

Nörolojik Silik İşaretler Açısından Erken Başlangıçlı Şizofreniyle Yetişkin Tip Şizofreninin Karşılaştırılması

Nesrin DİLBAZ*, Elvan ÖZALP***, Göksel BAYAM**

ÖZET

Şizofreni nörogelişimsel bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Daha önceki çalışmalar normal kontrollere göre şizofreni tanısı alan hastalarda tam lokalize edilemeyen nörolojik silik işaretler olarak adlandırılan anormalliklerin saptandığını bildirmektedir. Erken başlangıçlı şizofreni grubu fenomenolojik olarak negatif belirtilerin baskın olduğu, nöroleptik tedavisine daha az yanıt veren, prognozu kötü, sosyal, dil, motor gelişiminde gecikmeleri olan, daha fazla yapısal beyin anormallikleri gösteren bir gruptur. Bu çalışma 30 erken başlangıçlı şizofreni hastasını (yaşları 17'den küçük), 30 yetişkin tip şizofreni hastası ile nörolojik silik işaretler ve diğer klinik belirtiler (negatif, pozitif belirtiler) açısından karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

DSM- IV 'e göre tanı konmuş olan hastalara yarı yapılandırılmış bilgi formu, Mini mental değerlendirme ölçeği ve nörolojik silik işaretlerin fiziksel ve nörolojik değerlendirmesi (PANESS), kısa psikiyatrik derecelendirme ölçeği (BPRS), pozitif belirtileri değerlendirme ölçeği (SAPS), negatif belirtileri değerlendirme ölçeği (SANS) uygulanmıştır.

PANESS toplam puanı ve sinerji, grafestezi, stereognosi, duruş ve topognozi, tekrarlayıcı hareket, nistagmus alt puanları erken başlangıçlı şizofreni grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede, yüksek saptanmıştır.

Bu bulgular; şizofreninin nörogelişimsel patolojik süreci olarak kabul edilen nörolojik silik işaretlerle, erken başlangıçlı şizofreni arasında bir ilişkinin varlığını desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Nörogelişimsel kuram, nörolojik silik işaretler, erken başlangıçlı şizofreni.

KLİNİK PSİKIYATRİ 2000;3:176-184

SUMMARY

The Comparison of Early Onset Schizophrenia and Adult Type Schizophrenia from the Point of Neurological Soft Signs

Schizophrenia is now conceptualised as a neurodevelopmental disorder. Previous studies have documented schizophrenic patients have increased nonlocalizing neurological abnormalities called neurological soft signs (NSS) compared to controls. The early onset schizophrenia is characterised phenomenologically by prominent negative symptoms, tend to respond less well to neuroleptic treatment, generally poor outcome, delays in social, language and motor development and have higher rate structural brain anomalies.

This study compares the NSS and other clinical factors of schizophrenia (negative and positive symptoms) of 30 early onset with (<17 years old) 30 adult onset schizophrenic patients. Patients diagnosed according to DSM-IV were assessed using the semi-structured information questionnaire, Mini Mental State Examination (MMSE) and physical and neurological examination for soft signs (PANESS), brief psychiatric rating scale (BPRS), Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS), scale for the assessment of negative symptoms (SANS).

The total score of PANESS and the scores of the subgroups of synergy, graphesthesia, stereognosia, gait and topognosis, rapid movement, nystagmus, were significantly, higher in the early onset group.

These findings suggest that there is a possible relationship of neurological soft signs which is accepted as an evidence of pathological process in the neurodevelopment of schizophrenia, and early onset of schizophrenia.

Key Words: Neurodevelopmental hypothesis, neurological soft signs, early onset schizophrenia.

* Doç. Dr., **Uz. Dr., Ankara Numune Hastanesi Psikiyatri Kliniği,

***Uz. Dr., Ankara Valiliği Çocuk Eğitim ve Tedavi Merkezi, ANKARA

GİRİŞ

Günümüzde 17-18 yaş öncesi başlayan şizofreni için erken başlangıçlı şizofreni (EBS), 13 yaş öncesi başlayanlar için ise de çok erken başlangıçlı şizofreni (ÇEBS) tanımları kullanılmaktadır (Werry 1992).

