

Şizofrenide Nörofizyolojik ve Nörokognitif Genetik Belirleyicilerin (Endofenotip) Yeri

Halis Ulaş¹, Serhat Taşlıca², Köksal Alptekin³

¹Uz.Dr., ³Prof.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ²Dr., Biyofizik Anabilim Dalı, İzmir

GİRİŞ

Şizofreni, sanrılar, varsanılar, dezorganize davranış, negatif belirtiler ve sosyal/mesleki işlevsellikte bozulma ile karakterize bir beyin hastalığıdır. Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar şizofreninin yıllık yaygınlığının (prevalans) 1.4-4.6/1000 ve sıklığının da (insidans) 16-42/100000 arasında olduğunu göstermektedir. Ancak hem yaygınlığı hem de klinik seyri, toplumsal özellikler, coğrafi yerleşim ve zaman dilimi açısından farklılıklar göstermektedir (Jablensky 2000).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Harvard Halk Sağlığı Okulu tarafından yapılan 'Hastalıkların Küresel Bedeli' çalışmasında en fazla hastalık yüküne yol açan nedenler arasında şizofreni dokuzuncu sırada yer almaktadır (Murray ve Lopez 1996). Hastalığın bedeli sadece hasta ile sınırlı kalmamakta aynı zamanda sağlık hizmetlerine, kamu sektörünün diğer bölümlerine, ailelere ve dolaylı olarak tüm topluma da uzanmaktadır. Şizofreninin genel olarak, ulusal sağlık hizmetleri harcamasının toplamının %1.4 ile %2.8'ine mal olduğu hesaplanmaktadır ve şizofreninin klinik seyri diğer herhangi bir sağlık sorunundan çok daha fazla hastane yatağı kullanımı gerektirmektedir (Knapp 2000).

Hastalar, hasta yakınları ve toplum için ciddi yük oluşturan şizofreninin etiyolojik temeli ile ilgili olarak çeşitli genetik, nörogelişimsel ve çevresel etkenlerin olduğu öne sürülmesine karşın hastalığın etiyolojik temeli tam olarak aydınlatıla-

mamıştır. Şizofreni genetiği ile ilgili yapılan çalışmalarda şizofreninin kalıtsal bir bileşeni olduğu gösterilmiştir. Genel nüfusta yaşam boyu yaygınlığı %1 iken, şizofreni hastalarının akrabalarında şizofreni riski daha yüksektir ve aile üyelerinin şizofreni geliştirme riski hastayla olan biyolojik ilişkilene derecesi ile artış gösterir: daha yüksek risk, daha çok genin paylaşılmasıyla ilişkilidir (Kendler ve Diehl 1993). Üçüncü derece akrabalar (örn. kuzenler) genlerinin %12.5'ini paylaşırlar ve şizofreni için %2'lik risk taşırlar. İkinci derece akrabalar (örn. üvey kardeşler) genlerinin %25'ini paylaşırlar ve %6'lık bir risk gösterirler. Birçok birinci derece akrabalar (örn. kardeşler, çift yumurta ikizleri-ÇYİ) genlerinin %50'sini paylaşırlar ve %9'luk bir risk gösterirler. Tek yumurta ikizlerinde (TYİ) ise genetik yapı %100 aynıdır ve %48'lik bir risk gösterirler (Norton ve ark. 2006).

Akrabalık ilişkisi sadece hastalık için değil hastalıkla ilgili olabilecek bazı beyin morfolojisi değişikliklerinin kalıtımı için de geçerli görünmektedir. Birden çok etkilenen bireylerin bulunduğu ailelerde yapılan bir beyin görüntülemesi çalışmasında hastaların ve etkilenmemiş akrabaların beyin yapıları, şizofreni hastası akrabalarına benzer sapmalar (artmış ventrikül genişliği ve azalmış beyin korteks hacmi) göstermiştir ve akrabalık derecesi arttıkça, yani genetik benzerlik arttıkça bu sapmanın derecesinin daha benzer olduğu bulunmuştur (McDonald ve ark. 2002).

Aile, evlat edinme ve ikiz çalışmaları ile şizofreninin yüksek derecede kalıtılabilir olduğu

