleus kaudatus, putamen, globus pallidus ve substantia nigra tarafından oluşturulur. Yoğun dopaminerjik etkinliğe sahiptir. Kaudat çekirdekte atrofi bulunan Huntington koresinde ağır bunamanın yanısıra davranış bozuklukları, sanrılar ve depresyon görülebilmektedir. Önemli psikopatolojik belirtilerin de birlikte görülebildiği Parkinson hastalığı substantia nigradaki nöronların ölmesine ve dopaminerjik etkinliğin yokolmasına bağlıdır. Dopaminerjik etkinliğin düşmesi ile ortaya çıkan belirtiler az çok şizofreninin negatif belirtilerine de benzemektedir. Nükleus kaudatus ve putamen dopamin-2 reseptörlerinin yoğunlaştığı bölgedir. Antipsikotik ilaçların etkilerinin önemli kısmının dopamin-2 reseptörleri ile etkileşmeleri sonucu ortaya çıktığı düşünülür. Bu noktadan hareketle şizofrenideki sanrı ve varsanıların oluşmasında kaudat çekirdeğin ve putamenin tetikleyici merkezler olabileceği ileri sürülmektedir (39)

Bellek ile ilgili en önemli iki yapı ise hipokampus ve amigdaldır. Bunlar öğrenme ve öğrenilenleri bellekte saklama süreçlerinin ana merkezleridir. Bu merkezlerin iki taraflı tahrip olması ile ağır demans ortaya çıkmaktadır. Örneğin Alzheimer hastalığında en belirgin hücre yitimi temporal lobun bu bölgelerinde olmaktadır. Şizofrenik hastalarda nükleer manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan karşılaştırmalı araştırmalarda hastaların bir bölümünde hipokampus, amigdal ya da parahipokampal girusta küçülme olduğu bildirilmiştir (40). Bu bulguların şizofreni ile bağlantısı henüz açıklanamamıştır

Üstelik daha az sayıdaki diğer araştırmalar bu bulguları desteklememiştir. Ancak, en azından bazı şizofrenik hastalarda özellikle sol beynin prefrontal, hipokampus, amigdal ve parahipokampal bölgelerinde anormallikler olduğu ileri sürülmektedir (3,39,40)

1.2.2.3. ŞİZOFRENİDE NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME:

Şizofreni üzerindeki görüşler hastalığın ilk tanındığı yıllardan bu yana birbirinden oldukça farklı temeller üzerine oturtulmuştur. Bir uçta tümüyle sosyopsikolojik teoriler yer alırken, diğer uçta şizofreninin tamamıyla biyolojik karakterde orijinine işaret eden teoriler öne sürülmüştür. Günümüzdeki düşüncenin ise “etkileşim modeli” olarak özetlenebileceği görülmektedir. Bu model şizofreniye genetik olarak belirlenen bir yatkınlık ve beyin işlevlerindeki karmaşa görüşü üzerine oturtulmuştur.

Şizofreni kendisini karmaşık düşünce, duygu ve davranış bozuklukları ile sergiler ve bu durum yapısal bir zedelenebilirlik ile çevresel stres faktörleri arasında sürüp giden karşılıklı etkileşimin bir sonucu olarak düşünülebilir. Biyolojik araştırmalar aynı zamanda şizofreninin heterojen bir rahatsızlık olabileceği görüşünü de desteklemektedir. Bu noktada, farklı etiyojileri olan çeşitli tip şizofrenik subsendromlardan söz edilebilmektedir. Tip 1 ve tip 2 şizofreni tanımlamaları bu görüşün uzantılarıdır. Tip 1 şizofreni (pozitif şizofreni) normal kişide görülmemesi gereken belirtilerle (örneğin Schneider’in birinci sıra belirtileri) karakterizedir. Tip 2 şizofreni veya diğer isimlendirmesi ile negatif şizofrenide ise davranış ve duygulanımda normalde bulunması gereken özelliklerin yokluğu söz konusudur. İçer çekilme, affektif küntlük bunlara örnektir. Değişik tip psikotik belirtilerle ilişkili olabilecek farklı mekanizmaları aydınlatmak şizofreniyi anlamada yarar sağlayabilir ve bu uğurda nöropsikolojik değerlendirme teorik ve klinik temelde önemli bir bilgi kaynağıdır (37).

Negatif belirtiler: Biyolojik çalışmaların sonuçları psikozun negatif belirtilerinin daha yaygın bir beyin rahatsızlığını yansıttığını telkin etmektedir. Ağırlıklı olarak negatif

belirtiler sergileyen şizofrenik hastalarda - ki genelde kronik hastalardır - normal kişilerle karşılaştırıldığında ventrikül/beyin büyüklüğü oranlarında belirgin yükseklik saptanmıştır. Ağırlıklı olarak pozitif belirtiler gösteren şizofrenik hastalarda bu oran yüksek değildir. Artmış ventrikül/beyin oranının özgül önemi aydınlatılabilmemiş değildir. Ancak bu durumun artmış kafa içi basınçtan ziyade nöronal kaybı da içeren kortikal atrofiyi yansıttığına dair bilgiler mevcuttur. Nöropsikolojik çalışmalar negatif şizofreninin zeka bölümünde (IQ) genel bir düşme, kısa-dönem bellekte aksaklıklar ve genel nöropsikolojik performans defisitleri ile karakterize olduğunu göstermektedir. Genel nöropsikolojik performansın özellikle duyuşal, motor ve algısal komponentlerine ilişkin sorunlardan ve üst düzey muhakeme yetisindeki defisitten söz edilmektedir. Bu aksamalar demans veya uzun süreli alkol kötüye kullanımı sonucu gelişebilecek global beyin hasarını andırır özellikler sergilemektedir (37).

Pozitif belirtiler: Varsanılar, sanrılar, pasivite hissi (davranışların bir başkası tarafından kontrol edildiği duygusu) pozitif belirtilere örnek olarak verilebilecek yaşantılardır. Önceleri bu belirtilerin şizofreniye özgül olduğu düşünölmüştü. Ancak günümüzde, bunların farklı psikoz tiplerinde ve temporal lob epilepsisi, tümörler, korpus kallozumun nekrozu gibi spesifik organik durumlarda da görölebildiği bilinmektedir.

Pozitif belirtilerle ilişkilendirilebilecek anatomik anomaliler arasında global nöron yoğunluğunda değişiklikler yer almamaktadır. Normal beyinde sol planum temporale sağ planum temporaleden belirgin olarak daha geniştir. Bu asimetrisinin sol hemisferin lisan için baskınlığından kaynaklandığı öne sürölmüştür. Aynı zamanda normal kişilerin beyinlerinde sağ frontal yüzey sol frontal yüzeyden belirgin olarak daha geniş yer kaplamaktadır. Bu farkın kaynağı açıklanabilmiş değildir; ancak belirlenebilmiş bir gerçek ağırlıklı olarak pozitif belirtiler sergileyen şizofrenik hastalarda bu asimetri durumunun tam tersi yönde izleniyor olmasıdır. Bu farklılığın bilişsel süreçlerdeki

anormalliğin kaynağı olduğu yönünde görüşler ileri sürülmüş ve bu bulguların işitsel varsanılar ve pasivite duygusu gibi belirtilerle ilişkili olabileceği savunulmuştur (44).

Nöropsikolojik çalışmalar neticesi şizofreniyi açıklamaya yönelik çeşitli modeller ileri sürülmüştür. Bir model, şizofrenide primer fonksiyon bozukluğunun baskın frontotemporal devredeki karmaşık hasarın sonucu geliştiği yönündedir (45) Bu hipotez şizofreni ve temporal lob epilepsi belirtileri arasındaki benzerliklerin gözleminden kaynaklanmıştır Nöropsikolojik düzeyde sol temporofrontal bozukluğa ilişkin bilgiler de mevcuttur Şizofren hastalar frontal ve temporal fonksiyonu değerlendirdiği düşünülen nöropsikolojik testlerde (örneğin Wisconsin Kart Eşleme Testi) düşük performans göstermektedir Aynı zamanda şizofren hastaların Halstead-Reitan test bataryasının A grubu testlerinde değil de, B grubu testlerinde başarısız olmaları da ilgi çekicidir (B grubu testlerin frontal lob disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.) Şizofreniklerin kısa-dönem bellek ve özellikle verbal kısa-dönem bellek testlerinde de başarısız oldukları yönünde bilgiler mevcuttur (46). Bu başarısızlığın konsantrasyon ve bilgiyi depolama yetersizliğini yansıttığı düşünülmüştür

Şizofreni için bütünleştirici nöropsikolojik modeller şizofren hastaların dikkatlerini amaca uygun yönlendirme ve uyaran yoğunluğunda bilgi işleme sorunu yaşadığını vurgulamaktadır Şizofrenideki dikkat bozukluğunun ve bilgi işleme probleminin hastalığın belirtilerini oluşturduğu gibi, temelde hastalığa yatkınlık ile de ilişkili olabileceği bildirilmiştir (47)

