

# Şizofreni Hastalarında İlk Atakta P300 Bulguları ile Nörolojik Silik İşaretler Arasındaki İlişki

Nergis Lapsekili<sup>1</sup>, Özcan Uzun<sup>2</sup>,  
Levent Sütçügil<sup>2</sup>, Mehmet Ak<sup>3</sup>,  
Mehmet Yücel<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Psikiyatrist, Çorlu Asker Hastanesi, Psikiyatri Kliniği,  
Tekirdağ - Türkiye

<sup>2</sup>Doç. Dr., <sup>3</sup>Yrd. Doç. Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi  
Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara - Türkiye

<sup>4</sup>Nörolog, Hava Harp Okulu Dispanseri Nöroloji Servisi,  
İstanbul - Türkiye

## ÖZET

Şizofreni hastalarında ilk atakta P300 bulguları ile nörolojik silik işaretler arasındaki ilişki

**Amaç:** Bu çalışmada, şizofreni hastalarında nörolojik silik işaretler ile P300 değerlerinin arasındaki ilişki araştırılmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya, DSM-IV'e göre ilk atak şizofreni tanı ölçütlerini karşılayan, hastalığı en az 6 ay sürmüş olan 22 olgu ve kontrol grubu olarak 22 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Olgulara, uyarılmış potansiyellerin P300 komponentini araştırmak için nörofizyolojik ölçümler ve nörolojik silik işaretleri saptamak için Nörolojik Değerlendirme Ölçeği (NES) uygulanmıştır. Şizofreni grubunun klinik özellikleri için Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS) ve Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS) uygulanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmanın sonucunda, ilk atak şizofreni grubunun, sağlıklı kontrol grubuna göre NES toplam ve alt ölçek puanlarının daha yüksek, P300 amplitüdünün daha düşük ve P300 latansının daha uzun olduğu bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubuna göre, anlamlı farklılığın en fazla olduğu NES alt ölçekleri, Karmaşık Motor Eylemler Dizisi (KMED) ve toplam puan olarak saptanmıştır. İlk atak şizofreni olgularında P300 amplitüd farklılığının daha anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. Hasta grubunda, NES puanları ve P300 değerlerinin klinik değişkenlerle ilişkisinin olmadığı görülmüştür.

**Sonuç:** Sonuçlar, bu biyolojik belirteçlerle ilgili bozukluğun hastalığın başlangıcında da bulunduğu ve klinik değişkenlerden etkilenmediğine işaret etmektedir. Yine bu sonuçlar, P300 ve NES değerlendirme ölçeğiyle gösterilen bozuklukların durumsal değil, yatkınlaştırıcı/yapısal özellikler olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca nörolojik silik işaretlerle ilgili olarak ise, daha çok karmaşık motor eylemlerin sıraya konulmasında problem olduğu ve bunun P300 amplitüdü ile ilişkisinin anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu durum, prefrontal bölge patolojilerine işaret ettiği değerlendirilen KMED alt ölçeğindeki yüksek puanların, daha çok dikkat alanındaki problemlerle açıklanabileceğine işaret etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Şizofreni, nörolojik silik işaretler, P300

## ABSTRACT

Relationship between P300 findings and neurological soft signs in patients with first episode schizophrenia

**Objective:** In this study, the relationship between neurological soft signs and P300 components was explored in patients with schizophrenia.

**Method:** 22 first-episode schizophrenia patients who were evaluated according to DSM-IV criteria and whose disease lasted at least six months, and a group of 22 healthy controls were included in this study. In both groups, neurophysiological measurements were performed to investigate the P300 potentials and Neurological Evaluation Scale (NES) was applied to detect neurological soft signs. Scale for the Assessment of the Negative Symptoms (SANS) and Scale for the Assessment of the Positive Symptoms (SAPS) were applied only to the schizophrenia group.

**Results:** Results revealed that first episode schizophrenia group had higher NES total and subscale scores, lower P300 amplitude and longer P300 latency compared to healthy controls. NES scores with the highest significant difference from healthy controls were Total NES and NES motor sequencing subscale. When the first-episode schizophrenia group is compared with the control group by the P300 components, difference of P300 amplitude was more significant than difference of P300 latency. It was also found that NES scores and P300 values were not correlated with clinical variables in the patient group.

**Conclusion:** These findings indicate that pathology of these biological markers was found at the beginning of the disease and was not effected by clinical variables. This result can be interpreted as the pathologies exhibited with NES and P300 measurements could not be state but trait characteristics. Within soft neurological signs the most pathological results were obtained from motor sequencing subscale and its relationship with P300 amplitude was statistically significant. These findings indicate that the high scores of motor sequencing subscale which is thought to be sign of prefrontal pathology can be better explained with problems about attention.