gösterildikten sonra araştırmacılar şizofreniye neden olan gen veya genleri bulmaya yönelmiştir. Şizofreniye yatkınlıktan sorumlu genlerin bulunmasında moleküler düzeyde bağlantı (linkage) ve ilişkilendirme (association) çalışmaları kullanılır. Bağlantı çalışmalarında, en az iki şizofeni hastası bulunan ailelerde bir genetik işaretleyicinin (marker) hastalıkla birlikte aktarılıp aktarılmadığı incelenir. Eşey hücrelerinin oluştuğu mayoz bölünme esnasında aynı kromozom üzerindeki iki noktanın birbirine uzaklığının, krossing-over ile ayrılma olasılığıyla ters orantılı olduğu bilgisinden yola çıkılarak, hastalıkla birlikte aktarılan genetik işaretleyicinin bulunduğu kromozom bölgeleri, şizofreniye yatkınlık genlerini taşıma olasılığı olan risk bölgeleri olarak belirtilir. Daha sonra bu bölgeler biyoinformatik ve/veya moleküler yöntemlerle taranarak aday genler bulunur. İlişkilendirme çalışmalarında, gerek bağlantı analizleri ile belirlenen risk bölgelerindeki, gerekse şizofreni biyolojisi üzerinden yola çıkılarak öngörülen aday genlerin taşıdıkları polimorfik noktalar incelenir. Bu polimorfik noktalar ile hastalığın popülasyondaki dağılımının incelenmesi yoluyla o genin hastalıkla ilişkisi incelenmiş olur. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda bulunan bazı kromozom bölgeleri ve o bölgelerde bulunan şizofreniye yatkınlık aday genleri şunlardır; 22q11-q12 (COMT, poline dehidrogenase (oxidase) 1-PRODH, zinc finger DHHC domain containing 8-ZDHHC8), 8p22-p21 (Neuregulin 1-NRG1, protein phosphatase 3, catalytic subunit, gamma isoform-PPP3CC), 6p22 (Dystrobrevin-binding protein 1-DTNBP1), 13q14-q32 (D-amino acid oxidase activator-DAOA), 1q42 (disrupted in schizophrenia 1-DISC1), 1q22-q23 (C-terminal PDZ ligand of neuronal nitric oxide synthase-CAPON, regulator of G-protein signalling 4-RGS4), 5q33'dür (Epsin 4-EPN4) (Gogos ve Gerber 2006, Karayiorgou ve Gogos 2006, Norton ve ark. 2006, Riley ve Kendler 2006).

Şizofreni yüksek derecede kalıtılabilirlik gösterse de, çeyrek asrı bulan çalışmalarda, hastalıktan sorumlu tek bir gen bulunamamıştır. Bu nedenle şizofreninin büyük etkiye sahip ve mendelyen kalıtıma uygun geçiş gösteren tek bir genin etkileri sonucunda ortaya çıkması yerine, orta etkili bazı genlerin (oligogenetik) ya da küçük etkili çok sayıda genin (poligenetik), kendi aralarında (epigene-

sis) ve çevresel etkenlerle etkileşimine dayalı bir mekanizma sonucu ortaya çıkması daha olası görünmektedir. Bu nedenle gen-gen ve gen-çevre etkileşimlerinin derecesine göre de belirti ve hastalık yelpazesinin fenotipik farklılıklar gösterdiği düşünülmektedir (Harrison ve Owen 2003, Kendler 2005, Gümüş ve Herken 2007, Özer ve Yazıcı 2007).

Bu zamana kadar biriken bilgilerin tümüne bakılacak olursa, şizofreninin ailesel olduğu ve hastalık riskinde en önemli katkısı genlerin yaptığı bilinmektedir. Bağlantı çalışmalarının işaret ettiği farklı kromozomal bölgeler vardır, pozitif bulguların tümü bağımsız örneklemelerde yinelenememiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyleri yetersiz ve hesaplanan etki büyüklükleri orta düzeydedir. Ayrıca çalışmaların önemli bir bölümünde saptanan kromozomal bölgeler çok geniştir (Özer ve Yazıcı 2007).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda şizofreninin genetik temellerinin tam olarak açıklığa kavuşturulamamasının önemli bir nedeni, moleküler biyoloji ve genetik epidemiyolojide olan ilerlemelerin, fenotip tanımlamalarında benzer biçimde gerçekleşmemesi ile ilgilidir. Bu noktada endofenotip yaklaşımı gündeme gelmektedir (Özer ve ark. 2004).

Şizofrenide Endofenotip Yaklaşımı

Moleküler araştırmalar, şizofreni tanısının varlığı ve yokluğunu temel alır. Bu nedenle ancak tanı konulması için gerekli olan belirtiler varlığında şizofreni hastaları moleküler çalışmalara dâhil edilebilmektedir. Ancak ruhsal hastalıkların doğası, çok kesin olarak tanı koymaya ve hastalığın ileride de gelişmeyeceğini söylemeye uygun değildir. Bu nedenlerle, klinik tanıya göre yapılan fenotip belirlemelerinin geçerliliği düşüktür ve bu şekilde tanımlanan fenotipler altta yatan genetik temeli tam olarak yansıtmayabilir (Özer ve ark. 2004).

Endofenotip yaklaşımının gerekçesi moleküler biyolojiden köken almaktadır. Bu yaklaşıma göre eğer şizofreni ile ilişkili farklı genetik anormallikler bulunuyorsa, her bir genetik anormallik özgül bir protein değişikliğine neden olacaktır ve bu durumda farklı işlevsel bozukluklara neden olacaktır.

Dolayısıyla bir endofenotip hücresel düzeyde oluşan özgül bir fizyolojik işlev bozukluğuna işaret etmektedir ve şizofreninin moleküler temelinin araştırılmasında büyük avantajlar sağlayacaktır (Thaker 2007, Braff ve ark. 2007).

Genetik bir hastalığın yığılım gösterdiği bir ailenin hem hastalığı olan, hem de yatkınlık genlerini taşıdığı halde hastalanmamış üyelerinde ortak bazı özellikleri araştırılan daha geniş yaklaşımların kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır. Hastalık genleri ile ilişkili olan ancak, açık klinik görünüme yol açmayan bu özelliklere endofenotip denmektedir (Leboyer ve ark. 1998).

