

40623

TC  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİK HASTALAR VE AKRABALARINDA  
İŞİTSEL OLAYA İLİŞKİN UYARILMIŞ POTANSİYELLER**

Dr. ERTUĞRUL EŞEL  
UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. ASLAN OĞUZ  
TEZ YÖNETİCİSİ

KAYSERİ  
1994



Uzmanlık eğitimim süresince katkısı olan herkese teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	4
DENEKLER VE YÖNTEM .....	33
BULGULAR .....	40
TARTIŞMA .....	54
SONUÇLAR .....	61
ÖZET .....	63
SUMMARY .....	64
KAYNAKLAR .....	65

## ŞEKİL, TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1 : Şizofreninin etyolojisini araştırmada kullanılan değişik yöntemler	2
Şekil 2 : Birden fazla eşikli model	10
Şekil 3 : El hareketi ile ortaya çıkan hareketle ilişkili potansiyellerin şematik görünümü	19
Şekil 4 : Bir işitsel ERP trasesi örneği	22
Şekil 5 : Hastaların Andreasen kriterlerine göre alt grupları	35
Şekil 6 : Şizofreniklere ait ERP trasesi örneği	37
Şekil 7 : Şizofren akrabalarına ait ERP trasesi örneği	38
Şekil 8 : Kontrol deneklerine ait ERP trasesi örneği	38
Tablo 1 : Crow'a göre şizofreninin iki tipi arasındaki farklar	5
Tablo 2 : Hasta grubu ve I. kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve eğitim durumları	34
Tablo 3 : Hastaların ilaç kullanma durumlarına göre ayrımı ve ilaç dozları	34
Tablo 4 : Hasta akrabaları grubu ve II. kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve eğitim durumları	36
Tablo 5 : Hasta grubu ve I. kontrol grubunun yaş ve ERP latansları açısından karşılaştırılması	40
Tablo 6 : Hasta grubu ve I. kontrol grubunun ERP amplitüdüleri	41
Tablo 7 : Hasta akrabaları ile II. kontrol grubunun yaş ve ERP latansları	42
Tablo 8 : Hasta akrabaları ile II. kontrol grubunun ERP amplitüdüleri	42
Tablo 9 : Hasta ve hasta akrabaları gruplarının yaş ve ERP latansları	43
Tablo 10 : Hasta ve hasta akrabaları gruplarının ERP amplitüdüleri	44
Tablo 11 : Pozitif ve negatif semptomlu hastaların yaş, hastalık başlama yaşı, ERP latans ve amplitüdüleri	45
Tablo 12 : Pozitif ve karışık semptomlu hastaların yaş, hastalık başlama yaşı, ERP latans ve amplitüdüleri	45
Tablo 13 : Negatif ve karışık semptomlu hastaların yaş, hastalık başlama yaşı, ERP latans ve amplitüdüleri	46

Tablo 14	: Akrabalarında kendilerinden başka şizofren olan ve olmayan alt grupların yaş ve ERP parametreleri	47
Tablo 15	: Nöroleptik alan ve almayan hastaların yaş ve ERP parametreleri	48
Tablo 16	: Biperiden alan ve almayan hastaların yaş ve ERP parametreleri	48
Tablo 17	: Negatif ve pozitif semtomlu yakınları olan şizofren akrabalarının yaş ve ERP parametreleri	49
Tablo 18	: Negatif ve karışık semtomlu yakınları olan şizofren akrabalarının yaş ve ERP parametreleri	50
Tablo 19	: Negatif ve pozitif semtomlu yakınları olan şizofren akrabaları gruplarının baseline'e göre P300 amplitüdlerinin II. kontrol grubunun değerleriyle karşılaştırması	51
Tablo 20	: Pozitif ve karışık semtomlu yakınları olan şizofren akrabalarının yaş ve ERP parametreleri	51
Grafik 1	: Hasta, hasta akrabaları ve I. kontrol gruplarının N2 ve P300 latans farkları	43
Grafik 2	: Hasta, hasta akrabaları ve kontrol gruplarının P300 amplitüd farkları	44
Grafik 3	: Şizofren akrabalarında yaş-P300 latansı korelasyonu	52
Grafik 4	: Şizofren akrabalarında yaş-P300 amplitüdü korelasyonu	53
Grafik 5	: I. kontrol grubunda yaş-P300 amplitüdü korelasyonu	53

## GİRİŞ VE AMAÇ

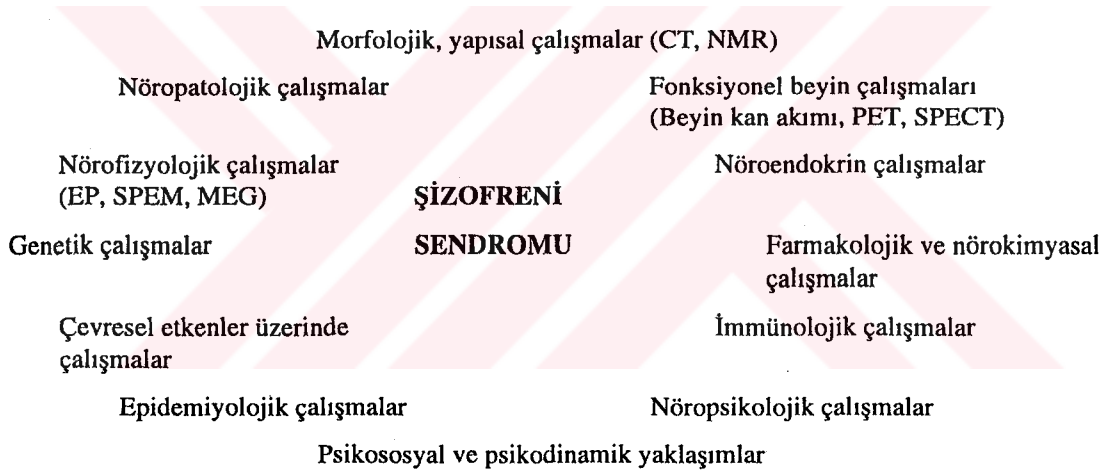
Çağdaş psikiyatrinin gelişmesiyle, bir yandan klinik gözlemlere dayanarak, duygu, düşünce ve davranış bozukluklarının tanımlanması ve sınıflandırılması yapılmaya çalışılırken, bir yandan da ruhsal bozuklukların nedenleri araştırılmaya başlanmıştır.

Psikiyatride ilk modern görüşler Kraepelin tarafından ortaya atılmış, Wernicke serebral lokalizasyonları bildirmiş, Freud psikanalitik teoriyi ortaya atmış ve geliştirmiştir. Ancak son yıllarda, tıp bilimi ve teknolojisinin gelişmesiyle bilim adamlarının dikkati psikofizyoloji ve beyin biyokimyası gibi biyolojik psikiyatri alanlarına çekilmiştir.

Biyolojik psikiyatrinin amacı, psikiyatrik hastalıkların temelinde yatan biyolojik faktörleri biyolojik araştırma yöntemleriyle araştırmaktır. Psikofizyoloji, biyolojik psikiyatrinin bir dalıdır ve insan davranışlarıyla ilgili fizyolojik olguların araştırılması ve ölçülmesiyle uğraşır. Halen etyolojisi tam olarak anlaşılammış olan şizofreni de, giderek artan bir yoğunlukla, biyolojik psikiyatri ve psikofizyolojinin araştırma konusunu oluşturmaktadır.

Şizofreni dünyadaki en önemli halk sağlığı problemlerinden ve en trajik hastalıklardan biridir. Şizofreninin Avrupa ve Amerika'daki ortalama sıklık oranı % 0.85 olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla muazzam para ve insan gücü kaybına neden olmaktadır. Şizofreninin nedeni, şimdiye kadar anlaşılmamış ve beyinde bu hastalığa özel, yapısal ya da işlevsel bir bozukluk ortaya konamamıştır (95).

Artık, şizofreninin tek tip bir hastalık olmadığı bilinmektedir. Böyle değişik tipleri olan bir hastalığın değişik oluş nedenlerinin olması doğaldır. Şizofreninin etyolojisini araştırmak için çok değişik yaklaşımlar mevcuttur. Şekil 1'de bu yaklaşımlar gösterilmiştir (112).



Şekil 1. Şizofreninin etyolojisini araştırmada kullanılan değişik yöntemler (112)

Elimizdeki bilgilerin çoğu, şizofreninin kalıtımla geçtiğini düşündürmektedir. Şizofreniklerin kardeşlerinde ve çocuklarında hastalık riski genel popülasyondakilerden 10 kat fazladır. Yine, monozigot ikizlerin birinde şizofreni varsa, diğerinde de hastalık gelişmesi ihtimali % 50 civarındadır (83). Ancak şizofreninin genetik geçiş biçimi henüz aydınlatılmamıştır. Ayrıca, genetik olarak nesilden nesile aktarılan faktörün ne olduğu ve bu faktörün hangi şartlar altında şizofreniyi oluşturduğu da belirlenememiştir.

Genetik olarak geçen ve etyolojide belirleyici (marker) olabilecek değişik biyokimyasal ve nörofizyolojik özellikler ortaya atılmıştır. Uyarılmış potansiyeller ve özellikle bunlardan biri olan P300 dalgasındaki değişikliklerin de şizofreni için nörofizyolojik bir belirleyici olabileceği düşünölmüş ve bu konuda çok sayıda araştırma yapılmıştır. Şizofreniklerde P300'ün latansının normal kontrollere göre uzamış olduğunu veya amplitüdünün düşük olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Biz de P300 dalgasındaki bu değişikliklerin şizofrenlerin I. dereceden akrabalarında da olabileceğini, yani, P300 latansındaki uzama ve/veya amplitüdündeki düşmenin genetik olarak aktarılan biyolojik belirleyicilerden biri olabileceğini varsayarak, şizofren yakınlarında bu çalışmayı yapmayı planladık.





## GENEL BİLGİLER

Şizofreni, genç yaşta başlayan, insanın kişilerarası ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaşarak, kendine özgü bir içe kapanım dünyasında yaşadığı; düşüncü, duyuş ve davranışlarda önemli bozuklukların görüldüğü bir psikozdur (74).

Hastalığın ortalama sıklığının (insidans) Avrupa ve Amerika'da % 0.85 olduğu, diğer ülkelerde de buna yakın olduğu kabul edilmektedir (74). Düşük sosyal sınıflarda şizofreni sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir. Kadın ve erkeklerde hayat boyu risk eşit gibi görünmektedir. Ancak hastalık, erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşlarda başlamaktadır (38).

DSM-III-R'a göre şizofreninin tanı kriterleri şöyledir (1) :

A. Aktif evrede karakteristik psikotik semptomların bulunması; en az bir hafta süreyle aşağıdakilerden (1), (2) ya da (3)'ün olması :

(1) Aşağıdakilerden en az ikisinin olması :

a) Hezeyanlar

- b) Belirgin hallüsinasyonlar
- c) Enkoherans ya da çağrışımlarda belirgin dağımıklık
- d) Katatonik davranış
- e) Donuk ya da ileri derecede uygunsuz affekt

(2)Acayip hezeyanlar

(3) Depresyon ya da elasyonla açıkça ilişkili bir içeriği olmayan, kişinin davranışları ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan bir ses ya da birbirleriyle tartışan iki ya da daha fazla ses biçiminde belirgin hallüsinasyonlar

B. Hastalığın gidişi sırasında, meslek, toplumsal ilişkiler ve kendine bakım gibi alanlardaki işlevsellik, hastalık başlamadan önce erişilen en yüksek düzeyin çok altında olur.

C. Şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikleri olan duygudurum bozukluğu dışlanabilmektedir.

D. En az altı ay süreyle bu bozukluğun bulgularının sürekli olması gerekir.

Son zamanlarda, şizofreni hem klinik görünüm olarak, hem de etyoloji, prognoz ve tedavi açısından farklı iki değişik sendrom içinde değerlendirilmeye başlandı. Crow 1980'de şizofrenik bozuklukları iki temel gruba ayırdı. Crow'a göre şizofreninin iki tipi arasındaki farklılıklar tablo 1'de gösterilmektedir (20).

Tablo 1. Crow'a göre şizofreninin iki tipi arasındaki farklar

	Tip I	Tip II
<b>Semptomlar</b>	: Pozitif semptomlar - Delüzyonlar - Hallüsinasyonlar - Çağrışım bozuklukları	Negatif semptomlar - Duygulanımda küntlük - Konuşmanın fakirleşmesi - Enerji azlığı, motivasyon güçlüğü
<b>Süre-seyir</b>	: Akut şizofreni	Kronik şizofreni
<b>Nörolojik belirtiler</b>	: Yok	Var
<b>Kognitif bozulma</b>	: Yok	Var
<b>Patoloji</b>	: DA reseptör sayısı artmış	Hücre kaybı ve yapısal değişiklikler
<b>Nöroleptiklere cevap</b>	: İyi	Zayıf
<b>Prognoz</b>	: İyi	Kötü
<b>Ailede şizofreni</b>	: Var	Yok

Amerika'lı araştırmacılar Andreasen ve Olsen ise tip I şizofreniye "pozitif semptomlu", tip II şizofreniye "negatif semptomlu şizofreni" adını verdiler ve pozitif ve negatif belirtileri değerlendirmek için derecelendirme ölçeklerini geliştirdiler (4). Onlara göre şizofreninin pozitif, negatif ve karışık belirtili alt gruplarını belirleyen kriterler şöyleydi :

**Pozitif şizofreni :**

1- Aşağıdakilerden en az birisi bulunmalıdır :

- a) Klinik tabloda ön planda yer alan hallüsinasyonlar (işitsel, dokunma veya koku hallüsinasyonları)
- b) Delirler (persekütör, kıskançlık, somatik, dinî, büyüklük veya fantastik)
- c) Yapısal (formel) düşünce bozuklukları (enکوherans, tanjansiyalite gibi)
- d) Tekrarlayan acayip ve dağınık davranışlar

2- Aşağıdakilerden hiçbirisi bulunmamalıdır :

- a) Alogia (konuşmanın fakirleşmesi, konuşma içeriğinin fakirleşmesi gibi)
- b) Duygulanımda küntleşme
- c) İrade yokluğu (avolition)-apati (örneğin isteksizlik, iş ya da okul hayatında süreklilik olmaması)
- d) Anhedonia-sosyal çekilme (örneğin zevk alamama ya da yakınlık kuramama, oldukça azalmış sosyal ilişkiler)
- e) Dikkatte azalma

**Negatif şizofreni :**

1- Aşağıdakilerden en az ikisi bulunmalıdır :

- a) Alogia
- b) Duygulanımda küntleşme
- c) Zevk alamama-sosyal çekilme
- d) İrade yokluğu (avolition)-apati
- e) Dikkatte azalma

2- Aşağıdakilerden hiçbirisi olmamalıdır :

- a) Hallüsinasyonlar
- b) Delirler
- c) Yapısal düşünce bozuklukları
- d) Acayip davranışlar

**Karışık Belirtili şizofreni :**

Bu grupta hastalar tam olarak ne pozitif, ne de negatif şizofreni kriterlerine uyarlar. Her iki alt gruptan da özellikler taşırlar (4).

Pozitif semptomların aşırı dopaminerjik aktiviteye bağlı olduğu bildirilmiştir. PET çalışmalarında ve postmortem araştırmalarda pozitif belirtilerin subkortikal bölgedeki artmış D<sub>2</sub> reseptör sayısı ile birlikte olduğu gösterilmiştir (16).

Negatif semptomlu şizofrenide ise daha çok yapısal beyin bozukluğu olduğu bulunmuştur (2). CT ve MR (magnetik rezonans) incelemelerinin çoğunda negatif belirtilerle ventrikül bozukluğu arasında önemli ilişki olduğu bildirilmiştir (3).

Sonuç olarak, şizofreni tek tip bir hastalık değil, çok değişik görünümleri olan heterojen bir hastalıklar grubudur. Son zamanlarda sık kullanılmaya başlayan "şizofrenik spektrum bozuklukları" kavramında, her bireyin çeşitli derecelerde şizofreniye yatkın olduğu varsayılır. Bu yatkınlık birbirlerine eklenebilen genetik ve çevresel kısımlardan oluşur. Spektrum kavramı, sözü edilen yatkınlık sürekliliği içinde bir çok eşikten bahseder. En alttaki eşikte yer alan bireyler sağlıklı iken, en üst eşiği geçen vakalarda şizofreninin şiddetli formları ortaya çıkar (106).

#### **Şizofreninin Genetik Etyolojisi :**

Şizofrenide kalıtımın rolünün olduğu kesinleşmiş gibidir. Ancak tüm çabalara rağmen kesin genetik geçiş modeli açıklığa kavuşturulamamıştır.

#### **Aile Çalışmaları :**

Şizofreniklerin akrabalarının şizofreni geliştirme riski, genel popülasyonunkinden yüksektir. Çalışmaların sonuçları şöyle özetlenebilir :

- Kardeşlerde ve çocuklarda risk yaklaşık olarak aynıdır, yani toplumdaki oranın 10 katıdır (% 8-10). Şizofrenik aile üyelerinin sayısı arttıkça risk artmaktadır.
- Akrabaların büyük çoğunluğu hasta değildir. Küçük ailelerde genellikle tek bir üye hastadır.
- Şizofrenik bireyin anne-babasının hasta olması ihtimali, çocuklar ve kardeşlere göre düşüktür.
- Her iki ebeveyn şizofrense çocuktaki hastalık riski % 45'tir (83).

Şizofreninin ailesel yüklülüğü, genetik faktörlerin olduğu sonucunu çıkarmak için yeterli

değildir. Ortak çevrenin etkileri, psikolojik mekanizmalar yoluyla etkili olabilir. Bu yüzden genlerin ve çevrenin katkılarını daha iyi aydınlatmak amacıyla ikiz ve evlat edinme çalışmaları yapılmıştır (87).

#### *İkiz Çalışmaları :*

1941'den beri şizofreni konusunda en az 10 ikiz çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalarda 400'den fazla monozigotik ikiz ve 475'ten fazla aynı cins dizigotik ikiz incelenmiştir. Ortalama konkordans (ikisinde de hastalığın bulunması) oranları, monozigotlarda % 52, dizigotlarda % 15'tir. Bu belirgin fark, hastalığın etyolojisinde genetiğin rolünü vurgulamaktadır (83).

#### *Evlat Edinme Çalışmaları :*

Ailesel bir hastalığın etyolojisi karanlık olduğunda evlat edinme çalışmaları, genetik faktörleri çevresel faktörlerden ayırt etmek için uygun bir yöntemdir. Heston, şizofren annelerden doğan ve doğumlarının ilk üç gününde evlat edinilmiş olan çocuklarla, sağlıklı annelerden doğup evlat edinilmiş çocukları karşılaştırdı. Annesi şizofren olan 47 çocuktan 5'inde (% 10,6'sında) şizofreni gelişmişti, diğer 50 çocuğun içinde ise şizofrenik olan yoktu (42). Böylece, evlat edinilmenin çocuk üzerinde yarattığı duygusal yoksunluğun şizofreni riskini artırmış olabileceği şeklindeki eleştiriler geçersiz duruma düşmüştür.

Bir başka araştırma yöntemi de, erken yaşam döneminde biyolojik anne-babasından ayrıldıktan sonra şizofreniye yakalanan kişilerin, biyolojik akrabalarını araştırmaktır. Kety, bu yöntemle yaptığı çalışmasında, evlat edinilmiş şizofrenlerin biyolojik akrabalarındaki şizofreni benzeri hastalık oranını, sağlıklı grubun akrabalarındaki orandan anlamlı derecede yüksek bulmuştur (50).

Görüldüğü gibi evlat edinme çalışmaları da şizofreninin genetik geçişli bir hastalık olduğunu kuvvetle telkin etmektedir. Ama, bu genetik geçiş hangi modelle olmaktadır ?

## Genetik Geçişin Modeli :

Şizofrenide 3 tür genetik geçiş varsayımı ortaya atılmıştır :

### a) Tek gen modeli :

Bu model, akrabalar arasındaki tanısal benzerliklerden tek bir genin sorumlu olduğunu farzeder. Yani hastalığa yatkınlığın (liability) tek bir major gen ve ailesel olmayan çevresel faktörler tarafından tayin edildiği öne sürülür (87). Hastalıktan sorumlu spesifik bir gen vardır; diğer bazı genler ve çevresel faktörler de, fenotipi değişik derecelerde etkileyerek şizofreninin farklı klinik tablolar içinde görünmesine neden olurlar (16).