**Key words:** Schizophrenia, neurological soft signs, P300

Yazışma adresi / Address reprint requests to:  
Psikiyatrist Nergis Lapsekili, Çorlu Asker  
Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Çorlu,  
Tekirdağ - Türkiye

Telefon / Phone: +90-282-651-1051

Faks / Fax: +90-282-652-1846

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
nergislapsekili@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
03 Ocak 2011 / January 03, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
01 Mart 2011 / March 01, 2011

## GİRİŞ

Şizofreni, genel popülasyonun yaklaşık %1'ini etkiler, genellikle 25 yaşından önce başlar, yaşam boyunca devam eder ve bütün sosyal sınıflardaki insanlarda görülür. Şizofrenide temel özellik, gerçeği değerlendirme yetisinin bozulmuş olmasıdır. Bu durum klinik olarak, neden sonuç ilişkilerinin bozulmuş olduğunu gösteren hezeyan, halüsinasyon ve dezorganize davranışlar gibi belirtilerle ortaya çıkar. Şizofreni tek bir hastalık olarak tartışılmış olsa da, tanı kategorisi; olasılıkla heterojen etiyojili, benzer davranış belirtileri gösteren bir bozukluklar grubunu içerir. Yirminci yüzyılın ikinci yarısındaki teknolojik gelişmeler, psikotik bozuklukların sebeplerinin araştırılmasında biyolojik faktörlerin rolüyle ilgili çalışmaları hızlandırmıştır. Etiyolojiye yönelik olarak yapılan nörokimyasal ve nöroendokrinolojik çalışmalar bu alanda önemli adımlar atılmasına yol açmıştır (1).

Davranışların hemisferik özelliklerini araştırarak çalışmalarda çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bunlar arasında beyin cerrahisi dahil, çeşitli bölgesel beyin hasarı olan hastalar üzerinde davranış değerlendirmeleri yapıldığı, elektrofizyolojik araştırmaların (EEG, ERPs) kullanıldığı, beyin görüntüleme çalışmalarının (PET, fMRI) ve bölünmüş görme alanı ile dikotik dinleme deneylerinin yer aldığı bildirilmektedir (2). İleri nörogörüntüleme tekniklerinin yardımıyla, şizofren hastaların beyinlerindeki nöronal aktivite değişiklikleri doğrudan ölçülebilmektedir. Bununla birlikte, göreceli olarak daha eski ve tutarlı olan bir bulgu, azalmış P300 amplitüdü olup, halen şizofrenide nöronların normal fizyolojisinin değiştiğine dair başlıca kanıttır (3).

P300, hedef uyarandan yaklaşık 300 ms sonra tepe noktasına ulaşan, parietal ve santral alanlarda maksimum genliğe sahip, pozitif bir potansiyeldir. Beynin pek çok bölgesinin P300 komponentinin kaynağı olabileceği öne sürülmüştür. Sağlıklı kişilerde P300 dalgasını doğuran iki primer bölge olduğu söylenmektedir. Bu bölgelerden ilki posterior parietal, ikincisi de frontal kortikal bölgelerdir. Bunun nedeni, dikkatin dağınık olduğu sırada pasif tanımaya yönelik beklenmeyen bir uyarının frontal bölgede, aktif tanıma işleminin ise posterior parietal bölgede P300 dalgası oluşturmasıdır. Şizofreni olgularında azalmış P300 amplitüdü güçlü bir bulgudur;

ilk atak hastalarda, bir yıl sonraki test tekrarında değişmeyen bir tutarlılıkta olduğu gösterilmiştir (4-7). Mathalon ve arkadaşları (8), yaptıkları uzunlamasına bir çalışmada, hastaların en iyi klinik durumlarında dahi, P300 amplitüd değerlerinin kontrollere göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Şizofrenide P300 latansı da araştırılmış olan değerlerden biridir. Çoğu araştırmada, latansın normal olduğu gösterilmiş olup, bazı çalışmalarda latans gecikmesinden söz edilmektedir (9-10).

Birçok araştırma, nörolojik silik işaretler (NSİ) ve şizofreni patofizyolojisi arasındaki ilişkiye işaret etmiştir. Şizofreni hastalarında NSİ görülme oranı %60 civarındadır (11). Kontrollerle kıyaslandığında, hem tedavi altında olan hem de tedavi olmayan ilk atak hastalarda yüksek oranda NSİ bulunmuştur (12,13).

Yukarıda açıklanmaya çalışıldığı gibi, birçok teori ile biyolojik değişimler ve klinik deneyimler arasındaki boşluğu doldurma amaçlı girişimlerde bulunulmuştur. Genel olarak, şizofreni hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda, P300 latansının uzadığı ve amplitüdünün azaldığı, bunun da kortikal hipofonksiyonu yansıttığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir (14). Nörolojik silik işaretlerin hangi nöral devrelerle ilgili olduğunu araştıran çalışmalarda, ardışık hareketler ve kompleks motor eylemlerin frontal bölgeyle ilgili olduğu, özellikle görevler karmaşılaştıkça, bilateral sensörimotor, sol parietal ve sağ serebellum gibi diğer beyin bölgelerinin de katılımının olduğu bulunmuştur (15).