Endofenotip kavramını ilk kez Gottesman ve Shields (1973) bir biyokimyasal test ya da mikroskopik inceleme ile saptanabilecek iç fenotipler (internal phenotypes) olarak tanımlamışlardır. Endofenotiplerin genlerden kliniğe giden yolda ara özellikler (intermediate traits) olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu yaklaşım psikiyatride sadece şizofrenide değil; duygudurum bozuklukları, Alzheimer hastalığı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk otizm gibi farklı hastalıklarda da kullanılmaktadır. Ancak biyolojik belirleyicilerin hepsi her bir hastalık sınıfı için, aynı hastada ya da hastalar arasında tekrarlanamamaktadır. Bazı pozitif sonuçlar sadece hastalık aktifken yapılan değerlendirmelerde saptanabilmektedir. Bu durum endofenotiplerin herhangi bir biyolojik belirleyiciden farklı olarak bazı ölçütlere dayanarak belirlenmesi gereksinimini doğurmuştur (Özer ve Yazıcı 2007).

Bir biyolojik belirleyicinin endofenotip adayı olabilmesi için; yapılan çalışmalarda endofenotip adayının hastalıkla ilişkili olması, genetik olarak kalıtılabilir olması, hastalık durumundan bağımsız olması, aile içinde hastalıkla birlikte ayrılabilir (co-segregate) olması ve etkilenmemiş hasta yakınlarında da bulunuyor olması gibi kriterleri karşılaması gerekmektedir (Braff ve ark. 2007). Durumdan bağımsız olma kriteri yapılan çalışmalarla endofenotip adayının yeterli test tekrar test güvenilirliğine sahip olması, farklı çalışma grupları arasında yeterli güvenilirliğe sahip olması, hastalardaki bozukluğun tedavi ile ilişkili olmaması ve gözlenen bozukluğun hastalık dönemleriyle ilişkisiz olması gibi özellikleri sağlamalıdır (Gur ve ark. 2007).

Genetik çalışmalarda hangi endofenotipin kullanılacağına karar vermek için, öncelikle şizofrenide yapılmış patofizyoloji çalışmalarından yararlanılarak süreklilik gösteren, ölçülebilir biyolojik göstergelerin belirlenmesi gerekmektedir. Bir sonraki adım ise bu göstergelerin, genetik risk taşıyan ancak hasta olmayan aile bireylerinde yığılım gösterdiğini kanıtlamaktır. Ancak bu durumda araştırılan özelliğin aday endofenotip olduğu öne sürülebilir ve hastalığa neden olabilecek bir mutasyonla ilişkisi kurulabilir (Özer ve ark. 2004).

Şizofrenide endofenotip adayı saptamak için yapılan çalışmalar sonucunda nörokognitif, nörofizyolojik, gelişimsel ve metabolik alanlarda uygun endofenotip adayları belirlenmiştir. Bu derlemede elektrofizyolojik ve nörokognitif endofenotip adayları güncel literatür bilgileri ışığında incelenecektir.

ELEKTROFİZYOLOJİK ENDOFENOTİP ADAYLARI

Önuyaran İnhibisyonu (Prepulse Inhibition-ÖÜİ)

İrkilmeye sebep olan güçlü bir görsel, dokunsal ya da işitsel uyarandan 30-500 ms önce zayıf bir ön uyarın verilirse uyarana verilen irkilme refleksinde azalma olur (Turetsky ve ark. 2007). Sensorimotor kapı denetimi ile ilişkili olan önuyaran inhibisyonunun koşullanma (conditioning) ile ilişkili olmadığı, ilk ön uyarın-uyarın ikilisinde dahi irkilme refleksinde azalma olduğu gösterilmiştir. Kortiko-striato-pallido-pontin ve kortiko-striato-pallido-talamik devreler tarafından düzenlenen ÖÜİ, indirek ve direk dopamin agonistleri (sırasıyla D-amfetamin ve bromokriptin) ile azalır. Bromokriptin ile D₂ antagonisti haloperidolun verilmesi bu etkiyi ortadan kaldırmaktadır. Atipik antipsikotiklerin de bu etkiyi kaldırabileceği, düzeltceği düşünülmektedir. Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), Huntington hastalığı, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (attention deficit hyperactivity disorder-ADHD), Tourette sendromu, post travmatik stress bozukluğu ve psikozun eşlik etmediği temporal lob epilepsilerinin yanı sıra; şizofrenide, tedavi edilmemiş şizotipal kişilik bozukluğunda ve şizofreni hastalarının klinik olarak etkilenmemiş yakınlarında da ÖÜİ'de bozul-

malar görülmüştür. Şizofreni hastalarında ÖUİ'deki bozulmanın dikkatte dağınıklık ve düşünce bozukluğu ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Anokhin ve ark.'nın (2003) yaptığı ikiz çalışmasında kalıtsallığı %50'nin üzerinde gösterilen ÖUİ'nin 22q11 delesyonlu bireylerde azalması, aynı zamanda bu bireylerde şizofreni görülme riskinin artmış olması, bu delesyonda etkilenen genlerin şizofrenideki azalmış ÖUİ'den sorumlu olabileceği ihtimalini kuvvetlendirir.