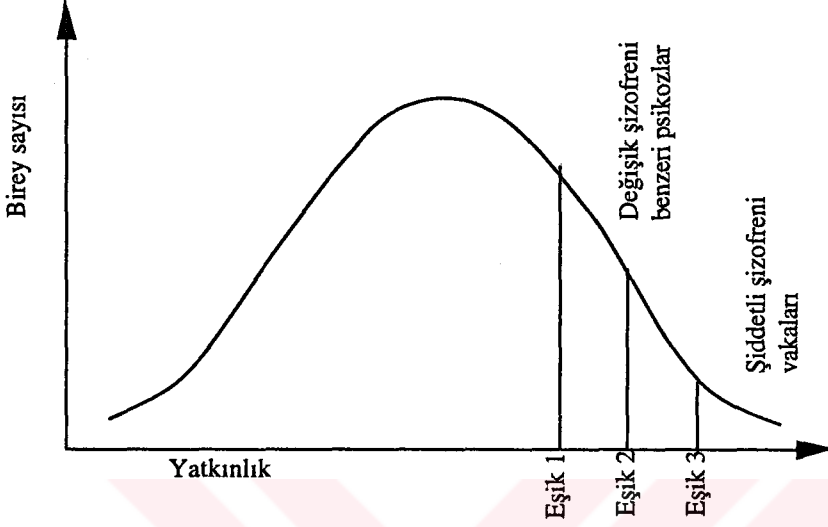
### b) Polijenik-multifaktöriyel model :

Son zamanlarda, psikiyatrik genetikçilerin çoğunluğu tarafından şizofrenide en akla yatkın geçiş modeli olarak düşünülen model, polijenik-multifaktöriyel/eşik modelidir. Bu modelde, yatkınlığın, toplumda normal bir dağılımla (çan eğrisine göre) dağılmış olduğu ve eşik değerin üstündekilerin hasta oldukları farzedilir (87). Bu teoriye göre, hiçbir gen tek başına hastalık oluşturmaz, çok sayıda genin ve çevresel faktörlerin toplam (additif) etkisiyle hastalık ortaya çıkar (16). Zekâ, boy, ağırlık, deri rengi gibi özelliklerin de polijenik-multifaktöriyel geçişli oldukları düşünülür (113).

Örneğin, insan boyundan % 80-90 oranında kalıtım sorumludur. İnsanların boy uzunluklarının normal dağılım eğrisi çan eğrisi şeklinde olacak, yani "kesiksiz" bir dağılım elde edilecektir. Toplumun büyük kısmı ortalarda yer alırken, iki yanlara doğru giderek daha az sayıda birey yer alacaktır (kesiksiz fenotipik değişim). Hastalıklarda ise, hastalık ancak, değişik genlerin ve çevrenin etkisiyle, bir eşik değer geçildikten sonra ortaya çıkacaktır (yarı kesintili değişim) (113).

Ancak bu model, "hep ya da hiç" olarak tanımlanabilecek hastalıklar için daha uygundur. Halbuki şizofreni, bir spektrum ve varyasyonlar bozukluğudur. Yani klinikte ara tablolar

ve farklı klinik biçimler görülebilir. Bu nedenle, bu modelin şizofreni kliniğini açıklayabilmesi için birden fazla eşikli model haline getirilmesi gerekir (Şekil 2)(16).



Şekil 2. Birden fazla eşikli model (16)

Bu polijenik-multifaktöriyel model, şizofreni riskinin, birden fazla akraba hasta olduğunda niçin arttığına cevap vermektedir. Daha fazla sayıda şizofren akrabası olan bireyler, yatkınlık çizgisinde daha uca doğru bir pozisyona yerleşirler. Sonuç olarak, bu teoriye göre şizofreni, değişik genetik ve diğer mekanizmaların yol açtığı "son ortak yol" (final common pathway) gibi görünmektedir (87).

#### c) Genetik heterojenite :

Bu yaklaşımda ise, şizofreni tek bir hastalık olarak değil, farklı genetik geçiş biçimleri olan ayrı alt gruplar halinde ele alınır ve bu alt grupların geçişinden sorumlu spesifik gen veya gen kombinasyonları araştırılır (16).

#### Genetik Bağlantı (Linkage) Çalışmaları :

Genetik bağlantı çalışmaları, aynı kromozom üzerinde birbirine çok yakın olarak bulunan iki genin, mayoz tamamlandıktan sonra aynı gamet ve aynı kromozom üzerinde kalmaları

esasına dayanır (16). Linkage tekniğiyle yapılan bir çalışmada şizofren ailelerinde 5. kromozomun uzun kolunda 11-13. bölgelerde bir bağlantı olduğu bildirilmişse de daha sonraki çalışmalarda bu doğrulanmamıştır (38).

#### *Biyolojik Belirleyici (Marker) ve Yüksek Risk Çalışmaları :*

Şizofreninin genetik olarak geçtiği hemen hemen kanıtlanmış olduğu halde, genetik olarak geçen faktörün ne olduğu ve bu faktörün hangi şartlar altında şizofreniyi oluşturduğu belirlenememiştir. İşte bunu tesbit etmek amacıyla, biyolojik belirleyici ve risk faktörleri araştırmaları yapılmaktadır (16).

Biyolojik belirleyicilerin araştırılması, anormal genlerden anormal davranışa giden yoldaki kılavuzları araştırmak demektir. Böyle bir belirleyicinin bulunması, genetik modelin tayin edilmesini kolaylaştıracağı gibi, heterojeniteyle ilgili cevaplanmamış soruları da çözüme kavuşturabilir. Yine, bir belirleyicinin tesbit edilmesi sayesinde, hasta bireyin çocuklarının hastalık geliştirip geliştirmeyeceği daha sağlıklı olarak tahmin edilebilir (87).

Bir biyolojik belirleyicide olması gereken özellikler şunlardır :

- 1 - Psikiyatrik hastalığın artmış riski ile ilişkili olmalıdır. (Ancak, biyolojik heterojenitenin olduğu durumlarda, hastalığı olan kişilerde daima çok yaygın olması gerekmez).
- 2 - Özellik genetik kontrol altında olmalıdır. (Yani hastalığın veya tedavinin bir sonucu olmamalıdır).
- 3 - Özellik, state-dependent (duruma bağlı) değil, trait-dependent (karaktere bağlı) olmalı, yani hastalığın değişik fazları veya düzelmeleri dönemlerinde de devam etmelidir (87).
- 4 - Kısmen de olsa, hastalığa spesifik olmalıdır. (Diğer hastalıklarda da olsa bile, arada kalitatif ve kantitatif bir fark olmalıdır) (37).

Genetik geçişli bir hastalık olduğu düşünülen şizofrenide de, çok sayıda biyolojik belirleyici adayını öne sürülmüş ve hastalık için yüksek risk altında olduğu düşünülen bireylerde



bu belirleyicilerin varlığı araştırılmıştır. Şizofrenik hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, belirleyicinin duruma bağlı bir özellik mi, yoksa karaktere bağlı bir özellik mi olduğu sorusuna çözüm getiremez. Çünkü, remisyondaki şizofreniklerde çalışılsa bile, hastalık, bu değişkende kalıcı bir değişiklik yapmış olabilir. Ancak, "şizofreni için yüksek risk altındaki bireylerde" yapılan çalışmalarda böyle bir sorun yoktur. Şizofreni için yüksek risk altında olan bireyler; şizofrenik hastaların çocukları, anne-babaları, kardeşleri, ikizleri olabildiği gibi; genel populasyondan psikometrik test skorlarına göre "psikoza eğilimli" veya "şizotipal" olarak seçilen bireyler ve yine toplumdaki şizofreniklerde farklı olduğu düşünülen biyolojik değişkenlere göre seçilen bireyler olabilir (27).

Şizofrenide ileri sürülen biyolojik belirleyiciler şunlardır :

- Dikkat ve Bilgi İşleme :

"Devamlı odaklanmış dikkat", yüksek bilgi işleme gerektiren karmaşık bir ödev vasıtasıyla ölçülebilir ve biyolojik belirleyici olmaya iyi bir adaydır (27). Bu amaçla kullanılan yöntemlerden birisi "devamlı performans testi (CPT)"dir. Bu testin karmaşık versiyonlarındaki performansın kalıtsal olduğu ve zaman içinde stabil olduğu, ayrıca şizofreni riski altındaki bireylerde, sadece normal kontrollere göre değil, diğer psikiyatrik hastalıklar için risk altında olan bireylere göre de anlamlı derecede kötü olduğu bulunmuştur (17).

- Platelet Monoamin Oksidaz Enzimi :

Platelet MAO-B enzimi aktivitesindeki düşüklüğün hastalığa yatkınlık için bir belirleyici olduğu öne sürülmüştür (127). Çalışmaların çoğunda şizofreniklerde platelet MAO aktivitesi düşük bulunmaktadır (87). Aile çalışmaları ve ikiz çalışmaları da aktivite düzeyinin genetik kontrol altında olduğunu ortaya koymuştur (69, 86).

- Bilgisayarlı Tomografi (CT) Bulguları :

CT çalışmalarında şizofreniklerin serebral ventriküllerinde, özellikle 3. ventrikülde ve lateral ventriküllerde genişleme (13, 22,67), kortikal atrofi (58, 124) ve serebellar

vermişin hacminde azalma (114, 125) tesbit edilmiştir. Bir kısım araştırmacı, bu CT bulgularının biyolojik belirleyici olduklarını öne sürmüş ve yüksek risk altındaki bireylerde CT incelemeleri yapmışlardır. Reveley, şizofreniye diskordan monozigotik ikizlerde yaptığı çalışmada, şizofrenik ikizin ventrikül büyüklüğünün, şizofrenik olmayan ikize göre ve normal ikizlere göre anlamlı derecede artmış olduğunu buldu(85). Weinberger'in yaptığı başka bir aile çalışmasında da şizofrenikler ve kardeşlerinin CT bulgularına bakılmış, şizofreniklerin kardeşlerine göre anlamlı derecede geniş ventriküllere sahip olduğu bulunmuş (123), bu nedenle şizofrenide ventriküler genişleme ile genetik yük bulunması arasında değil, genetik yük bulunmaması arasında pozitif korelasyon olduğu öne sürülmüştür. Yani hastalık ailesel yük taşıyorsa ventrikül genişlemesi yoktur. Bunun böyle olması, bazı hastalarda, ventriküler genişlemeyi diğer bazı faktörlerin (örneğin doğum travması, viral enfeksiyonlar vs.) yapabileceğini ve bunun da şizofreniye yol açabileceğini düşündürür (16).

Ancak bunun tersini iddia edenler de vardır. Nasrallah ve Schulsinger, artmış ventrikül hacminin aile yüklülüğü bulunan şizofreniklerde olduğunu bulmuşlardır (66, 97). DeLisi de Weinberger gibi şizofreniklerin, şizofrenik olmayan kardeşlerine ve kontrollere göre ventrikül hacminin artmış olduğunu, ancak bu artışın, ailesinde başka şizofrenik bireylerin olduğu hastalarda olduğunu bulmuştur (22). Bu araştırmacılara göre artmış ventrikül hacmi, şizofreniye kalıtsal yatkınlığı yansıtmaktadır.

- Silik Nörolojik Bulgular :

Şizofrenide, kontrollere göre daha çok nörolojik bulgu olduğu bildirilmiştir. Ayrıntılı nörolojik muayeneyi kullanan çalışmalarda şizofreniklerde nörolojik anormallik prevalansı % 50-65 civarında bulunmuştur (41). Son yıllarda disdiadokokinezi, asterognozi, ayna fenomeni, koreiform hareketler, duyu sönümlenmesi, kortikal duyu kaybı, azalmış sağlamlık gibi silik nörolojik bulguları (soft signs) inceleyen araştırmalar ilgi çekmeye başlamıştır. Bu bulguların hiçbiri SSS lezyonunu açıkça lokalize edemez. Şizofreniklerde silik

nörolojik bulgular yüksek oranda bulunmaktadır (41, 51, 90, 126).

Bu nörolojik silik bulguların gelişimsel bir kusur olduğu ve şizofreni için bir biyolojik belirleyici olduğu öne sürülmüştür (21, 73). Yüksek riskteki infantların yaklaşık yarısının gelişimsel disregülasyon gösterdiği ve bunların ilerde şizofreni spektrum bozukluklarına yakalanma ihtimalinin fazla olduğu iddia edilmiştir. Ancak bunu desteklemeyen çalışmalar da vardır (27). Rossi ve arkadaşları da hem şizofreniklerin, hem de onların 1. dereceden akrabalarının, kontrollere göre daha fazla silik nörolojik bulgu gösterdiklerini bildirdiler (90).

- Elektrodermal Cevap :

Şizofreni için risk altında olan bireylerde uyarana galvanik deri tepkisinde artış ve hızlı galvanik deri tepkisi düzelmesi (recovery) bildirilmişse de sonuçlar tartışmalıdır (27).

- Doku Antijenleri :

Son zamanlarda bazı araştırmacılar, şizofreni ile spesifik HLA tipleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Örneğin paranoid şizofreni ile HLA A-9 arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (60). Bazı araştırmacılar da HLA gibi belirleyiciler ve Gm ve Gc lokusları arasındaki bağlantıyı göstermeye çalıştılar. Bu sonuçlar da tartışmalıdır (117).

- Düz Takip Göz Hareketleri (SPEM) :

Şizofreniklerde gözün düz takip hareketlerinde (SPEM) bozukluk olması bir başka nörofizyolojik parametredir. Holzman şizofreniklerde % 50, şizofreniklerin yakın akrabalarında % 45, normal populasyonda ise % 5 oranında bu bozukluğun olduğunu, bu bulgunun dikkati kontrol etmedeki ve santral integrasyondaki bozukluğun bir yansıması olduğunu öne sürmüştür (44, 45).

SPEM bozukluğunun spesifik bir nörolojik bozukluğu değil, motor davranışın daha ince disintegrasyonunu yansıttığı düşünülür. Bu nörolojik disfonksiyonun da şizofreniyle

ilişkili klinik ve biyolojik özelliklerle bağlantısı olabilir. Normal kolej öğrencilerinde psikofizyolojik ve biyolojik ölçümlerle yapılan araştırmada, SPEM yetersizliği ile sosyal izolasyon, yetersiz ilişki kurma, şizotipal özellikler bakımından anlamlı ilişki bulunmuştur (103).

Düz takip göz hareketleri (SPEM), şizofrenik hastaların 1. dereceden akrabalarında % 40-50 oranında bozuk bulunurken, genel populasyonda % 8 (44, 45), ve affektif bozukluklu hastaların akrabalarında % 10 oranında (55) bozuk bulunmuştur. Mather, şizofrenlerin çocuklarında kontrollere göre anlamlı derecede bozuk SPEM bildirdi (56). Holzman ve arkadaşları, şizofreni için diskordan olan monozigotik ve dizigotik ikizlerde ve bu ikizlerin çocuklarında yaptıkları çalışmalar sonucunda, şizofreni ve SPEM bozukluğunun, altta yatan "latent trait" in iki bağımsız görüntüsü olduğunu ve bu latent trait'in otozomal bir genle geçtiğini öne sürmüşlerdir (43). Siever de SPEM'i bozuk olan kolej öğrencilerinde, bozuk olmayanlara göre daha fazla şizotipal kişilik bozukluğu olduğunu bildirmiştir (103).

- Şizofrenide biyolojik belirleyici olduğu öne sürülen bir başka özellik de endojen uyarılmış beyin potansiyelleri ve özellikle de bunlardan biri olan P300 dalgasıdır. Bu konuyu daha geniş olarak ele alacağız.

## UYARILMIŞ POTANSİYELLER

Beyin dalgalarının insan kafa derisinden kaydedilebildiğinin ilk kez gözlemlenmesinden bu yana, bu voltaj dalgalarının, eninde sonunda hem normal, hem de patolojik mental durumların fizyolojik temeli hakkında birşeyleri açıklığa kavuşturacağına inanılmıştır. EEG "spontan" beyin aktivitesini yansıttığı halde, duyuşal uyarılmış potansiyeller (evoked potentials), santral sinir sisteminin spesifik bir dış uyarana verdiği cevabı yansıtır. EEG'nin spontan ritimleri, uyarın durumu değışiklikleri, uyku-uyanıklık döngüsü, birçok nörolojik sendromlar ve bazen de psikiyatrik hastalıklara duyarlıdır (52).

Duyusal bir uyarının (stimülüs) verilışı, birkaç yüz milisaniye boyunca bir seri voltaj pikine yol açar. Bu voltaj-zaman kompleksi, uyarılmış potansiyel (EP) olarak isimlendirilir (52). Pratikte görsel (flaş yapan ışık, geçici dama tahtası), işitsel (klik), ve somestetik (duyuşal uyarın) uyarınlar sıkça; olfaktör, noziseptif, proprioseptif ve tad uyarınları daha az olarak kullanılırlar. Görme yollarının uyarılması ile oluşınlara görsel (visual), işitme yollarının uyarılması ile oluşınlara işitsel (auditory), periferik duyuşal sinirlerin uyarılması ile oluşınlara somatosensoryel (somatosensory) uyarılmış potansiyeller denmektedir (36).

Uyarılmış bir potansiyel, genellikle zemindeki EEG'den çok daha küçük amplitüde sahiptir. Bu nedenle, sinyal averajlaması yapılmadan skalp elektrodlarından uyarılmış potansiyellerin kaydedilmesi mümkün değildir. Bu geri plandaki istenmeyen spontan elektriksel aktiviteye "gürültü" denir. Bu gürültünün arasından uyarılmış potansiyellerin izole edilmesi "kompüterize averajlama" yöntemiyle yapılır. Bu yöntemde, tekrarlayan uyarımlarla, uyarına zaman bağımlı olan dalgaların üstüste bineceğı ve karakteristik bir cevap dalgası ortaya çıkacağı; ancak EEG'nin "tesadüfi" dalgalanmalarının, izoelektrik hattın altına ya da üstüne düşerek, gittikçe birbirini yok edeceğı varsayılır (36).

Bir EP'in pikleri veya komponentleri tipik olarak polaritelerine ve latanslarına göre isimlendirilir. Bazen dalgalar sırasına göre isimlendirilir ( $N_1$ ,  $P_1$ ,  $N_2$  gibi). Bazen de milisaniye olarak latansına göre isimlendirilir (N100, P230, P300 gibi). Bazen farzedilen anatomik lokasyonu veya fonksiyonel rolüne göre de isimlendirilebilir (52).

Genel kural olarak, 100 milisaniyeden daha kısa latansı olan komponentlere (piklere) erken komponentler denir. Bunlar, bir bireyde aynı tip stimülüs için yüksek derecede tutarlıdır; amplitüdüleri, latansları ve skalp dağılımları değişik seanslarda aynıdır. Stimülüsün fiziksel parametrelerindeki (şiddeti, frekansı, süresi) değişiklikler, duyu yollarının aktivasyonundaki değişmeyle uyumlu olarak, bu erken komponentlerde önceden tahmin edilebilir değişiklikler yapar. Bu nedenle, bu erken uyarılmış komponentlere "eksojen" veya "stimülüse bağlı" potansiyeller de denir. Bunlar, genellikle deneğin uyanıklığı ve dikkatiyle değişmez. Hatta komadaki hastada bile çıkarlar. Bu yüzden bu eksojen komponentler, duysal ve nörolojik hastalıkların teşhisinde mükemmel bir araç haline gelmişlerdir (52).

Bu eksojen komponentler içinde ilk 10-15 msn içinde ortaya çıkan çok küçük amplitüdü potansiyeller, spinal kord, lemniskal yollar veya beyin sapı yapılarından kalkan aksiyon potansiyelleridir. Bunlara beyin sapı uyarılmış potansiyelleri, subkortikal potansiyeller veya elektroda uzak bölgelerden geldikleri için uzak alan potansiyelleri (far field potentials) denir. 10-100 msn arasındaki potansiyellere ise orta latanslı veya kortikal potansiyeller adı verilir. İşitsel uyanlarla oluşan orta latanslı cevapların muhtemelen talamokortikal radyasyon, primer işitsel korteks ve işitme ile ilgili assosiyasyon alanlarından kaynaklandığı düşünülür. Bunlara "yakın alan potansiyelleri" de denir. Bu kortikal potansiyeller duysal alıcı nöronların uyanlara cevabıdır (36).

100 msn'den (bazı yazarlara göre 70 msn'den (8))sonra çıkan potansiyellere ise, uzun latanslı potansiyeller, geç komponentler, endojen komponentler, veya event-related (olaya ilişkin) potansiyeller (ERP) adı verilir. Bu endojen komponentler uyanının fiziksel para-

metrelerindeki değişikliklere duyarlı değildir, daha çok kişinin istekliliği, kararları, beklentileri, stratejisi, mental durumu gibi şeylere duyarlıdır. Yani endojen ERP komponentleri, uyarın tarafından uyarılan algısal ve kognitif (bilişsel) işlevlerle ilişkili olarak ortaya çıkarılırlar. Aynı fiziksel uyarın, kişinin bu bilgiyi nasıl işlediğine bağlı olarak özel bir komponenti ortaya çıkarabilir veya çıkarmayabilir (33, 52). Bu nedenle, bu geç komponentler psikofizyoloji alanında ilgi çeken ve çok çalışılan bir alan olmuşlardır. Picton ve arkadaşları, bu geç dalgaların frontal korteksin yaygın aktivasyonu sonucunda oluştuklarını bildirmişlerdir (79). Bu potansiyeller, primer korteksin uyarılmasının geç bir sonucu olarak assosiyasyon korteksinden kalkan yavaş cevapları temsil ediyor olabilirler (36).

ERP'ler beynin elektriksel output'unun uzaktan ölçümüdür, bu nedenle önemli sınırlılıkları vardır. Olguların çoğunda, skalptan kaydedilen potansiyellerin intrakraniyal jeneratörlerinin anatomik bölgesini tam olarak bilebilmek mümkün değildir. Ayrıca, skalptan kaydedilen ERP'deki bir pik, ödev parametreleriyle farklı yollarla bağlantılı olan farklı beyin bölgelerindeki kaynakların aktivitesinin bir toplamını yansıtıyor olabilir. Bu zorluklarına karşın ERP metodolojisi, spesifik kognitif işlemlerin temelindeki dinamik nöral aktivite paternlerini kaydetmek için kullanılabilen nadir tekniklerden biridir. ERP'ler seçici dikkat, tanıma hafızası, karar verme ve dil fonksiyonları gibi bilişsel işlevlerin nöral temeli hakkında yeni bilgiler vermeye başlamıştır (52).