1.2.3. NÖROFİZYOLOJİ:

Bilgi depolama, işleme sürecinde ve hatta tam dinlenme halinde dahi beynin süregelen elektriksel sinyal üretimi uzun yıllardır bilinmektedir Araştırmacılar beynin işlevlerini anlama adına bu elektriksel aktiviteyi beyin yüzeyinden kaydetme yöntemlerini

geliştirmişlerdir Noninvaziv olmaları, beyin aktivitesini çok kısa zaman dilimleri içinde dahi tespit ederek anlık zihinsel süreçleri değerlendirebilmeleri bu yöntemlerin avantajlarıdır Nörofizyoloji bilgisi içinde kullanım alanı bulan teknikler olarak elektroensefalografi, beyin elektriksel aktivitesi haritalama, olaya ilişkin potansiyeller ve gözün düzgün izleme hareketi ön plana çıkmış durumdadır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. DENEKLER:

Araştırmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve DSM-IV kriterlerine göre “Şizofreni” tanısı alan 21 hasta ve bu olgular ile yaş ve eğitim düzeyi yönlerinden benzer, herhangi bir sağlık sorunu saptanmamış 23 kişi kontrol grubu olarak alınmıştır Nöropsikolojik testlerin uygulanabilmesi için olgular ve kontrollerin okur-yazar olması koşulu aranmıştır

Araştırmaya alınan deneklere testler öncesi araştırmanın amacı, uygulanışı ile ilgili bilgi verilerek onayları alınmıştır

Hasta ve kontrol grubuna ilişkin demografik veriler tablo 1’de sunulmuştur

TABLO 1: Deneklere İlişkin Demografik Veriler ¹

	Sayı	Cinsiyet		Yaş	Eğitim ²	Hastalık Süresi ²	Başlama	
		Erkek	Kadın				Yaşı ²	Doz ³
Kontrol	23	11	12	27.9 ± 9.1	12.3 ± 3.2			
Şizofreni	21	15	6	30.0 ± 7.0	10.9 ± 3.2	8.4 ± 6.6	21.6 ± 4.6	374 ± 193
Pozitif belirtili	5	3	2	30.6 ± 6.1	9.2 ± 4.9	8.4 ± 5.3	22.2 ± 3.7	340 ± 156
Negatif belirtili	5	4	1	30.6 ± 9.3	12.4 ± 1.7	10.6 ± 10.5	20 ± 3.6	383 ± 104
Karma belirtili	11	8	3	29.4 ± 6.9	11.0 ± 2.6	7.4 ± 5.3	22 ± 5.4	388 ± 237

¹: Gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak herhangi bir farklılık yoktur.

²: Yıl olarak

³: Klorpromazin eşdeğeri (mg)

2.2. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI:

Hasta ve kontrol grubuna nöropsikolojik testler (Luria-Nebraska Nöropsikolojik Test Bataryası “Bellek” ve “Entellektüel Süreç” alt ölçekleri, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Sürekli Performans Testi, Stroop Test) uygulanmış, her iki grubun işitsel şaşırtmalı uyaran düzeneğinde standart P300 kayıtları alınmıştır. Hasta grubunda ruhsal ölçek (SANS-SAPS) ile şizofreni belirtilerinin ayrıntılı değerlendirilmesi ve derecelendirilmesi, hastaların gruplandırılması gerçekleştirilmiştir. Pozitif belirtili şizofreni için en az bir pozitif belirtinin belirgin olması, negatif belirtili şizofreni için hiçbir pozitif belirtinin belirgin olmaması koşulu aranmıştır. Geriye kalan hastalar karma belirtili şizofreni grubunu oluşturmuşlardır.

2.3. ARAŞTIRMADA UYGULANAN NÖROPSİKOLOJİK TESTLER:

Luria-Nebraska nöropsikolojik test bataryası “Bellek” alt ölçeği:

Luria-Nebraska nöropsikolojik test bataryası nöropsikolojik işlevselliği çok yönlü olarak değerlendirmek üzere geliştirilen ölçekler topluluğudur. Kullanım amacı fokal beyin hasarının lokalizasyonunu ve lateralizasyonunu da belirleyebilecek şekilde genel ve spesifik bilişsel eksiklikleri tanımlamaktır. Toplam 269 maddenin oluşturduğu 12 klinik alt ölçekten oluşmuştur.

C 10 (bellek alt ölçeği), çok yakın ve yakın hafızayı değerlendirir. İlk itemler yedi basit sözcüğün hatırlanması yeteneğini ve deneyin bu konudaki tahmini performansı ile gerçek performansı arasındaki tutarlılığı değerlendirir. Öngörü konusundaki performans düşüklüğünün frontal lob fonksiyon bozukluğunda sık görüldüğü bildirilmektedir. İtem 226 karıştırıcı ile görsel hafızayı değerlendirir. Denekten gösterilen kartı akılda tutarken, yüksek sesle 100’e kadar sayması istenir; ardından hatırlaması test edilir. İtem 227’den 230’a dek itemler duyuşsal yolaklara ait çok yakın hatırlamayı değerlendirir. Bunlar görsel, ritmik, taktil-görsel hafızadır. Bu itemlerin test ettiği fonksiyonlar hem

sağ, hem sol hemisfer fonksiyonları ile ilgilidir; ancak sağ hemisfer fonksiyonları için daha spesifik olduğu belirtilmiştir. İtem 231'den 234'e dek sözel hafıza değerlendirilir. 231 ve 232 iki farklı karıştırıcı faktör altında basit sözel hafızayı test eder. 233 ve 234 bu temelde birbirine benzerdir; ayrıca deneğin anımsaması istenen ek materyal vardır. Kısa süreli bellekte, özellikle sol hemisfer hasarına bağlı olarak ortaya çıkan çeşitli hatırlama güçlükleri bu item performansında düşüklük ile kendini gösterir. Uzun süreli bellek kodlanmasının kaybına neden olan bilateral hipokampal area'daki hasarlara bağlı olarak karıştırıcı faktörlerin sunulduğu itemlerde performans düşüklüğü gözlenir. Son olarak item 235 deneğin sözel uyarıyı resim ile ilişkilendirebilmesini değerlendirir; hem sağ, hem sol hemisferdeki işlev bozukluğundan etkilenir ve ileri düzeydeki bellek kusurlarına duyarlıdır (48)

Luria-Nebraska nöropsikolojik test bataryası “Entellektüel Süreç” alt ölçeği:

Entellektüel süreçleri değerlendirmektedir. Ancak bu alt ölçek standart zeka testlerinden ayrı tutulmalıdır. Burada yer alan itemler beyin hasarı olan bireylerle normal bireyleri ayırtmak amacıyla seçilmişlerdir. Eğitim durumu ile ilişkili olan zeka düzeyinden çok işlevsel zeka düzeyini belirlemektedirler. Karmaşık sonuç çıkarma ve problem çözme yetenekleri araştırılmaktadır. Bu ölçek her iki hemisferin, özellikle de sol hemisferin patolojilerine duyarlıdır. İlk iki itemde (236-237) denekten gösterilen resmi anlatması istenir. 238-241 itemlerde karışık olarak verilen beş resmi bir anlam ifade edecek şekilde sıralayıp sıralayamadıkları ve görevi tamamlama süreleri dikkate alınır. İzleyen iki itemde (242-243) deneklerden gösterilen resimlerdeki komik ya da garip olan unsurun bulunması istenir. 244. itemde bir hikaye ile ilgili soruları yanıtlaması, 245 itemde bir deyim, 246 ve 247 itemlerde atasözlerini açıklaması istenmektedir. 248 itemde basit kavramsal açıklama yapması beklenirken, izleyen iki itemde nesneler arasındaki benzerlikler ve farklılıklar sorgulanır. 251-254 itemlerde nesnelerle ait

oldukları gruplar arasındaki mantıksal ilişkileri kurmaları beklenir 255 itemde zıtlıkları, izleyen iki itemde benzerlikleri tanımlama yeteneği değerlendirilir. Son itemler (258-269) basit aritmetik problemlerini çözebilme yeteneğini ölçer (48)

Wisconsin kart eşleme testi (WKET) (Wisconsin card sorting test):

WKET Berg (49) tarafından geliştirilmiş ve Heaton tarafından standardize edilmiştir (50) Planlama, ardışıklık, bilginin düzenlenmesi, bir strateji oluşturma ve bu stratejiyi sürdürme, gerektiğinde yeni stratejiler kurma gibi prefrontal kortekse ait yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (51,52)

Bu çalışmada Heaton tarafından önerilen uygulama tekniğine uyulmuş ve doğru yanıt sayısı, yanlış yanıt sayısı, perseveratif yanıt sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, perseveratif hata sayısı, kategori sayısı, ilk stratejiyi kaç denemeden sonra oluşturduğu, kavramsal düzeyde yanıt sayısı ve oluşturulan stratejiyi sürdürmede güçlük skorları veri olarak alınmıştır

WKET’nde şizofren hastaların normallere ve diğer psikiyatrik hasta gruplarına göre daha düşük performans sergiledikleri gösterilmiştir (52,53)

Sürekli performans testi (SPT) (Continuous performance test):

Dikkati değerlendirmeyi hedefleyen bu testin özgüllüğünün göreceli olarak düşük olduğu belirtilmektedir. Düşük test performansı dikkat ve konsantrasyondan sorumlu temel yapıya ait aksamaları gösterebilir; ancak bu sonuçlar dikkat dağınıklığı, dikkati sürdürememe veya hedef olmayan yanıt tepkinin baskılanamaması olarak da yorumlanabilir (54)

SPT’nin çeşitli uygulama şekilleri vardır. Bu çalışmada bilgisayar ekranında belirip kaybolan harfler kullanılmıştır. Toplam uygulama süresi 8.5 dakika olup, her harfin ekranda kalma süresi 160 ms’dir. Harfler arası süre ise 800 ms’dir. Hedef uyaran olarak

karmaşık uyaran (her “Z” harfinden sonra gelen “A” harfi) seçilmiştir. Hedef uyaranlar toplam uyaranların %36’sını oluşturmuştur.