P50 Baskılanması

İşitsel bir uyarandan (test sesi) kısa bir süre önce aynı işitsel uyarının (koşullandıran ses) verilmesi ile, test sesinde oluşan P50 dalgasının genliği koşullandıran seste olduğundan %65-85 daha azdır (Hall ve ark. 2006, Martin ve ark. 2007). Duyusal kapı denetimi ile ilişkili olan P50 baskılanması, hipokampal yapıları da içeren sinir ağları tarafından düzenlenir. Şizofreni hastalarında ve yakınlarında P50 baskılanmasında bozukluk görülmektedir (Turetsky ve ark. 2007). Bu bozulma hem akut hastalarda hem de stabil hastalarda görülmektedir. Antipsikotikler P50 genliğini artırır ancak, hem koşullandıran uyarın hem de test uyarısında aynı etkiyi gösterdiği için baskılanma oranı düzeltilmemiş olur. Klozapin ise bu oranı normal seviyeye çeker. Şizofreni hastalarında ve yakınlarındaki eksik P50 baskılanması nikotin ile düzeltilmektedir. Bu yüzden şizofrenideki P50 baskılanması eksikliğin kolinerjik sistemle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Hall ve ark. (2006) yaptıkları ikiz çalışmasında test uyarını ve koşullandıran uyarana verilen P50 yanıtlarının oranının kalıtsallığını %68 olarak bulmuştur (Hall ve ark. 2006). Nikotin reseptörünün α -7 alt ünitesini kodlayan ve şizofreni hastalarında ifadesinin azaldığı gösterilen CHRNA7 genine ait polimorfizmler ile P50 baskılanması arasında ilişki bulan çalışmalar vardır (Leonard ve ark. 2002, Houy ve ark. 2004).

Uyumsuzluk Negatifliği (Mismatch Negativity-MMN)

Tekrarlayan standart ses dizisinden sonra şiddet, süre, frekans, yön gibi bir özelliği değişmiş bir ses duyulduğunda oluşan olaya ilişkin potansiyel olan MMN otomatik bir yanıtıdır, oluşması için kişinin seslere dikkatini vermesi gerekmez. Primer ve

sekonder işitme korteksleri ile dorsolateral prefrontal korteks tarafından oluşturulan MMN'nin genliği anestezi olmayan seviyelerde ketamin (NMDA reseptörü antagonisti) verilen bireylerde küçülür. Şizofreni hastalarında (Umbricht ve Krljes 2005) MMN'de küçülme gözlenirken bipolar, major depresif ve obsesif kompulsif bozukluklarda bir değişme bulunmamaktadır (Turetsky ve ark. 2007). Birinci kuşak antipsikotikler, risperidon, olanzapin ve klozapin şizofreni hastalarındaki MMN bozukluklarını düzeltmemektedir. Michie ve ark. (2002) şizofreni hastalarının etkilenmemiş yakınlarında MMN'nin küçüldüğünü gösterirken Ahveninen ve ark. (2006) şizofreni hastalarının etkilenmemiş ikizlerinde MMN'nin değişmediğini göstermiştir. Bu iki çalışma arasındaki tutarsızlığın nedeni ilk çalışmada sesin süresi, ikinci çalışmada ise frekansı değiştirilerek seyrek uyarınlar oluşturulmuş olması ve bu iki farklı ses özelliğini ayırt etmede etkili biyolojik mekanizmaların farklı olması olabilir. Hall ve ark. (2006) yaptıkları ikiz çalışmasında MMN ortalama genliğinin kalıtsallık değerini %68 olarak bulmuşlardır. 22q11 delesyonlu ergenlerde ve genç yetişkinlerde yapılan çalışmada delesyon bulunmayan kromozomda kalan katekol-o-metil-transferaz (COMT) geninde 158Met alleli bulunan bireylerin, 158Val alleli bulunan bireylere göre MMN genliğindeki azalmalarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (Baker ve ark. 2005).

P300

Şaşırtmalı uyarın (oddball) paradigmasında seyrek ve/veya görevle (örneğin uyarınları sayma) ilişkilendirilmiş uyarında ortaya çıkan elektrofizyolojik olaya ilişkin potansiyel olan P300, dikkatin yöneltmesi ve işlem belleğindeki güncellemelerle ilgilidir. P300'ün dikkatle ilişkili komponenti frontal, görevle ilişkili komponenti parietal dağılım göstermektedir. İkiz çalışmalarında %50-70 kalıtsallık değeri bulunan P300 genlik değerinin şizofreni hastalarının yanı sıra hastaların kardeş ve çocuklarında da azaldığı görülmektedir, ancak bu azalma şizofreniye özgü değildir. Alzheimer Hastalığı, alkol bağımlılığı, bipolar bozukluk ve unipolar depresyonda da P300 genliğinde azalma görülmektedir (Turetsky ve ark. 2007, van der Stelt ve ark. 2007). Bazı çalışmalar şizofreni hastalarında P300 yanıtında gecikme olduğunu da göstermekte-

