

Şizofrenide Pozitif/Negatif Ayrımı Üzerine

Erdoğan ÖZMEN*, Ersan KANTARCI*, Oğuz ARKONAÇ*

ÖZET

Şizofrenik bozukluğun çok çeşitliliği psikiyatride uzun süredir araştırmacıların ilgisini çeken konulardan birisi olmuştur. Bu nedenle farklı etyoloji, prognoz ve tedavi yanıtları ile birlikte olan durumların belirlenmesine yönelik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda son on yıldır belirli klinik özellikler (Özellikle pozitif ve negatif belirtiler) ve bazı laboratuvar ölçümleri (Özellikle ventriküler genişleme) yardımıyla bir şizofreni alt-tiplenmesi konusunda bir hayli mesafe alınmıştır. Bu yazıda konunun şimdiki durumu gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, pozitif ve negatif belirtiler

SUMMARY

The heterogeneity of schizophrenic disorder has long puzzled investigators, who have attempted to identify components with different etiologies, prognoses and treatment responses. In this context, during the past decade, substantial discussion has been devoted to the utility of subtyping schizophrenia by means of clinical dimensions such as positive vs negative symptoms and laboratory measures such as ventricular enlargement. The current status of this issue is reviewed.

Key words: Schizophrenia, positive and negative symptoms.

GİRİŞ:

Bugün hala tek bir isimle adlandırılan şizofreninin; psikotik belirtiler, nöroleptiklere verilen kısmi yanıt ve görece kötü bir gidiş gibi bazı ortak özellikleri paylaşan birbirinden farklı bir bozukluklar grubu olabileceği bir çok araştırmacı ve klinisyenin üzerinde anlaştığı bir görüştür. Bu nedenle şizofrenide, farklı alt tipleri ve süreçleri aydınlatmaya yönelik yoğun bir çaba harcanmaktadır. Uzun yıllar boyunca bu çabaların hiç birisi bütünüyle başarılı olamamış, ancak özellikle yöntem ve istatistik hataları en aza indirgenmiş, güvenilirlik ve geçerlilikleri kanıtlanmış araçların kullanıldığı çalışmalardan ve BBT araştırmalarından elde edilen bulguların da yardımıyla şizofreninin pozitif ve negatif olmak üzere iki farklı alt tipinin olduğu yolundaki kanı bir hayli güçlenmiştir (18,25,26,27,31).

Kraepelin'in ilk olarak demans prekoksus tanımlamasından itibaren şizofrenide pozitif ve negatif belirtiler arasında bir ayrım sürekli yapılagelmiştir. Kraepelin'in çalışmasında örtük bir biçimde var olan bu ayrım (iradenin zayıflaması ve kişiliğin yozlaşması, buna karşılık düşünce, duygu ve davranışta çözümlen-

biçiminde ortaya çıkan iki farklı demans prekoksus bozukluğu), Bleuler'in yazılarında temel ve yardımcı belirtiler olarak daha belirgin biçimde yer almıştır (9). Bundan sonra da değişik yazarlarca benzer bir ayrım yapılmış ancak ilk kez Crow ve ark. bu ayrımın bir şizofreni tipolojisi yaratmak üzere fiilen kullanılabileceğini ve bunun patofizyoloji ve etyoloji çalışmalarında hayli yararlı olacağını ileri sürmüşlerdir. Aynı yazarlarca şizofreni tip I ve tip II olarak ikiye ayrılmıştır: Tip I şizofreni; akut başlangıç, genellikle normal entelektüel işlevler, normal beyin yapısı, antipsikotik ilaçlara iyi yanıt, muhtemelen artmış D2 dopaminerjik etkinlik, pozitif belirtilerin belirgin oluşu ve negatif belirtilerin yokluğu ile karakterize iken, Tip II şizofreni; belirgin olarak negatif belirtiler, BBT de saptanan yapısal beyin anormallikleri (genişlemiş serebral ventriküller), sinsi başlangıç, entelektüel yozlaşma, antipsikotik ilaçlara kötü yanıt özellikleri göstermektedir. (bkz. Tablo 1). (15,16). Daha sonra bazı gözden geçirmelerle yine Crow ve ark. tarafından yapılan değişiklikler söz konusu iki sendromun kavramsal içeriklerinde esaslı dönüşümlere yol açmamıştır. (bkz. Tablo 2 ve 3) (17,18)