Stroop test:

Karışmaya direnci ve hızla ancak uygunsuz tepki verme eğilimini baskılayamama düzeyi hakkında bilgi verir (54) Bu çalışmada uygulanan stroop testin uygulama süreci beş alt bölümden oluşmuştur:

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

Deneklere uygulama öncesinde olabildiğince hızlı ve doğru bir şekilde okumaları ve hata yaptıklarını farkettiklerinde hemen düzeltebilecekleri yönünde ortak bir yönerge verilmiştir. İlk dört bölüm deneği beşinci, yani enterferans sürecine hazırlama amacını taşımaktadır. Beşinci bölümde ise denek birbiriyle yarışan iki ayrı yanıt kalıbından birini sürdürmek durumunda bırakılmaktadır. Çalışmanın değerlendirme sürecinde toplam süre ve karıştırıcı faktörün düzeltilmiş etkisi kullanılmıştır.

2.4. ARAŞTIRMADA UYGULANAN NÖROFİZYOLOJİK YÖNTEM:

Olaya ilişkin potansiyeller:

Olaya ilişkin potansiyeller görsel, işitsel veya somatosensoriel bir uyarı ile birlikte kişiye bilişsel bir görev de verildiğinde bu bilginin işlem sürecine bağlı olarak beyinde oluşan elektriksel aktiviteyi gösteren bir yöntemdir (55,56). Denek uyarana seçici olarak dikkatini verdiğinde, hedef uyarı diğer uyaranlar içinden seçip ayırt ettiğinde ortaya çıkar (55). Olaya ilişkin potansiyeller uyarandan bağımsızdır. Ancak kişinin dikkat, yaş ve bilişim durumundan etkilenir (55). En sık kullanılan uyaran yöntemi sık gelen

uyaranlar arasında gelişigüzel, seyrek hedef uyaranların ayırt edilebilmesi temeline oturan “şaşırtmalı uyaran düzeneği” (oddball paradigm)’dir Uyarımdan sonra ortaya çıkan yanıtlar ortaya çıkış zamanı ve kayıta izoelektrik hattan pozitif (P) veya negatif (N) sapma göstermesine göre tanımlanır P 300 hedef uyarandan yaklaşık 300 ms sonra ortaya çıkan, saçlı deri üzerinden yapılan kayıtlarda santral (Cz) ve parietal (Pz) orta hat üzerinde en yüksek genliğe ulaşan pozitif bir dalgadır (56) Sık gelen uyarandan sonra ortaya çıkmaz Tüm olaya ilişkin potansiyel kayıtlarında olduğu gibi uyaran niteliğinden etkilenmez; ancak hedef uyaranın daha nadir gelmesi halinde genliği artar, görev zorlaştırıldığında ise latansı uzar P 300’ün nöronal kökeni halen bilinmemekle birlikte özellikle hipokampus üzerinde durulmaktadır (56,57)

Şizofreni, demans, Huntington koresi, Parkinson hastalığı, depresyon, mani, mental retardasyon, kompleks parsiyel nöbet, migren, obsesif kompulsif bozukluk, alkolizm ve kişilik bozukluklarında P 300 anormalliklerinden söz eden çalışmalar bulunmaktadır (56, 58-61)

Olaya ilişkin endojen potansiyel kayıtlamalarında P 300’ün yanısıra N 100, P 200 ve N 200 potansiyelleri de kayıtlanır N 100 ve P 200 erken bileşenler olarak da adlandırılır Erken bileşenler uyarana ait fiziksel özelliklerden etkilenirler Seçici dikkat ile ilişkilendirilen N 100, hedef olmayan uyaranlarda daha belirgin olarak, santral frontal alanda en yüksek genlikte kaydedilir (55) Birlikte çalışan pek çok merkezden söz edilmekle birlikte N 100 ve P 200 daha çok temporal lob ile ilişkilendirilmektedir (62)

P 300 kayıtlamalarında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı nörofizyoloji laboratuvarında bulunan “Nihon Kohden Neuropack Four EMG/evoked response measuring system MEM-410K” cihazı kullanılmıştır

Kayıtlamalarda, Fz ve Cz’ye yerleştirilen aktif elektrodlar ile kulak memesine yerleştirilen referans elektrodu kullanılmıştır Toprak elektrodu ise altına

yerleştirilmiştir. Elektrod impetansları 5 kHz'in altında tutulmuştur. Frekans limitleri 0.1-50 Hz arasında, analiz zamanı uyarıdan 100 ms önce başlamak üzere toplam 1 saniye olarak belirlenmiştir. Standart şaşırtmalı uyaran düzeneği, %80 sıklıkla yineleyen kalın (1 kHz) tondaki sesler arasından %20 sıklıkla ortaya çıkan ince (2 kHz) tondaki seslerin ayırt edilerek sayılması şeklindeydi. Uyarılar 90 db HL şiddetinde, her iki kulağa birden, 2 saniyelik düzenli aralıklarla verilmişti. Nadir yineleyen ince tondaki sesler sık olanlar arasında "random" olarak dağıtılmıştı ve arka arkaya üçten fazla nadir ses verilmiyordu.

P300 traselerinin değerlendirilmesinde, hedef uyarılarla elde edilen ortalananmış traseler artefaktlardan arındırıldıktan sonra bilgisayar disketlerine kaydedildi. Daha sonra kağıt üzerine yazdırılarak ölçüm işlemleri yapıldı. Traselerde ölçümler Yalıtıkaya ve arkadaşlarınca belirtildiği şekilde yapılmıştır:

1. N100, P200, N200 ve P300 dalgalarının tepe latansları, uyarının başlangıcı ile genliğin maksimum olduğu noktalar arası ölçülerek saptanmıştır.
2. N100/P200, P200/N200 ve N200/P300 genlikleri tepe noktaları araları ölçülerek hem Cz, hem de Fz elektrod konumlarında belirlenmiştir.

2.5. ARAŞTIRMADA UYGULANAN RUHSAL ÖLÇEKLER:

Negatif ve Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçekleri (SANS-SAPS) (The Scale for the Assessment of Negative Symptoms-The Scale for the Assessment of Positive Symptoms):

Nancy C. Andreasen tarafından geliştirilen ölçekler şizofreninin negatif ve pozitif belirtilerinin araştırmacı tarafından derecelendirilmesine olanak sağlamaktadır (63,64).

Negatif belirtiler beş ana grupta toplanmıştır: Duygulanımda sığlaşma veya küntleşme, alogia, istenç yitimi-apati, anhedoni-asosyalılık, dikkatsizlik.

Pozitif belirtiler de beş grupta değerlendirilir: Varsanılar, sanrılar, garip davranış, pozitif yapısal düşünce bozukluğu, uygunsuz duygulanım

Ölçeklerin Türkçe versiyonunun geçerlilik-güvenilirlik çalışması yapılmıştır (65,66)

2.6. İSTATİSTİKSEL ÇÖZÜMLEME:

Dağılımların Shapiro Wilks'in λ istatistiği ile normal dağılıma uyup uymadığı araştırılmıştır. Normal dağılıma uymama olduğu için varyans analizi yapılamamıştır. Genel grup karşılaştırmalarında t testi; alt grup karşılaştırmalarında "Kruskal Wallis 1-yönlü ANOVA" ve "Wilcoxon Rank Sum W Test" uygulanmıştır. İkili bağıntılar için "Pearson Momentler Çarpımı Korelasyonu" uygulanmıştır. Bütün istatistiklerde "SPSS for Windows" 7.5 versiyonu kullanılmıştır.

3. BULGULAR:

Nöropsikolojik Test Sonuçları:

Bellek Değerlendirmesi:

Luria-Nebraska Nöropsikolojik Test Bataryası "Bellek" alt ölçeğinde hasta grubu kontrol grubundan düşük performans göstermiştir. Bu performans düşüklüğü kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırılan pozitif, negatif ve karma şizofreni gruplarında da izlenmiştir (Tablo 2,3).

Entellektüel Süreç Değerlendirmesi:

Hasta grubunda entellektüel süreçte bozulma saptanmıştır. Bu bozulma kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırılan pozitif, negatif ve karma şizofreni gruplarında da izlenmektedir (Tablo 2,3).