### **Duyusal Uyarılmış Potansiyellerin Klinik Kullanımı :**

Eksojen potansiyeller için önemli oranda standartlar tesbit edilmiştir. Bu nedenle, kurulmuş olan normlardan ufak sapmalar bile nörolojik veya duyusal disfonksiyonu gösterir. Bundan dolayı bu erken komponentler, oftalmologlar, odiyologlar ve nörologlar tarafından, duyu fonksiyon bozukluğunu doğrulamak, duyusal yollardaki lezyonun yerini tesbit etmek, sensorinöral hastalığın ilerleyişini takip etmek ve tedavinin etkinliğini izlemek amacıyla kullanılmaktadır. Uyarılmış potansiyel metodu, özellikle CT'de gözlenemeyen gizli lezyonların (örneğin demyelinizan hastalıklar) teşhisinde değerlidir (52).



Burada psikiyatride daha çok kullanılan endojen ERP'lerden daha ayrıntılı olarak bahsedeceğiz.

### Endojen ERP'ler ve Kognisyon :

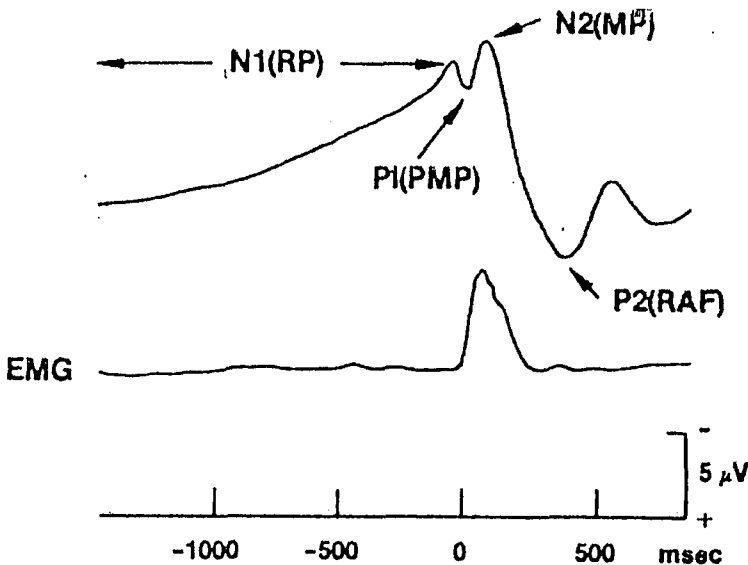
İnsan kafa derisinden kaydedilen ERP'ler, hastalarda olduğu kadar normal kişilerde de algısal, motor ve kognitif süreçleri değerlendirmede kullanılmaktadır. Psikolojik kavram olarak "kognitif" terimi, dikkat, beklenti, şaşırma, bilginin hafızaya depolanması ve hatırlanması, dil gelişimi gibi birçok kavramı içine alır (52).

### - Endojen Beyin Potansiyelleri ve Hazırlık :

Bir kişi, duyuşsal bilgiyi almaya veya bir motor eylem yapmaya hazırlandığında, hazırlık intervali içinde özel beyin dalgası paternleri gelişir. Bunların içinde hareketle ilgili potansiyeller ve contingent negative variation önemlidir (98).

### a) Hareketle ilgili potansiyeller :

İstemli hareketin öncesi ve sonrasında, insan skalpından bir seri potansiyel kaydedilebilir. Hareketin başlamasından önceki 1 sn içinde 5-15  $\mu$ V'luk yavaş negatif bir sapma olur. Bu negativite, en iyi motor korteks üzerindeki elektrodlardan kaydedilir, tam cevap zamanında pik yapar ve hareketten sonra pozitif bir potansiyelle sürer (52) (Şekil 3).



Şekil 3. El hareketi ile ortaya çıkan hareketle ilişkili potansiyellerin şematik görünümü (52)



Bu hareketle ilişkili potansiyeller içinde birkaç farklı komponent vardır.  $N_1$  veya "hazır olma (readiness)" potansiyeli de denilen yavaş negatif şift, hareketten önceki 1-1,5 sn içinde simetrik bir dalga olarak başlar. Hareketin başlamasından 80-90 msn önce küçük ve daha değişken pozitif bir defleksiyon görülür. Buna  $P_1$  denir. Hareket eden ekstremitenin kontralateralindeki presentral bölgede, keskin, negatif bir dalga bunu izler. Buna "motor potansiyel" veya  $N_2$  denir, hareket anına çok yakındır ve motor korteksteki kortikospinal yol nöronlarının aktivasyonunu temsil ediyor olabilir. Son olarak, kas kontraksiyonunu takiben 50-150 msn içinde bir seri pozitif defleksiyon ( $P_2$ ) olur ki, bu da hareketten gelen proprioseptif veya kinestetik feedback'leri temsil eder (52).

b) Contingent negative variation :

1964'te Walter ve arkadaşları, bir uyarıcı stimülüs ile motor bir cevabın istendiği zorunlu stimülüs arasındaki intervalde, yavaş, negatif bir potansiyel keşfettiler (121). Hareket öncesi periyot boyunca devam eden bu potansiyele contingent negative variation (CNV) adı verildi.

CNV'nin dikkat, niyet, hazırlık, beklenti, hafıza, uyarılma, uyanıklık, motivasyon, efor gibi işlevlere duyarlılığı araştırılmıştır. Sonuçta bu dalga, hem ödevdeki değişikliklere, hem de denekteki bazı özelliklere hassas gibi görünmektedir (52).

1970'lerin başında Timsit-Berthier ve arkadaşları psikotiklerin çoğunda CNV'nin anormal olarak birkaç saniye daha devam ettiğini, bunun nörotiklerde de orta derecede olduğunu bildirdiler. Bu fenomene postimperative negative variation (PINV) dendi. CNV'nin bu uzamasının, hastaların işlemi sonlandırmada ve dikkatlerini gevşetmede yetersizliklerinin sonucu olduğu düşünüldü (115).

- Endojen Beyin Potansiyelleri ve Seçici Dikkat :

Seçici (selektif) dikkat kavramı, genellikle bazı stimülüslerin diğerlerine oranla, işlemde tercih edilmelerini ifade eder. Dikkat çalışmalarındaki asıl soru, stimülüsün seçimi ve

reddinin yapıldığı duyuşal sistemlerin düzeyiyle ilgilidir. Bazı araştırıcılar, bilgi işleme- nin erken safhalarında üstünkörü bir analizle, dikkat edilen duyuşal kanalın dışındaki uyarıların reddedildiğini öne sürerken, bazıları bütün uyarıların, herhangi bir seleksiyon yapılmadan önce, nitelikleri açısından tam olarak işlendiğini savundular (52).

Günümüzde, selektif dikkat deneyleri, tipik olarak, önceden tahmin edilemeyecek şekilde iki veya daha fazla türde uyarı verilmesi ve bunlardan bir türünü veya kanalı (örneğin kulağı) diğerinden veya diğerlerinden ayırt etme ödeviyle yapılır. Bu tip deneyler işitsel, vizüel ve somatosensoryel uyarılarıyla yapılmıştır (65, 122).

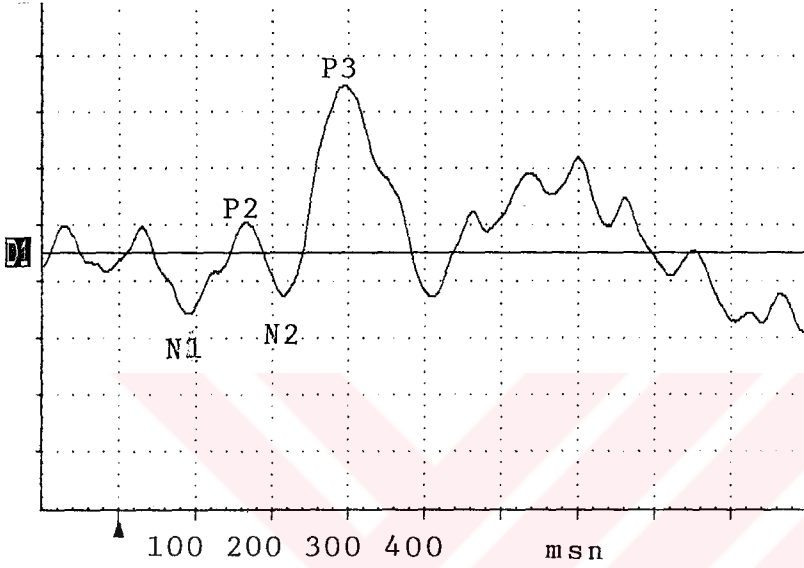
İşitsel modalitede, her iki kulağı da hedef ve standart sesler verilir. Sadece bir kulağı gelen hedef stimölüsle dikkat edilmesi istenir. Bu yöntemle 100 msn'lik latansta,  $N_1$  komponenti bölgesinde negatif bir ERP genişlemesi ortaya çıkar. Bu negativite en iyi biçimde aynı stimölüsün, dikkat edilen kanala (kulağı) verilmesinde ortaya çıkan ERP'den dikkat edilmeyen kanala verildiğinde ortaya çıkan ERP'nin çıkarılmasıyla elde edilen fark dalgasında gözlenir. Bu farka " $N_1$  etkisi, processing negativity veya negatif fark (Nd) dalgası" denir. Uyarıların daha yavaş verildiğı zaman Nd dalgasının başlangıcı gecikir. Hedef stimölüsün ayrılması zor olduğunda da, dalganın başlangıcı gecikir (52).

- Endojen Beyin Potansiyelleri ile Beklenti ve Karar Verme :

Skalptan kaydedilen ERP'ler, özellikle denegin yeni ve şaştırtıcı olaylara karşı reaksiyonuna duyarlı olan göstergelerdir. Beklentileri (veya durağanlığı) bozan stimölüsler bir seri endojen komponentler ortaya çıkarırlar (93). Erişkinlerde, yeni veya sapmış olaylar (veya uyarıların), stimölüslerin özelliklerine ve denegin durumuna bağılı olarak birçok negatif ve pozitif komponentleri ortaya çıkarabilirler (52).

Bu dalgaların en tanınmışı P3 veya P300 denen, tipik olarak 300 msn civarında latansı olan geç pozitif bir komponenttir (Şekil 4). Ancak P300 ismi, stimölüsten sonraki 200-1000 msn içinde ortaya çıkan tüm geç pozitif dalgaları isimlendirmek için kullanılır (93).

Bu giderek çoğalan P300 ailesinin üyeleri, yönelim, bilgi verme, belirsizliği çözme, düzeltme, karar verme gibi çeşitli psikolojik yapılarla ilişkilidir. P300 dalgaları, tipik olarak, her ikisi de **stimülüsün değerlendirilmesi** işlemi yansıtan, erken N200 dalgası ve bunu takip eden yavaş dalgadan oluşan geç bir dalga kompleksinin parçası olarak ortaya çıkar (52).



Şekil 4. Bir işitsel ERP trasesi örneği

P300 ailesinin en ayrıntılı çalışılmış olan üyesi, maksimal olarak ödev şeklinde verilen uyarılar tarafından ortaya çıkarılan, modaliteden bağımsız, maksimum amplitüdü uyarı verildikten sonraki 300 msn'den sonra oluşan geç pozitif dalgadır. Buna P3b veya P300 ismi verilir (93).

İlk kez Sutton ve arkadaşları P300 dalgasını tanımlamışlardır (111). P300'ün kaydedildiği yöntemlerden birisi "oddball paradigması" denilen deneydir. Bu yöntemde, iki farklı tip stimülüs tesadüfî olarak deneğe verilir, ondan bunları ayırt etmesi ve farklı cevap vermesi istenir. Bu cevap, motor bir cevap olabildiği gibi, uyarıların sayısını sayma da olabilir. Daha seyrek gelen stimülüs (yani "oddball") tipik olarak daha sık gelen stimülüse oranla artmış bir P300 ortaya çıkarır. İki uyarı türü, basit fiziksel ipuçlarıyla (örneğin ton frekansı, yani incelik-kalınlık, veya ışık yoğunluğu gibi) veya kompleks kurallarla (farklı

semantik kategorilere ait kelimeler gibi) ayırt edilebilirler (52).

P300'ün latansının stimülüsü değerlendirme ve kategorize etmenin, onu hafızadaki önemli bilgilerle karşılaştırmanın ve cevap verip vermeme konusunda karar vermenin süresi olduğu ileri sürülmüştür (11, 29, 75). P300'ün kognitif süreçlerle ve bilgi işlemeyle ilgili olduğu kabul edilir. Çünkü, bazı açılardan diğerlerinden farklı olan stimülüsle dikkat eden ve onları ayırt eden deneklerden elde edilmektedir (81). P300'le birlikte, ondan önce ortaya çıkan  $N_1$ ,  $P_2$  ve  $N_2$  dalgalarının, uyarı tanıma, hafızadan bulup çıkarma ve onun önemini değerlendirme gibi bilgi işlemenin değişik aşamalarını yansıttığı düşünülmektedir (8).  $N_1$  ve  $N_2$  dalgalarının daha çok dikkatle ilişkili oldukları, P300 dalgasının ise uyarının ayırt edilmesinden sonraki bilgi işleme süreciyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (7). P300 dalgasının beklenmeyen veya alışılmadık uyarılar sonucunda oluştuğu ve zaman olarak uyarı kategorizasyonunun tamamlanmasından sonra görüldüğü, ancak,  $P_2$  dalgasının sık veya nadir bütün uyarılarla ortaya çıkabileceği, daha çok uyarının tanınması-çözülmesi ile ilişkili olduğu ve oluşum yerinin (jeneratörünün) farklı olduğu iddia edilmektedir (58).

Kognisyon ve algılamayı sağlayan nöral mekanizmaların zamanlamasını değiştiren herhangi bir faktör, P300'ün latansında veya şeklinde değişikliklere yol açabilir (68). Nitekim P300'ün latansının yaşla birlikte arttığı genel olarak kabul edilmektedir. Araştırmacıların bir kısmı P300 latansı ile yaş arasında anlamlı bir pozitif lineer korelasyon olduğunu ve yıl başına 1.1-1.8 msn geciktiğini ileri sürerken (34); bazı yazarlar ise, yaşla P300 latansı ilişkisinin lineer değil, körvilineer olduğunu, 45 yaşın altındaki kişilerde yıl başına 0.53 ms gecikme olurken, 45 yaşın üstünde bu gecikmenin 3.14 ms olduğunu öne sürmüşlerdir (15). Goodin ve arkadaşları, P300 dalgasında yaşla beraber olan yavaşlamayı, azalmış myelinizasyona bağlı olarak nöral iletim hızında azalma oluşuna bağlamışlardır (35).

Genellikle, stimülüsü değerlendirme ve kategorize etme prosedürü zorlaştıkça P300 daha da gecikir (52).

P300'ün amplitüdünün de beklenti ve "context updating" gibi karmaşık kognitif süreçleri yansıttığı düşünülür (107). Kognitif bir ödevin yapılması sırasında, P300'ün amplitüdü, hem gelen sinyalin beklenmedik oluşu, hem de deneğin ilgili sinyalin farkına varması ile ilişkilidir (11).

Oddball ödevinde, P300 amplitüdünün ödev stimülüsün (hedef stimülüs) ihtimaline göre düzenli olarak değiştiği görülmüştür. Ancak, stimülüs sırası denek tarafından önceden biliniyorsa, çok seyrek olarak gelen hedef stimülüste bile, P300 amplitüdü önemli derecede düşer. O halde, objektif olasılık, ya da hedef stimülüsün olasılığı, P300 amplitüdünü güçlü biçimde etkilerken, subjektif beklenti daha önemli bir faktördür (52). Squires ve arkadaşları, oddball zinciri içinde tekrarlayan stimülüsler olduğunda P300 amplitüdünün düştüğünü gösterdiler; bunun, tekrarların, aynı stimülüsün yine geleceği beklentisini artırdığı için olduğunu düşündüler (108).

Tüm bu çalışmalardan çıkan genel sonuç, P300 dalgasındaki değişikliklerin primer olarak, kişinin ödev olan uyarana beklentisi tarafından tayin edildiğidir. Santral sinir sistemi, sürekli olarak çevre hakkında varsayımlar üreten dinamik bir sistemdir. P300'ü üreten özel kognitif süreç, hafızadaki önceden oluşmuş "kontekst"e bağlı olan beklentiyle, o an algılanan yeni olayın karşılaştırılması sürecidir. Yani bir olay ne kadar çok "beklenmekte" ise P300'ün amplitüdü o kadar düşük olmaktadır (93).

Buna bağlı olarak, P300'ün "kontekst düzeltme" diye bilinen genel kognitif bir süreçle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yani hafızadaki çevreyle ilgili modeller veya varsayımlarda bir değişikliğe neden olabilecek bir uyarana olduğunda, P300 dalgası ortaya çıkmaktadır (93). Bir diğer deyişle, P300'ün, hafızaya uyarının girişi ile, ilgili uyarının hafızadaki reprezentasyonları arasındaki karşılaştırmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. P300 bölgesinde, daha geniş pozitifiteler oluşturan stimülüslerin, daha küçük pozitifiteler oluşturan stimülüslere göre daha iyi hatırlandıklarına dair deliller vardır (52). Bu bulgular, son zamanlarda intrakraniyal (39) ve nöromanyetik (29, 57, 71) kayıtlarla yapılan ve

P300 aktivitesinin kısmen de olsa hafıza fonksiyonunda önemi olduğu bilinen temporal ve özellikle de hipokampal bölgede oluştuğunu öne süren çalışmalarla uyumludur. Halgaren, P300'ün bazal temporal lob, entorhinal korteks, amigdal kompleks ve hipokampal formasyonda üretildiğini, ve bu yapıların normal ve bozulmuş fonksiyonlarını yansıttığını öne sürmüştür (39). Diğer birçok çalışma da bununla uyumludur (12, 29, 57, 71, 105).

Smith ve arkadaşları, stereoelektroensefalografi uyguladıkları 10 epileptik hastada yaptığı çalışmanın sonucunda, skalptan kaydedilen P300'ün asıl jeneratörünün inferior parietal korteks olduğunu, frontal korteks ve hipokampus gibi diğer bölgelerin de dalganın oluşmasına katkıda bulunsalar da, daha az etkilerinin olduğunu öne sürdüler (104).

$N_1$  dalgasının oluşum yerinin ise, P300'den farklı olarak, daha çok kortekse sınırlı olduğu iddia edilmiştir (96).

## PSİKİYATRİK HASTALIKLARDA UYARILMIŞ POTANSİYELLERİN KULLANIMI

DeneySEL amaçlı olarak birçok psikiyatrik hastalıkta ERP ölçümleri yapılmış ve bazı hastalıklarda tutarlı sonuçlar elde edilmiştir.

Zekâ geriliği olan çocuklarda uyarılmış potansiyellerin latanslarında uzama ve amplitüderinde düşme olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar vardır (70). Yine, otistik çocuklarda uyarılmış potansiyellerin amplitüderinin düşük olduğu bildirilmiştir (18).

Demanslarda da, P300 latansının uzamış olduğunu ve amplitüdünün düşük olduğunu bildiren çalışmalar vardır (35, 68, 75). St Clair ve arkadaşları, Alzheimer tipi demansı olan hastalarda P300'ün hem latansının uzamış olduğunu, hem de amplitüdünün düşük olduğunu, ancak bu değişikliklerin Korsakoff sendromlu hastalarda olmadığını bildirdi (109). Aynı çalışmada Alzheimer hastalığında N2 latansının da uzamış olduğu bildirilmiştir. Blackwood ve arkadaşları Down sendromlu bireylerde P300 latansının uzamış olduğunu göstermiş, bunun Down sendromlularda gelişen Alzheimer tipi demansın erken bir işareti olabileceğini öne sürmüştür (10, 63). Neshige, hem Alzheimer tipi, hem de multiinfarkt demansta P300 latansının uzadığını bildirmiştir (68). Polich ve arkadaşları değişik nedeni demansı olan hastalarda P300 latansı ile kognitif bozulma arasında direkt bir ilişki olduğunu bildirdi (82). Parkinson hastalığında da P300 latansının aynı yaştaki kontrollere göre uzamış olduğu bildirilmiştir (40, 48).

Eker de senil demanslılarda, kontrollere ve yaşlı depresyonlulara göre P300 latansında anlamlı uzama olduğunu ve bu uzamanın CT'deki ventrikül genişliği ile yüksek korelasyonunun olduğunu bildirmiştir (26). Bu sonuçlar, demans ve depressif pseudodemansın ayırımında P300 latansı ölçümünün faydalı olabileceğini düşündürmektedir (33).



AIDS'e bağlı demans gelişmiş olan hastalarda da, N2 ve P300 gibi geç komponentlerin yanısıra, N1 gibi erken komponentlerin latanslarında da uzama, hatta bazen N2 ve P300'ün tamamen yok oluşu tesbit edilmiştir (5, 96).

Metabolik ve toksik ensefalopatilerde de P300 latansının uzadığı bildirilmiştir (61).

Depresyonlu hastalarda da P300 amplitüdünün düşük olduğunu bildiren çalışmalar vardır (54, 78). Blackwood, deprese hastalarda P300 latansının kontrollerden farklı olmadığını, ama P300 amplitüdünün düşük olduğunu; ancak bu düşüklüğün tedavi ile normale döndüğünü bildirmiştir (11). Mevsimsel affektif bozuklukta vizüel uyarılmış potansiyellerin amplitüd veya latanslarında fark bulunamamış, ancak fototerapinin bu potansiyellerin amplitüdünü artırdığı bildirilmiştir (64).