(*) : Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 2. Psikiyatri Birimi

Tablo 1

	Tip I	Tip II
Karakteristik Belirtiler	Varsanı, hezeyan düşünce bozukluğu (pozitif belirtiler)	Affektif düzleşme konuşma yoksulluğu dürtü eksikliği (negatif belirtiler)
En yaygın olarak görülen hastalık tipi	Akut şizofreni	Kronik şizofreni, "defekt" durumu
Nöroleptiklere yanıt	İyi	Kötü
Gidiş	Reversibl	İrreversibl ?
Entellektüel bozulma	Yok	Bazen var
Olası patolojik süreç	Artmış dopamin reseptörleri	Hücre kaybı ve beyinde yapısal değişiklikler

(Crow 1980)

Tablo 2

	Tip I	Tip II
Karakteristik Belirtiler	Hezeyan varsanı (pozitif belirti)	Affektif düzleşme konuşma yoksulluğu (negatif belirtiler)
Nöroleptiklere yanıt	İyi	Kötü
Gidiş	Potansiyel olarak Reversibl	İrreversibl ?
Entellektüel bozulma	Yok	Bazen var
Anormal istem dışı hareketler	Yok	Bazen var
Olası patolojik süreç	Artmış D2 Dopamin reseptörleri	Temporal lob yapılarında (hipokampus, amigdala, parahipokampal girus) hücre kaybı

(Crow 1985)

Tablo 3

	Tip I	Tip II
Belirtiler	Pozitif	Negatif (özellikle konuşma yoksulluğu)
Nöroleptiklere Yanıt	İyi	Kötü
Entellektüel bozulma	Yok	Bazen var
Diskinezi	Yok	Bazen var
Alta yatan patolojik değişiklikler	1) D2 reseptörlerinde artma 2) ? Amigdalada VIP artışı	Temporal lobda hücre kaybı (hipokampusta somatostatın ve kolesistokinin hücrelerinde ve parahipokampal girusdaki hücrelerde)
Olası nöroendokrin karşı	? Azalmış gonadotropin yanıtı	Apomorfine körleşmiş GH yanıtı

(Crow 1987)

DEĞERLENDİRME

1982'de Andreasen (2) ve Andreasen ile Olsen (3) yayınladıkları makalelerde, negatif ve pozitif ayrımına ilişkin daha ileri açılımlara olanak verecek bir ölçütler dizgesi önermişlerdir. Hemen ardından da 1983'de Andreasen tarafından negatif belirtileri değerlendirme ölçeği (SANS) ve 1984 'de de pozitif belirtileri değerlendirme ölçeği (SAPS) geliştirilmiştir (5,6).

SAPS ta; varsanılar, hezeyanlar, pozitif formal düşünce bozukluğu ve tekrarlayan garip ya da dezorganizasyon davranış olmak üzere dört ana grup tanımlanmışken; SANS ta; affektif düzleşme, düşünce yoksulluğu (alogia), anhedonia-asosyalite, apati-isteksizlik (avolition) ve dikkat bozukluğu olmak üzere beş ana grup tanımlanmıştır. Andreasen ve arkadaşlarına göre; pozitif şizofreniye SAPS'daki gruplardan en az herhangi ikisinin belirgin varlığı ve SAPS 'daki gruplardan hiçbirisinin belirgin olarak varolmaması tanımlanmaktadır. Pozitif ve negatif şizofreni ölçütlerini karşılamayan veya her ikisinin ölçütlerini karşılayan hastalar karışık (mixed) şizofreni olarak adlandırılmaktadır (8).