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET):

Wisconsin Kart Eşleme Testi'nde hasta grubunun doğru yanıt, hata, perseverasyon, perseveratif hata, kategori bulma, ilk stratejiyi oluşturma, kavramsal düzeyde yanıt verme temelinde kontrol grubundan başarısız olduğu izlenmiştir. Şizofreni alt grupları

değerlendirildiğinde pozitif ve karma şizofreni gruplarının doğru yanıt, hata, perseverasyon, perseveratif hata, kategori bulma, ilk stratejiyi oluşturma, kavramsal düzeyde yanıt verme açılarından kontrol grubundan başarısız oldukları; ancak negatif şizofreni grubunun kontrol grubundan testin hiçbir ölçütü yönünden fark göstermediği izlenmiştir (Tablo 2,3).

Sürekli Performans Testi (SPT):

Sürekli performans testinde hasta grubunun doğru yanıt yüzdesi kontrol grubundan düşük, yanlış yanıt yüzdesi kontrol grubundan yüksektir. Testte aynı zamanda hasta grubunun reaksiyon süresinin kontrol grubundan uzun olduğu saptanmıştır. Şizofreni alt grupları ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalarda reaksiyon süresi sadece negatif şizofreni grubunda istatistiki olarak anlamlı derecede uzundur. Doğru ve yanlış yanıt yüzdeleri açısından her üç şizofreni alt grubunun da kontrol grubundan başarısız olduğu izlenmiştir. Pozitif şizofreni grubu yanlış yanıt yüzdesi temelinde negatif şizofreni grubundan daha düşük performans sergilemiştir (Tablo 2,3)

Stroop Test:

Stroop testinde hasta grubunun görevi tamamlama süresi kontrol grubundan uzundur. Bu bulgu kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırılan pozitif, negatif ve karma şizofreni gruplarında da geçerliliğini sürdürmektedir. Hasta grubunun karıştırıcı uyarandan etkilenme oranı da kontrol grubundan yüksektir. Karıştırıcı faktörden etkilenme oranları kontrol grubu ile karşılaştırılan pozitif ve karma şizofreni gruplarında istatistiki anlamını korumuş, negatif şizofreni grubunda ise kaybetmiştir (Tablo 2,3)

TABLO 2: Deneklerin Nöropsikolojik Test Değerleri ¹

		Kontrol	Şizofreni	t ²	df	p
	n	23	21			
LNNB	Bellek	4.4±3.9	13.4±6.4	5,43	32,98	0,000
	Entellektüel Süreç	15.4±6.4	28±10.6	4,67	32,8	0,000
WKET	Doğru Yanıt	71.7±10.1	55.3±19.3	3,48	29,7	0,002
	Hata Sayısı	38.7±21.5	64.7±29.6	3,34	42	0,002
	Perseverasyon	21.6±13.8	53.5±41	3,39	24,16	0,002
	Perseveratif olmayan hata	18.7±12	20.8±16.8	0,47	42	0,638
	Perseveratif hata	19.8±11.8	43.8±29.7	3,46	25,71	0,002
	Kategori sayısı	4.5±1.7	2.3±2.4	3,33	36	0,002
	Başlangıçtaki kavramsallaştırma	24.1±29.5	62.9±52.8	2,96	30,76	0,006
	Kavramsal düzeyde yanıt	55.5±23.1	35.5±27.4	2,62	42	0,012
	Stratejiyi sürdürememe	0.9±1.1	1±1.2	0,50	42	0,623
STROOP	Toplam Süre	67.2±13	104.2±26.8	5,74	28,36	0,000
	Karıştırıcı uyarana yanıt (%)	55.9±10.6	65.7±7.3	3,55	42	0,001
SPT	Doğru yanıt (%)	97.6±3.8	78.2±17.8	4,87	21,71	0,000
	Yanlış yanıt (%)	3.9±6.2	33.2±28.9	4,56	21,68	0,000
	Ortalama tepki süresi	35.3±5.7	40.3±6.1	2,79	42	0,008

¹: Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir; (LNNB: Luria-Nebraska Nöropsikolojik WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi, SPT: Sürekli Performans Testi)

²: Student's t testi; Varyansları eşit olmayan karşılaştırmalarda "Eşit olmayan varyanslarda t testi" uygulanmıştır.

TABLO 3: Şizofreni Alt Tipleri ve Kontrol Grubunun Nöropsikolojik Testler Temelinde Karşılaştırılması

		Wilcoxon Rank Sum W Test											
		Pozitif Belirtili	Negatif Belirtili	Karma Belirtili	Kontrol-Pozitif		Kontrol-Negatif		Kontrol-Karma		Pozitif-Negatif		
		n	5	5	11	z	p	z	p	z	p	z	p
LNNB	Bellek		18±7	13.6±5.5	11.3±6.1	3,10	0,00	2,91	0,00	3,08	0,00	0,94	0,35
	Entellektüel Süreç		38.4±11.5	23.4±7.4	25.5±8.9	3,03	0,00	2,09	0,04	3,04	0,00	1,78	0,08
WKET	Doğru Yanıt		50.6±23.9	58.4±20.8	56.1±18.1	2,07	0,04	1,47	0,14	2,23	0,03	0,63	0,53
	Hata Sayısı		75.4±27.8	57.6±35.0	63.1±29.6	2,40	0,02	1,41	0,16	2,32	0,02	1,05	0,29
	Perseverasyon		71.2±49.9	55.4±49.9	44.7±33.7	2,25	0,02	1,29	0,20	2,23	0,03	0,31	0,75
	Perseveratif olmayan hata		18.6±14.6	13.6±12.1	25.2±19.3	0,12	0,90	1,02	0,31	0,76	0,45	0,52	0,60
	Perseveratif hata		56.8±34.8	44.0±36.3	37.9±25.1	2,43	0,02	1,32	0,19	2,36	0,02	0,63	0,53
	Kategori sayısı		1.6±2.6	3.2±2.8	2.4±2.4	2,21	0,03	0,94	0,35	2,46	0,01	1,09	0,27
	Başlangıçtaki kavramsallaştırma		84.2±60.0	44.2±47.8	61.7±53.2	2,80	0,01	1,65	0,10	3,18	0,00	0,65	0,52
	Kavramsal düzeyde yanıt		26.2±28.5	42.1±32.2	36.8±26.4	2,13	0,03	1,05	0,29	2,06	0,04	0,95	0,34
	Stratejiyi sürdürememe		1±1	0.6±0.9	1.3±1.4	0,55	0,58	0,39	0,69	0,75	0,45	0,68	0,50
	Toplam Süre		133.1±27.4	103.9±19.9	91.3±19.5	3,45	0,00	3,15	0,00	3,33	0,00	1,36	0,17
STROOP	Karıştırıcı uyarana yanıt (%)		69.6±5.9	61.8±5.3	65.8±8.2	2,50	0,01	1,47	0,14	2,67	0,01	1,79	0,07
	Doğru yanıt (%)		59.8±23.7	83.4±14.3	84.4±10.3	3,46	0,00	2,97	0,00	4,19	0,00	1,78	0,08
SPT	Yanlış yanıt (%)		68.6±37.6	18.6±15.4	23.9±13.6	3,51	0,00	2,78	0,01	4,07	0,00	2,20	0,03
	Ortalama tepki süre		39.0±5.7	44.3±8.0	39.2±5.2	1,23	0,22	2,37	0,02	1,82	0,07	1,57	0,12

¹: Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir; (LNNB: Luria-Nebraska Nöropsikolojik WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi, SPT: Sürekli Performans Testi)

Nörofizyolojik Test Sonuçları:

Hasta grubunda gerek hedef, gerek hedef olmayan uyaranlarla N100, P200 gibi erken bileşenlerde latans kısalması eğilimi vardır. Bu eğilim negatif şizofreni grubunda gözardı edilmesi istenen uyaranla N100 latansı kısalması boyutunda istatistiki anlam kazanmıştır. Hedef uyarana karşı N200 ve P300 gibi geç bileşenlerde ise uzama eğilimi izlenmektedir. Genel ve karma şizofreni gruplarında her iki elektrottaki P300, pozitif ve karma şizofreni gruplarında N200 latansı uzaması istatistiki olarak anlamlıdır.

Genel hasta grubunda erken ve geç bileşenlerin genliklerinde kontrol grubundan farklılık izlenmezken, karma şizofreni grubunda P300 genliğinde azalma istatistiki anlam sergilemiştir (Tablo 4,5).

Yaş ve Eğitim Durumunun Nöropsikolojik-Nörofizyolojik Testlerle İlişkisi:

Hasta grubunda yaşın artışı ile Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) ve bellek testi performansında düşme gözlenmiştir. Yaş ile WKET ve bellek testi performansı arası ilişki kontrol grubunda izlenmemiştir.

Beklendiği üzere gerek hasta gerek kontrol grubunda bellek ve entellektüel süreç test başarıları eğitim durumu ile doğru ilişki sergilemiştir. Eğitim durumunun etkisi Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)'nde de saptanmıştır. Eğitim düzeyi artışı ile kontrol grubunda hata, perseverasyon, perseveratif hata sayıları azalmakta; hasta grubunda hata sayısı azalırken tamamlanan kategori sayısı artmaktadır.

Eğitim durumu ile nörofizyolojik test arasındaki ilişki her iki grup için de istatistiki anlam kazanmamıştır (Tablo 6).