Erken başlangıçlı şizofreni etiolojisinde üzerinde en çok durulan konu nörogelişimsel kuramdır. Bu kurama göre şizofreni, erken gelişen merkezi sinir sistemi lezyonlarının, normal olgunlaşma süreçlerini etkilediği gelişimsel bir bozukluktur (Fish ve ark. 1992). Nörogelişimsel kuram, başlangıçta sabit durumda olan bir lezyonun, daha sonra beyin olgunlaşmasını etkileyip şu ya da bu yönde değiştirerek yeni bir durumun ortaya çıkmasını anlatmaktadır. Klinik tablonun ortaya çıktığı anda ise doğum komplikasyonlarına (Mc Neil ve Kaji 1978, Owen 1988), viral enfeksiyonlara (Bradbury ve Miller 1985, Pulver ve ark. 1990) ya da erken beyin hasarına (Werry ve Taylor 1994) bağlı olarak geliştiği varsayılan o ilk sabit lezyon gösterilemiyor olsa bile tablonun yarattığı nörokimyasal, nöroendokrin, nöroanatomi bozukluklar fark edilmektedir. Ancak kimi zaman da küçük lezyonların klinik olarak sessiz ve minör (silik) nörolojik bulguları yarattığı saptanmıştır. Bunlar klasik nörolojik belirtilerden farklı olarak, ısrarlı, devamlı değildirler, bir kez ortaya çıkıp zamanla ortadan kaybolup tekrar ortaya çıkabilen silik (soft), minör belirtilerdir. Nörolojik silik işaretler beyinde daha önce sözü edilen gelişimsel lezyonların varlığına işaret eden ve şizofreni hastalığının nöropatolojik bir temeli olduğunu destekleyen belirtilerdir.

Şizofrenide silik işaretler ilk kez şizofren çocukların normal çocuklara göre daha fazla nörolojik silik işaretler göstermeleriyle bulunmuştur (Bender ve Grugett 1956). Genel olarak silik işaretler motor, duyu, biliş, dikkat, dil ve bellek bozukluklarını kapsayan bir çeşitliliğe sahiptir (Tupper 1987).

Tüm bu bulguların ışığında şizofreninin bir alt tipi olarak temelinde nörogelişimsel bir bozukluk olduğu kabul edilen erken başlangıçlı şizofrenide daha sık beyin morfolojik değişikliklerine, sıklıkla negatif belirtilerle seyreden daha ağır bir klinik tabloya, eşlik eden nörolojik silik işaretlere rastlanacağı bildirilmiştir (Kestenbaum 1981).

Bu çalışmanın amacı yetişkin tipe göre erken başlangıçlı şizofrenide, nörogelişimsel defisit varsayımı gereğince onun göstergesi olan nörolojik silik işaretlerin daha yüksek oranda görüldüğünü göstermektir.

Bu varsayıma ek olarak; erken başlangıçlı ve yetişkin tip şizofreninin;

a) Etiyolojiye ait göstergeler olarak nörogelişimsel defektin oluşumunda sorumlu tutulan kış mevsiminde doğum, perinatal enfeksiyon, doğum komplikasyonları açısından karşılaştırılması,

b) Klinik belirtileri değerlendirme ölçekleri SANS, SAPS, BPRS, MMSE ile nörolojik silik işaretleri değerlendirme ölçeği PANESS arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, Ankara Numune Hastanesi Psikiyatri Kliniğine Şubat 1996 - Ekim 1996 tarihleri arasında ayaktan başvuran veya yatırılarak tedavi edilen şizofrenik hasta grubu ile gerçekleştirildi.

Çalışma ile ilgili olarak kendilerine bilgi verilip onayları alınan, kliniğe ardarda başvuran, hastalık başlangıç yaşı 17'den küçük 30 erken başlangıçlı şizofren hasta ve hastalık başlangıç yaşı 18'den büyük, 30 yetişkin tip şizofrenik hasta çalışma kapsamına alınmıştır.

Araştırma grubunun çalışmaya alınma ölçütleri şunlardır:

Çalışmaya gönüllü katılma.

Araştırmanın uygulanışı sırasında yöneltilecek soru ve komutları kavrayabilecek düzeyde zeka seviyesinde olmaları (Kent E-G-Y testi uygulanmıştır.) IQ>70 olması.