Diğer yandan, Şizofrenide pozitif/negatif ayrımına ilgi arttıkça ayrımın klinik geçerliliğine ilişkin tartışmalar da çoğalmaya ve konuyu değişik boyutla-

nyla gündeme getirmeye başlamıştır. Çoğu şizofrenik hastada her iki belirti grubunun aynı anda bulunması, bunların birbirinden bağımsız olarak varoluşunu sorgulayan çalışmalara kaynaklık etmiştir (35,41). Örneğin; Andreasen ve ark'nın (8) bir üçüncü kategori olarak karışık (mixed) şizofreniyi önermelerine benzer biçimde, pozitif/negatif ayrımının aşırı basitleştirme olacağı ve şizofreni belirtilerinin daha doğru bir biçimde pozitif, negatif ve dezorganize tip olarak üç farklı sendrom halinde ayrılmasının daha uygun düşeceği ileri sürülmüştür (28,32).

Negatif belirtilerin değerlendirilmesi ve derecelendirilmesi konusunda da yoğun bir çaba harcanmaktadır. Bazı yazarlar; birincil ve sürekli negatif belirtilerle başka etmenlere ikincil olarak gelişen negatif belirtiler arasında bir ayrım yaparak; birincil ve sürekli olanları defisit belirtiler olarak adlandırmayı önermektedirler. Aynı yazarlar şizofrenin sözkonusu defisit ve defisit olmayan biçimlerinin ayırılması amacıyla bir ölçütler dizgesinde geliştirmişlerdir. Buna göre defisit sendromlu şizofreni ölçütleri;

- 1) DSM-III şizofreni ölçütlerini doldurmak
- 2) Aşağıdaki negatif belirtilerden en az ikisinin bulunması
 - a) Kısıtlı duygulanım
 - b) Azalmış emosyonel kapasite
 - c) Merakta azalma ve ilgi kaybı ile giden konuşma yoksulluğu
 - d) Amaçlılıkta azalma
 - e) Toplumsal istekte azalma
- 3) Negatif belirtileri aşağıdakilerden hiçbirisi bütünüyle açıklamamaktadır
 - a) Depresyon ve anksiyete
 - b) İlaç etkisi
 - c) Çevresel yoksunluk
- 4) Adı geçen negatif belirtilerin iki veya daha fazlasının değişik bileşimleri önceki 12 ay boyunca bulunur ve bu belirtiler klinik stabilite dönemleri esnasında da, psikotik alevlenmelerin iyileşmesi esnasında da daima vardır. Bu belirtiler geçici akut psikotik dağılma dönemlerinde tespit edilemeyebilir.

Buna göre sadece 1. ölçütü dolduran hastalar negatif belirtisiz şizofreni; 1,2 ve olasılıkla 4. ölçütü dolduranlar ancak 3. ölçütü doldurmayanlar ikincil negatif belirtili şizofreni olarak tanımlanmaktadır. Ölçütlerin tamamını dolduran hastalar ise defisit sendromlu şizofrenik olarak değerlendirilmektedir (13).

Negatif belirtilerin ölçümünde kullanılan ölçüklerin değerlendirildiği makalelerde; uygun olmayan duygulanım ve dikkat bozukluğunun negatif belirti olarak düşünülmemesi gerektiği, konuşma yoksulluğu ve anhedoninin birleşik ve kesin bir tanımdan yoksun olduğu, bu nedenle depresyon ve akinezi ile karışabileceği uyarıları yapılmaktadır (20,23).

PATAFİZYOLOJİ ve KLİNİK ÖZELLİKLER

Yapılan çalışmalarda, pozitif belirtilerin herhangi bir yapısal beyin bozukluğu ile ilgili olmadığı ve bu hastaların bilişsel işlevlerinin normal olduğu vurgulanmıştır (4,7,15). Ancak son zamanlarda, pozitif belirtilerle sol silvian fissür genişlemesi arasında güçlü bir paralellik olduğunu ileri süren (30) ve pozitif belirtileri temporal lob anormalliklerine bağlayan çalışmaların (40) artışı da dikkat çekmektedir. Diğer taraftan, önceleri basit bir biçimde (Crow'un önerdiği haliyle) Tip1 (pozitif) şizofrenideki patolojik süreç genel anlamda artmış dopamin reseptörleri olarak kabul edilmişken, bugün pozitif tip için daha özgül olarak D2 reseptörlerindeki/etkinliğindeki artış saptanmıştır (18).