P300 cevabı, hem akut alkol intoksikasyonu, hem de kronik alkol bağımlılarında çalışılmıştır. Bu iki durumda sıklıkla bildirilen değişiklik, P300'ün amplitüdünde düşme olduğudur (77). Branchey ve arkadaşları, agresyon öyküsü olan alkoliklerdeki P300 amplitüd düşüklüğünün daha anlamlı olduğunu bildirdiler (14).

Obsessif kompulsif bozuklukta giderek artan nörofizyolojik bulgulardan bir kısmı uyarılmış potansiyellerle ilgili olanlardır. Obsessif kompulsif hastaların, somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller içinde N60 dalgasında, işitsel uyarılmış potansiyeller içinde de N200 dalgasında daha geniş negativiteler oluşturdukları bildirilmiş ve bu bulgular, bu hastalarda frontal kortikal hiperaktivasyon olduğu şeklinde yorumlanmıştır (116).

Kişilik bozukluklarında da P300 cevabı çalışılmıştır. Borderline ve şizotipal kişilik bozuklukları olan kişilerde, benzer biçimde P300 latansının uzamış ve amplitüdünün düşmüş olduğu, bu değişikliklerin diğer kişilik bozukluklarında olmadığı, bu nedenle bu iki kişilik tipinin altında yatan nörofizyolojik zeminin benzer olduğu iddia edilmiştir (9, 53). Yine, suçlularda yapılan bir çalışmada, şizoid suçluların bozuk SPEM ve düşük amplitüdü ERP'ler göstererek diğer suçlulardan ayrıldıkları bulunmuştur (84).



## ŞİZOFRENİDE UYARILMIŞ POTANSİYELLER

Psikiyatrik populasyonda, elektrofizyolojik çalışmaların çoğunluğu şizofrenik hastalar üzerinde yapılmıştır. Shagass, şizofreniklerde yaptığı araştırmalarda, değişik zaman intervalleri ile ayrılmış stimülüs çiftlerinin oluşturduğu ERP'leri kaydederek "neuronal recovery - düzelme" siklusunu ölçtü. Birbiri ardına ulnar sinire 2.5 msn'den 200 msn'ye kadar değişen aralarla verilen çift uyarılarda, sağlıklı grup 20 msn'de tam iyileşme gösterirken, psikotik hastalar 120 msn gibi uzun bir aradan sonra ikinci uyarıya cevap verebiliyordu. Yani psikotik hastalar azalmış nöronal düzelme gösteriyorlardı. Shagass ayrıca, geç komponentlerdeki düşük amplitüd ve yüksek değişkenliğin psikoz lehine yorumlanabileceğini savundu (98, 99).

Oğuz, şizofreniklerin, somatosensoryel uyarılmış potansiyellerin geç komponentlerinde amplitüd düşüklüğü gösterdiklerini, bunun ECT tedavisinden sonra da devam ettiğini bildirdi (70).

CNV, PINV gibi yavaş negatif potansiyellerin psikotik hastalarda farklı oldukları bildirilmektedir (52). Şizofrenik hastalarda hazırlık safhasında CNV negativitesinin azalmış olduğu ve bu hazırlık safhasından sonra da negativitenin uzadığı, yani PINV'nin çıktığı bildirilmekte ve bu değişiklikler artmış anksiyete ve azalmış dikkate bağlanmaktadır (52, 115). Bu değişikliklerin state marker olduğu, yani hastalığın akut döneminde olduğu ve yaş, cinsiyet ve alınan ilaçlardan bağımsız olduğu da bildirilmiştir (25, 52, 72).

İlaç kullanan şizofrenik hastalarda, seçici dikkat yönteminde uyarana dikkat edilmesiyle, uyarandan yaklaşık 100-200 msn sonra ortaya çıkan erken processing negativity (PN veya  $N_1$ )'nin amplitüdünün düşük olduğu bildirilmiştir (12). Ward, yine selektif dikkat yöntemiyle yaptığı çalışmada, erken PN'nin ( $N_1$ ) amplitüdünün, şizofreniklerde kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğunu ve daha şiddetli semptomları olan hastaların daha düşük PN amplitüdüne sahip olduklarını buldu (122).

Roth daha önceki çalışmasında benzer bir bulguyu bildirmiş, ancak şizofreniklerdeki N1 amplitüd düşüklüğünün, yalnızca nispeten uzun interstimülüs aralık için olduğunu öne sürmüştü (92). Başka araştırmacılar da şizofreniklerde aynı yöntemle yaptıkları çalışmalarında, N1, N2, ve P300 amplitüdünün düşük olduğunu buldular (7, 89). Barret'e göre N1 ve N2 dalgaları direkt olarak dikkatle ilişkili olup, şizofreniklerde bunların amplitüdünün düşük oluşu dikkatteki azalmayla açıklanabilirse de, P300 amplitüdünün düşük oluşu, direkt olarak dikkatteki azalma ve buna bağlı olarak hedef uyarıyı tesbit etmekteki yetersizlikle ilişkili gibi görünmemekte, uyarının ayırt edilmesinden sonraki bilgi işleme sürecindeki bozukluğu yansıtmaktadır (7). Kutas ve Hillyard da aynı görüştedir (52). Nitekim hastanın hedefi şaşırdığı veya yanlış hedef saydığı durumlar dışlandığında bile P300 amplitüdü şizofreniklerde düşük bulunmuştur (122).

Şizofreniklerde P200 amplitüdünün de düşük olduğu bildirilmiştir (78, 100).

Şizofreniklerde diğer geç komponentlerin yanısıra P300 dalgasında anormallik olduğu, birçok çalışmada bulunan, çok daha tutarlı bir bulgudur. Bu hastalarda P300 dalgasının amplitüdünün düşük olduğu sık olarak bildirilmektedir (6, 11, 12, 23, 25, 47, 89, 110, 122). Yine bunlarda P300 latansının uzamış olduğu da sıkça bildirilen tutarlı bir bulgudur (6, 11, 12, 25, 47, 78, 89, 110).

Hastalardaki bu P300 değişikliklerinin bilgi işlemenin, yapısal bozukluklara bağlı olmasa bile, transmitter anormalliklerine bağlı olarak bozulmasından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (57).

Şizofreniklerde P300 latans ve amplitüdündeki bu değişikliklerin ilaç tedavisinden bağımsız olduğu bulunmuştur (11, 25, 28, 110).

Romani, şizofreniklerde düşük nöropsikolojik performans ile P300 latans gecikmesi arasında ilişki olduğunu bildirmiştir (89).

Blackwood, şizofreniklerde P300 değışikliklerinin klinik durumdan bağımsız olduğunu, hastalığın hem akut, hem de nispeten remisyonda olduğu dönemlerde aynı anormalliklerin devam ettiğini, halbuki depresyondaki P300 amplitüd düşüklüğünün tedavi ile düzelmesini öne sürmüştür (11). Eikmeier de aynı bulguyu tekrarlamıştır (25).

Duncan, bu hastalarda hem vizüel, hem de işitsel P300 ölçümleri yapmış, vizüel P300 amplitüd düşüklüğünün klinik düzelmeye normale döndüğünü, oysa işitsel P300 amplitüd düşüklüğünün düzeldikten sonra da devam ettiğini bulmuştur. Buna bağılı olarak vizüel P300 amplitüd düşüklüğünün bir state marker, işitsel P300 amplitüd düşüklüğünün ise trait marker olduğunu öne sürmüştür (23). Wagner'in bulguları da bununla uyumludur (120).

P300 amplitüd düşüklüğü ile, şizofreninin negatif semptomları da ilişkilendirilmiştir. Negatif düşünce bozukluğu (aloji) ile P300 amplitüd düşüklüğü arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (122). SANS ile gösterilen negatif semptomların skoru ile P300 amplitüdü arasında negatif bir korelasyon olduğu, yani negatif semptomlar arttıkça P300 amplitüdünün düştüğü bildirilmiştir (25, 47, 76). Buna uymayan bulgular da vardır (12).

Blackwood, şizofreniklerde P300 latansının sağ ve sol cingulate korteks alanlarıyla negatif olarak, sağ ve sol amigdal arasındaki hacim farkıyla pozitif olarak orantılı olduğunu bildirdi. P300 latansı uzamış olan şizofrenik alt grupta, sol cingulate korteks alanı kontrollerinkinden anlamlı derecede küçüktü. Amigdal alanlarındaki kesin sağ-sol farkı anlamlı derecede artmıştı. Yani, P300 latansı uzamış hastaların sol cingulate alanları daha küçüktü ve normallerde bulunan sağ-sol amigdal asimetrisi ortadan kalkmıştı. Yine bu çalışmada, P300 latansı ile ventrikül-beyin oranı (VBR) arasında anlamlı korelasyon mevcuttu (12). Romani ise P300 latansı ile VBR arasında böyle bir ilişki bulamamıştı (89).

Ayrıca, multipl skalp elektrodları kullanılarak (20 elektrod), uyarılmış potansiyellerin haritalaması da yapılmış ve şizofreniklerin P300'ünün sağ hemisfere doğru yer alma eğili-

minde olduğu, normallerde ise simetrik olduğu bulunmuştur (62). Faux ve arkadaşlarının yaptıkları bir seri çalışmada da bu bulgu doğrulanmış, şizofreniklerdeki P300 amplitüd düşüklüğünün özellikle sol temporal bölgede hakim olduğu, bu sol temporal P300 defisinin pozitif semptomların şiddetiyle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (28, 29, 59, 101).

McCarley ve arkadaşları da CT'de sol silviyan fissür genişlemesi ile P300 amplitüdü düşüklüğü arasında (ki bunun sol temporal lob doku kaybını yansıttığı düşünülür) ilişki olduğunu, bunun pozitif semptomların şiddeti ile doğru orantılı olduğunu ileri sürdüler. Aynı çalışmada P200 anormallikleri ile frontal süperfisiyal sulkus genişlemesi, yani frontal atrofi arasında da korelasyon bulunmuş, buna bağlı olarak şizofreninin farklı elektrofizyolojik özellikleri olan, farklı kognitif süreçlere sahip, farklı alt grupları olduğu sonucuna varılmıştır (58).

P300 dalgasındaki anormalliklerle ailede şizofreni anamnezi olup olmaması arasındaki ilişki bazı yazarlarca araştırılmıştır. Ebmeier ailede şizofreni hikayesi olmasıyla P300 amplitüd düşüklüğü arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiş (24) , ancak Romani (89) ve St Clair (110) böyle bir ilişkiyi doğrulamamışlardır.

P300 dalgası ve diğer uyarılmış potansiyel dalgaları biyolojik bir belirleyici olarak, şizofreni için risk altındaki bireylerde çalışılmıştır. Bulgular çelişkilidir.

Friedman şizofreniklerin sağlıklı çocuklarında P300 amplitüdünün, akrabalarında şizofreni olmayan kontrollere göre düşük olduğunu buldu (32). Ancak daha sonraki çalışmalarda bunu doğrulamadı (30, 31). Josiassen kolej öğrencilerinde yaptığı çalışmada, şizofreni için risk altında olduğu düşünülen "fiziksel anhedoni" skoru yüksek olan bireylerde somatosensoriyel P400 (işitsel modalitedeki P300'e karşılık geldiği belirtiliyor) amplitüdünün düşük olduğunu buldu (46). Saitoh da şizofrenik deneklerin sağlıklı kardeşlerinde seçici dikkat yöntemiyle elde ettiği geç uyarılmış potansiyellerin amplitüdünün, kontrollere göre düşük olduğunu bildirmişti (94).

Uyarılmış potansiyellerden biyolojik marker olarak ortaya atılan bir başkası da P50 dalgasıdır. "Koşullandırma paradigması" denen yöntemle, deneklere çift uyaran verildiğinde, ilk uyarana cevap esnasında inhibitör mekanizmalar çalıştığı için, ikinci uyarana cevap olarak ortaya çıkan P50 dalgasının düşük olduğu görülür. Siegel, normal deneklerde ikinci P50 cevabının ortalama amplitüdünün % 20'den daha aşağıya düştüğü halde, şizofreniklerde bu cevabın amplitüd ortalamasının % 85'ten fazla olduğunu, şizofreniklerin 1. dereceden akrabalarının yaklaşık yarısında da benzer defisit olduğunu buldu. Bu bulgunun şizofreniklerde inhibisyonda bir defisit olduğunu, yani talamik filtre veya afferent duyu girişi kapısında bir yetersizlik olduğu hipotezi ile uyumlu olduğunu savundu. Şizofreniklerin akrabalarında da aynı inhibitör defisit olmasının, bu defisit "şizotaksik, kalıtsal" bir defisit olduğunu düşündürebileceğini ileri sürdü (102).



## DENEKLER VE YÖNTEM

### Denekler :

Araştırma, hasta grubu, hastaların I. dereceden akrabaları ve iki ayrı kontrol grubu olmak üzere 4 grup üzerinde yapıldı. I. kontrol grubu hasta grubunun verilerini karşılaştırmak için, II. kontrol grubu da hasta akrabaları grubunun verilerini karşılaştırmak için oluşturuldu.

**Hasta grubu**, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran veya Psikiyatri kliniğinde yatmakta olan ve iki ayrı psikiyatri uzmanı tarafından "DSM-III-R" kriterlerine göre (1) şizofreni tanısı konulan kişilerden oluşmaktaydı. Hasta grubunda 14'ü kadın, 24'ü erkek olmak üzere toplam 38 denek vardı. Bunlar 20-62 yaş grubunda kişiler olup, yaş ortalamaları  $36.82 \pm 1.56$  idi (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta grubu ve I. kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve eğitim durumları

Grup	n	Erkek	Kadın	Yaş $\bar{x} \pm Sx$	Eğitim (Yıl) $\bar{x} \pm Sx$
Hasta grubu	38	24	14	36.82±1.56	8.34±0.62
I. Kontrol Grubu	41	29	12	36.12±1.66	10.78±0.67

n: Denek sayısı      x: Ortalama      Sx: Standart hata

Hastaların görmüş oldukları eğitim süreleri ortalaması  $8.34 \pm 0.62$  yıl idi. Hastalık süreleri 2-30 yıl arasında değişmekteydi ve ortalaması  $11.68 \pm 1.11$  idi. Hastalık başlama yaşları 16- 37 arasında olup, ortalaması  $25.10 \pm 0.91$  idi.

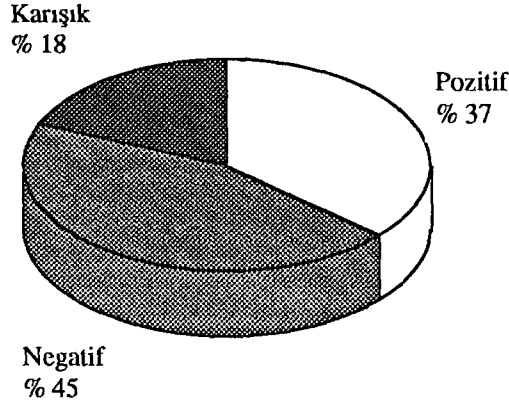
Hasta grubundaki deneklerin 8'i araştırma öncesi en az 1 ay süreyle herhangi bir ilaç almamıştı. Yirmibiri çalışma sırasında yalnızca nöroleptik, 9'u ise hem nöroleptik, hem de biperiden almaktaydı. Nöroleptik alan 30 hastanın nöroleptik dozu ortalaması klorpromazin'e eşdeğer olarak hesaplandığında (128)  $382.33 \pm 77.37$  mg idi. Biperiden alan 9 kişinin biperiden dozu ortalaması ise  $2.89 \pm 0.35$  mg idi (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların ilaç kullanma durumlarına göre ayrımı ve ilaç dozları

Grup	n	Günlük Nöroleptik Dozu(mg/gün) $\bar{x} \pm Sx$	Günlük Biperiden Dozu (mg/gün) $\bar{x} \pm Sx$
İlaçsız	8	-	-
Sadece Nöroleptik Alanlar	21	212.85±58.79	-
Nöroleptik+Biperiden Alanlar	9	777.77±155.70	2.89±0.35
Nöroleptik Alan Hastaların Toplamı	30	382.33±77.37	-

n: Denek sayısı      x: Ortalama      Sx: Standart hata

Hastalar Andreasen kriterlerine göre (4) negatif, pozitif ve karışık alt gruplarına ayrıldı. 14'ü pozitif, 17'si negatif ve 7'si karışık alt gruplarına dahil edildi (Şekil 5).



Şekil 5. Hastaların Andreasen kriterlerine göre alt grupları

Hasta grubundaki deneklerin hiçbirisinin nörolojik veya fiziksel bir hastalıklarının, duyma kusurlarının olmamasına dikkat edildi. Yine hastaların hiçbirisine daha önce ECT (elektrokonvulsif terapi) uygulanmamıştı.

Hastalar, yakın akrabalarında kendilerinden başka şizofrenik hasta olup olmamasına göre de gruplandırıldı. Hastaların 12'sinin aile anamnezinde kendisinden başka da şizofreni (birinin 3, dördünün 2, sekizinin 1 yakınında) vardı.

Hasta grubu, hasta akrabaları ve kontrol gruplarındaki deneklerin hiçbirinde alkol, madde bağımlılığı, kafa travması, doğum travması anamnezi yoktu.

**Hasta akrabaları grubu**, hastaların I. dereceden akrabalarından (çocuk, anne-baba, kardeş) oluşturuldu. 27 hastanın 1 yakını, 10 hastanın 2'ser yakını, 1 hastanın ise 3 yakını bu gruba alındı. Bu gruptaki denekler daha önce ve şu anda herhangi bir psikiyatrik veya nörolojik hastalık anamnezi ve bulgusu olmayan kişilerdi. Bunlar, 14-65 yaşları arasında (ortalama  $44.86 \pm 1.74$ ), 25'i kadın ve 28'i erkek toplam 53 kişiydiler (Tablo 4).



Tablo 4. Hasta akrabaları grubu ve II. kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve eğitim durumları

Grup	n	Erkek	Kadın	Yaş $\bar{x} \pm S_x$	Eğitim (Yıl) $\bar{x} \pm S_x$
Hasta Akrabaları Grubu	53	28	25	44.86 $\pm$ 1.74	6.22 $\pm$ 0.58
II. Kontrol Grubu	22	15	7	44.04 $\pm$ 1.69	9.18 $\pm$ 0.88

n: Denek sayısı      x: Ortalama      Sx: Standart hata

**Kontrol grupları** daha önce veya şu anda herhangi bir psikiyatrik, nörolojik veya belirgin fiziksel bir hastalık anamnezi ve bulgusu olmayan gönüllü kişilerden oluşturuldu. Hasta ve hasta akrabaları gruplarının yaş ortalamaları farklı olduğundan, yaş ortalamalarının gruplar arasında birbirine yakın olması için hasta grubu ve hasta akrabaları grubunu karşılaştırmak üzere iki ayrı kontrol grubu teşkil edildi.

Hasta grubunun verilerini karşılaştırmak üzere oluşturulan I. kontrol grubu yaşları 19-67 arasında (ortalama 36.12  $\pm$  1.66) değişen 12'si kadın, 29'u erkek 41 denekten oluşmaktaydı (Tablo 2). II. kontrol grubu ise, hasta akrabaları grubunun verilerini karşılaştırmak üzere oluşturuldu. Bu gruptaki 7'si kadın, 15'i erkek olan 22 denegin yaşları 35-67 arasında (ortalama 44.04  $\pm$  1.69) değişmekteydi (Tablo 4).

### Yöntem :

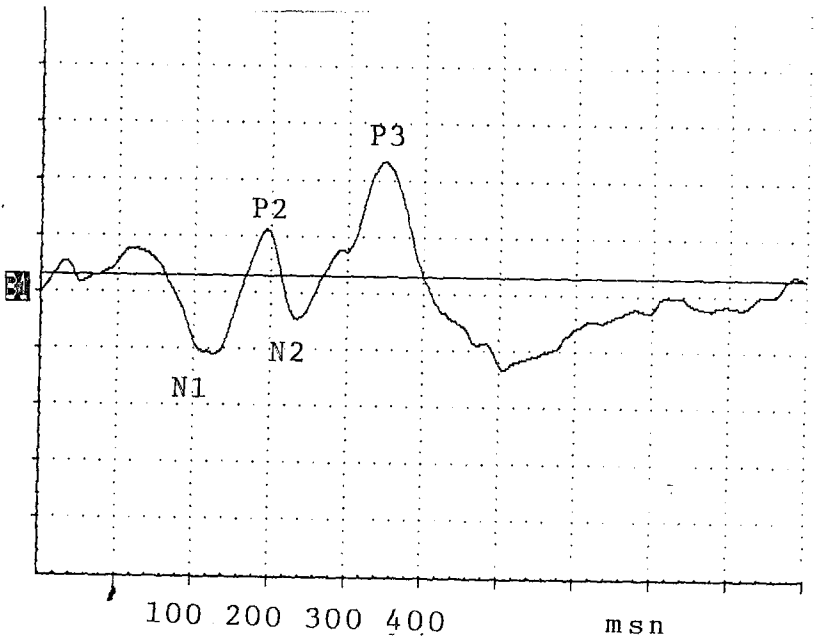
Araştırma için, dört gruptaki deneklerin de aynı yöntemle işitsel ERP'leri kaydedildi. ERP kayıtları Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Nöroloji Kliniği EEG laboratuvarında yapıldı. Tüm denemeler öğleden sonra gerçekleştirildi. Denekler, gürültüsü azaltılmış bir odada, rahat bir yatakta sırtüstü yatırıldı ve yapılacak işlem konusunda kendilerine bilgi verildi. Deney süresince deneklerin gözleri açık tutturuldu, artefaktları önlemek için başlarını oynatmamaları, konuşmamaları sağlanmaya çalışıldı.