Tablo 4: Deneklerin Nörofizyolojik Test Değerleri ¹

	n	Kontrol 23	Sch 21	t	df	p
N100	Fz ^θ	101±13	93±20	1,52	42	0,137
(ms)	Cz ^θ	100±11	96±16	0,78	41	0,442
	Fz	103±15	95±16	1,63	42	0,110
	Cz	101±12	96±16	1,17	42	0,249
P200	Fz ^θ	166±19	163±19	0,45	41	0,656
(ms)	Cz ^θ	164±16	166±15	0,41	40	0,682
	Fz	165±15	161±18	0,88	42	0,383
	Cz	158±21	163±15	0,91	42	0,367
N200	Fz ^θ	218±27	238±24	2,26	34	0,030
(ms)	Cz ^θ	220±30	237±25	1,79	34	0,082
	Fz	218±15	227±23	1,38	42	0,175
	Cz	219±27	226±22	0,91	42	0,369
P300	Fz	303±55	335±33	2,28	42	0,028
(ms)	Cz	311±24	330±34	2,09	42	0,043
N100/P200	Fz ^θ	10.9±3.5	10.9±5.5	0,68	42	0,498
μV	Cz ^θ	14.8±4.4	14.4±6.6	0,23	41	0,819
	Fz	11.4±4.8	12.2±4.7	0,55	42	0,583
	Cz	13.7±5.2	14.9±5.9	0,72	42	0,473
P200/N200	Fz ^θ	6.6±4.7	9.5±5.2	1,66	34	0,106
μV	Cz ^θ	8.1±6.1	10.3±6.6	0,99	34	0,327
	Fz	9.4±5.4	9.7±4.8	0,20	42	0,839
	Cz	10.6±5.3	11.4±6.4	0,45	42	0,653
N200/P300	Fz	16.1±7.2	14.2±7.7	0,88	42	0,384
μV	Cz	18.9±7.2	14.7±8.5	1,79	42	0,081
P300 ²	Fz	10.4±4.8	10.6±7.3	0,07	41	0,943
μV	Cz	14±5	11.7±7.1	1,19	41	0,240

¹: Student's t test uygulanmıştır. Latanslar tepe noktaları arası ölçülerek, genlikler belirtilen dalgalar arası temel alınarak saptanmıştır.

²: Ölçüm izoelektrik hat temel alınarak yapılmıştır.

^θ: Hedef olmayan uyaran.

TABLO 5: Şizofreni Alt Tipleri ve Kontrol Grubunun Nörofizyolojik Test Temelinde Karşılaştırılması

				Wilcoxon Rank Sum W Test								
		Pozitif Belirtili	Negatif Belirtili	Karma Belirtili	Kontrol-Pozitif		Kontrol-Negatif		Kontrol-Karma		Pozitif-Negatif	
					z	p	z	p	z	p	z	p
	n	5	5	11								
N100 (ms)	Fz ⁰	94±23	80±13	99±20	0,81	0,42	2,59	0,01	0,13	0,90	0,73	0,46
	Cz ⁰	100±16	92±10	97±18	0,38	0,71	1,51	0,13	0,42	0,67	0,95	0,34
	Fz	94±24	87±17	99±12	1,29	0,20	1,71	0,09	0,83	0,41	0,32	0,75
	Cz	96±21	90±15	99±14	1,21	0,23	1,56	0,12	0,28	0,78	0,42	0,67
P200 (ms)	Fz ⁰	152±24	154±14	167±15	1,14	0,25	1,35	0,18	0,07	0,94	0,00	1,00
	Cz ⁰	160±21	157±12	167±14	0,06	0,95	0,39	0,70	0,92	0,36	0,32	0,75
	Fz	150±21	165±25	168±14	1,28	0,20	0,47	0,64	0,40	0,69	0,73	0,46
	Cz	160±12	160±12	170±16	0,55	0,58	0,62	0,54	1,01	0,31	0,00	1,00
N200 (ms)	Fz ⁰	232±16	250±34	234±23	1,18	0,24	1,84	0,07	1,56	0,12	1,05	0,29
	Cz ⁰	239±31	242±30	233±21	1,44	0,15	1,18	0,24	1,54	0,12	0,52	0,60
	Fz	228±10	220±24	229±27	1,60	0,11	0,72	0,47	1,22	0,22	0,21	0,83
	Cz	228±9	216±19	230±27	2,05	0,04	0,54	0,59	1,99	0,05	1,36	0,17
P300 (ms)	Fz	327±26	321±18	344±39	0,84	0,40	0,93	0,35	2,51	0,01	0,52	0,60
	Cz	325±33	315±14	340±40	0,45	0,65	0,03	0,98	1,95	0,05	0,11	0,92
N100/P200 µV	Fz ⁰	9.4±9.1	11.0±4.3	11.5±4.3	1,47	0,14	0,51	0,61	1,01	0,31	1,36	0,17
	Cz ⁰	14.7±12.1	13.7±4.8	14.7±4.5	1,25	0,21	0,41	0,68	0,04	0,97	0,73	0,46
	Fz	11.3±6.6	13.1±3.5	12.2±4.6	0,21	0,83	1,11	0,27	0,46	0,65	0,94	0,35
	Cz	13.2±6.7	17.0±6.5	14.8±5.7	0,57	0,57	1,14	0,25	0,53	0,59	1,15	0,25
P200/N200 µV	Fz ⁰	13.5±8.4	10.9±3.1	7.0±2.6	1,88	0,06	1,70	0,09	0,62	0,53	0,52	0,60
	Cz ⁰	14.5±12.8	10.7±1.8	8.2±2.7	1,00	0,32	1,27	0,21	0,73	0,47	0,10	0,92
	Fz	11.4±6.9	10.3±5.9	8.8±3.2	0,51	0,61	0,30	0,76	0,07	0,94	0,31	0,75
	Cz	11.2±6.0	14.5±9.6	10.1±5.0	0,27	0,79	0,87	0,38	0,18	0,85	0,52	0,60
N200/P300 µV	Fz	16.6±11.1	16.9±9.0	11.8±4.8	0,24	0,81	0,27	0,79	1,73	0,08	0,10	0,92
	Cz	14.7±10.8	18.1±11.3	13.1±6.3	0,90	0,37	0,24	0,81	2,06	0,04	0,73	0,46
P300 ² µV	Fz	14.9±11.4	13.5±7.7	7.7±4.2	0,48	0,63	0,99	0,32	1,51	0,13	0,00	1,00
	Cz	14.6±12.6	13.9±6.8	9.7±4.5	0,00	1,00	0,18	0,86	2,25	0,02	0,24	0,81

¹: Latanslar tepe noktaları arası ölçülerek, genlikler belirtilen dalgalar arası temel alınarak saptanmıştır.

²: Ölçüm izoelektrik hat temel alınarak yapılmıştır. ⁰: Hedef olmayan uyaran

TABLO 6: Nöropsikolojik Değişkenler ile Yaş ve Eğitim Süreleri

		Bağıntıları ¹			
		Kontrol		Şizofreni	
		Yaş	Eğitim Durumu	Yaş	Eğitim Durumu
LNNB	Bellek	0,38	-0,59	0,55	-0,73
	Entellektüel Süreç	0,13	-0,55	0,39	-0,79
WKET	Doğru Yanıt	0,21	0,01	-0,46	0,35
	Hata Sayısı	0,05	-0,49	0,44	-0,46
	Perseverasyon	0,21	-0,48	0,59	-0,28
	Perseveratif olmayan hata	-0,12	-0,38	-0,28	-0,24
	Perseveratif hata	0,21	-0,48	0,60	-0,32
	Kategori sayısı	0,01	0,24	-0,37	0,55
	Başlangıçtaki kavramsallaştırma	-0,11	0,13	0,49	-0,50
	Kavramsal düzeyde yanıt	0,01	0,42	-0,42	0,46
	Stratejiyi sürdürememe	0,29	-0,25	-0,22	-0,27
	Toplam Süre	0,40	-0,59	0,28	-0,24
STROOP	Karıştırıcı uyarana yanıt (%)	0,27	-0,17	-0,42	-0,11
SPT	Doğru yanıt (%)	0,13	0,43	-0,14	0,22
	Yanlış yanıt (%)	0,12	-0,38	0,04	-0,26
	Ortalama tepki süresi	-0,21	-0,03	0,29	-0,14

¹: Pearson Momentler Çarpımı Korelasyonu, Kalın değerler istatistiksel olarak p<0.05 düzeyinde anlamlıdır. (LNNB: Luria-Nebraska Nöropsikolojik WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi, SPT: Sürekli Performans Testi)

Hastaların Nöropsikolojik Test Sonuçlarını Etkileyen Unsurlar:

Hastaların varsamılarının şiddeti ile sürekli performans testi ve Stroop testindeki başarısızlıkları doğru ilişki sergilemektedir.

Sanrılarının yoğunluğu ile Stroop testindeki başarısızlık paralel seyretmektedir

Ruhsal ölçekte değerlendirilen dikkat yetersizliği derecesi ile Wisconsin Kart Eşleme Testi, sürekli performans testi, bellek ve entellektüel süreçlerdeki performans bozukluğu arasında doğru ilişki izlenmiştir.

Hastalık süresinin artışı ile WKET ve bellek testi başarıları düşmektedir.