Asıl olarak ventriküler genişleme (daha çok lateral ve III. ventriküller), artmış ventrikül beyin oranı ve daha az oranda da yüzeysel sulkus genişlemesi (bazen de kortikal atrofi olarak isimlendirilmektedir) biçiminde ortaya çıkan yapısal beyin bozukluğunun belirgin negatif belirtileri olan hastalarda daha sık olarak görüldüğü, keza bilişsel işlev bozukluklarının da bu hastalarda daha sık olduğu vurgulanmıştır (15,36,39).

Ancak son zamanlarda adı geçen yapısal beyin bozukluğu ile (artmış ventrikül-beyin oranı) negatif belirtiler arasında, pozitif belirtilerle olduğundan daha önemli bir paralellik olmadığını gösteren çalışmalara da rastlanmaktadır (8). Negatif şizofrenide de; yukarıda anılan yapısal değişiklik bulgularıyla yetinilmeyerek yapılan araştırmalarda; temporal lobdaki parahipokampal girus ve hipokampustaki koleksistokinin ve somatostatin hücrelerinin kaybindan (18) dopaminergic düzeneklerdeki etkinlik azalması (38) ve artmış MAO etkinliğine (29) kadar bir dizi bulgu saptanmıştır.

Yapılan bir dizi çalışmada; pozitif belirtili hastalarla karşılaştırıldıklarında negatif belirtili hastaların eğitim düzeylerinin düşük olduğu ve başarısız bir çalışma/iş deneyimine sahip oldukları, hastalık-öncesi uyumlarının daha kötü olduğu ve prognozlarının iyi olmadığı vurgulanmıştır (33,34).

Konuyla ilgili olarak yayınlanan bir makalede, şizofreninin erken yaşta başlamasının ileride negatif belirtilerin ortaya çıkmasının kuvvetli bir delili olduğu savlanmıştır (19).

Şizofreninin defisit sendromunun klinik izdüşümlerinin araştırıldığı bir çalışmada; defisit hastaların daha kötü hastalık-öncesi uyum ve daha çok nörolojik işaretlerle karakterize oldukları gösterilmiştir (11). Negatif belirtilerin belirgin bir entellektüel bozulma ve davranış yozlaşması ile birlikte gitmesinden hareketle bütün bu özelliklerin topluca bir defekt durumuna (defect state) gönderimde bulunduğu da ileri sürülmektedir (18)

Negatif ve pozitif belirtilerle şizofrenlerin konuş-

ma (speech) ve dilsel (linguistic) özellikleri arasındaki ilişkilerde de araştırılmış ve yayınlanan bir makalede; sözdizimsel (syntactic) yetkinlikteki yetersizliğin negatif belirtilerle birlikteliğinin daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (37)

Yapılan bir başka çalışmada ise; konuşma esnasında anlatılan konunun düzenlenişi ve konuya hakimiyet bakımından (thematic organisation of speech) negatif ve pozitif belirtili şizofrenikler arasında anlamlı bir fark bulunamamış, ancak hem pozitif belirtili kabul edilen konuşma bozukluğu (çağrışımlarda gevşeklik), hem de negatif belirtili kabul edilen konuşma bozukluğunun (konuşma yoksulluğu) çıkarılmasında bulunma yeteneğindeki (inferential thinking) bir azalma ile birlikte olduğu gösterilmiştir (1).

TEDAVİ

Pozitif belirtilerin; artmış merkezi dopaminerjik etkinlik ile birlikte görülmesi bulgusuyla uyarlı bir biçimde nöroleptiklere yanıtının da görece daha iyi olduğu ileri sürülmüştür (7).