ERP'ler işitsel "oddball iki ton ayırım ödevi" metodu (52, 11) kullanılarak kaydedildi. Deneklere, kulaklık vasıtasıyla, iki kulağa birden, 50 msn süreli, 75 dB HL şiddetinde, iki

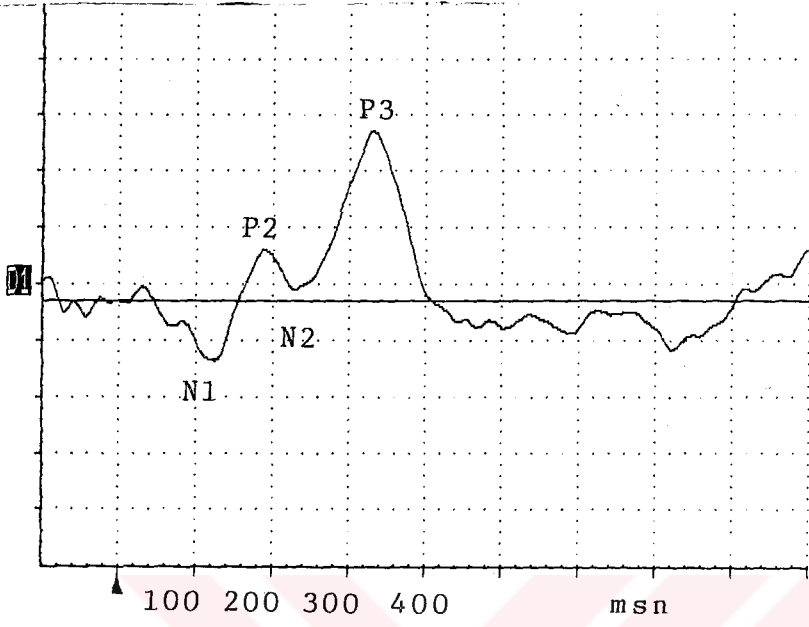
farklı frekansta (ince ve kalın) tonlar verildi. Bu sesler 2 sn'de bir sıklıkta geliyordu. Deneklerden, % 80 sıklıkta gelen 1000 Hz'lik kalın, sık "nontarget" seslerin arasından % 20 sıklıkta ve rastgele serpiştirilmiş olarak gelen 2000 Hz'lik ince, seyrek "target" sesleri ayırt ederek içlerinden sessizce saymaları istendi. Deneme sonunda hedef sesleri 3'ten fazla hata ile sayabilen deneklerde test tekrarlandı. Hata sayısı düşürülemeyen denekler çalışma dışı bırakıldı.

Skalp elektrodları (gümüş disk elektrodlar) saçlı deri temizlendikten sonra, Uluslararası 10-20 Elektroensefalografi Elektrod Bağlama Sistemine göre (118), aktif elektrodlar Cz (santral) ve Fz (frontal) lokasyonlarına, toprak elektrodları Fpz (prefrontal) ve birbiriyle bağlantılı olmak üzere her iki mastoid çıkıntıya gelecek şekilde uygulandı. İmpedansmetre ile kontrol edilen elektrod impedanslarının 5 k $\Omega$  veya daha az olması gözetildi. Kayıtlar Nihon Kohden neuropack model MEB-530 4 K/G EMG cihazı preamplifikatörü ile yapıldı. 20 artefaktsız trase averajlandı. Analiz süresi 1 sn idi.

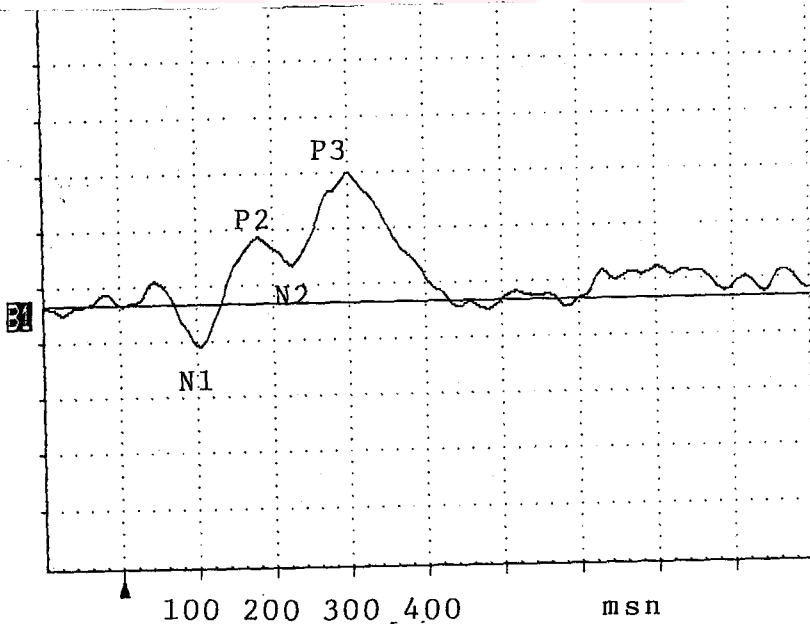
ERP'ler Cz kaydından (verteks), hedef uyarana alınan cevap trasesinden aynı psikiyatrist tarafından ölçüldü. Traseden vizüel inspeksiyonla N1, P2, N2, P300 pikleri belirlendi. Şekil 6, 7 ve 8'de hasta, hasta akrabası ve kontrol grubuna ait örnek traseler görülmektedir.



Şekil 6. Şizofreniklere ait ERP trasesi örneği



Şekil 7. Şizofren akrabalarına ait ERP trasesi örneği



Şekil 8. Kontrol deneklerine ait ERP trasesi örneği

N1, 70-120 msn arasındaki maksimum negativite; P2, 140-230 msn arasındaki maksimum pozitif defleksiyon; P300, 265-600 msn arasındaki pozitif dalga; N2 de, P300'den hemen önceki negatif defleksiyon olarak alındı.

Her bir pikin latansı, amplitüdünün maksimum olduğu noktaya göre bir kursor kullanılarak msn birimiyle ölçüldü. P300 pikinin iki tepe oluşturduğu durumlarda potansiyelin yükselen ve inen kollarına paralel çizilen teğetlerin kesiştiği noktadan latans ölçümü yapıldı. Amplitüd ölçümleri  $\mu V$  biriminden pikten pike yapıldı. P2 amplitüdü N1-P2, N2 amplitüdü P2-N2, P300 amplitüdü N2-P300 pikler arası mesafeleri olarak ölçüldü. Ayrıca P300 dalgası için bir de baseline'dan pike olmak üzere amplitüd ölçümü yapıldı. Baseline, trasenin uyarandan önceki 100 msn'lik kısmına göre, bilgisayar tarafından otomatik olarak belirlendi.

Sonuçların istatistikî güvenilirliği için, gruplar arası karşılaştırmalarda genellikle "student t testi" uygulandı. Yalnız, hasta grubunun semptomlara göre negatif, pozitif ve karışık olarak alt gruplara ayrılarak karşılaştırılmasında, alt gruplara giren denek sayısı az olduğu için "Mann Whitney U testi" kullanıldı. Hasta grubunda dalga parametreleri ile yaş, eğitim süresi, hastalık süresi, hastalık başlama yaşı, nöroleptik dozu korelasyonları; hasta akrabaları grubunda dalga parametreleri ile yaş, eğitim süresi, soydaki şizofren sayısı korelasyonları ve kontrol grubunda dalga parametreleri ile yaş ve eğitim süresi korelasyonları "Basit Regresyon Analizi" kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

### Şizofrenik Hasta-I. Kontrol Grubu Karşılaştırmaları :

Şizofrenik hasta grubu ve I. kontrol grubunun yaş ve ERP latansları açısından karşılaştırması tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hasta grubu ve I. kontrol grubunun yaş ve ERP latansları açısından karşılaştırması

	Hasta Grubu		I. Kontrol Grubu		Karşılaştırma	
	n	$\bar{x} \pm Sx$ (msn)	n	$\bar{x} \pm Sx$ (msn)	t	p
Yaş	38	36.82±1.56	41	36.12±1.66	0.30	p>0.05
N1 latans	38	97.78±3.27	41	95.80±2.24	0.50	p>0.05
P2 latans	38	179.10±4.72	41	170.39±2.41	1.68	p>0.05
N2 latans	38	247.89±7.03	41	212.68±2.72	4.80	p<0.01
P300 latans	38	359.05±7.77	41	310.73±3.90	5.68	p<0.01

n: Denek sayısı

x: Ortalama

Sx: Standart hata

msn: Milisaniye

Görüldüğü gibi N2 ve P300 dalgalarının latansları, şizofrenik hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistikî olarak anlamlı derecede uzun bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Şizofrenik grupta N1 ve P2 latansında da uzama eğilimi varsa da anlamlı değildir.

Hasta grubu ve I. kontrol grubunun ERP amplitüdlerinin karşılaştırması tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hasta grubu ve I. kontrol grubunun ERP amplitüdüleri.

	Hasta Grubu		I. Kontrol Grubu		Karşılaştırma	
	n	$\bar{x}\pm Sx$ ( $\mu v$ )	n	$\bar{x}\pm Sx$ ( $\mu v$ )	t	p
<b>Pikten pike:</b>						
<b>P2 amplitüd</b>	38	9.53 $\pm$ 0.74	41	10.49 $\pm$ 0.51	1.08	$p>0.05$
<b>N2 amplitüd</b>	38	7.12 $\pm$ 0.92	41	5.44 $\pm$ 0.50	1.62	$p>0.05$
<b>P300 amplitüd</b>	38	9.35 $\pm$ 0.94	41	12.73 $\pm$ 0.79	2.75	$p<0.01$
<b>Baseline'a göre:</b>						
<b>P300 amplitüd</b>	38	7.76 $\pm$ 0.85	41	11.28 $\pm$ 0.92	2.79	$p<0.01$

n: Denek sayısı

x: Ortalama

Sx: Standart hata

$\mu v$ : Mikrovolt

Tablo 6'da görüldüğü gibi P300 dalgasının amplitüdü hem pikten pike, hem de baseli-ne'dan ölçümünde, şizofrenik grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0.01$ ). P2 ve N2 amplitüdlerinde ise anlamlı bir fark bulunamamıştır.

### Hasta Akrabaları-II. Kontrol Grubu Karşılaştırmaları :

Hasta akrabaları grubu ile II. kontrol grubunun yaş ve ERP latansları bakımından karşılaştırmaları tablo 7'de verilmiştir.

Tabloda görüldüğü gibi N2 ve P300 piklerinin latansı, hastaların 1. dereceden akrabalarında kontrollere göre anlamlı derecede uzamış bulunmuştur ( $p<0.05$ ,  $p<0.02$ ). N1 ve P2 latanslarında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 7. Hasta akrabaları ile II. kontrol grubunun yaş ve ERP latansları

	Hasta Akrabaları Grubu		II. Kontrol Grubu		Karşılaştırma	
	n	$\bar{x} \pm Sx$ (msn)	n	$\bar{x} \pm Sx$ (msn)	t	p
Yaş	53	44.86±1.74	22	44.04±1.69	0.28	p>0.05
N1 latans	53	99.92±1.97	22	96.54±3.53	0.88	p>0.05
P2 latans	53	175.09±2.62	22	174.54±3.81	0.11	p>0.05
N2 latans	53	231.02±2.90	22	219.09±4.05	2.29	p<0.05
P300 latans	53	341.17±4.51	22	323.18±3.93	2.40	p<0.02

n: Denek sayısı

x: Ortalama

Sx: Standart hata

msn: Milisaniye

Hasta akrabaları grubu ile II. kontrol grubunun ERP amplitüdlerinin karşılaştırmasının sonuçları tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Hasta akrabaları ile II. kontrol grubunun ERP amplitüdüleri

	Hasta Akrabaları Grubu		II. Kontrol Grubu		Karşılaştırma	
	n	$\bar{x} \pm Sx$ ( $\mu v$ )	n	$\bar{x} \pm Sx$ ( $\mu v$ )	t	p
<b>Pikten pike:</b>						
P2 amplitüd	53	11.46±0.67	22	9.00±0.70	2.16	p<0.05
N2 amplitüd	53	7.29±0.44	22	5.95±0.77	1.58	p>0.05
P300 amplitüd	53	13.16±0.81	22	11.67±1.08	1.04	p>0.05
<b>Baseline'a göre:</b>						
P300 amplitüd	53	10.44±0.77	22	8.73±0.94	1.27	p>0.05

n: Denek sayısı

x: Ortalama

Sx: Standart hata

 $\mu v$ : Mikrovolt

Görüldüğü gibi yalnız P2 amplitüdü şizofren akrabaları grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.05). Diğer piklerde anlamlı fark bulunamamıştır.

### Hasta Grubu-Hasta Akrabaları Gruplarının Karşılaştırmaları :

Şizofrenik grupla şizofren akrabaları grubunun dalga latansları ve yaş açısından karşılaştırmaları tablo 9'da görülmektedir. Görüldüğü gibi şizofrenik grupta N2 ve P300 latanslarında akrabalara göre anlamlı derecede uzama mevcuttur (p<0.02 ve P<0.05). Burada hasta akrabaları grubunun yaş ortalaması anlamlı derecede yüksektir (p<0.01).

Tablo 9. Hasta ve hasta akrabaları gruplarının yaş ve ERP latansları

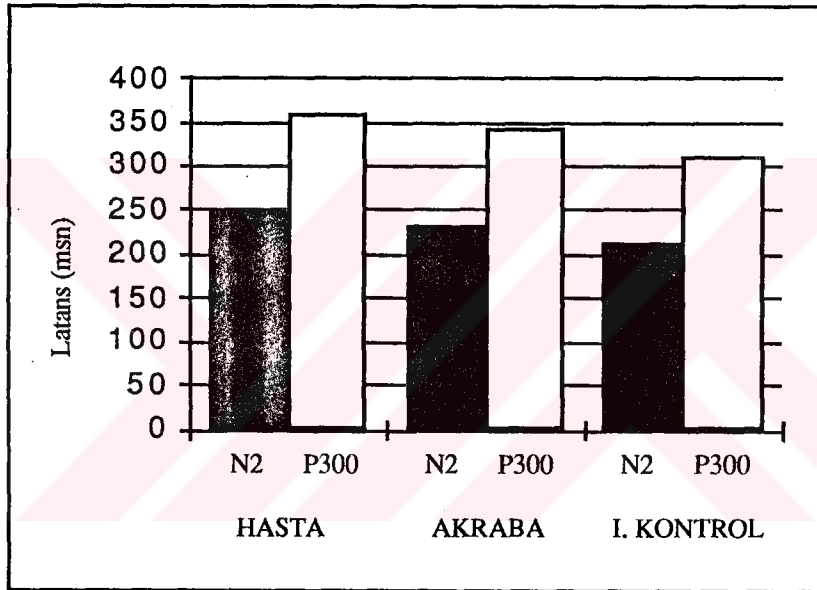
	Hasta Akrabaları Grubu		Hasta Grubu		Karşılaştırma	
	n	$\bar{x} \pm Sx$ (msn)	n	$\bar{x} \pm Sx$ (msn)	t	p
Yaş	53	44.86 $\pm$ 1.74	38	36.82 $\pm$ 1.56	3.28	<b>p&lt;0.01</b>
N1 latans	53	99.92 $\pm$ 1.97	38	97.78 $\pm$ 3.27	0.59	p>0.05
P2 latans	53	175.09 $\pm$ 2.62	38	179.10 $\pm$ 4.72	0.79	p>0.05
N2 latans	53	231.02 $\pm$ 2.90	38	247.89 $\pm$ 7.03	2.46	<b>p&lt;0.02</b>
P300 latans	53	341.17 $\pm$ 4.51	38	359.05 $\pm$ 7.77	2.11	<b>p&lt;0.05</b>

n: Denek sayısı

x: Ortalama

Sx: Standart hata

msn: Milisaniye



Grafik 1. Hasta, hasta akrabaları ve I. kontrol gruplarının N2 ve P300 latans farkları

Şizofrenik grupta hasta akrabaları grubunun ERP amplitüdleri bakımından karşılaştırmalarının sonuçları ise tablo 10'da görülmektedir.

Tabloda görüldüğü gibi P300 amplitüdü, şizofrenik grupta, hasta akrabalarına göre de anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0.01$  ve  $p<0.05$ ).



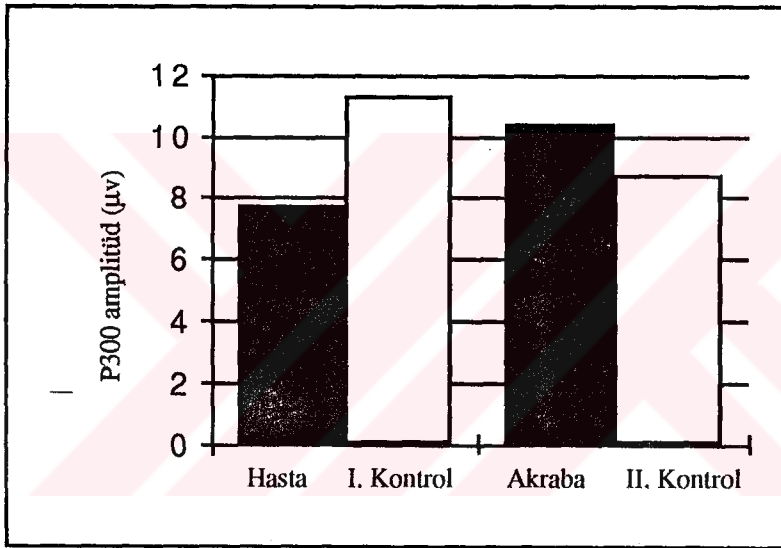
Tablo 10. Hasta ve hasta akrabaları gruplarının ERP amplitüdüleri

	Hasta Akrabaları Grubu n	$\bar{x} \pm Sx$ ( $\mu v$ )	Hasta Grubu n	$\bar{x} \pm Sx$ ( $\mu v$ )	Karşılaştırma t	p
<b>Pikten pike:</b>						
<b>P2 amplitüd</b>	53	11.46 $\pm$ 0.67	38	9.53 $\pm$ 0.74	1.92	p>0.05
<b>N2 amplitüd</b>	53	7.29 $\pm$ 0.44	38	7.12 $\pm$ 0.92	0.18	p>0.05
<b>P300 amplitüd</b>	53	13.16 $\pm$ 0.81	38	9.35 $\pm$ 0.94	3.06	p<0.01
<b>Baseline'a göre:</b>						
<b>P300 amplitüd</b>	53	10.44 $\pm$ 0.77	38	7.76 $\pm$ 0.85	2.30	p<0.05

n: Denek sayısı

x: Ortalama

Sx: Standart hata

 $\mu v$ : Mikrovolt

Grafik 2. Hasta, hasta akrabaları ve kontrol gruplarının P300 amplitüd farkları

### Hasta Grubunda Alt Gruplar Arası Karşılaştırmalar :

Şizofrenik hasta grubunu kendi içinde Andreasen kriterlerine göre negatif, pozitif ve karışık grup olarak ayırdığımızı söylemiştik. Bu şekilde ayrılan negatif ve pozitif alt grupların yaş, hastalık başlama yaşı, N2, P300 latansları ve amplitüdüleri bakımından Mann Whitney U testi ile karşılaştırması tablo 11'de görülmektedir.

Tablo 11. Pozitif ve negatif semptomlu hastaların yaş, hastalık başlama yaşı, ERP latans ve amplitüdüleri

	Pozitif Grup			Negatif Grup			Karşılaştırma	
	n	Medyan	Min-Max	n	Medyan	Min-Max	u	p
Yaş	14	37.5	20-62	17	39	20-48	126	p>0.05
Hast. başlama yaşı	14	26.5	16-37	17	24	17-35	142	p>0.05
N2 latans	14	232	208-404	17	252	200-334	143	p>0.05
P300 latans	14	349	286-438	17	340	314-564	129	p>0.05
N2 amplitüd	14	3.82	1.04-15.70	17	6.12	2.18-24.50	169	p<0.05
P300 amplitüd	14	7.54	2.99-18.60	17	7.16	1.46-27.40	121	p>0.05
Baseline'a göre P300 amplitüd	14	6.17	0.72-18.30	17	6.25	0.10-22.20	125	p>0.05

Latanslar milisaniye, amplitüdüler mikrovolt biriminden verilmiştir.

Görüldüğü gibi N2 potansiyelinin amplitüdü negatif semptomlu grupta, pozitif semptomlu gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.05). Diğer değerler açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktur.

Pozitif ve karışık semptomlu alt grupların yaş, hastalık başlama yaşı, N2 ve P300 latans ve amplitüdüleri açısından karşılaştırmasının sonuçları tablo 12'de görülmektedir.