dir. Bağlantı çalışmalarında pozitif sonuç veren kromozom bölgelerinden biri, şizofreniye yatkınlık aday genlerinden DTNBP1'i içermektedir (Porjesz ve ark. 2002). Dopamin reseptörlerinden DRD2 ve DRD3'ü kodlayan genlerdeki belli allellerin düşük P300 yanıtıyla ilişkisi, şizofreninin dopamin hipoteziyle uyumlu bir bilgidir. Yine şizofreniye yatkınlık aday genlerinden DISC1'in bozulmasına neden olan ve şizofreni yelpazesindeki rahatsızlıklarla bağlantı gösteren 1-11 dengeli kromozom translokasyonu olan bireylerde P300 genliği azalmıştır. COMT geninde bulunan Val158Met polimorfizmi ile prefrontal P300 yanıtı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada, Gallinat ve ark. (2003) homozigot Met158 bireylerin Val158 homozigot bireylerden daha düşük P300 genliğine sahip olduğunu göstermişlerdir. Bu fark özellikle şizofreni hastalarında belirgindir. Ancak bu sonuç, Val158 allelinin şizofreni risk alleli olduğuna işaret eden çalışmalarla birlikte düşünülünce akılda soru işaretleri bırakmaktadır. Farklı bir yaklaşım sergilenen daha yeni bir çalışmada Val158 geninin sinyal gürültü oranında azalmayla ilişkili olduğu, şizofreni hastalarında da sinyal gürültü oranının azaldığı gösterilerek daha tutarlı sonuçlar elde edilmiştir (Winterer ve ark. 2006).

Göz Hareketi Bozuklukları

Gözün sabitlenmesi (fiksasyon), düzgün takip eden göz hareketleri ve antisakkadik (AS) göz hareketi şizofrenide bozulma görülen nörofizyolojik fenotiplerdir. AS göz hareketi testinde kişinin bir ekranın merkezinde bulunan noktaya bakması, noktanın sağında ya da solunda bir görsel uyaran verildiğinde uyarının olduğu yöne değil diğer yöne doğru bakışlarını çevirmesi (baş ve boynunu hareket ettirmeden) istenir. Kişi refleksif hareketini baskılayamayarak gözlerini ters yöne değil uyarının geldiği yöne çevirirse hata yapmış olur. Fronto-parieto-subkortikal devrelerce kontrol edilen antisakkadik göz hareketi, frontal lezyonlarla birlikte bozulur ve hata oranı artar. AS göz hareketi düzeneğindeki başarı oranı işlem belleği kapasitesiyle ve o andaki işlem belleği yüküyle ilişkilidir (Calkins ve ark. 2000, Hutton ve ark. 2006). Dopamin geri alımını engelleyen metilfenidatın ve nikotinin (kolinerjik agonist) AS hata oranını azalttığı, kolinerjik nöron dejenerasyonu gerçekleşen

Tablo 1. Şizofrenide nörofizyolojik ve nörokognitif endofenotip adaylarının kromozom bölgeleri ile ilişkileri

Endofenotip Adayları	Kromozom Bölgeleri
Nörofizyolojik	
ÖİU	22q11
P50 baskılanması	15q13
MMN	22q11
P300	1q42
AS	22q11
Düzenli takip eden göz hareketleri	
22q11, 3q13	
Nörokognitif	
Dikkat	22q11, 6p24
Sözel Bellek	4q21
İşlem Belleği	1q41

(Kent 2000 ve Brunello ve ark. 2002'den uyarlanmıştır)

Alzheimer hastalarında ve antikolinerjik bir madde olan procyclidine verilen bireylerde AS hata oranının arttığı göz önüne alınarak dopamin ve asetilkolinin AS göz hareketi kontrolünde rol aldığı söylenebilir (Hutton ve ark. 2006). Yapılan tüm çalışmalarda şizofreni hastalarında AS hata oranının arttığı gösterilmiştir ve yaklaşık %50 kalıtsallık değeri bulunan AS test performansı, şizofreni hastalarının etkilenmemiş birinci derece akrabalarında da düşmektedir (Turetsky ve ark. 2007). Yapılan tek bağlantı çalışmasında P50 baskılanmasındaki ve AS göz hareketi testindeki verilerin birlikte incelendiği birleştirilmiş bir "baskılama" endofenotipinin, yakınında COMT geninin de bulunduğu 22q11 kromozom bölgesiyle bağlantı gösterdiği bulunmuştur.

Şizofrenide gözle takip etmede de bozulmalar vardır. Şizofrenide, hareket eden cismi gözlerle takip ederken düzgün göz hareketleri normal bireylere göre azalırken, ani sakkadik göz hareketleri artar (Özer ve ark. 2004). Nikotin ile bozukluğu düzeltilen gözle düzgün takip etmenin hippokampal ve prefrontal bölgelerce kontrol edildiği düşünülmektedir. %40-60 kalıtsallık değeri olan bu fenotip, hastaların yakınlarında da bozulma göstermektedir. 6. kromozomun kısa koluyla bağlantı gösteren gözle takip etme, COMT ve DRD3 genlerindeki polimorfizmlerle de ilişkili bulunmuştur.