Bu çalışmada, şizofrenide elektrofizyolojik ölçüm yöntemi olan P300'de meydana gelen değişiklikler ve bunun NSİ ile olan ilişkisi aydınlatılmaya çalışılmıştır.

## YÖNTEM

Bu araştırmaya, psikotik bozukluk tanısı almış ve süreçte şizofreni tanısı konmuş 22 erkek hasta ve kontrol grubu olarak, psikiyatrik tanısı olmayan 22 sağlıklı erkek dahil edilmiştir. Hastaların tamamı GATA Psikiyatri Kliniği'ne başvuran hastalar arasından, kendisi ya da refakatçisi çalışmayı kabul edenlerden oluşturulmuştur. Sağlıklı erkek bireyler ise, gelişigüzel örneklem yöntemi ile seçilmiş olup, yaş ve eğitim durumu açısından eşleştirilmiştir. Psikotik bozukluk ve şizofreni tanıları DSM-IV ölçütlerine göre konulmuştur. Tıbbi ya da

psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar ve madde kullanım öyküsü olanlar dışlanmıştır.

Hastalar ve kontrol grubunun psikiyatrik değerlendirilmesi bir psikiyatrist tarafından, nörolojik değerlendirilmesi ve P300 uygulaması nörolog tarafından yapılmıştır. Hastalar ve kontrol grubundaki katılımcılara aşağıdaki değerlendirmeler uygulanmıştır:

**DSM-IV Eksen I için Yapılandırılmış Tanısal Görüşme (SCID-I):** First ve arkadaşları (16) tarafından geliştirilmiş, yarı-yapılandırılmış bir değerlendirme ölçeğidir. Geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan Türkçe versiyonu kullanılmıştır.

**Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS):** Andreasen tarafından 1983 yılında geliştirilmiş ve dilimize Erkoç ve arkadaşları (17) tarafından çevrilerek, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Duygulanımda düzleşme, düşüncenin yoksullaşması, istemsizlik-apati, anhedoni-toplumsal çekilme ve dikkat bozukluğu olmak üzere beş alt ölçekten oluşmaktadır.

**Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS):** Andreasen tarafından 1984 yılında geliştirilmiş, dilimize Erkoç ve arkadaşları (18) tarafından çevrilerek, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Halüsinasyonlar, hezeyanlar, tuhaf davranış, pozitif yapısal düşünce bozukluğu ve uygunsuz duygulanım olmak üzere beş alt ölçekten oluşmaktadır.

**Nörolojik Değerlendirme Ölçeği (NES):** Buchanon ve Heinrichs (19) tarafından 1989'da geliştirilmiştir. Üç farklı işlevsel alandaki bozuklukları değerlendirir. 1. Bütünleyici duyuşal işlev bozukluğu (BDİB): Söndürme, grafestezi, stereognozis, sağ-sol konfüzyonu, bozulmuş işitsel-görsel bütünlük, 2. Motor koordinasyon bozukluğu (MKB): Ardı sıra yürüyüş, denetlenemeyen hareketler, parmak-burun testi, parmak-başparmak karşılıklılığı testi, 3. Karmaşık motor eylemler dizisi (frontal nörolojik işaretler) (KMED): Yumruk-halka testi, yumruk kenar-avuç içi testi, Ozeretski testi, ritim tutma testi. Bunlara ek olarak, göz hareketlerindeki anormallikler (konverjans, bakış süreksizliği), kısa ve uzun süreli hafıza ve gelişimsel refleksler de işlevlerde değerlendirilmektedir.

**P300:** P300 bileşeni, genellikle “şaşırtmalı uyaran (oddball paradigm)” ile elde edilir. Şaşırtmalı uyaran düzeneğinde, biri diğerinden daha seyrek gelen iki uyaran rastlantısal olarak uygulanır. Sık gelen uyarılara