Ancak negatif belirtilerin de nöroleptik tedaviyle belirgin biçimde azalabildiği ve nöroleptik tedaviyle tedavinin sonlandırılması esnasında gözlenen yatışma ve alevlenmelerin hem pozitif hem de negatif belirtiler açısından benzer kalıplar içinde ortaya çıktığı, bu anlamda bir süreklilik olduğu belirtilmektedir (10,12,22). Yine de negatif belirtilerin tedavisinin hala ciddi bir sorun oluşturduğu ve kimi hallerde değişik farmakolojik ajanların (L-dopa, amfetamin, propranolol gibi) denenmesinin yararlı olabileceği belirtilmektedir (14,21,24).

SONUÇ

Şizofrenik bozukluğun çok-çeşitliliğini aydınlatmaya yönelik olarak hem nörobiyolojik hem de fenomenolojik düzeyde yürütülen çalışmalarda kullanılan görece kaba ölçüm ve teknikler kalıcı sonuçlar vermekten henüz uzaktır. Giderek daha da gelişen yöntemlerle beyindeki temel düzeneklere ilişkin bilgilerimiz arttıkça şizofreninin alt tiplerini belirleyebilme olanaklarımız da artacaktır. İncelikli nörobiyolojik ölçümler yanında özenli klinik tanımlamalar, dikkatli hasta seçimi ve uzun-erimli yaklaşımlar bu süreci bir hayli kısaltacaktır.

KAYNAKLAR

- 1-Allen HA. : Positive and negative symptoms and the thematic organisation of schizophrenic speech. Br J Psychiatry 144: 611-617, 1984.
- 2- Andreasen NC.: Negative symptoms in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 39: 784-788, 1982.
- 3- Andreasen NC., Olsen S.: Negative and positive schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 39: 789-794,1982.
- 4- Andreasen NC., Olsen SA., Dennert JW., Smith MR.: Ventricular enlargement in schizophrenia: Relationship to positive and negative symptoms. Am J Psychiatry 139: 297-302,1982.
- 5- Andreasen NC.: The scale for the assessment of negative

symptoms (SANS). Iowa City, University of Iowa,1983.

- 6- Andreasen NC.: The scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). Iowa City, University of Iowa,1984.
- 7- Andreasen NC.: Positive and negative schizophrenia: A critical evaluation. Schizophrenia Bulletin 11: 380-389, 1985.
- 8- Andreasen NC., Flaum M., Swayze VW.: Positive and negative symptoms in schizophrenia. A critical reappraisal Arch Gen Psychiatry 47: 615-621, 1990.
- 9- Bleuler E.: Dementia praecox or the group of schizophrenias. International Universities Press, New York, fourth edition, 1958.
- 10- Breier A., Wolkowitz OM., Doran A. et al.: Neuroleptic responsiveness of negative and positive symptoms in schizophrenia. Am J Psychiatry 144: 1549-1555,1987.
- 11- Buchanan RW., Kirkpatrick B., Heinrichs DW., Carpenter WT.: Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia. Am J Psychiatry 147: 290-294, 1990.
- 12- Carpenter WT., Heinrichs DW., Alphas LD: Treatment of negative symptoms. Schizophrenia Bulletin 11: 440-452, 1985.
- 13- Carpenter WT., Heinrichs DW., Wagman AMI: Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: The concept. Am J Psychiatry 145: 578-583, 1988.
- 14- Cesarec Z., Nymn AK: Differential response to amphetamine in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 71: 523-528, 1985.
- 15- Crow TJ: Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process? Br Med J 280: 66-68, 1980.
- 16- Crow TJ., Frith CD., Johnstone EC et al: Schizophrenia and cerebral atrophy. Lancet 2: 1129-1130, 1980.
- 17- Crow TJ: The one syndrome concept: Origins and current status. Schizophrenia Bulletin 11: 471-485, 1985.
- 18- Crow TJ: Two syndromes of schizophrenia as one of the continuum of psychosis: A concept of the nature of the pathogen and its genomic locus. In: Handbook of schizophrenia. vol 2 (eds. FA Henn, LE Delisi), Elsevier science publishers. 1987, p: 17-49.
- 19-Crow TJ.: A current view of the type II syndrome: Age of onset, intellectual impairment, and the meaning of structural changes in the brain. British Journal of Psychiatry 155. (suppl.7), 15-20, 1989.
- 20-De Leon J., Wilson WH., Simpson GM.: Measurement of negative symptoms in schizophrenia. Psychiatric Developments 3: 211-234, 1989
- 21-Eccleston D., Fairbairn AF., Hassnyeh F. et al.: The effect of propranolol and thioridazine on positive and negative symptoms of schizophrenia. British Journal of Psychiatry 147: 623-630, 1985
- 22- Goldberg SC.: Negative and deficit symptoms in schizophrenia do respond to neuroleptics. Schizophrenia Bulletin 11: 453-456, 1985.
- 23- Johnstone EC.: The assessment of negative and positive features in schizophrenia. British Journal of Psychiatry 155; (suppl. 7), 41-44,1989.
- 24- Kane JM., Mayerhoff D.: Do negative symptoms respond to pharmacological treatment? British Journal of Psychiatry 155; (suppl. 7), 115-118, 1989.
- 25- Kay SR., Opler SA., Lindenmayer J-P.: Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. Psychiatry Research 23: 99-110, 1989.
- 26- Kay SR., Opler SA., Lindenmayer J-P.: The positive and negative syndrome scale (PANSS): Rationale and standardisation. British Journal of Psychiatry 155. (suppl. 7) 59-65, 1989.
- 27- Kulhara P., Kota SK., Joseph S.: Positive and negative subtypes of schizophrenia. A study from India. Acta Psychiatr Scand 74: 353-359, 1986.
- 28- Liddle Pf.: The symptoms of chronic schizophrenia: A re-examination of the positive-negative dichotomy. British Journal of Psychiatry 151: 145-151, 1987.
- 29- Levine RJ., Meltzer HY.: Negative symptoms and platelet monoamine oxidase activity in male schizophrenics. Psychiatry Research 12: 99-109, 1984.
- 30- Mc Carley RW., Faux SF., Shenton M. et al.: CT abnormalities in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 46: 698-708, 1989.