NÖROKOGNİTİF ENDOFENOTİP ADAYLARI

Şizofrenide bilişsel işlev bozukluklarını inceleyen araştırmalar son yıllarda giderek artmıştır. Bunun temel nedenlerinden birisi bilişsel bozuklukların şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri gibi temel belirtilerinden birisi olarak kabul edilmesidir. Bilişsel bozukluklar hastalığın diğer belirtilerinin ya da ilaç yan etkilerinin sonucu olarak ortaya çıkmamaktadır. Bilişsel işlev bozuklukları sadece kronik şizofreni hastaları ile sınırlı olmayıp ilk atak hastalarında da gösterilmiştir. Bilişsel işlevlerdeki bozulma ile hastalığın diğer belirtileri arasındaki ilişki ise zayıf ya da daha çok negatif belirtilerle ilişkili gibi görünmektedir. Bu nedenlerle bilişsel işlevlerde görülen bozukluğun birincil bir bozukluk olup, kronik hastalık sürecinden ve diğer psikopatolojik belirtilerden bağımsız olduğu düşünülmektedir (Akdede ve Atbaşoğlu 2007).

Şizofrenide en sık etkilendiği düşünülen bilişsel işlevler; yürütücü işlevler, dikkat, algısal/motor işleme, vijilans (dikkati sürdürme), sözel bellek, işlem belleği ve sözel akıcılık şeklindedir. Dikkat, yürütücü işlevler ya da bellek bozukluklarını şizofreniye daha özgül bozukluklar olarak yorumlayan çalışmalar vardır (Saykin ve ark. 1991).

Şizofrenide görülen farklı bilişsel işlev bozukluklarını endofenotip adayı olarak değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Ancak çalışmaların hiçbirinde yukarıda tanımlanmış olan endofenotip adayı ölçütlerinin tamamını kapsayan değerlendirilme yapılmamıştır. Şizofreni Genetiği Konsorsiyumu tarafından yakın zamanda yayınlanan kapsamlı bir gözden geçirme çalışmasında seçilmiş bazı bilişsel işlevlerin endofenotip adayı ölçütlerini karşılayıp karşılamadıkları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada şizofreniye daha özgül olduğu düşünülen dikkat, sözel bellek ve işlem belleğinin endofenotip aday ölçütlerini karşıladığı gösterilmiştir (Gur ve ark. 2007).

Dikkat

Şizofrenide dikkat; odaklanmış dikkatin uzun süre korunması (sustained focused attention), seçici dikkat (selective attention) ve dikkatin bilişsel kontrolü gibi farklı biçimlerde bozulabilir. Seçici dikkat ve dikkatin bilişsel kontrolünün işlem belleği ile güçlü ilişkileri gösterilmiştir; ancak şizofrenide-

ki bilişsel işlevlerle ilgili yapılan faktör analizi çalışmaları odaklanmış dikkatin uzun süre korunmasının diğer işlevlerden ayrı olduğuna işaret etmektedir (Cornblatt ve Keilp1994, Nuechterlein 2004). Şizofrenide odaklanmış dikkatin uzun süre korunması yaygın olarak Sürekli Performans Testleri (Continuous Performance Tests-CPT) ile değerlendirilmektedir. Yapılan farklı çalışmalarda CPT'nin şizofrenide hastalığın farklı dönemlerinde bozulma gösterdiği ve antipsikotik tedaviyle ilişkili olmadığı, ancak antipsikotik tedavinin bozukluğu azaltabildiği gösterilmiştir (Gur ve ark. 2007). Ayrıca şizofreni hastalarının yakınlarıyla yapılan çalışmalarda da CPT bozukluğu saptanmıştır. CPT bozukluğunun özgül bir genle ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar oldukça yenidir. Yapılan çalışmalarda 22q11 delesyonu olan şizofreni hastalarında CPT bozukluğu bulunmuştur. Ayrıca 6p24 kromozom bölgesi ile CPT bozukluğu arasında da bir ilişki olduğu görülmüştür (van Amelsvoort ve ark. 2004, Hallmayer ve ark. 2000).

Sözel Bellek

Sözel bellek şizofreni hastalarında bozukluğu gösterilmiş diğer bir bilişsel işlevdir. Sözel bellek bozukluğunu tespit etmek için yaygın olarak kullanılan testler, Wechsler Bellek Ölçeği (Wechsler Memory Scale) ve California Sözel Öğrenme Testi'dir (California Verbal Learning Test) (Gur ve ark. 2007). Sözel bellek bozukluğunun şizofreni hastalarında test, tekrar-test güvenilirliği gösterilmiştir (Harvey ve ark. 2005). Ayrıca şizofreni hastalarındaki sözel bellek bozukluğunun farklı araştırmacı grupları arasında da tutarlı olduğu belirlenmiştir (Heinrichs ve Zakzanis 1998). Şizofreni hastaları gibi, şizofreni hastalarının psikotik olmayan yakınlarında da sözel bellek bozukluğu gösterilmiştir (Seidman ve ark. 2006). Sözel belleğin şizofreni hastalarında 4q21 kromozom bölgesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Paunino ve ark. 2004).