standart, seyrek gelen uyarılara ise “deviant” uyaran denir. Denekten, seyrek gelen uyarıların sayması veya bu uyarılara karşı motor bir yanıt vermesi istendiğinde, görevle ilgili olan bu uyarıların (hedef) elde edilen, fakat standart uyarıların elde edilmeyen, N200 ve P300 yanıtları oluşur. Ölçümler, iyi aydınlatılmış ve seslen mümkün olduğunca arındırılmış bir odada, 4 kanallı Esaote (İtalya) marka EMG-EP cihaz ile OİP kayıtları gerçekleştirilmiştir. İmpedanslar 5 kΩ altında tutulmuştur. İşitsel uyarılar her iki kulaktan, eşik işitme değerinin 60 dB üstündeki şiddette verilmiştir. Hedef olmayan uyaran frekansı 1800 Hz, hedef uyaran frekansı ise 2800 Hz olarak belirlenmiştir. Uyaran sıklığı 0.7/s, ekran genişliği (sweep) 500 ms olarak belirlenmiş; 200 ms “prestimulus delay” verilmiştir. %80 sıklıkla yinelenen hedef olmayan uyarılar arasından, %20 sıklıkta ve rastgele ortaya çıkan hedef uyarıların saymaları istenmiştir. Kırk hedef uyaran verilene kadar kayda devam edilmiştir. Kayıtlar iki kere tekrarlanmıştır. Veri analizi yapılırken, en iyi kayıt yapılan nokta olan Cz kayıtları dikkate alınmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmadığından, diğer kayıtlar değerlendirilmeye alınmamıştır.

### İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler, JMP istatistiksel paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanısıra, gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkisini belirlemede Pearson, Spearman ve Kendall korelasyon testleri, yöntemin tanısal yararlılığını belirlemede Roc Curve analizi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

### BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir (Tablo 1). Olguların tamamı erkektir. Olguların yaş ortalaması  $22.77 \pm 1.06$ , eğitim düzeyi ise ortalama  $10.14 \pm 1.31$  yıl olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $22.32 \pm 1.30$ , eğitim düzeyi ortalama  $10.18 \pm 1.27$  yıl olarak bulunmuştur. Olgular ile kontrol grubu arasında

yaş ve eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Olguların klinik özelliklerine ait veriler Tablo 2’de verilmiştir (Tablo 2). Olguların ortalama SANS puanı  $46.45\pm 10.49$ , SAPS puanı  $29.95\pm 7.22$  olarak bulunmuştur. Hastalığın başlama yaşı  $22.77\pm 1.06$ . Sağlıklı kontrol grubunda ailesinde şizofreni bulunanların oranı 0.045 ( $n=1$ ) iken, olguların ailelerinde şizofreni bulunma oranı 0.090 ( $n=2$ ) olarak saptanmıştır. Aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $\chi^2=0.364$ ,  $p=0.5462$ ).

Olguların P300 sonuçları Tablo 3’te verilmiştir (Tablo 3).

Hastaların P300 genlik ortalaması  $2.78\pm 0.93$   $\mu V$ , latans ortalaması  $342\pm 12.51$  ms olarak bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunun P300 genlik ortalaması  $17.99\pm 4.64$   $\mu V$ , latans ortalaması  $312\pm 7.19$  ms bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hastaların P300 genlikleri anlamlı derecede düşük, latans değerleri ise anlamlı derecede uzundur (Kruskal Wallis test istatistiğine göre,  $p<0.001$ ).

Olguların NES sonuçları Tablo 4’te verilmiştir (Tablo 4). Hasta olanlarla olmayanlar arasında, KMED ve Toplam NES değişkenlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardır ( $p<0.001$ ).

**Tablo 1: Olguların sosyodemografik özellikleri**

Değişken	Grup		İstatistiksel analiz (t,df,p)
	Şizofreni (n=22)	Kontrol (n=22)	
Yaş, ort.±s.s.	22.77±1.06	22.32±1.30	t=2.080, df=21, p=0.814
Eğitim süresi, ort.±s.s.	10.14±1.31	10.18±1.27	t=2.080, df=21, p=0.544

t: Student t test, ort.: ortalama, s.s.: standart sapma

**Tablo 2: Olguların klinik özellikleri**

Değişken	Grup		İstatistiksel analiz
	Şizofreni (n=22)	Kontrol (n=22)	
SAPS: ort.±s.s.	29.95±7.22	-	-
SANS: ort.±s.s.	46.45±10.49	-	-
Hastalık başlama yaşı: ort.±s.s.	22.77±1.06	-	-
Aile öyküsü:	0.090	0.045	$\chi^2=0.364$ , p=0.54

$\chi^2$ : Ki kare test, SAPS: Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, SANS: Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, ort.: ortalama, s.s.: standart sapma

**Tablo 3: Olguların P300 sonuçları**

Değişken	Grup		t	p
	Şizofreni (n=22)	Kontrol (n=22)		
P300 amplitüd ( $\mu V$ ): ort.±s.s.	2.78±0.93	17.99±4.64	2.080	<0.001
P300 latans (ms): ort.±s.s.	342±12.51	312±7.19	2.080	<0.001

t: Student t test, ort.: ortalama, s.s.: standart sapma

**Tablo 4: Olguların Nörolojik Değerlendirme Ölçeği sonuçları**

Değişken	Grup		t	p
	Şizofreni (n=22)	Kontrol (n=22)		
BDİB: ort.±s.s.	4.05±1.00	1.14±0.46	2.080	0.052
KMED: ort.±s.s.	4.77±0.88	1.18±0.49	2.080	0.0001
MKB: ort.±s.s.	2.27±0.83	0.41±0.22	2.080	0.125
NES toplam: ort.±s.s.	21.27±2.77	4.18±1.29	2.080	<0.0001