Tablo 12. Pozitif ve karışık semptomlu hastaların yaş, hastalık başlama yaşı ve ERP değerleri

	Pozitif Grup			Karışık Grup			Karşılaştırma	
	n	Medyan	Min-Max	n	Medyan	Min-Max	u	p
Yaş	14	37.5	20-62	7	34	24-54	53	p>0.05
Hast. başlama yaşı	14	26.5	16-37	7	24	18-28	66	p>0.05
N2 latans	14	232	208-404	7	234	190-282	58	p>0.05
P300 latans	14	349	286-438	7	356	320-370	51	p>0.05
N2 amplitüd	14	3.82	1.04-15.70	7	6.76	0.86-21.50	64	p>0.05
P300 amplitüd	14	7.54	2.99-18.60	7	8.39	3.49-24.20	58	p>0.05
Baseline'a göre P300 amplitüd	14	6.17	0.72-18.30	7	6.87	4.58-13.90	64	p>0.05

Latanslar milisaniye, amplitüdüler mikrovolt biriminden verilmiştir.

Tabloda görüldüğü gibi bu alt gruplar arasında N2 ve P300 amplitüd ve latansları açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Negatif ve karışık semptomlu alt grupların yaş, hastalık başlama yaşı, N2 ve P300 latans ve amplitüdüleri açısından karşılaştırmasının sonuçları ise tablo 13'te görülmektedir.

Tablo 13. Negatif ve karışık semptomlu hastaların yaş, hastalık başlama yaşı ve ERP değerleri

	Negatif Grup			Karışık Grup			Karşılaştırma	
	n	Medyan	Min-Max	n	Medyan	Min-Max	u	p
Yaş	17	39	20-48	7	34	24-54	65	p>0.05
Hast. başlama yaşı	17	24	17-35	7	24	18-28	67	p>0.05
N2 latans	17	252	200-334	7	234	190-282	85	p>0.05
P300 latans	17	340	314-564	7	356	320-370	117	p<0.05
N2 amplitüd	17	6.12	2.18-24.50	7	6.76	0.86-21.50	63	p>0.05
P300 amplitüd	17	7.16	1.46-27.40	7	8.39	3.49-24.20	70	p>0.05
Baseline'a göre P300 amplitüd	17	6.25	0.10-22.20	7	6.87	4.58-13.90	70	p>0.05

Latanslar milisaniye, amplitüdüler mikrovolt biriminden verilmiştir.

Görüldüğü üzere yalnızca P300 latansı bakımından negatif ve karışık semptomlu alt gruplar arasında fark bulunmuştur. Negatif semptomlu grupta P300 latansı anlamlı derecede daha kısadır (p<0.05).

Şizofrenik hastalar, yakın akrabalarında kendinden başka şizofren hasta olup olmasına göre iki gruba ayrılarak ERP parametleri karşılaştırıldı. Tablo 14'te bu karşılaştırmalar görülmektedir. Akrabalarında kendilerinden başka şizofren olup olmadığı bilgisi tamamen hasta ve yakınlarından alınan anamnezle elde edildi.

Tablo 14. Akrabalarında kendilerinden başka şizofren olan ve olmayan alt grupların yaş ve ERP parametreleri

	A Grubu		B Grubu		Karşılaştırma	
	n	$\bar{x} \pm Sx$	n	$\bar{x} \pm Sx$	t	p
Yaş	12	37.42±2.97	26	36.54±1.86	0.26	p>0.05
N1 latans	12	86.00±6.73	26	103.23±3.19	2.64	<b>p&lt;0.02</b>
P2 latans	12	181.00±7.34	26	178.23±6.09	0.27	p>0.05
N2 latans	12	240.83±11.34	26	251.15±8.92	0.68	p>0.05
P300 latans	12	345.50±8.41	26	365.31±10.55	1.19	p>0.05
P2 amplitüd	12	11.25±1.74	26	8.74±0.69	1.62	p>0.05
N2 amplitüd	12	7.09±1.74	26	7.13±1.10	0.02	p>0.05
P300 amplitüd	12	8.84±1.57	26	9.59±1.18	0.37	p>0.05
Baseline'a göre P300 amplitüd	12	7.05±1.48	26	8.08±1.05	0.55	p>0.05

A Grubu: Akrabalarında kendilerinden başka şizofren olan grup  
 B Grubu: Akrabalarında kendilerinden başka şizofren olmayan grup  
 Latanslar milisaniye, amplitüdlere mikrovolt biriminden verilmiştir.

Tabloda görüldüğü gibi tek anlamlı bulgu, akrabalarında başka şizofrenik olmayan grupta, N1 latansının anlamlı derecede uzamış olmasıdır (p<0.02). P300 latansında da aynı grupta belirgin uzama eğilimi varsa da aradaki fark anlamlı değildir.

İlaçların ERP üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmak için, şizofrenik hasta grubu, nöroleptik alanlar ve almayanlar diye iki alt gruba ayrılıp, ERP latans ve amplitüdlere açısından karşılaştırıldı. Bunun sonuçları tablo 15'te görülmektedir.

Görüldüğü gibi nöroleptik ilaç alan grupta yalnızca N1 latansı almayan gruba göre anlamlı derecede kısa bulunmuş (p<0.05), diğer parametrelerde anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 15. Nöroleptik alan ve almayan hastaların yaş ve ERP parametreleri

	Nöroleptik Alan Grup		Nöroleptik Almayan Grup		Karşılaştırma	
	n	$\bar{x} \pm Sx$	n	$\bar{x} \pm Sx$	t	p
Yaş	30	36.33±1.70	8	38.62±3.97	0.59	p>0.05
N1 latans	30	94.20±3.67	8	111.25±5.11	2.23	p<0.05
P2 latans	30	179.20±5.02	8	178.75±12.92	0.03	p>0.05
N2 latans	30	251.13±8.49	8	235.75±9.74	0.89	p>0.05
P300 latans	30	362.93±9.52	8	344.50±8.35	0.96	p>0.05
P2 amplitüd	30	9.86±0.86	8	8.31±1.32	0.85	p>0.05
N2 amplitüd	30	8.64±0.77	8	8.04±2.23	0.51	p>0.05
P300 amplitüd	30	6.87±1.01	8	12.04±3.39	1.50	p>0.05
Baseline'a göre P300 amplitüd	30	7.41±0.90	8	9.07±2.29	0.78	p>0.05

Latanslar milisaniye, amplitüdüler mikrovolt biriminden verilmiştir.

Yine, hasta grubu antikolinergik bir ajan olan biperiden alanlar ve almayanlar olmak üzere iki alt gruba ayrılmış ve ERP parametreleri açısından karşılaştırılmışlardır. Bu karşılaştırmanın sonuçları da tablo 16'da gösterilmektedir.

Tablo 16. Biperiden alan ve almayan hastaların yaş ve ERP parametreleri

	Biperiden Alan Grup		Biperiden Almayan Grup		Karşılaştırma	
	n	$\bar{x} \pm Sx$	n	$\bar{x} \pm Sx$	t	p
Yaş	9	36.66±3.66	29	36.86±1.74	0.05	p>0.05
N1 latans	9	104.00±6.93	29	95.86±3.70	1.05	p>0.05
P2 latans	9	181.33±14.04	29	178.41±4.58	0.26	p>0.05
N2 latans	9	253.77±18.26	29	246.07±7.45	0.46	p>0.05
P300 latans	9	345.33±13.36	29	363.31±9.27	0.98	p>0.05
P2 amplitüd	9	10.17±1.76	29	9.33±0.81	0.47	p>0.05
N2 amplitüd	9	6.09±1.58	29	7.44±1.11	0.61	p>0.05
P300 amplitüd	9	8.32±1.55	29	9.67±1.13	0.60	p>0.05
Baseline'a göre P300 amplitüd	9	7.51±1.79	29	7.84±0.98	0.15	p>0.05

Latanslar milisaniye, amplitüdüler mikrovolt biriminden verilmiştir.

Tabloda görüldüğü gibi biperiden alan ve almayan gruplar arasında ERP parametreleri bakımından anlamlı fark bulunamamıştır.

### Hasta Akrabaları Grubunda Alt Gruplar Arası Karşılaştırmalar :

Şizofren akrabaları da kendi yakınlarındaki hastalığın tipinin negatif, pozitif veya karışık tip oluşuna göre üç gruba ayrılmış ve ERP parametreleri açısından karşılaştırmaları yapılmıştır. Tablo 17'de negatif ve pozitif semptomlu hasta yakınları olan şizofren akrabalarının karşılaştırması görülmektedir.

Tablo 17. Negatif ve pozitif semptomlu yakınları olan şizofren akrabalarının yaş ve ERP parametreleri

	C Grubu		D Grubu		Karşılaştırma	
	n	$\bar{x} \pm Sx$	n	$\bar{x} \pm Sx$	t	p
Yaş	19	47.33±3.10	17	47.38±3.29	0.01	p>0.05
N1 latans	19	100.00±2.82	17	100.12±3.64	0.02	p>0.05
P2 latans	19	171.05±2.76	17	173.41±5.32	0.40	p>0.05
N2 latans	19	230.42±4.43	17	229.41±5.04	0.15	p>0.05
P300 latans	19	345.79±6.07	17	347.64±9.76	0.16	p>0.05
P2 amplitüd	19	12.32±0.85	17	10.30±0.84	1.68	p>0.05
N2 amplitüd	19	6.59±0.53	17	6.97±0.94	0.36	p>0.05
P300 amplitüd	19	14.95±1.66	17	11.80±1.06	1.53	p>0.05
Baseline'a göre P300 amplitüd	19	13.44±1.63	17	9.25±0.78	2.22	p<0.05

C Grubu : Akrabasında negatif semptomlu şizofreni bulunan grup

D Grubu : Akrabasında pozitif semptomlu şizofreni olan grup

Latanslar milisaniye, amplitüdüler mikrovolt biriminden verilmiştir.

Tabloda görüldüğü gibi baseline'a göre P300 amplitüdü, yakınlarında negatif semptomlu şizofreni bulunan akraba grubunda, yakınlarında pozitif semptomlu şizofreni bulunan akraba grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (p<0.05). Diğer parametrelerde anlamlı fark bulunamamıştır.

Yakınlarında negatif semptomlu şizofreni olan grupla karışık semptomlu şizofreni olan grubun karşılaştırması tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. Negatif ve karışık semptomlu yakınları olan şizofren akrabalarının yaş ve ERP parametreleri

	C Grubu		E Grubu		Karşılaştırma	
	n	$\bar{x} \pm Sx$	n	$\bar{x} \pm Sx$	t	p
Yaş	19	47.33±3.10	17	43.47±3.06	0.87	p>0.05
N1 latans	19	100.00±2.82	17	99.64±4.03	0.07	p>0.05
P2 latans	19	171.05±2.76	17	181.29±5.31	1.76	p>0.05
N2 latans	19	230.42±4.43	17	233.29±5.90	0.39	p>0.05
P300 latans	19	345.79±6.07	17	329.53±7.23	1.73	p>0.05
P2 amplitüd	19	12.32±0.85	17	10.68±1.13	1.17	p>0.05
N2 amplitüd	19	6.59±0.53	17	8.42±0.79	1.95	p>0.05
P300 amplitüd	19	14.95±1.66	17	12.76±1.16	1.05	p>0.05
Baseline'a göre P300 amplitüd	19	13.44±1.63	17	8.27±1.02	2.60	p<0.02

C Grubu : Akrabasında negatif semptomlu şizofreni bulunan grup

E Grubu : Akrabasında karışık semptomlu şizofreni olan grup

Latanslar milisaniye, amplitüdüler mikrovolt biriminden verilmiştir.

Görüldüğü gibi bunda da negatif semptomlu yakını olan grubun baseline'a göre P300 amplitüdü, karışık semptomlu yakını olan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.02). Diğer değerlerde anlamlı bir fark yoktur.

Bunun üzerine negatif ve pozitif semptomlu yakını olan grubun baseline'a göre P300 amplitüdüleri, II. kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma tablo 19'da görülmektedir.

Tablo 19. Negatif ve pozitif semptomlu yakınları olan şizofren akrabaları gruplarının baseline'a göre P300 amplitüdlerinin II. kontrol grubunun değeriyle karşılaştırması

	Baseline-P300 amplitüd		II. Kontrol Grubu Baseline-P300 amplitüd		Karşılaştırma	
	n	$\bar{x} \pm Sx$ ( $\mu v$ )	n	$\bar{x} \pm Sx$ ( $\mu v$ )	t	p
<b>Negatif Semptomlu Yakını Olan Grup</b>	19	13.44 $\pm$ 1.63	22	8.73 $\pm$ 0.94	2.58	<b>p&lt;0.02</b>
<b>Pozitif Semptomlu Yakını Olan Grup</b>	17	9.25 $\pm$ 0.78	22	8.73 $\pm$ 0.94	0.41	p>0.05

n: Denek sayısı

x: Ortalama

Sx: Standart hata

$\mu v$ : Mikrovolt

Tablo 19'dan da anlaşılacağı gibi negatif semptomlu yakınları olan grubun P300 amplitüdü diğer gruplarından olduğu gibi kontrollerinkinden de yüksek bulunmuştur (p<0.02). Yani pozitif ve karışık semptomlu akrabaları olan grupta bir amplitüd düşmesi yok, negatif semptomlu akrabaları olan grupta bir amplitüd yükselmesi var gibidir.

Tablo 20'de de pozitif ve karışık semptomlu yakınları olan hasta akrabaları alt gruplarının karşılaştırması görülmektedir.

Tablo 20. Pozitif ve karışık semptomlu yakınları olan şizofren akrabalarının yaş ve ERP değerleri

	D Grubu		E Grubu		Karşılaştırma	
	n	$\bar{x} \pm Sx$	n	$\bar{x} \pm Sx$	t	p
<b>Yaş</b>	17	47.38 $\pm$ 3.29	17	43.47 $\pm$ 3.06	0.86	p>0.05
<b>N1 latans</b>	17	100.12 $\pm$ 3.64	17	99.64 $\pm$ 4.03	0.08	p>0.05
<b>P2 latans</b>	17	173.41 $\pm$ 5.32	17	181.29 $\pm$ 5.31	1.04	p>0.05
<b>N2 latans</b>	17	229.41 $\pm$ 5.04	17	233.29 $\pm$ 5.90	0.50	p>0.05
<b>P300 latans</b>	17	347.64 $\pm$ 9.76	17	329.53 $\pm$ 7.23	1.49	p>0.05
<b>P2 amplitüd</b>	17	10.30 $\pm$ 0.84	17	10.68 $\pm$ 1.13	0.26	p>0.05
<b>N2 amplitüd</b>	17	6.97 $\pm$ 0.94	17	8.42 $\pm$ 0.79	1.18	p>0.05
<b>P300 amplitüd</b>	17	11.80 $\pm$ 1.06	17	12.76 $\pm$ 1.16	0.60	p>0.05
<b>Baseline'a göre P300 amplitüd</b>	17	9.25 $\pm$ 0.78	17	8.27 $\pm$ 1.02	0.76	p>0.05

D Grubu : Akrabasında pozitif semptomlu şizofreni bulunan grup

E Grubu : Akrabasında karışık semptomlu şizofreni olan grup

Latanslar milisaniye, amplitüdlere mikrovolt biriminden verilmiştir.



Görüldüğü gibi iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

### Korelasyon İncelemeleri :

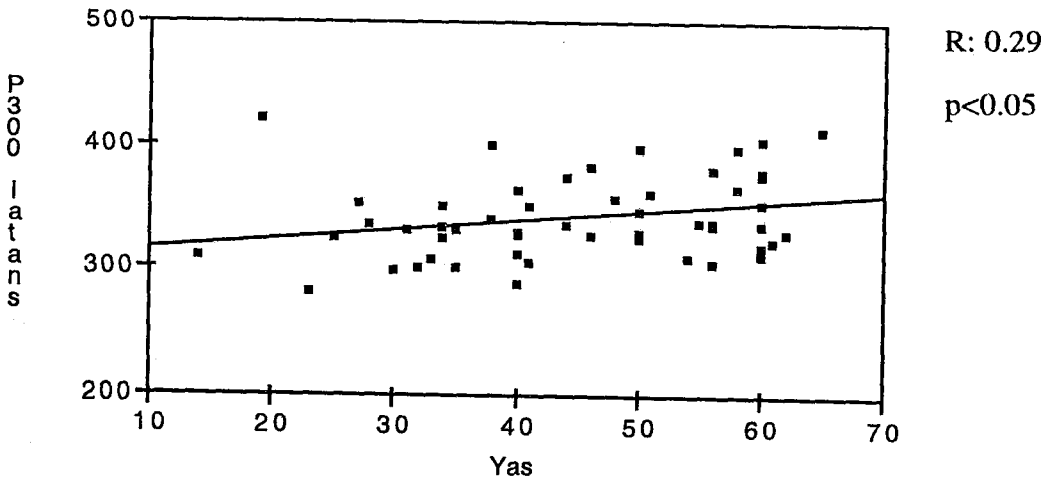
Şizofrenik hasta grubunda yaş ile ERP parametreleri arasında basit regresyon analizi kullanılarak korelasyon olup olmadığına bakıldı. Hiçbir parametrenin yaşla korelasyonu yoktu. Yine hastalık süreleri ile ERP değerleri arasında korelasyon tesbit edilemedi.

Hasta grubunda nöroleptik dozu ile ERP'lerin latans ve amplitüdlerinin korelasyonuna bakıldı. Yalnız, nöroleptik dozu ile N1 latansı arasında pozitif bir korelasyon bulundu (R: 0.38,  $p<0.05$ ). Yani, nöroleptik dozu arttıkça N1 latansı uzamaktaydı. Diğer dalgaların latansları ve amplitüdü ile nöroleptik dozu arasında bir ilişki bulunamadı.

Biperiden kullanan hasta alt grubunda, biperiden dozu ile ERP parametrelerinin korelasyonu ölçüldü. Yine, yalnızca biperiden dozu ile N1 latansı arasında pozitif bir korelasyon bulundu (R : 0.73,  $p<0.05$ ). Diğer potansiyellerde bir ilişki bulunamadı.

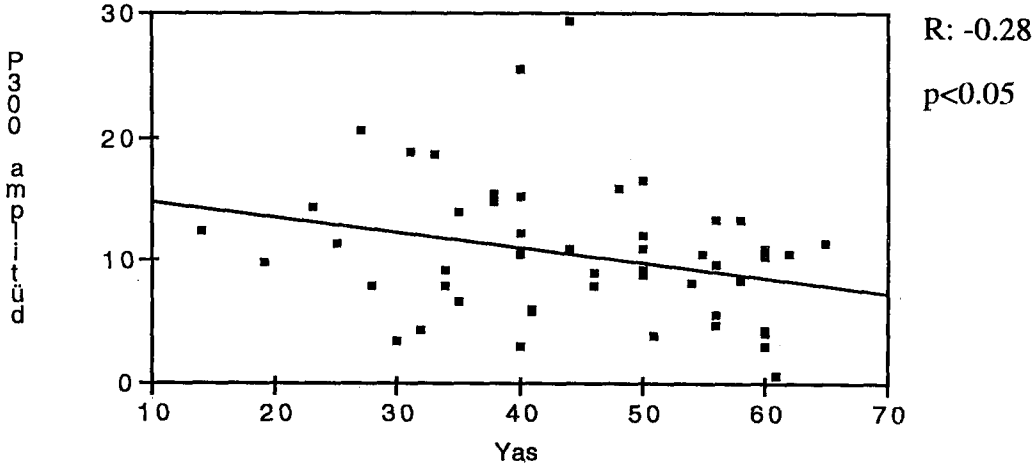
Hasta grubunda hastalık süresi ile ERP parametreleri arasında korelasyon saptanamadı.

Şizofren akrabaları grubunda da yaş ile ERP latans ve amplitüdü korelasyonuna bakıldı. Yaş-N1 latansı arasında negatif bir korelasyon bulundu (R : -0.29,  $p<0.05$ ). Yani yaş arttıkça N1 latansı kısalıyordu. Ayrıca yaşla P300 latansı arasında pozitif bir korelasyon bulundu (R : 0.29,  $p<0.05$ , Grafik 3). Yaş arttıkça P300 latansı uzamaktaydı.



Grafik 3. Şizofren akrabalarında yaş-P300 latansı korelasyonu

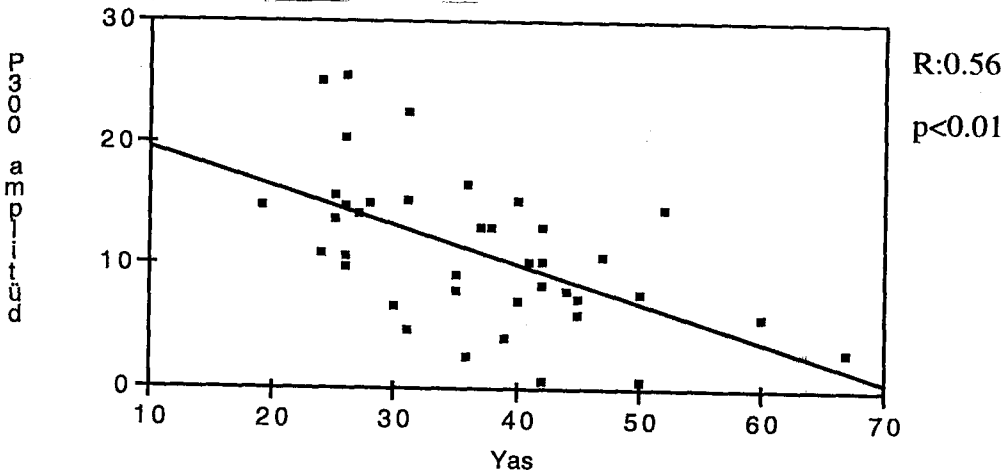
Bundan başka bu grupta, yaş ile baseline-P300 amplitüdü arasında da negatif bir korelasyon bulundu ( $R : -0.28, p < 0.05$ , Grafik 4). Yaş arttıkça P300 amplitüdü düşmekteydi.