İşlem Belleği

İşlem belleği şizofreni için oldukça güçlü bir endofenotip adayıdır. Şizofreni hastalarında işlem belleğindeki bozukluğun dorsolateral prefrontal korteksten köken aldığı düşünülmektedir. İşlem belleği bozuklukları şizofreninin farklı dönem-

lerinde gözlenebilmektedir ve akut psikotik belirtilerden etkilenmemektedir. Şizofreni hastalarında ve şizofreni hastalarının etkilenmemiş yakınlarında işlem belleği bozukluğu görülmektedir (Gur ve ark. 2007). İşlem belleği ile ilgili genetik çalışmalarda da kromozom bölgeleri belirlenmiştir. Gasperoni ve ark. işlem belleği için 1q41 kromozom bölgesine bağlantı göstermişlerdir. Şizofrenideki nörofizyolojik ve nörokognitif endofenotip adaylarının ilişkili bulunduğu kromozom bölgeleri Tablo 1'de sunulmuştur.

SONUÇ

Yapılan bağlantı ve ilişkilendirme çalışmaları ile şizofreni ile ilişkili olduğu gösterilmiş birçok aday gen ve kromozom bölgesi saptanmıştır. Ancak saptanan aday gen ve kromozom bölgeleri çok genli ve çok etkenli bir hastalık olan şizofrenide rol oynayan mutasyonların belirlenmesinden uzaktır. Bunun nedeni günümüzdeki tanı sınıflandırma sistemleri ile yapılan fenotip tanımlamalarının, şizofreninin genetik mekanizmalarını ya da biyolojik etiyojilerini değerlendirebilecek ölçümlere dayanmamasıdır (Gottesman ve Gould 2003).

Bu yazıda şizofreninin etiyojisinin ve genetiğinin anlaşılmasına katkı sunabilecek nörofizyolojik ve nörokognitif endofenotip adayları ile ilgili yapılmış çalışmalar gözden geçirilmiştir.

Nörofizyolojik endofenotip adayları olarak ÖÜİ, P50 baskılanması, uyumsuzluk negatifliği, P300 ve göz hareket bozuklukları; nörokognitif endofenotip adayları olarak da dikkat, sözel bellek ve işlem belleği umut vaat etmektedir. Şizofrenide şu ana kadar araştırılmış ve henüz yeterince araştırılmamış endofenotip adayları ile ilgili yapılacak çalışmalar, şizofreninin etiyojistik ve genetik temellerinin aydınlatılmasına önemli katkı sağlayacaktır.

Sonuçta genetik çalışmalarda endofenotip yaklaşımının kullanılması şu ana kadar bağlantı gösterilen bölgelerin daraltılabilmesini, her bir bağlantı bölgesi ile hastalığın hangi özgeninin kalıtıldığına anlaşılmasını ve hastalıkla ilgili genlerin belirlenmesini sağlayabilir. Özgül olmayan ve daha geniş bir hastalık yelpazesi ile ilişkili gibi görünen bu endofenotip adaylarının bir araya getirilmesi ile biyolojik olarak tutarlı yeni fenotiplerin oluşturulması mümkün olabilir. Böylece psikotik hastalıklarda klinik sınıflandırmalar için geçerlik ölçütleri yeniden şekillendirilebilecek ve sonuçta da yeni tedavi yaklaşımları geliştirilebilecektir.

Yazışma adresi: Dr. Halis Ulaş, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, halisulas@yahoo.com

KAYNAKLAR

- Ahveninen J, Jääskeläinen IP, Osipova D ve ark. (2006) Inherited auditory-cortical dysfunction in twin pairs discordant for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 60(6):612-620.
- Akdede BB, Atbaşoğlu EC (2007) Şizofreni ve bilişsel işlevler. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H (Ed), Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, s. 236-249.
- Anokhin AP, Heath AC, Myers E ve ark. (2003) Genetic influences on prepulse inhibition of startle reflex in humans. *Neurosci Lett*, 353:45-48.
- Baker K, Baldeweg T, Sivagnanasundaram S ve ark. (2005) COMT Val108/158 Met modifies mismatch negativity and cognitive function in 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry*, 58(1):23-31.
- Braff DL, Freedman R, Schork NJ ve ark. (2007) Deconstructing schizophrenia: An overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull*, 33:21-32.
- Calkins ME, Iacono WG (2000) Eye movement dysfunction in schizophrenia: a heritable characteristic for enhancing phenotype definition. *Am J Med Genet*, 97(1):72-76.
- Chen WJ, Liu SK, Chang CJ ve ark. (1998) Sustained attention deficit and schizotypal personality features in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 155:1214-1220.
- Cornblatt BA, Keilp JG (1994) Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 20:31-46.
- Gallinat J, Bajbouj M, Sander T ve ark. (2003) Association of the G1947A COMT (Val108/158)Met gene polymorphism with prefrontal P300 during information processing. *Biol Psychiatry*, 54(1):40-48.
- Gasperoni TL, Ekelund J, Huttunen M ve ark. (2003) Genetic linkage and association between chromosome 1q and working memory function in schizophrenia. *Am J Med Genet*, 116(Suppl 1):8-16.
- Gogos JA, Gerber DJ (2006) Schizophrenia susceptibility genes: emergence of positional candidates and future directions. *Trends Pharmacol Sci*, 27(4):226-233.
- Gottesman II, Shields J (1973) Genetic theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 122: 15-30.
- Gottesman II, Gould TD (2003) The endophenotype concept in