BDİB: Bütünleyici Duyusal İşlevlerin Bozukluğu, KMED: Karmaşık Motor Eylemler Dizisi, MKB: Motor Koordinasyon Bozukluğu, NES: Nörolojik Değerlendirme Ölçeği  
t: Student t test, ort.: ortalama, s.s.: standart sapma

KMED ile SANS ve SAPS arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, KMED'nin her iki değişkenle ilişki katsayılarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir (sırasıyla,  $p=0.88$  ve  $p=0.92$ ). Toplam NES ile SANS ve SAPS arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, toplam NES puanının her iki değişkenle ilişki katsayılarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir (sırasıyla,  $p=0.91$  ve  $p=0.68$ ).

P300 amplitüdü değişkeninin tüm değişkenlerle ters yönde ilişkisi vardır. En yüksek ilişki, toplam NES ve KMED ile. Parametrik olmayan Kendall'ın T ve Spearman'ın P ilişki katsayıları da anlamlıdır. BDİB ve P300 latansı değişkeni için  $p=0.02$ , diğerlerinin tümü için  $p<0.001$ 'dir.

Hastalarda P300 amplitüdü değeriyle SANS ve SAPS değerlerinin ilişki katsayı tahminleri: P300 amplitüdü ile SAPS arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. P300 amplitüdü ile SANS arasında, SAPS'tan daha anlamlı olmakla birlikte, yine istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla,  $p=0.35$  ve  $p=0.78$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada amaç, şizofrenide "biyolojik belirleyici" oldukları öne sürülen olaya ilişkin potansiyellerden (OİP) P300 dalgasındaki anormalliklerin ve nörolojik silik işaretlerin birbiriyle olan ilişkilerini, birbirlerini doğrulayabilirliklerini araştırmaktır. Bu amaçla, ilk atak şizofreni hastalarına ilaç kullanımı olmadan, hastalığın başlangıç aşamasında P300 ölçümü yapılmış ve nörolojik silik işaretlerin değerlendirilmesi amacıyla NES ölçeği uygulanmıştır. Aynı ölçümler, sağlıklı kontrol grubuna da uygulanmış; değerler karşılaştırılmış ve farklılıklar incelenmiştir.

Bu araştırmada, işitsel OİP geç komponentlerinden biri olan P300 latansının gecikmiş olduğu ve amplitüdünün düşük olduğu bulunmuştur. Şizofrenik hastalardaki bu bulgularımız daha önceki yayınlarla uyumludur. Roth ve Cannon'un (20) yaptıkları ilk çalışmadan bu yana, şizofreni hastalarında yapılan uyarılmış potansiyel çalışmalarının hemen hepsi, uzamış P300 latansı ve azalmış P300 amplitüdü bulgularını doğrulamıştır. Duncan ve arkadaşları (21), remisyonda olan ve ilaç kullanımı olmayan hastalarda uzamış P300 latansı ve azalmış P300 amplitüdünü göstermişlerdir. Yine yapılan iki

çalışmada, şizofreni hastalarında antipsikotik tedavi ile P300 değerlerinde iyileşme görüldüğü, ancak bunun sağlıklı kontroller seviyesine çıkamadığı gösterilmiştir (22,23).

Bu çalışmada, P300 amplitüd değişkeninin hastalık değişkenini açıklama payı istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur. P300 latansının ise, hasta olan grupta kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde uzamış olduğu görülmüş, dolayısıyla hastalığı açıklama özelliği olduğu, ancak bunun amplitüde göre daha zayıf olduğu sonucuna varılmıştır.

P300 değişkenlerinin hastalığı açıklama özelliği olduğu değerlendirilmektedir ve bu bilgi çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur. P300 değişkenlerinin kontrollere göre farklılık göstermesi, klinik durumdan bağımsız olarak, çekirdek bir bozukluğu gösterebileceği gibi, klinik semptomatolojinin bir yansıması da olabilir. Roth ve Cannon (20), 1992'de yayınladığı ilk çalışmada, P300 değişimlerinin şizofrenide bilişsel fonksiyonlardaki dalgalanmayı yansıttığı ve aktif hastalık dönemine özgü olduğu söylenmiştir. Nitekim, P300'ün sağlıklı bireylerde ya da psikopatoloji durumlarında, bilişsel süreçlerle ilgili fonksiyonların bir göstergesi olabileceği değerlendirilmektedir. P300 yanıtı, dikkat, beklenti ve bağlamın güncellenmesi gibi görevle ilişkili bilişsel süreçleri yansıtır. Başka bir deyişle, P300, anlık bellek ve dikkatin yönlendirilmesi süreçlerinin altında yatan nöral aktivitenin bir ölçümüdür. P300'ün genliği, göreve yönlendirilen dikkat kaynakları ile ilişkili iken latansı, uyarının sınıflandırılmasının hızını gösterir. Bu nedenle, şizofreni hastasında amplitüdün azalmış olması ve latansın uzamış olması, semptomatolojiyi de şekillendiren bilişsel fonksiyon bozuklukları ile uyumludur. Ancak, müteakiben yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (24).