Hastanede yatış sayısı, kullanılan antipsikotik ilaç düzeyi gibi unsurlar ile nöropsikolojik test performansı arası bağıntı saptanmamıştır (Tablo 7)

Hastaların Nörofizyolojik Test Sonuçlarını Etkileyen Unsurlar:

Genel anlamda, P200-P300 genliklerinde sanrı, varsanı, zihinsel süreçte fakirleşme (alogia) gibi belirtiler varlığında artma eğilimi görülmektedir. Alogia değerlerinin hastalardaki ortalaması 0.8, medyanı 0 olarak saptanmış; dar aralıktaki verilerden yorum yapmanın güçlüğü düşüncesinden hareketle nonparametrik Spearman sıra korelasyonu uygulanmış, anlamlılık düzeyi %5'ten büyük saptanan bulgu dışlanmıştır ($r=0.42$, $p>0.05$).

Uygunsuz duygulanım şiddeti ile hedef olan ve olmayan uyaranlara karşı N100 latansı kısalması, zihinsel süreçte fakirleşme ile N200 latansı uzaması saptanan diğer bağıntılardır.

Hastaneye yatış sayısı ve kullanılan antipsikotik düzeyi ile nörofizyolojik test sonuçları arasında ilişki izlenmemiştir (Tablo 8).

TABLO 7: Şizofren Hastalarda Belirtiler ile Nöropsikolojik Değişkenler Arasındaki Bağlılıklar¹

		Hastalık Süresi	Varsanı	Sanrı	Garip Davranış	Yapısal Düşünce	Uygunsuz Duygulanım	Sığlaşma	İstenç Alogia Yitimi		Anhedoni	Dikkat
LNNB	Bellek	0,53	0,31	-0,04	-0,13	-0,06	-0,12	0,10	0,13	-0,21	-0,15	0,80
	Entellektüel Süreç	0,41	0,40	0,12	-0,21	-0,12	-0,24	-0,06	0,09	-0,24	-0,26	0,77
WKET	Doğru Yanıt	-0,48	-0,24	-0,07	-0,04	0,02	0,06	-0,25	-0,07	0,03	0,13	-0,61
	Hata Sayısı	0,48	0,20	-0,01	0,15	0,12	0,05	0,07	-0,07	-0,19	-0,25	0,66
	Perseverasyon	0,54	0,24	0,21	0,20	0,13	0,10	0,17	-0,04	-0,03	-0,20	0,53
	Perseveratif olmayan hata	-0,12	-0,06	-0,36	-0,10	-0,04	-0,08	-0,14	-0,05	-0,20	-0,06	0,18
	Perseveratif hata	0,54	0,24	0,19	0,20	0,14	0,10	0,15	-0,04	-0,07	-0,22	0,55
	Kategori sayısı	-0,43	-0,14	0,08	-0,04	-0,01	0,02	-0,17	-0,03	0,22	0,17	-0,74
	Başlangıctaki kavramsallaştırma	0,52	0,18	-0,04	-0,33	-0,38	-0,36	0,20	0,15	-0,19	-0,26	0,60
	Kavramsal düzeyde yanıt	-0,47	-0,20	-0,02	-0,12	-0,08	-0,01	-0,16	-0,01	0,16	0,23	-0,66
	Stratejiyi sürdürememe	-0,12	-0,20	-0,20	-0,18	-0,06	-0,13	-0,28	-0,11	-0,22	-0,02	0,03
	STROOP	Toplam Süre	0,32	0,46	0,40	-0,14	-0,07	0,03	0,13	0,09	0,04	-0,04
	Karıştırıcı uyarana yanıt (%)	-0,32	0,15	0,14	0,27	0,35	0,22	-0,02	-0,10	-0,14	0,06	0,13
SPT	Doğru yanıt (%)	-0,04	-0,61	-0,58	-0,10	-0,15	-0,15	-0,11	0,08	0,07	0,07	-0,54
	Yanlış yanıt (%)	-0,05	0,59	0,45	0,02	0,09	0,11	0,09	-0,04	-0,25	-0,12	0,58
Ortalama tepki süresi		0,25	0,19	0,15	0,00	-0,04	-0,11	0,31	0,18	0,14	0,32	0,25

¹: Pearson Momentler Çarpımı Korelasyonu, Kalın değerler istatistiksel olarak $p < 0.05$ düzeyinde anlamlıdır.

(LNNB: Luria-Nebraska Nöropsikolojik WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi, SPT: Sürekli Performans Testi)

TABLO 8: Şizofren Hastalarda Belirtiler ile Nörofizyolojik Değişkenler Arasındaki Bağlıntılar ¹

		Hastalık Süresi	Varsanı	Sanrı	Garip Davranış	Yapısal Düşünce	Uygunsuz Duygulanım	Sığlaşma	Alogia	İstenç Yitimi	Anhedoni	Dikkat
N100 (ms)	Fz ⁰	0,01	-0,15	0,09	-0,19	-0,11	-0,29	0,00	-0,07	-0,01	-0,14	-0,03
	Cz ⁰	0,19	-0,20	-0,03	-0,38	-0,27	-0,45	0,15	0,14	0,19	-0,10	0,05
	Fz	0,05	-0,06	0,03	-0,23	-0,22	-0,42	0,03	-0,07	-0,13	-0,24	-0,20
	Cz	0,14	-0,09	0,01	-0,21	-0,19	-0,45	0,04	-0,04	0,01	-0,20	-0,20
P200 (ms)	Fz ⁰	0,33	-0,33	-0,13	0,00	-0,07	-0,15	0,29	0,12	0,15	0,20	-0,11
	Cz ⁰	0,14	-0,25	-0,09	-0,17	-0,25	-0,35	0,13	-0,04	-0,01	-0,10	-0,16
	Fz	0,19	-0,20	0,10	-0,12	-0,17	-0,35	0,37	0,29	0,08	0,06	0,10
	Cz	0,27	-0,05	0,26	-0,11	-0,19	-0,32	0,42	0,28	0,14	0,05	0,26
N200 (ms)	Fz ⁰	0,20	-0,14	0,12	-0,05	-0,13	-0,14	0,23	0,13	0,33	0,23	-0,18
	Cz ⁰	0,18	-0,02	0,25	-0,02	-0,11	-0,11	0,18	0,07	0,31	0,11	-0,06
	Fz	-0,07	-0,05	0,13	-0,22	-0,18	-0,26	0,41	0,45	0,12	-0,02	0,17
	Cz	-0,08	-0,04	0,09	-0,09	-0,04	-0,12	0,31	0,30	0,04	-0,03	0,21
P300 (ms)	Fz	-0,15	-0,03	0,02	0,20	0,05	0,22	0,30	0,02	0,19	-0,29	-0,07
	Cz	-0,34	0,07	0,04	0,22	0,06	0,33	0,23	-0,03	0,16	-0,26	-0,15
N100/P200 μ V	Fz ⁰	0,11	0,10	0,01	-0,16	-0,26	-0,22	0,05	0,21	-0,30	0,22	0,02
	Cz ⁰	0,11	0,00	-0,09	-0,23	-0,33	-0,25	0,24	0,33	-0,21	0,10	0,11
	Fz	0,25	-0,05	0,23	-0,11	-0,11	-0,11	0,17	0,28	-0,18	0,38	0,04
	Cz	0,28	-0,18	0,10	-0,14	-0,16	-0,17	0,33	0,37	0,01	0,38	0,02
P200/N200 μ V	Fz ⁰	0,12	0,49	0,45	-0,19	-0,27	-0,08	0,20	0,38	-0,12	0,20	0,15
	Cz ⁰	0,23	0,32	0,25	-0,16	-0,23	-0,12	0,27	0,40	-0,14	0,12	0,26
	Fz	0,38	-0,03	0,05	-0,40	-0,38	-0,38	0,27	0,46	-0,10	0,06	0,13
	Cz	0,50	-0,21	-0,11	-0,33	-0,32	-0,33	0,35	0,41	0,09	0,11	0,14
N200/P300 μ V	Fz	0,07	-0,08	0,20	-0,16	-0,15	0,10	0,14	0,32	-0,08	-0,04	-0,05
	Cz	0,20	-0,20	0,05	-0,29	-0,30	-0,13	0,36	0,48	-0,01	0,03	-0,01
P300 ² μ V	Fz	0,00	0,12	0,39	0,04	0,00	0,37	0,20	0,22	-0,16	0,04	0,04
	Cz	0,16	0,07	0,38	-0,07	-0,11	0,09	0,35	0,42	-0,07	0,08	0,05

¹: Pearson Momentler Çarpımı Korelasyonu, Kalın değerler istatistiksel olarak p<0.05 düzeyinde anlamlıdır.²: Ölçüm izoelektrik hat temel alınarak yapılmıştır. ⁰: Hedef olmayan uyaran

Şizofreni Alt Tipleri İçin Genel Görüş:

Bu araştırmada değerlendirilen 21 şizofren hasta hastalık belirtileri temelinde ele alındığında 5 üyeli pozitif, 5 üyeli negatif, 11 üyeli karma belirtili şizofreni alt grupları oluşturulmuştur. Denek sayılarının yeterince geniş olmadığı alt grup karşılaştırmaları üzerinde yorum yapıldığında yargılar yanıltıcı olabilmektedir. Tartışmada bu konu dikkate alınmıştır.