- 31- Morrison RL., Bellack AS., Wixted JT., Mueser KT.: Positive and negative symptoms in schizophrenia: A cluster-Analytic Approach. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 178: 377-384, 1990.
- 32- Mortimer AM., Lund CE., McKenna PJ.: The positive: negative dichotomy in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* 157: 41-49, 1990.
- 33- Pearlson GD., Garbacz DJ., Breakey WR. et al.: Lateral ventricular enlargement associated with persistent unemployment and negative symptoms in both schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Research* 12: 1-8, 1984.
- 34- Pogue-Geile MF., Harrow M.: Negative and positive symptoms in schizophrenia and depression: A follow up. *Schizophrenia Bulletin* 10: 371-387, 1984.
- 35- Sommers AA.: "Negative symptoms": Conceptual and methodological problems. *Schizophrenia Bulletin* 11: 364-379, 1985.
- 36- The Scottish Schizophrenia Research Group, Macdonal HL., Best JJK.: The Scottish first episode schizophrenia study. *British Journal of Psychiatry* 154: 492-498, 1989.
- 37- Thomas P., King K., Fraser WI.: Positive and negative symptoms of schizophrenia and linguistic performance. *Acta Psychiatrica Scand* 76: 144-151, 1987.
- 38- Van Kammen DP., Van Kammen WB., Mann LS, et al : Dopamine metabolism in the cerebrospinal fluid of drug-free schizophrenic patients with and without cortical atrophy. *Arch Gen Psychiatry* 43: 978-983, 1986.
- 39- Waddington JL., Youssef HA., Dolphin C., Kinsella A.: Cognitive dysfunction, negative symptoms and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44: 907-912, 1987.
- 40- Zec RF., Weinberger DR.: Brain areas implicated in schizophrenia: A selective overview. In: *Handbook of schizophrenia*. (eds): HA Nasrallah, DR Weinberger, volume 1, Elsevier Science Publisher 1986 Amsterdam. p: 175-206
- 41- Zublin J: Negative symptoms: Are they indigenous to schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin* 11: 461-470, 1985.