Higashima ve arkadaşları (25), sol hemisferden kaydedilen P300 amplitüdünün pozitif belirti şiddetini yansıtacak bir durumsal belirteç olarak kullanılabileceğini destekleyen sonuçlara ulaşmışlardır. Pallanti ve arkadaşları (26), P300 değerleri ile SANS, SAPS ve Kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) skorları arasında herhangi bir ilişki olmadığını ortaya koymuşlardır. Frodl ve arkadaşları (27), yine negatif belirtilerle P300 sonuçları arasında ilişki olmadığı ve

aynı zamanda, ailede hastalık öyküsünün de P300'ü etkilemeyeceği şeklinde sonuçlar rapor etmişlerdir. Literatürde, bu konuda farklı sonuçlar olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda, pozitif ya da negatif belirtilerin şiddeti ile P300 amplitüd ya da latans değerlerinin arasında bir ilişki olmadığı, yine pozitif belirti profilinin ya da negatif belirti profilinin olmasının P300 amplitüd ve latans değerleri üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Hastalık süreci ilerlemeden ve belirgin yıkımdan bahsedilebilecek dönemden önce, hastalığın başlangıcında da, P300 değerlerinin sağlıklı kontrollerden farklı olduğunun gösterilmesi yatkinlaştırıcı özellik varsayımını desteklemektedir (28). Bizim çalışmamızda da, klinik değişkenler ile P300 değerleri arasında anlamlı ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuç, P300'ün yatkinlaştırıcı özellik olduğu kanaatini desteklemektedir.

Nörolojik silik işaretler de, biyolojik belirleyici olduğu öne sürülen bir diğer faktördür. Bu araştırmada hastalara NES uygulanmıştır. Çeşitli araştırmalarda, hem alt ölçek puanlarının -özellikle karışık motor eylemlerin değerlendirilmesi alt ölçeği- hem de toplam puanların sağlıklı kontrollere göre şizofren hastalarda yüksekliği gösterilmiştir. Bu araştırmada da, nörolojik silik işaretlerin, yapılmış olan yayınlarla uyumlu olarak, şizofrenik hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede fazla olduğu gösterilmiştir. Özellikle, toplam puan ve karışık motor eylemlerin değerlendirilmesi alt ölçeklerinin hasta olan grupta, kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yükselmiş olduğu görülmüştür.

Nörolojik Değerlendirme Ölçeği alt ölçekleri bazında değerlendirildiğinde; İsmail ve arkadaşlarının (29) yaptığı çalışmada, NES Toplam ve MKB alt ölçeğinde hasta grubundaki yüksekliğin daha anlamlı olduğu sonucuna varılırken, Lawrie ve arkadaşları (30), NES Toplam ve BDİB alt ölçek puanlarındaki yüksekliğin daha anlamlı olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda, NES Toplam ve KMED alt ölçek puanlarının hasta grubundaki yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu sonucuna varılmıştır. KMED alt ölçeği; yumruk-kenar-avuççığı, yumruk-halka testi, Ozeretski testi, git/yok/gitgitme testi, ritim tutma (el ve ayak ile) testini içermektedir ve prefrontal lob patolojisine işaret etmektedir. Genel olarak, şizofreni hastalarının, gerektiğinde prefrontal kortekste bazı alanları etkinleştiremedikleri kabul edilir

(31). PET ve fMRI ile bazı hastalarda bu durum gösterilmiştir. Prefrontal bölge ile ilgili olan NSİ'lerin hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunması, hastalığın etiyolojik temelleriyle de uyumludur. Şizofrenide NSİ'nin hem durumsal hem yatkinlaştırıcı/yapısal özellik gösterdiği sonucuna varan çalışmalar da vardır. Hastalığın erken evrelerinde, belirtilerin dalgalanma gösterdiği dönemlerde, aktif hastalık sürecinin durumsal özellikleri baskın olabilir (32). Bizim çalışmamızda da, klinik değişkenler ile NSİ'ler arasında anlamlı ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuç da, NSİ'nin yatkinlaştırıcı/yapısal özellik olduğu kanaatini desteklemektedir.