Grafik 4. Şizofren akrabalarında yaş-P300 amplitüdü korelasyonu

I. kontrol grubunda da yaş ile ERP değerlerinin ilişkisi regresyon analizi ile araştırıldı. Yaş ile N2 latansı arasında pozitif bir ilişki bulundu ( $R : 0.36, p < 0.05$ ).

Ayrıca yine I. kontrol grubunda, N1-P2 ve N2-P300 amplitüdüleri yaşla birlikte istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmekteydiler ( $R : -0.47, p < 0.01$  ve  $R : -0.31, p < 0.05$ ). Baseline'a göre P300 amplitüdü de yaşla ters orantılı olarak belirgin biçimde düşmekteydi ( $R : 0.56, p < 0.01$ , Grafik 5).



Grafik 5. I. kontrol grubunda yaş-P300 amplitüdü korelasyonu

Hiçbir grupta eğitim süresi ile ERP parametreleri arasında bir ilişki bulunamadı.

## TARTIŞMA

Bu çalışmanın asıl amacı, genetik geçişli bir hastalık olduğu düşünülen şizofrenide, bir biyolojik belirleyici olduğu öne sürülen olaya ilişkin potansiyeller (event-related potentials) ve özellikle de bunlardan biri olan P300 dalgasındaki anormalliklerin genetik olarak aktarılan bir faktör olup olmadığını araştırmaktır. Bu amaçla, şizofrenik hastaların I. dereceden akrabalarının işitsel ERP ölçümleri yapılmış ve kontrollerle karşılaştırılmıştır. Ayrıca şizofrenik hastaların da ERP parametreleri ölçülerek, kontrollerle ve hasta akrabalarıyla karşılaştırılmış ve farklılıklar incelenmiştir.

Şizofreninin oluşmasında kalıtsal faktörlerin rolünün olduğu bilinmektedir. Şizofrenik bireyin kardeşleri ve çocuklarında hastalık riski genel toplumdaki riskin 10 katıdır. Her iki ebeveyn hasta olduğunda çocukta hastalık olması riski ise toplumdaki risk oranının yaklaşık 45 katıdır (83). Ayrıca ikiz ve evlat edinme çalışmaları da hastalığın oluşmasında kalıtsal faktörlerin önemli rolü olduğunu doğrulamaktadır ( 42, 50, 83, 87).

Bu nedenle, şizofrenide genetik olarak geçen faktörün ne olduğunu anlamak amacıyla, risk altında olduğu düşünülen bireylerde, biyolojik belirleyici olduğu öne sürülen faktörlerin varlığı araştırılmaktadır. Bu amaçla, platelet MAO-B enzimi aktivitesindeki düşüklük (69, 86, 127), CT anormallikleri (66, 89, 97, 123), silik nörolojik bulgular (21, 41, 90, 126), doku antijenleri (60) ve düz takip göz hareketlerindeki bozukluklar (43, 44, 45, 56), risk altındaki bireylerde çalışılmış ve biyolojik belirleyici olarak kabul edilmeleri için ümit veren sonuçlar elde edilmiştir.

İşte, son yıllarda şizofrenide biyolojik belirleyici olarak öne sürülen bir başka faktör de ERP anormallikleridir. Şizofrenik bireylerde değişik modalitelerde (görsel, işitsel, somatosensoriyel) elde edilen ERP'lerin özellikle geç komponentlerinde amplitüd düşüklüğü (6, 7, 11, 12, 23, 25, 47, 70, 78, 89, 98, 100, 110, 122) ve latans uzaması (6, 11, 12, 25, 47, 78, 89, 110) bildirilmektedir. Bizim araştırmamızda da şizofrenik hastalarda işitsel ERP'lerin geç komponentlerinin (N2 ve P300) latanslarının gecikmiş olduğu ve P300 amplitüdünün düşük olduğu sonucu bulunmuştur. Görüldüğü gibi şizofrenik hastalardaki bu bulgularımız yukarıdaki yayınlarla uyumludur. Blackwood (11, 12), St Clair (110), Eikmeier (25) ve Karaman (47) da, bizim gibi "oddball" yöntemiyle yaptıkları çalışmalarda şizofreniklerde P300 latansının uzadığını, amplitüdünün düştüğünü bulmuşlardır.

Daha önce de belirttiğimiz gibi N1, P2, N2 ve P300 dalgalarının genel olarak, uyararı tanıma, hafızadan bulup çıkarma ve onun önemini değerlendirme gibi "bilgi işleme" nin değişik aşamalarını yansıttığı düşünülmektedir (8). Dolayısıyla şizofrenik hastalarda bu komponentlerin latansı veya amplitüdünün anormal oluşunun, bu hastalarda bilgi işleminin bu aşamalarıyla ilgili kognitif süreçlerindeki bozukluğu gösterebileceği düşünülmektedir (76). Nitekim yaşlılarda (15, 34) ve özellikle demanslı hastalarda (26, 40, 48, 63, 68, 82, 109) P300 ve daha önceki komponentlerin latanslarının uzamış olması şizofreniklerdeki aynı kognitif bozukluğun bunlarda da olduğunu düşündürmektedir. Polich ve arkadaşları demanslı hastalardaki kognitif bozulma ile P300 latansı uzaması arasında direkt ilişki bulmuşlardır (82). Yine, hem demanslılarda (26), hem de şizofreniklerde (12) P300

latansı uzaması ile CT anormallikleri arasında korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Ancak şizofreniklerdeki P300 anormalliklerinin mutlaka yapısal bozukluklarla ilişkili olmasının gerekmediği, bilgi oluşunun nörotransmitter anormallikleriyle de bozulabileceği ve dolayısıyla P300'de değişikliklere yol açabileceği düşünülebilir (57).

Halgren P300'ün bazal temporal lob, entorhinal korteks, amigdal ve hipokampusta üretildiğini öne sürmüş (39) ve başka çalışmalar da bunu desteklemiştir (12, 57, 71, 105). Dolayısıyla şizofreniklerde P300 anormallikleriyle ortaya çıkan kognitif bozukluğun temporal lob, hipokampus, amigdal gibi yapılardan kaynaklandığı düşünülebilir. Bu düşünce, postmortem çalışmalarda (88) veya CT (13, 22) ve NMR (49, 91) çalışmalarında bulunan, şizofrenik hastalarda temporal ve limbik yapılarda hacim azalması olduğu bulgusuyla uyumaktadır. Yine, multipl elektrodlar kullanılarak yapılan uyarılmış potansiyel haritalanması çalışmalarda, şizofreniklerdeki P300 amplitüd düşüklüğünün özellikle sol temporal bölgede hakim olması (28, 29, 59, 62, 101) ve bunun da CT'de sol Silviyan fissür genişlemesi ile korele olması (58) bulguları da bu varsayımı desteklemektedir. Ancak bizim çalışmamız bu türlü bir topografik çalışma olma iddiasında değildir ve kayıt için yalnızca iki (Fz ve Cz) elektrod kullanılmıştır. Dolayısıyla bizim araştırmamız, P300'ün üretim yeri hakkında direkt bir bilgi veremez.

Bazı çalışmalarda P300'den daha önce görülen N1, P2, N2 gibi komponentlerde de amplitüd düşüklüğü bildirilmiştir (6, 7, 78, 89, 100, 122). Çalışmamızda bu komponentlerde kontrollere göre amplitüd farkı bulunamamıştır. Ancak bu bulguyu bulan çalışmaların hepsi de "seçici dikkat" yöntemiyle yapılmıştır. Biz ise "oddball" yöntemini uyguladık. Dolayısıyla sonuçlardaki bu uyumsuzluk yöntemin farklı oluşundan kaynaklanıyor olabilir. Zaten "seçici dikkat" yöntemi daha çok dikkatle ilişkili bozukluklarda değerli gibi görünmektedir (52). Nitekim, N1 ve N2 dalgalarının daha çok dikkatle ilişkili oldukları ve şizofrenide bunların amplitüdlерinin düşüklüğünün dikkatteki azalmayla açıklanabileceği, halbuki P300 amplitüd düşüklüğünün dikkatle değil, uyarının ayırt edilmesinden sonraki

bilgi işleme sürecindeki bozukluğu yansıttığı düşünülmektedir (7, 52).

Çalışmamızda hastalık süresi ile ERP latans ve amplitüdlere arasında bir ilişki bulunamamıştır. St Clair de şizofreniklerdeki P300 anormalliklerinin hastalığın kronisitesinden bağımsız olduğunu bulmuştu (110). Yine Blackwood (11) ve Eikmeier (25) da şizofrenideki P300 değişikliklerinin klinik durumdan bağımsız olduğunu, hastalığın hem akut, hem de remisyonda olduğu dönemlerde devam ettiğini öne sürmüşlerdi. Bu bulgu şizofrenide P300 anormalliklerinin biyolojik belirleyici olabileceği görüşünü desteklemektedir. Nitekim, Duncan da, şizofreniklerde vizüel P300 amplitüdü düşüklüğünün klinik düzelme ile normale döndüğünü, oysa işitsel P300 amplitüd düşüklüğünün düzeldikten sonra da devam ettiğini, bu nedenle vizüel P300 değişikliklerinin "state marker", işitsel P300 değişikliklerinin ise "trait marker" olduğunu ileri sürmüştür (23).

Çalışmamızda, bu şekilde biyolojik belirleyici olduğu iddia edilen ERP anormalliklerinin genetik kontrol altında olup olmadığını araştırmak için, şizofreniklerin I. dereceden akrabalarının ERP kayıtları ile kontrollerinkini karşılaştırılmıştır. Şizofreniklerin akrabalarında da aynen şizofreniklerde olduğu gibi N2 ve P300 latansları kontrollerinkine göre uzamış olarak bulunmuştur. Bu bulgu çalışmamızın asıl varsayımını, yani geç ERP anormalliklerinin genetik kontrol altında olduğu ve bu dalgalardaki bozuklukların iyi bir belirleyici olduğu görüşünü desteklemektedir. Bir başka deyişle, şizofreniklerdeki kognitif bozukluğun aynısının, onların bazı akrabalarında da olduğu ve bu kognitif bozukluğun, belki de yine genetik olarak geçen hastalığa yakınlıkla ilişkili olduğu düşünülebilir.

Ancak çalışmamızda şizofreniklerin akrabalarındaki P300 latans uzaması şizofrenlerdeki kadar fazla değildir. Nitekim şizofreniklerin akrabalarının P300 latansları kontrollerden anlamlı derecede uzun olduğu gibi, şizofreniklerin P300 latansları da akrabalarından anlamlı derecede uzun bulunmuştur. Ayrıca şizofren akrabalarında P300 amplitüdünde, kontrollere göre bir farklılık bulunamamıştır. Buradan, şizofreniklerdeki P300'ü etkileyen kognitif bozukluğun daha ileri düzeyde olduğu, bu yüzden hem akrabalarına göre daha

fazla latans uzamasına, hem de onlardan farklı olarak amplitüd düşmesine neden olduğu düşünülebilir. Yani, hastalığa yatkınlığın genetik kontrol altında olduğu, değişik sebeplerle daha çok yatkın olan olan bireylerde daha çok P300 anormalliği görüldüğü, daha az yatkın bireylerde ise daha az bozukluk olduğu, bir eşik değer aşıldığında da şizofreninin ortaya çıkabileceği akla gelebilir. Ama bunu iddia edebilmek için diğer genetik çalışmaların da bizim bulgularımızla uyumlu olması gerekir. Oysa bu konuda daha önce yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Friedman 1982'de yaptığı çalışmasında şizofreniklerin sağlıklı çocuklarında P300 amplitüdünün düşük olduğunu bulduysa da (32), daha sonraki çalışmalarında bunu doğrulamamıştır (30, 31).

Josiassen'in kolej öğrencilerinde yaptığı, şizofreni için risk altında olduğu düşünülen "fiziksel anhedoni" skoru yüksek olan bireylerde somatosensoriyel P400 amplitüdünün düşük olduğunu bulduğu çalışması (46) ve Saitoh'un şizofreniklerin sağlıklı kardeşlerinde geç uyarılmış potansiyellerin amplitüdünün, kontrollere göre düşük olduğunu bildirdiği çalışması (94) bizim çalışmamızla uyumlu gibi görünmektedir. Fakat görüldüğü gibi bu çalışmaların hepsinde de risk altındaki bireylerde bozuk bulunan şey, ERP'lerin latansı değil, amplitüdüdür. Bu açıdan çalışmamız daha önceki bu çalışmalardan farklı bir sonuç getirmektedir. Ayrıca yine bu çalışmalarla zıt olarak bizim çalışmamızda şizofren akrabalarında P300 amplitüdü farklı olmadığı gibi, P2 amplitüdü de düşük değil, yüksek bulunmuştur. Bu farklılığı izah etmek elimizdeki bilgilerle zor görünmektedir.

Çalışmamızda şizofrenik grupta, yakın akrabalarında kendilerinden başka şizofreni olması anamneziyle P300 latans ve amplitüdü arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu yönüyle çalışmamız, Romani (89) ve St Clair (110)'in çalışmalarıyla uyumludur. Ancak ailede şizofreni hikayesi olmasıyla P300 amplitüd düşüklüğü arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildiren Ebmeier'in bulgularıyla (24) çelişmektedir.

Araştırmamızda negatif semptomlu şizofreniklerde, pozitif semptomlulara göre P300 latans ve amplitüdünde bir değişiklik bulunamamış, sadece N2 potansiyelinin amplitüdü



yüksek bulunmuştur. Bu bulgumuz, P300 amplitüd düşüklüğü ile negatif semptomlar ve negatif semptomlu şizofreni arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalarla (25, 47, 76, 122) uyumsuzdur. Yine çalışmamızın negatif semptomlu hastalarda karışık semptomlulara göre P300 latansının kısa olduğu bulgusu da bu çalışmalarla uyumlu değildir. Blackwood da P300 anormallikleriyle negatif veya pozitif semptomların şiddeti arasında bir ilişki bulamamıştı. Bizim bu husustaki bulgularımızın, daha önceki çalışmaların çoğuna uymuyor olması; negatif, pozitif ve karışık semptomlu gruplara giren denek sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda nöroleptiklerin ve biperidenin P300 latans ve amplitüdünü anlamlı derecede değiştirmediği bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda da şizofrenideki P300 latans ve amplitüd değişikliklerinin nöroleptik tedavisinden bağımsız olduğu bildirilmiştir (11, 25, 28, 33, 110). Ancak biperiden gibi antikolinergik ajanların P300'ün latansında uzama ve amplitüdünde düşme yaptığını bildiren yayınlarla (33) çalışmamızın sonuçları uyumsuzdur. Bunun nedeni, biperiden alan hastaların sayısının az oluşu ve biperiden dozlarının çok düşük oluşu olabilir. Çalışmamızda nöroleptik alan grupta, almayan gruba göre N1 latansının kısa oluşu ve nöroleptik dozuyla N1 latansının doğru orantılı olarak artışı birbiriyle çelişen bulgular gibi görünmektedir. Bu çelişkili bulguların sebebi, yine bizim nöroleptik almayan hasta grubundaki denek sayısının az oluşu olabilir. Bu sonuçlardan çıkarılabilecek genel kanaat, nöroleptik ilaçların N1 potansiyelini etkilediği, fakat diğer potansiyelleri pek etkilemediği olabilir.

Daha önce de belirttiğimiz gibi, araştırmamızda şizofren akrabalarının P300 amplitüdüleri ile kontrollerinki arasında fark bulunamamıştı. Şizofreniklerin akrabalarını, hasta olan akrabalarındaki hastalığın negatif, pozitif ve karışık tipte olmasına göre üçe ayırıp, ERP parametrelerini karşılaştırdığımızda, negatif semptomlu hastaların akrabalarının diğer iki gruba ve kontrollere göre P300 amplitüdülerinin yüksek olduğunu bulduk. Bu, daha önce bildirilmemiş olan bir bulgudur ve negatif semptomlu şizofreniklerde P300 amplitüdünün



düşük olduğunu bildiren çalışmalarla da (25, 47, 76, 122) uyumsuz gibi görünmektedir.

Çalışmamızın bir başka önemli bulgusu da kontrollerde ve hasta akrabaları grubunda yaşla birlikte P300 latansının uzaması ve amplitüdünün düşmesidir. Bu, daha önceki çalışmalarla uyumlu bir bulgudur (15, 19, 33, 34, 98, 119). Ancak çalışmamızda şizofrenik grupta P300 parametrelerinin yaşla değişmediği sonucu çıkmıştır. Bunun nedeni şizofreniklerde zaten baştan beri P300 latansının uzun ve amplitüdünün düşük olması olabilir.

Çalışmada, karşılaştığımız gruplarda kadın-erkek oranlarının birbirine yakın olmaları, ayrıca yayınlarda ERP parametrelerinin kadın ve erkeklerde farklılık arzemediğinin bildirilmesi nedeniyle (80, 81, 98, 110) kadın-erkek alt gruplarının karşılaştırılması yapılmadı.

Sonuç olarak şizofreniklerde geç olaya ilişkin potansiyellerin amplitüdünün düşük, latansının uzamış olduğu, sağlıklı akrabalarında da bu potansiyellerin latanslarının uzamış olduğu bulunmuştur. Şizofreniklerde ve akrabalarında daha çok silik nörolojik belirtinin olduğunu (21, 41, 51, 90, 126) ve yine şizofreniklerin kendilerinde ve akrabalarında daha çok düz takip göz hareketleri (SPEM) bozukluğu olduğunu (44, 45, 56) bildiren çalışmalarla birlikte düşünüldüğünde, şizofrenik hastalarda ve onların bazı sağlıklı akrabalarında ince nörolojik ve kognitif fonksiyonlarda bozukluğun olduğu kanaatine varılabilir.

## SONUÇLAR

1. Şizofreniklerde, kontrollere göre N2 ve P300 latansları anlamlı derecede uzun, P300 amplitüdü düşük bulunmuştur.
2. Hastaların I. dereceden akrabalarında N2 ve P300 latansları, kontrollerle kıyaslandığında anlamlı derecede uzun bulunmuştur.
3. Hastaların akrabalarında P2 amplitüdü kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur.
4. Şizofreniklerin N2 ve P300 latansları, hasta akrabalarına göre de anlamlı derecede uzun bulunmuştur.
5. Şizofreniklerde P300 amplitüdü şizofren akrabalarınınkinden anlamlı derecede düşüktür.
6. Pozitif semptomlu şizofreniklerde N2 amplitüdü, negatif semptomlu şizofreniklere göre düşük bulunmuştur.

7. Karışık semptomlu şizofreniklerde P300 latansı negatif semptomlu şizofreniklere göre anlamlı derecede uzundur.

8. Şizofreniklerdeki P300 amplitüdü düşüklüğü ve latans uzaması nöroleptik ve biperiden etkisinden bağımsızdır. Ancak her iki ilacın daha çok N1 potansiyeline etki edebileceği izlenimi alınmıştır.

9. Negatif semptomlu şizofren akrabası olanlar, pozitif ve karışık semptomlu şizofren akrabası olanlara ve kontrollere göre P300 amplitüdünde yükseklik göstermişlerdir.

10. Hasta akrabaları ile kontrol grubunda yaşla birlikte N2 ve P300 latanslarında uzama, P300 amplitüdünde düşme eğilimi gözlenmiştir. Ancak yaşla ERP parametreleri arasındaki bu ilişkiler şizofreniklerde bulunamamıştır.

11. ERP latans ve amplitüdülerinin hastalık süresi ve eğitimle ilişkisi bulunamamıştır.

## ÖZET

Şizofrenide biyolojik bir belirleyici olduğu düşünülen olaya ilişkin (event-related) potansiyeller, şizofreniklerde, şizofreniklerin birinci dereceden akrabalarında ve kontrollerde "oddball" yöntemiyle kaydedilmiş ve aralarındaki farklar değerlendirilmiştir. Şizofreniklerde ilaç tedavisinden bağımsız olarak geç ERP komponentlerinden olan N2 ve P300 potansiyellerinin latanslarında uzama ve P300 amplitüdünde düşme bulunmuştur. Şizofrenlerin I. dereceden akrabalarında da kontrollere göre N2 ve P300 latanslarının uzamış olduğu tesbit edilmiş ve sonuçlar literatür ışığında tartışılmıştır. Sonuç olarak, geç ERP komponentlerinin latanslarındaki değişikliğin bilgi işlemenin bazı aşamalarındaki bozukluğu yansıtabileceği ve bu bozukluğun, şizofreniklerdeki düzeyde olmasa bile, şizofreniklerin akrabalarında da olduğu düşünülmüştür. Sonuçlarımız, geç ERP'lerdeki anormalliklerin risk altındaki bireylerde biyolojik bir belirleyici olarak kullanılabilceği şeklindeki görüşleri desteklemektedir.

## SUMMARY

The event-related potentials, which are considered to be a biological marker in schizophrenia, were recorded in the schizophrenic patients, in the immediate relatives of the schizophrenics, and in control subjects with oddball paradigm and the differences among them have been studied. In schizophrenics, an increased latency has been observed in N2 and P300 potentials, which are among the components of late ERPs, and a decrease in the P300 amplitude, independent of medication. It was also found that the immediate relatives of the schizophrenics had a greater N2 and P300 latency than those of the control subjects, and the results were discussed in the light of the existing literature. It was concluded that the changes in the latency of late ERP components could reflect the disturbances in some stages of information processing and that this impairment could be found, if not in the same degree as seen in the schizophrenics, in the relatives of the schizophrenic patients. Our results corroborate the suggestions that the abnormalities in the late ERPs could be used as a biological markers in individuals under risk for schizophrenia.