4. TARTIŞMA:

Bu araştırmada şizofren hastaların dikkat, konsantrasyon, bellek ve entellektüel sürece ilişkin bilişsel fonksiyonlarında bozulma saptanmıştır. Hastaların nörofizyolojik testlerinde de temel eğilim N100, P200 gibi erken bileşenlerde latans kısalması; N200 ve P300 gibi geç bileşenlerde latans uzaması, P300 genliğinde de azalmadır.

Erken bileşenler ekzojen doğalıdır. Temel olarak uyarıların fiziksel özelliklerinden etkilenirler. Bu özellikleri seçici dikkat ile ilişkilendirilmelerine, hedef olmayan uyarıların ayıklanması gibi işlevlere karşılık geldikleri yorumuna yol açmaktadır (55). Genel bir tanımlama ile erken bileşenler otomatik paralel işlemler basamağı olarak da adlandırılmaktadır.

Hasta grubunda izlenen erken bileşenlerde latans kısalması uygulanan nöropsikolojik testlerin sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde onların aşırı uyarılmışlık durumu, aşırı uyarı kitlesini seçme-ayıklama sorunu yaşadıkları ve bir bütün olarak girdi ayarlamasında yetersizlik gösterdikleri şeklinde yorumlanabilir.

Geç bileşenler ise ağırlıklı olarak endojen kökenlidir. Latans ve genlikleri deneğin görev veya uyarana yüklediği anlam ile modüle edilmektedir. Geç bileşenlerin uyarıların değerlendirilmesi, bellekteki izleri ile karşılaştırılması ve karar verme gibi bilişsel süreçlere karşılık geldiği bildirilmektedir. Bütüncül bir tanımlama ile "kontrollü işlemler basamağı" olarak da isimlendirilmektedirler. Çalışmada saptanan P300'de

latans uzaması ve genlik azalması şizofren hastalarla sürdürölmüş çeşitli araştırmalarda daha önce de izlenmiş ve bilişsel yetmezlikle ilişkilendirilmiştir (59,60,62,67)

Araştırmanın sonuçları şizofrenide temel patolojik süreçleri ortaya koyma çabasının bir ürünü olarak Andreasen ve arkadaşlarınca önerilen “bilişsel dismetri” modeli ile uyumludur.

Modelde şizofreni frontal korteks-talamus-serebellum devresindeki koordinasyon bozukluğu temelinde ele alınmaktadır. Bu devreyi oluşturan frontal korteks düşüncede akıcılık, yargılama, istenç, emosyonel bağlantılar; talamus bilgi akışının kontrolü; serebellum ise fiziksel ve mental aktivitenin koordinasyonu ile ilişkilendirilmiştir

Bilişsel dismetri modeli mental aktivitede koordinasyonun aksaması sonucu aşırı uyaran yüklemesi, iç ve dış duyumların ayırında güçlük, hatalı algılama ve yorumlama; sonuçta bunlara savunma davranışı olarak gelişen negatif belirtilerle şizofreniyi tanımlama çabasındadır (68)

Bu bütünleştirici modelde talamusun bilgi akışının kontrolünü bir tür filtre, kapı kontrolörü niteliğiyle sağladığı düşünülmüştür Çalışmada şizofren hastalarda izlediğimiz aşırı uyaran altında dikkat dağınıklığı, konsantrasyonu sürdürememe, hedef olmayan uyarana tepkinin baskılanamaması, çeldirici uyarılara direnç gösterememe, gereğinden hızlı, ancak uygunsuz tepki verme eğilimi mental koordinasyonun subkortikal yapılarına ilişkin disfonksiyon ile örtüşür görünmektedir

Prefrontal korteks tarafından sürdüröldüğü bildirilmiş olan planlama, ardışıklık, bilginin düzenlenmesi, bir strateji oluşturma ve bu stratejiyi sürdürme, gerektiğinde yeni stratejiler kurma gibi yürütücü işlevler de hasta grubumuzda yetersiz olarak saptanmıştır Bilişsel esneklikte yetersizlik olarak yorumlanan (52,53,69) bu durum “kognitif dismetri” modelinin frontal kortekse ilişkin boyutunun yansıması olarak değerlendirilebilir

5. SONUÇ ve ÖNERİLER:

Bu çalışmada nöropsikolojik testler ile şizofren hastalarda bilişsel disfonksiyona ilişkin bulgular izlenmiştir. Çalışmanın nörofizyolojik yöntemle sürdürülen boyutu da nöropsikolojik verileri destekler nitelikte sonuç vermiştir. Şizofrenide bilişsel fonksiyonları değerlendirme çalışmalarının fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları eşliğinde gerçekleştirilmesi patolojik süreçlerin daha iyi anlaşılmasına ve bu süreçlerle ilişkili beyin yapılarının tanınmasına olanak sağlayabilir.

Bilişsel disfonksiyon şizofreninin bedeli en ağır boyutlarından biridir. Çünkü milyonlarca hastanın çalışma hayatından çekilmesine; üretici durumdan tüketici duruma geçmesine neden olmakta, yaşam kalitelerini düşürmektedir. Şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçların bilişim üzerine etkilerinin kontrollü ve uzunlamasına çalışmalarla araştırılması hastalığın sağaltımındaki etkinliği üst düzeylere çıkarabilecektir.

KAYNAKLAR:

1. Karno M, Norquist GS; Schizophrenia: Epidemiology. Kaplan HI, Sadock BJ (ed.): Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995
2. Kültür S, Mete L; Şizofreni. Güleç C, Köroğlu E (ed.): Psikiyatri Temel Kitabı/cilt 1, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1997.
3. Öztürk O; Ruh Sa lı ı ve Bozuklukları, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1994
4. Carpenter WT, Buchanan RW; Schizophrenia: Introduction and Overview. Kaplan HI, Sadock BJ (ed.): Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995
5. Erko  Ő, Aker T; Tarih e Erko  Ő, Oral T (ed.): Şizofreni/1, Okyanus Yayın, İstanbul, 1998.
6. Kaplan HI, Sadock BJ; Synopsis of Psychiatry, Eighth Edition, Mass Publishing, Egypt, 1998
7. Colp R; Psychiatry: Past and Future Kaplan HI, Sadock BJ (ed.): Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995
8. Andreasen NC; Positive and negative symptoms of schizophrenia; past, present and future. Acta-psychiatr-Scand Suppl 1994;384:51-59
9. Wallace ER; Dynamic Psychiatry in Theory and Practice, Lea & Febiger, 1983.
10. Andreasen NC, Moussaoui D, Nakane Y; Clinical Presentation Teaching and Learning about Schizophrenia, A WPA Educational Program
11. Faraone SV, Chen WS, Goldstein JM, Tsuang MT; Gender differences in age at onset of schizophrenia Br J Psychiatry 1994; 164: 625-629.
12. Goldstein JM; Gender differences in the course of schizophrenia. Am J Psychiatry 1988; 145: 684-689.

- 13 Hegarty JD, Beldessarini RJ, Tohen M, Watermaux C, Oepen G; One hundred years of schizophrenia: A meta-analysis of the outcome literature Am J Psychiatry 1994; 151: 1409-1416.
- 14 Gabbard GO; Theories of Personality and Psychopathology: Psychoanalysis Kaplan HI, Sadock BJ (ed.): Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995
- 15 McGlashan TH, Hoffman RE; Schizophrenia: Psychodynamic to Neurodynamic Theories. Kaplan HI, Sadock BJ (ed.): Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995
- 16 Arieti S, Brody EB; Schizophrenia: American Handbook of Psychiatry, second edition, vol 3, Basic Books, 1974.
- 17 Kendler SK, Diehl RS; Schizophrenia: Genetics Kaplan HI, Sadock BJ (ed.): Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995.
- 18 Yüksel N, Öncüoğlu HE; Şizofreninin Genetiği Dilbaz N, Bayam G (ed.): Şizofrenide Yeni Ufuklar, Som Ofset, Ankara, 1997
- 19 Wyatt JR, Kirsch GD, Egan FM; Schizophrenia: Neurochemical, Viral and Immunological Studies Kaplan HI, Sadock BJ (ed.): Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995
- 20 Işık E; Şizofreni, Kent Matbaacılık, Ankara, 1997
- 21 Birsöz S; Psikotik Bozukluklar ve Antipsikotik İlaçlar Birsöz S, Turgay A (ed.): Psikiyatride İlaç Tedavisi, Medikomat, Ankara, 1994.
- 22 Dünya Sağlık Örgütü; ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması: Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kılavuzları Cenevre, 1992'den çeviren yayın yönetmenleri Öztürk O, Uluğ B. Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayınları, Ankara, 1993