Gerek P300 patolojilerinin varlığı, gerekse NSİ'lerin varlığı şizofreninin biyolojik temelli bir beyin hastalığı olduğuna işaret eder. Ayrıca bu patolojilerin varlığı bilişsel fonksiyonlarda bozulmayı yansıtmaktadır ve şizofreni hastalarında bilişsel disfonksiyonu gösteren biyolojik işaretler olarak değerlendirilmektedir. P300 ve nörolojik silik işaretlerin kaynaklandığı düşünülen beyin bölgeleri benzerlik göstermektedir. Beynin pek çok bölgesinin P300 komponentinin kaynağı olabileceği öne sürülmüştür. Sağlıklılarda P300 dalgasını doğuran iki primer bölge olduğu söylenmektedir. Bu bölgelerden ilki posterior parietal, ikincisi de frontal kortikal bölgelerdir. Benzer şekilde, nörolojik silik işaretleri değerlendirmek amacıyla yapılan muayenelerin bulguları da, frontal ve parietal bölge kaynaklı patolojilere işaret etmektedir. P300 patolojileri olanlarla nörolojik silik işaretleri olanlar arasında hastalığın klinik görünümü açısından nasıl bir ilişki olduğuna bakıldığında, her iki değerlendirme yöntemi ile semptomatoloji arasındaki ilişkiye bakmış olan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edildiği dikkat çekmektedir. Bu açıdan, P300 ile NSİ alanındaki bulguların ortak klinik görünümleri ile ilgili net ifadeler kullanmak mümkün görünmemektedir.

P300 patolojileri olanlarla nörolojik silik işaretleri olanlar arasında bilişsel fonksiyonlar açısından nasıl bir ilişki olduğuna bakıldığında, her iki değerlendirme aracıyla sağlıklı kontrollerden sapma gösterenlerde nörobilişsel problemler olduğu gösterilmiştir. P300 komponentlerindeki patolojiler, daha çok uyarının değerlendirilme hızı, dikkat ve bellek alanlarındaki bozulmaları yansıtırken; NSİ, motor koordinasyon, yürütücü işlevler, dikkat ve bellek alanlarındaki bozulmaları göstermektedir.

Literatürde, nörolojik silik işaretlerle P300 değerlerinin birbiriyle ilişkisini gözden geçiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, P300 amplitüdü ile toplam NES ve KMED alt ölçek puanlarının ilişkisi anlamlı bulunmuştur. Her iki değerlendirme aracı da, özellikle dikkat ve bellek alanlarında, bilişsel fonksiyonlar açısından bilgi vermektedir. KMED alt ölçeğinde değerlendirilen parametreler prefrontal alanla ilgilidir. P300'un ölçtüğü fonksiyonlar olan işleyen bellek (working memory) ve dikkat de bu alana ait fonksiyonlardır. Bu da, P300 ve NSİ arasındaki ilişkiyi destekleyen bir kanıt olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen olgu sayısının kısıtlı olması, P300 prosedürüne uyum sağlayamadığı için şiddetli pozitif semptomları olan ilk atak hastaların çalışmaya alınmaması çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Elde edilen sonuçlarla ilgili takip çalışmasının yapılması ve ilk atakta gözlemlenen hastaların süreçte, remiyon döneminde ve ilaç kullanımıyla ölçümlerdeki değişmelerinin gözlemlenmesi, varılan sonuçlarla ilgili daha net bilgiler verecektir.

## KAYNAKLAR

- Goldstein M, Deutch AY. Dopaminergic mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia. *FASEB J* 1992; 6:2413-2421.
- Yöney TH. Hemispheric specialization and psychopathology. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001; 11:53-59.
- Ford JM. Schizophrenia: the broken P300 and beyond. *Psychophysiology* 1999; 36:667-682.
- Duncan CC. Event Related Brain Potentials: a window on information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988; 199-203.
- Ford JM, White PM, Csernansky J, Faustman WO, Roth WT, Pfefferbaum A. ERPs in schizophrenia: effects of antipsychotic medication. *Biol Psychiatry* 1994; 36:153-171.
- Doege K, Bates AT, White TP, Das D, Boks MP, Liddle PF. Reduced event-related low frequency EEG activity in schizophrenia during an auditory oddball task. *Psychophysiology* 2009; 46:566-577.
- Turetsky BI, Colbath EA, Gur RE. P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: I. Physiological evidence for gender and subtype specific differences in regional pathology. *Biol Psychiatry* 1998; 43:84-96.
- Mathalon DH, Ford JM, Pfefferbaum A. Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *Biol Psychiatry* 2000; 47:434-449.
- Blackwood D, Whalley L, Christie J, Blackburn IM, St Clair DM, McInnes A. Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry* 1987;150:154-160.
- Duncan CC, Perlstein WM, Morihisa JM. The P300 metric in schizophrenia: effect of probability and modality. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1987; 40:670-674.
- Mohr F, Hubmann, W, Abus M, Franz U, Hecht A, Scherer J, Binder J, Sobizack N. Neurological soft signs and neuropsychological performance in patients with first episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2003; 121:21-30.
- Dazzan P, Murray RM. Neurological soft signs in first episode psychosis: a systematic review. *Br J Psychiatry Suppl* 2002; 43:50-57.
- Venkatasubramanian G, Latha V, Ganhadhar BN, Janakiramaiah N, Subbakrishna DK, Jayakumar PN, Keshavan MS. Neurological soft signs in never-treated schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108:144-146.
- Judith M, Roth Walton T. Different response modulation of event related brain potentials in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatr* 2004; 17:91-96.
- Motomuro N, Seo T, Asaba H, Sakai T. Motor learning in ideomotor apraxia. *Psychiatry Res* 1989; 83:7-22.