**KAYNAKLAR**

1. American Psychiatric Association (APA) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-III-R. Washington DC 1987.
2. Andreasen NC : Positive and negative schizophrenia : a critical evaluation. Schizophr Bull 11 : 380-389, 1985.
3. Andreasen NC, Flaum M, Arndt S, et al : Pozitif ve negatif belirti ve sendromlar : değerlendirme ve biyolojik karşılıkları (Çev : Rezaki M). Türk Psikiyatri Dergisi 3 : 171-176, 1992.
4. Andreasen NC, Olsen SA: Negative and positive schizophrenia. Definition and validation. Arch Gen Psychiatry 39: 789-794, 1982.
5. Arendt G, Hefter H, Jablonowski H : Acoustically evoked event-related potentials in HIV-associated dementia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 86 : 152-160, 1993.
6. Baribeau-Braun J, Picton TW, Gosselin JY : Schizophrenia : a neurophysiological evaluation of abnormal information processing. Science 219 : 874-876, 1983.
7. Barrett K, Mc Callum WC, Pocock PV : Brain indicators of altered attention and information processing schizophrenic patients. Br J Psychiatry 148 : 414-420, 1986.
8. Blackwood DHR, Muir WJ : Cognitive brain potentials and their application. Br J Psychiatry 157 (suppl 9) : 96-101, 1990.
9. Blackwood DHR, St Clair DM, Kutcher SP : P300 event-related potential abnormalities in borderline personality disorder. Biol Psychiatry 21 : 557-560, 1986.
10. Blackwood DHR, St Clair DM, Muir WJ, et al : The development of Alzheimer's disease in Down's syndrome assessed by auditory event-related potentials. J Mental Deficiency Res 32 : 439-453, 1988.

11. Blackwood DHR, Whalley LJ, Christie JE, et al : Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry* 150 : 154-160, 1987.
12. Blackwood DHR, Young AH, McQueen JK, et al : Magnetic resonance imaging in schizophrenia : altered brain morphology associated with P300 abnormalities and eye tracking dysfunction. *Biol Psychiatry* 30 : 753-769, 1991.
13. Boronow J, Pickar D, Ninan PT, et al : Atrophy limited to third ventricle only in chronic schizophrenic patients : reports of a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 42 : 265-271, 1985.
14. Branchey MH, Buydens-Branchey L, Lieber CS : P3 in alcoholics with disordered regulation of aggression. *Psychiatr Res* 25 : 49-58, 1988.
15. Brown WS, Marsh JT, LaRue A : Exponential electrophysiological aging : P3 latency. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 55 : 227-285, 1983.
16. Ceylan ME : Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. 1. Cilt Şizofreni. İstanbul 1993, ss 55, 58-62, 70-71, 116, 257, 263, 315, 345.
17. Cornblatt B, Erlenmeyer-Kimling L : Global attentional deviance as a marker of risk for schizophrenia : specificity and predictive validity. *J Abnorm Psychol* 94 : 470-486, 1985.
18. Courchesne F, Kilman BA, Galambos R, et al : Autism : processing of novel auditory information assessed by event-related brain potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 59 : 238-248, 1981.
19. Coyle S, Gordon E, Howson A, et al : The effects of age on auditory event-related potentials. *Experimental Aging Research* 17 : 103-111, 1991.
20. Crow TJ: Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process. *Br Med J* 280: 66-68,1980.
21. Çetin M, Tarhan N, Sürmeli BA, ve ark : Negatif ve pozitif semptomlu şizofrenlerde ve ailelerinde serebral lateralizasyon ve organizite araştırılması. XXVI. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Kitabı Cilt II, İzmir 1990, 29-51.
22. DeLisi LE, Goldin LR, Hamovit JR, et al : A family study of the association of increased ventricular size with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 43 : 148-153, 1986.
23. Duncan CC : Event-related brain potentials : a window on information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 14 : 199-203, 1988.
24. Ebmeier KP, Potter DD, Cochrane RHB, et al : P300 and smooth eye pursuit : concordance of abnormalities and relation to clinical features in DSM-III schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 82 : 283-288, 1990.
25. Eikmeier G, Lodemann E, Zerbin D, et al : P300, clinical symptoms, and neurophysiological parameters in acute and remitted schizophrenia : a preliminary report. *Biol Psychiatry* 31 : 1065-1069, 1992.
26. Eker E : Senil Demans Hastalarında İşitsel Uyandırılmış Yanıtların Beyin Atrofisinin Derecesi ve Psikometrik Test Sonuçlarıyla İlişkisi. Uzmanlık Tezi, İstanbul 1980, ss 83-85.
27. Erlenmeyer-Kimling L, Cornblatt B : High-risk research in schizophrenia : a summary of what has been learned. *J Psychiat Res* 21 : 401-411, 1987.
28. Faux SF, Shenton ME, McCarley RW, et al : Preservation of P300 event-related potential topographic asymmetries in schizophrenia with use of either linked-ear or nose reference sites. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 75 : 378-391, 1990.
29. Faux SF, Torello MW, McCarley RW, et al : P300 in schizophrenia : confirmation and statistical validation of temporal region deficit in P300 topography. *Biol Psychiatry* 23 : 776-790, 1988.
30. Friedman D, Cornblatt B, Vaughan HG, et al : Event-related potentials in children at risk for schizophrenia during two versions of the continuous performance test. *Psychiatr Res* 18: 161-177, 1986.

31. Friedman D, Erlenmeyer-Kimling L, Vaughan HG : Auditory evoked potentials in children at risk for schizophrenia revisited : re-diagnosis of the patient parents and inclusion of the psychiatric control group. *Psychophysiology* 22 : 590, 1985.
32. Friedman D, Vaughan HG, Erlenmeyer-Kimling L : Cognitive brain potentials in children at risk for schizophrenia : preliminary findings and methodological considerations. *Schizophr Bull* 8 : 514, 1982.
33. Goodin DS : Event-related (endogenous) potentials. In Aminoff MJ (ed) : *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. Third edition. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo 1992, pp 627-648.
34. Goodin DS, Squires KC, Henderson BH, et al : Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 44 : 447-458, 1978.
35. Goodin DS, Squires KC, Starr A : Long latency event-related components of the auditory evoked potentials in dementia. *Brain* 101 : 635-648, 1978.
36. Greenberg RP, Ducker TB: Evoked potentials in the clinical neurosciences. *J Neurosurg* 56 : 1-18, 1982.
37. Grove WM, Lebow BS, Clementz BA, et al : Familial prevalence and coaggregation of schizotypy indicators : a multitrait family study. *J Abnorm Psychol* 100 : 115-121, 1991. (75)
38. Hafner H : The epidemiology of schizophrenia. *Triangle Sandoz Journal of Medical Science* 31 : 133-154, 1992.
39. Halgren E, Squires NK, Wilson CL, et al : Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science* 210 : 803-805, 1980.
40. Hansch EC, Syndulko K, Cohen SN, et al : Cognition in Parkinson's disease : an event-related potential perspective. *Ann Neurol* 11 : 599-607, 1982.
41. Heinrichs DW, Buchanan RW : Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 145 : 11-18, 1988.
42. Heston LL : Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *Br J Psychiatry* 91 : 819-825, 1966.
43. Holzman PS, Kringlen E, Matthysse S, et al : A single dominant gene can account for eye tracking dysfunctions and schizophrenia in offspring of discordant twins. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 641-647, 1988.
44. Holzman PS, Proctor LR, Hughes DW : Eye tracking patterns in schizophrenia. *Science* 181 : 179-181, 1973.
45. Holzman PS, Proctor LR, Levy DL, et al : Eye-tracking dysfunctions in schizophrenic patients and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 31 : 143-151, 1974.
46. Josiassen RC, Shagass C, Roemer RA, et al : Attention-related effects on somatosensory evoked potentials in college students at high risk for psychopathology. *J Abnorm Psychol* 94 : 507-518, 1985.
47. Karaman T, Nuzumlalı D, Özkaynak S, ve ark : Şizofrenide P300 : klinik ve nörofizyolojik bir çalışma. *Türk Psikiyatri Dergisi* 5 : 170-174, 1994.
48. Karaman Y, Sofuoğlu S, Tin Z : Parkinson hastalığında P300 ve kognitif fonksiyonlar. *Erciyes Tıp Dergisi* 15 : 239-249, 1993.
49. Kelsoe JR, Cadet JL, Pickar D, et al : Quantitative neuroanatomy in schizophrenia : a controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 533-541, 1988.
50. Kety SS : Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees : findings relevant to genetic and environmental factors in etiology. *Am J Psychiatry* 140 : 720-727, 1983.



51. King DJ, Wilson A, Cooper SJ, et al : The clinical correlates of neurological soft signs in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 158 : 770-775, 1991.
52. Kutas M, Hillyard SA : Event-related potentials and psychopathology. In Michels R (ed) : *Psychiatry*. JB. Lippincot Company, Philedelphia 1990, Volume 1, Chapter 64, pp 1-17.
53. Kutcher SP, Blackwood DHR, Gaskell DF, et al : Auditory P300 does not differentiate borderline personality disorder from schizotypal personality disorder. *Biol Psychiatry* 26 : 766-774, 1989.
54. Levit RA, Sutton S, Zubin J : Evoked potential correlates of information processing in psychiatric patients. *Psychol Med* 3 : 487-494, 1973.
55. Levy DL, Yasillo NJ, Dorus E, et al : Relatives of unipolar and bipolar patients have normal pursuit. *Psychiatr Res* 10 : 285-293,1983.
56. Mather JA : Eye movements of teenage children of schizophrenics : a possible inherited marker of susceptibility to the disease. *J Psychiat Res* 19 : 523-532,1985.
57. Maurer K, Riederer P, Heinsen H, et al : Altered P300 topography due to functional and structural disturbances in the limbic system in dementia and psychoses and to pharmacological conditions. *Psychiatr Res* 29 : 391-393, 1989.
58. McCarley RW, Faux SF, Shenton M, et al : CT abnormalities in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 46 : 698-708, 1989.
59. McCarley RW, Faux SF, Shenton ME, et al : Is there P300 asymmetry in schizophrenia ? *Arch Gen Psychiatry* 48 : 380-381, 1991.
60. McGuffin P, Farmer AE, Yonace AH : HLA antigens and subtypes of schizophrenia. *Psychiatr Res* 5: 115, 1981.
61. Morrow LA, Steinhauer SR, Hodgson MJ : Delay in P300 latency in patients with organic solvent exposure. *Arch Neurol* 49 : 315-320, 1992.
62. Morstyn R, Duffy FH, McCarley RW : Altered P300 topography in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 40 : 729-734, 1983.
63. Muir WJ, Squire I, Blackwood DHR, et al : Auditory P300 response in the assessment of Alzheimer's disease in Down's syndrome : a 2-year follow-up study. *J Mental Deficiency Res* 32 : 455-463, 1988.
64. Murphy DGM, Murphy DM, Abbas M, et al : Seasonal affective disorder : response to light as measured by electroencephalogram, melatonin suppression, and cerebral blood flow. *Br J Psychiatry* 163 : 327-331, 1993.
65. Naatanen R : Selective attention and evoked potentials in humans - a critical review. *Biol Psychol* 2: 237-307, 1975.
66. Nasrallah HA, Kuperman S, Hamra BJ, et al: Clinical differences between schizophrenic patients with and without large cerebral ventricles. *J Clin Psychiatry* 44 : 407-409, 1983.
67. Nasrallah HA, Olson SC, Mc Calley-Whitters BSN, et al : Cerebral ventricular enlargement in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 43 : 157-159, 1986.
68. Neshige R, Barrett G, Shibasaki H : Auditory long latency event-related potentials in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51 : 1120-1125, 1988.
69. Nies A, Robinson DS, Lamborn KR, et al : Genetic control of platelet and plasma monoamine oxidase activity. *Arch Gen Psychiatry* 28 : 834-838, 1973.
70. Oğuz A : Şizofrenik Hastalarda Elektrokonvulzif Terapinin Somatosansoryel Uyarılmış Yanıtlara Etkisi Üzerine Bir Araştırma. *Uzmanlık Tezi. İzmir* 1978, ss 24-25, 78.
71. Okada YC, Kaufman L, Williamson SJ : The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 55 : 417-426, 1983.

72. Oke S, Saatchi R, Allen E, et al : The contingent negative variation in positive and negative types of schizophrenia . *Am J Psychiatry* 151 : 432-433, 1994.
73. Özmen E, Arkonaç O, Kantarcı E : Şizofrenide silik nörolojik belirtilerin önemi ve değerlendirilmesi. *Psikiyatri Bülteni* 1 : 69-71, 1992.
74. Öztürk O : Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1994, ss 8, 175-176, 182-183.
75. Patterson JV, Michalewski HJ, Starr A : Latency variability of the components of auditory event-related potentials to infrequent stimuli in aging, Alzheimer-type dementia, and depression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 71 : 450-460, 1988.
76. Pfefferbaum A, Ford JM, White PM, et al : P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 46 : 1035-1044, 1989.
77. Pfefferbaum A, Horvath TB, Roth WT, et al : Event-related potential changes in chronic alcoholics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 47 : 637, 1979.
78. Pfefferbaum A, Wenegrat BG, Ford JM, et al : Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. dementia, depression and schizophrenia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 59 : 104-124, 1984.
79. Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, et al : Human auditory evoked potentials I : evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 36 : 179-190, 1974.
80. Polich J : Normal variation of P300 from auditory stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 65 : 236-240, 1986.
81. Polich J : On the clinical application of P300. *Biol Psychiatry* 31 : 647-649, 1992.
82. Polich J, Ehlers CC, Otis S, et al : P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 63 : 138-144, 1986.
83. Propping P : Genetics of schizophrenia. *Triangle Sandoz Journal of Medical Science* 32 : 7-13, 1993.
84. Raine A, Venables PH : Evoked potential augmenting-reducing in psychopaths and criminals with impaired smooth-pursuit eye movements. *Psychiatr Res* 31 : 85-98, 1990.
85. Reveley AM, Reveley MA, Clifford CA, et al : Cerebral ventricular size in twins discordant for schizophrenia. *Lancet* 1: 540-541, 1982.
86. Reveley MA, Reveley AM, Clifford CA, et al : Genetics of platelet MAO activity in discordant schizophrenic and normal twins. *Br J Psychiatry* 142 : 560-565, 1983.
87. Rice JP, McGuffin P : Genetic etiology of schizophrenia and affective disorders. In Michels R (ed) : *Psychiatry*. JB. Lippincot Company, Philadelpha 1990, volume 1, chapter 62, pp 1-24.
88. Roberts GW : Schizophrenia : a neuropathological perspective. *Br J Psychiatry* 158 : 8-17, 1991.
89. Romani A, Merello S, Gozzoli L, et al : P300 and CT scan in patients with chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 151: 506-513, 1987.
90. Rossi A, De Cataldo S, Di Michele V, et al : Neurological soft signs in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 157 : 735-739, 1990.
91. Rossi A, Strata PM, Gallucci M, et al : Brain morphology in schizophrenia by magnetic resonance imaging (MRI). *Acta Psychiatr Scand* 77 : 741-745, 1988.
92. Roth WT, Horvath TB, Pfefferbaum A, et al : Event related potentials in schizophrenics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 48 : 127-139, 1980.
93. Rösler F : Endogenous ER "Ps" and cognition : probes, prospects and pitfalls in matching pieces of the mind-body puzzle. In Gaillard AWK, Ritter W (eds) : *Advances in Psychology*. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, New York, Oxford 1983, Chapter 2, pp 9-35.

94. Saitoh O, Niwa S, Hiramatsu K, et al : Abnormalities in late positive components of event-related potentials may reflect a genetic predisposition to schizophrenia. *Biol Psychiatry* 19 : 293-303, 1984.
95. Savaşır Y: Şizofrenide biyolojik konular. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1: 25-30, 1990.
96. Schroeder MM, Handelsman L, Torres L, et al : Early and late cognitive event-related potentials mark stages of HIV-1 infection in the drug-user risk group. *Biol Psychiatry* 35 : 54-69, 1994.
97. Schulsinger F, Parnas J, Peterson ET, et al : Cerebral ventricular size in the offspring of schizophrenic mother. *Arch Gen Psychiatry* 41: 602-606, 1984.
98. Shagass C : *Evoked Brain Potentials in Psychiatry*. Plenum Press, New York-London 1972, pp 79-86, 94, 179-205.
99. Shagass C : An electrophysiological view of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 11 : 3-30, 1976.
100. Shenton ME, Faux SF, McCarley RW, et al : Clinical correlations of auditory P200 topography and left temporo-central deficits in schizophrenia : a preliminary study. *J Psychiat Res* 23 : 13-34, 1989.
101. Shenton ME, Faux SF, McCarley RW, et al : Correlations between abnormal auditory P300 topography and positive symptoms in schizophrenia : a preliminary report. *Biol Psychiatry* 25 : 710-716, 1989.
102. Siegel C, Waldo M, Mizner G, et al : Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 41 : 607-612, 1984.
103. Siever LJ, Coursey RD, Alterman IS, et al : Clinical, psychophysiological, and neurological characteristics of volunteers with impaired smooth pursuit eye movements. *Biol Psychiatry* 26 : 35-51, 1989.
104. Smith ME, Halgren E, Sokolik M, et al : The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 76 : 235-248, 1990.
105. Smith ME, Stapleton JM, Halgren E : Human medial temporal lobe potentials evoked in memory and language tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 63 : 145-159, 1986.
106. Soykan A, Şarman C : Şizofrenide heterojenite sorunu üzerine. *Türk Psikiyatri Dergisi* 4 : 47-53, 1993.
107. Squires-Wheeler E, Friedman D, Skodol AE, et al : A longitudinal study relating P3 amplitude to schizophrenia spectrum disorders and to global personality functioning. *Biol Psychiatry* 33 : 774-785, 1993.
108. Squires K, Wickens C, Squires N, et al : The effect of stimulus sequence on the waveform of the cortical event-related potential. *Science* 193 : 1142-1146, 1976.
109. St Clair D, Blackburn I, Blackwood D, et al : Measuring the course of neuropsychological function and changes in P3 event-related potential. *Br J Psychiatry* 152 : 48-54, 1988.
110. St Clair D, Blackwood D, Muir W : P300 abnormality in schizophrenic subtypes. *J Psychiat Res* 23 : 49-55, 1989.
111. Sutton S, Braren M, Zubin J : Evoked potentials correlates of stimulus uncertainty. *Science* 150 : 1187-1188, 1965.
112. Syvalahti EKG: Biological factors in schizophrenia. Structural and functional aspects. *Br J Psychiatry* 164 (suppl, 23) : 9-14, 1994.
113. Şaylı BS : *Medikal Genetik İlkeler*. Hekimler Birliği Vakfı Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1. baskı, Ankara 1992, ss 44-55, 80-81, 73-77.
114. Taneli B, Pektoylan T, Taneli S, ve ark : Şizofrenik ve şizofreni benzeri psikotik epilepsi olgularında kompüterize tomografi bulguları. XXIV. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Kitabı - 1 Ankara 1988, ss 1119-1126.

115. Timsit-Berthier M, DeLaunoy J, Koninckx N, et al : Slow potential changes in psychiatry.I. Contingent negative variation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 35 : 335-361, 1973.
116. Towey J, Bruder G, Tenke C, et al : Event-related potentials and clinical correlates of neurodysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Res* 49 : 167-181, 1993.
117. Turner WD : Genetic markers for schizotaxia. *Biol Psychiatry* 14 : 177-205, 1979.
118. Tükel K : Klinik Elektroansefalografi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul 1980, ss 3-5.
119. Vesco KK, Bone RC, Ryan JC, et al : P300 in young elderly subjects : auditory frequency and intensity effects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 88 : 302-308, 1993.
120. Wagner M, Kurtz G, Engel RR : Normal P300 in acute schizophrenics during a continuous performance test. *Biol Psychiatry* 25 : 788-792, 1989.
121. Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ : Contingent negative variation : an electric sign of sensorymotor association and expectancy in the human brain. *Nature* 203 : 380-384, 1964.
122. Ward PB, Catts SV, Fox AM, et al : Auditory selective attention and event-related potentials in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 158 : 534-539, 1991.
123. Weinberger DR, DeLisi LE, Neophytides AN, et al : Familial aspects of CT abnormalities in chronic schizophrenic patients. *Psychiatr Res* 4 : 65-71, 1981.
124. Weinberger DR, Torrey EF, Neophytides AN, et al : Structural abnormalities in the cerebral cortex of chronic schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 36 : 935-939, 1979.
125. Weinberger DR, Torrey EF, Wyatt RJ : Cerebellar atrophy in chronic schizophrenia. *Lancet* 1 : 718-719, 1979.
126. Woods BT, Kinney DK, Yurgelun-Todd D : Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their families. *Arch Gen Psychiatry* 43 : 657-663, 1986.
127. Wyatt RJ, Murphy DL, Belmaker R, et al : Reduced monoamine oxidase activity in platelets : a possible genetic marker for vulnerability to schizophrenia . *Science* 179 : 916-918, 1973.
128. Yüksel N, Köroğlu E : Klinik Uygulamalı Psikofarmakoloji. Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1991, s 41.