- 23 Amerikan Psikiyatri Birliği; Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, dördüncü baskı (DSM-IV), Washington DC, 1994'ten çeviren Koroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1994.
- 24 Yüksel N; Psikofarmakoloji. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1998
- 25 Tuğlular I; Klorpromazinden Bugüne Şizofreninin İlaçla Tedavisindeki Gelişmeler ve Atipik Nöroleptik Kavramı, Yeni Ufuklar ve Yeni Geliştirilen İlaçlar. Çetin M, Ağargün MY, Ebrinç S (ed): Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler-IV Tayf Ofset, İstanbul, 1998.
- 26 Çetin M, Evren C; Atipik Antipsikotikler. Çetin M, Ağargün MY, Ebrinç S (ed.): Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler-IV Tayf Ofset, İstanbul, 1998
- 27 Ceylan ME, Erdiş F; Nöroleptikler. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, cilt VI, sayı 1-4, 1996
- 28 Bernstein JG; Drug Therapy in Psychiatry. Third edition, part 1, Mosby-Year Book,1995
- 29 Stahl SM; Essential Psychopharmacology Cambridge University Press,1996.
- 30 Lahti AC, Lahti RA, Tamminga CA; Yeni Nöroleptikler ve Deneysel Antipsikotikler: Gelecekteki Rollerini Breier A (ed): Şizofrenide Yeni İlaç Tedavileri çeviren: Aydemir Ö. Hekimler Yayın Birliği, Ankara,1998.
31. Schulz SC; Schizophrenia: Somatic Treatment Kaplan HI, Sadock BJ (ed): Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI, Williams & Wilkins, Baltimore,1995.
32. Evren EC; Klozapin: Bir Gözden Geçirme Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, cilt VI, sayı 1-4, 1996
33. Sayar K, Saygılı S; Yeni Antipsikotikler: Bir Gözden Geçirme. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, cilt VII, sayı 1-4, 1997

34. Buchanan RW, Holstein C, Breier A; The comparative efficacy and longterm effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance *Biol Psychiatry* 1994; 36: 717-725
35. Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubogy D, Meltzer HY; Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 702-712.
36. Lee MA, Hagger C, Thompson P, Meltzer HY; Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (suppl): 91-93
37. Hallett S; Neuropsychology Morgan G, Butler S (ed): *Seminars in Basic Neurosciences, College Seminars Series, London, 1993*.
38. Cipolotti L, Warrington KE; Neuropsychological assessment *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1995;58:655-664
39. Lewis AD, Oeth MK; Functional Neuroanatomy Kaplan HI, Sadock BJ (ed): *Comprehensive Textbook of Psychiatry*/VI, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995.
40. Chua SE, McKenna PJ; Schizophrenia-is a brain disease? A critical review of structural and functional cerebral abnormality in the disorder. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 563-583
41. Wolkin A, Sanfilipo M, Wolf PA ve ark; Negative Symptoms and Hypofrontality in Chronic Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 959-964
42. Berman FK, Doran AR, Pickar D, Weinberger DR; Is the Mechanism of Prefrontal Hypofunction in Depression the Same as in Schizophrenia? Regional Cerebral Blood Flow During Cognitive Activation. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 183-192.
43. Weinberger DR, Berman FK, Suddath R, Torrey EF; Evidence of Dysfunction of a Prefrontal-Limbic Network in Schizophrenia: Cerebral Blood Flow Study of Discordant Monozygotic Twins *Am J Psychiatry* 1992; 149: 890-897

- 44 Birchwood M, Hallett S, Preston M; Schizophrenia: An Integrated Approach to Research and Treatment. Longmans, London, 1988
- 45 Flor-Henry P; Psychosis and temporal-lobe epilepsy: a controlled investigation
Epilepsia 1969; 10: 365-395.
- 46 Kapur N; Memory Disorders in Clinical Practice Butterworths, London, 1988
- 47 Braff DL; Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia
Schizophrenia Bulletin 1994; 20: 31-46.
- 48 Golden CJ, Purisch AD, Hammeke TA; Luria-Nebraska Neuropsychological Test Battery, Manual Published by WPS, Los Angeles, 1995.
49. Berg EA; A simple objective technique for measuring flexibility of thinking. J Gen Psychology 1948; 39:15-22
50. Heaton RK; Wisconsin card sorting manual, 1981.
- 51 Chelune GJ, Baer RA; Developmental norms for the Wisconsin Card Sorting Test. J of Clin and Experimental Neuropsychology 1986; 8 (3): 219-228.
- 52 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. Arc Gen Psychiatry 1991; 48: 891-898
53. Rosse RB, Schwartz BL, Kim SY ve ark; Correlation between antisaccade and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. Am J Psychiatry 1993; 150: 333-335
54. Weintraub S, Mesulam MM; Mental state assessment of young and elderly adults in behavioral neurology. Principles of behavioral neurology, part 2.
- 55 Nuzumlalı D; P300 Yaltkaya K, Nuzumlalı D (ed.): Olaya ilişkin endojen potansiyeller, EEG-EMG Derneği yayınları, no 2, Ege Ün Basımevi, 1993, İzmir

56. Karaman T; Şizofrenide olaya bağlı potansiyeller Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları, kitap 4, 1997
57. Önal MZ; Transkraniyal manyetik uyarımın bilişim üzerine etkisi. Uzmanlık tezi, Akdeniz Ün. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya, 1995
58. Sacuzzo DP, Braff DL; Information processing abnormalities: trait and state dependent components. Schizophrenia Bulletin 1986; 12: 428-447.
59. Pfeifferbaum A, Wenegrat BG, Ford JM ve ark; Clinical application of the P3 component of event-related potentials, II. Dementia, depression and schizophrenia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1984; 59: 104-124
60. Blackwood DHR, Whaley JE, Christie JE ve ark; Changes in auditory P3 event related potential in schizophrenia and depression. Br J Psychiatry 1987; 150: 154-160.
61. Girgin N; Obsesif Kompulsif Bozuklukta Nöropsikolojik ve Nörofizyolojik Testler ve Tedavi İlişkileri. Uzmanlık tezi, Akdeniz Ün. Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Antalya, 1997
62. Mac Carley RW, Faux SF, Shenton V ve ark; Event related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. Schizophrenia Research 1991; 4
63. Andreasen NC; The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). University of Iowa, Iowa City, IA, 1984.
64. Andreasen NC; The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). University of Iowa, Iowa City, IA, 1984
65. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C ve ark; Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirlik ve geçerliliği. Düşünen Adam 1991; 4: 16-19.

- 66 Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C ve ark; Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirlik ve geçerliliği. Düşünen Adam 1991; 4: 20-24
- 67 Karaman I, Nuzumlalı D, Özkaynak S, Yaltkaya K, Büyükberker Ç, Erengin N; Şizofrenide P300: Klinik ve Nörofizyolojik Bir Çalışma Türk Psikiyatri Dergisi 1994; 5(3): 170-174
- 68 Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS; "Cognitive Dysmetria" as an Integrative Theory of Schizophrenia: A Dysfunction in Cortical-Subcortical-Cerebellar Circuitry? Schizophrenia Bulletin 1998; 24: 203-218
- 69 Liddle PF, Morris DL; Schizophrenic Syndromes and Frontal Lobe Performance British Journal of Psychiatry 1991; 158: 340-345

EKİ:

Hasta Bilgi Formu:

Tarih: Dr:

Adı soyadı: DN:

Adresi: Tel:

Yaş: Cinsiyet:

Eğitim süresi(yıl): Mesleği: Medeni durumu:

Çocuk sayısı:

Baba yaşı Mesleği: Eğitim süresi(yıl):

Anne yaşı: Mesleği: Eğitim süresi(yıl):

Kardeş sayısı(tanımla):

Hastalık öyküsü: var(☐) yok(☐)

Medikal hastalık:

Psikiyatrik hastalık:

Başlangıç yaşı: Hastalık süresi:

EKI öyküsü: var(☐) yok(☐) Son yapılış zamanı:

Hastanede yatış sayısı: süresi:

Kullandığı ilaçlar(halen),dozları, süreleri:

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

EK 2: Denek Listesi

Ad, Soyad	Grup	Yaş	Cinsiyet	Eğitim (yıl)
C Ç	Olgu	26	E	13
F H	Olgu	32	E	11
H Y	Olgu	24	E	7
H S	Olgu	21	E	11
M E D	Olgu	46	E	11
M P	Olgu	22	E	12
M D	Olgu	34	K	11
M E	Olgu	22	E	12
M T	Olgu	27	E	17
M Ü	Olgu	27	E	15
M Y	Olgu	26	E	9
N T	Olgu	28	E	14
N Ü	Olgu	26	K	11
N A	Olgu	29	K	12
Ö D	Olgu	44	E	5
S G	Olgu	36	K	6
T B	Olgu	28	E	5
Y Y	Olgu	28	E	10
Y T	Olgu	39	E	11
Z A	Olgu	27	K	15
Z Y	Olgu	38	K	11
A G	Kontrol	26	E	11
B Ö	Kontrol	22	E	15
B A	Kontrol	26	E	16
C A	Kontrol	20	K	11
Ç F	Kontrol	25	K	16
E E	Kontrol	20	K	11
E S	Kontrol	37	K	16
F F	Kontrol	49	K	10
F İ	Kontrol	19	E	8
G Ö	Kontrol	16	K	11
G A	Kontrol	25	E	11
H A B	Kontrol	42	E	11
K Ö	Kontrol	18	E	11
M A	Kontrol	22	K	11
M K	Kontrol	32	K	5
M G	Kontrol	39	E	8
M Y	Kontrol	25	E	12
M F	Kontrol	22	E	16
N Ö	Kontrol	34	K	17
S A	Kontrol	25	K	16
S A	Kontrol	46	K	11
Ş Y	Kontrol	25	K	16
V K	Kontrol	27	E	12