## SONUÇ

Çalışmadan elde edilen sonuçlar şöyle özetlenebilir:

- Hastalığın yeni başladığı ve ilaç kullanımının olmadığı ilk atak şizofreni olgularında P300 amplitüdü, sağlıklı kontrollerinkinden düşük, latansı ise uzundur.
- Bir diğer biyolojik işaret olan NSİ incelemesinde, kompleks motor eylemlerin değerlendirilmesi ve NES toplam puanları, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.
- P300 amplitüdü, NES'in, özellikle KMED ve alt ölçek toplam puanları ile ilişkili görülmüştür.
- P300 değerleri ve NES ölçek puanları klinik değişkenlerle bağlantılı bulunmamıştır.
- P300 amplitüdü, NES toplam ve KMED alt ölçekleri tanıyı destekleyici biyolojik işaret olarak kullanılabilir.

16. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I). Washington DC, American Psychiatric Press, 1996.
17. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 1991; 4:16-19.
18. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 1991; 4:20-24.
19. Buchanon RW, Heinrichs DW. The neurological evaluation scale (NES): A structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989; 27: 335-350.
20. Roth WT, Cannon EH. Some features of auditory evoked response in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 27:466-471.
21. Duncan CC, Perlstein WM, Morihisa JM. P300 in schizophrenia, state or trait marker? *Psychopharmacol Bull* 1987; 2:41-49.
22. Hirayasu Y, Ogura C. Event-related potential (ERP) abnormalities in schizophrenia: Effects of subtype, clinical course, neuroleptic medication and clinical symptoms: In Ogura C, Koga Y, Shimokochi M (Editors). *Recent Advances in Event-Related Brain Potential Research*. Amsterdam: Elsevier, 1996, 922-929.
23. Asato N, Hirayasu Y, Ogura C. Are event-related potential abnormalities in schizophrenics trait or state dependent?: In Ogura C, Koga Y, Shimokochi M (editors). *Recent Advances in Event-Related Brain Potential Research içinde*. Amsterdam: Elsevier; 1996; 564-567.
24. Van Tricht MJ, Nieman DH, Koelman JH, Van Der Meer JN, Bour LJ, De Haan L, Linszen DH. Reduced parietal P300 amplitude is associated with an increased risk for a first psychotic episode. *Biol Psychiatry* 2010; 8:642-648.
25. Higashima M, Nagasawa T, Kawasaki Y, Oka T, Sakai N, Tsukada T, Koshino Y. Auditory P300 amplitude as a state marker for positive symptoms in schizophrenia: cross sectional and retrospective longitudinal studies. *Schizophr Res* 2003; 59:147-157.
26. Pallanti S, Qericioli L, Pazzagli A. Basic symptoms and P300 abnormalities in young schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1999; 40:363-371.
27. Frodl T, Meisenzahl EM, Müller D, Holder J, Juckel G, Möller HJ, Hegerl U. P300 subcomponents and clinical symptoms in schizophrenia. *Int J Psychophysiology* 2002; 45:237-246.
28. Ford JM. The broken P300 and beyond. *Psychophysiology* 1999; 36:667-682.
29. Ismail B, Cantor-Graae E, Mc Neil TF. Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry* 1998; 155:84-89.
30. Lawrie SM, Byrne M, Miller P, Hodges A, Clafferty RA, Owens DGC, Johnstone EC. Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 178:524-530.
31. Weinberger DR, Wyatt RJ. Cerebral ventricular size: a biological marker for sub-typing chronic schizophrenia: In Usdin EE, Hanin I (Editors). *Biological markers in psychiatry and neurology*. Oxford: Pergamon Press, 1982, 505-512.
32. Huber G. *Pneumencephalographische und psychopathologische Bilder bei endogenen Psychosen*. Berlin: Springer, 1957; 158-245.