- psychiatry: Etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160: 636-645.
- Gur RE, Calkins ME, Gur RC ve ark. (2007) The consortium on the genetics of schizophrenia: Neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull*, 33: 49-68.
- Gümüş D, Herken H (2007) Şizofreni genetiği. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar, H Soygür, K Alptekin, EC Atbaşoğlu, H Herken (Ed), Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, s. 53-71.
- Hall MH, Schulze K, Rijsdijk F ve ark. (2006) Heritability and reliability of P300, P50 and duration mismatch negativity. *Behav Genet*, 36(6):845-857.
- Hallmayer JF, Kalaydjieva L, Badcock J ve ark. (2005) Genetic evidence for a distinct subtype of schizophrenia characterized by pervasive cognitive deficit. *Am J Hum Genet*, 77:468-476.
- Harrison PJ, Owen MJ (2003) Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*, 361: 417-419.
- Harvey PD, Palmer BW, Heaton RK ve ark. (2005) Stability of cognitive performance in older patients with schizophrenia: an 8-week test-retest study. *Am J Psychiatry*, 162:110-117.
- Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998) Neurocognitive deficits in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12:426-445.
- Houy E, Raux G, Thibaut F ve ark. (2004) The promoter -194C polymorphism of the nicotinic alpha 7 receptor gene has a protective effect against the P50 sensory gating deficit. *Mol Psychiatry*, 9:320-322.
- Hutton SB, Ettinger U (2005) The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. *Psychophysiology*, 43(3):302-313.
- Jablensky A (2000) Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci*, 250: 274-285.
- Kendler KS, Diehl SR (1993). The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophr Bull*, 19: 261-285.
- Karayorgou M, Gogos JA (2006) Schizophrenia genetics: uncovering positional candidate genes. *Eur J Hum Genet*, 14:512-9.
- Kendler KS (2005) "A Gene for...": The Nature of Gene Action in Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry*, 162:1243-1252.
- Knapp M (2000) Schizophrenia costs and treatment cost-effectiveness. *Acta Psychiatr Scand*, 102(Suppl 407): 15-18.
- Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M ve ark. (1998) Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci*, 21:102-105.
- Leonard S, Gault J, Hopkins J ve ark.(2002) Association of promoter variants in the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 59:1085-1096.
- Martin LF, Hall MH, Ross RG ve ark. (2007) Physiology of schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 164:1900-1906.
- McDonald C, Grech A, Touloupoulou T ve ark. (2002) Brain volumes in familial and nonfamilial schizophrenic probands and their unaffected relatives. *Am J Med Genet*, 114:616-625.
- Michie PT, Innes-Brown H, Todd J ve ark. (2002) Duration mismatch negativity in biological relatives of patients with schizophrenia spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 52(7):749-58.
- Murray JLC, Lopez AD (1996) *Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Harvard University Press.
- Norton N, Williams HJ, Owen MJ (2006) An update on the genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 19: 158-164.
- Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM ve ark. (2004) Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*, 72:29-39.
- Özer S, Ayhan Y, Uluşahin A (2004) Bipolar bozukluk ve şizofreni genetiğinde sorunların giderilmesinde endofenotip yaklaşımının yeri. *Türk Psikiyatri Derg*, 15: 125-137.
- Özer S, Yazıcı K (2007) Şizofreni genetiğinde yöntemsel sorunlar ve genetik belirleyiciler (Endofenotip) yaklaşımı, H Soygür, K Alptekin, EC Atbaşoğlu, H Herken (Ed), Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, s. 72-105.
- Paunio T, Tuulio-Henriksson A, Hiekkalinna T ve ark. (2004) Search for cognitive trait components of schizophrenia reveals a locus for verbal learning and memory on 4q and for visual working memory on 2q. *Hum Mol Genet*, 13:1693-1702.
- Porjesz B, Begleiter H, Wang K ve ark. (2002) Linkage and linkage disequilibrium mapping of ERP and EEG phenotypes. *Biol Psychol*, 61(1-2):229-248.
- Riley B, Kendler KS (2006) Molecular genetic studies of schizophrenia. *Eur J Hum Genet*, 14:669-680.
- Saykin AJ, Gur RC, Gur RE ve ark. (1991) Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*, 48: 618-624.
- Seidman LJ, Giuliano AJ, Smith CW (2006) Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and Hillside adolescent high risk studies. *Schizophr Bull*, 20:507-524.
- Thaker GK (2007) Endophenotypic studies in schizophrenia: Promise and challenges. *Schizophr Bull*, 33:1-2.
- Turetsky BI, Calkins ME, Light GA ve ark. (2007) Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr Bull*, 33(1):69-94.
- Umbricht D, Krljes S (2005) Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 76(1):1-23.
- van Amelsvoort T, Henry J, Morris R ve ark. (2004) Cognitive deficits associated with schizophrenia in velo-cardio-facial syndrome. *Schizophr Res*, 70:223-232.
- van der Stelt O, Belger A (2007) Application of electroencephalography to the study of cognitive and brain functions in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 33:955-970.
- Winterer G, Egan MF, Kolachana BS ve ark. (2006) Prefrontal electrophysiologic "noise" and catechol-O-methyltransferase genotype in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 60:578-584.