Bedensel özürünün olmaması,

Nörolojik bozukluğunun olmaması,

Uygulanan tedavinin yan etkisinin olmaması,

DSM-IV şizofreni tanı kriterlerini karşılıyor olması,

EKT uygulanmıyor olması,

Araştırmada kullanılan ölçekler:

1. Bilgi Formu

Araştırmacı ekip tarafından yapılandırılmış sosyodemografik özelliklerin, doğum komplikasyonları, geçirilmiş enfeksiyon ve nörolojik hastalık, psikiyatrik tedaviye başlangıç yaşı, hastaneye yatış sayısı, kullanmakta olduğu nöroleptik tedavi, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, fiziksel hastalık öyküsü bilgilerini içeren bir bilgi formudur.

2. Mini Mental Değerlendirme Ölçeği (Folstein ve Folstein 1975):

1975 yılında Folstein ve Folstein tarafından geliştirilen, ülkemizde güvenilirliği Kayatekin ve arkadaşları (1985) tarafından yapılan ve bilişsel yetersizliğin değerlendirilmesinde kullanılmakta olan bu ölçek iki bölüme ayrılmış olup 11 sorudan oluşmuştur. Birinci bölüm yönelim, bellek, dikkat konularını kapsar. Bu bölümün en yüksek puanı 21'dir. İkinci bölüm isimlendirme sözlü ve yazılı emri uygulayabilme, öznesi ve yüklemi olan bir cümle yazabilme, karışık bir poligonu kopya edebilme gibi başlıkları kapsar. Bu bölümün en yüksek puanı 9'dur. Tüm testin toplam en yüksek puanı 30 olup, testin uygulanmasında zaman sınırı yoktur. Toplam 20 ve daha aşağı puan alma durumu demans, delirium, şizofreni ve bilişsel yıkım gösteren depresyonda görülmüştür. Normal yaşlılarda, nörotik bozukluklarda, kişilik bozukluklarında 20'nin altında puan alma ve hastaların sosyoekonomik ve kültürel düzeylerinin test sonuçlarını fazla etkilemediği görülmüştür (Folstein ve Folstein 1975).

3. Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği (BPRS):

Overall ve Gorham tarafından 1962 yılında geliştirilen, ülkemizde güvenilirliği yapılmış olan (Soykan 1990) bu ölçek, 18 maddeden oluşmaktadır (Overall ve Gorham 1962). Her madde 0'dan 4'e kadar puanlanmıştır. Maddeler: 1. Somatik ilgi, 2. Anksiyete, 3. Duygusal geri çekilme, 4. Kavramsal düzensizlik, 5. Suçluluk, 6. Gerginlik, 7. Manyerizm ve duruş, 8. Büyüklük, 9. Depresif ruh hali, 10. Düşmanlık, 11. Şüphencilik, 12. Varsanı, 13. Motor yavaşlama, 14. İşbirliği kurmama, 15. Alışılmamış düşünce, 16. Künt afekt, 17. Psikomotor ajitasyon, 18. Yönelim bozukluğu. Bu maddeler daha sonra yapılan faktör analizi ile 5 alt grupta toplanmış (Guy 1976). 1. grup; anksiyete ve depresyonla ilgili maddeler, 1, 2, 5, 9'dur. 2. grup; enerji yokluğu ile ilgili maddeler, 3, 13, 16, 18'dir. 3. grup; düşünce bozukluğu ile ilgili maddeler 4, 8, 12, 15'dir. 4. grup; aktivasyonla ilgili maddeler, 6, 7, 17'dir. 5. grup hostile ve şüphencilikle ilgili maddeler 10, 11, 14'dür. BPRS değerlendirmesiyle elde edilen puanlar negatif ve pozitif şizofreni vakalarını birbirinden ayırmaz. Bir vakada rastlanan hem negatif hem de pozitif semptomların belirlenmesinde kullanılmaktadır.

4. Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Positive Symptoms- SAPS), Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms- SANS):

Andreasen (1982) tarafından geliştirilen ve ülkemizde geçerlik, güvenilirliği yapılmış (Erkoç ve ark. 1991) bu ölçekler şizofrenik bozukluktaki pozitif ve negatif belirtileri saptamaktadır. SAPS 5 alt grup içermektedir: affektif düzleşme, aloji, avolisyon- apati, anhedoni- asosyalite, dikkat. Her alt grup ait olduğu grubun başlık tanımını tanımlayan maddelerden oluşmuştur ve her alt grupta o alt grubun global değerlendirmesini sağlayan ek maddeler vardır. Her madde 0'dan 5'e sırasıyla yok, tartışılabilir, ılımlı, orta, belirgin ve ciddi olarak puanlandırılmıştır.

SANS için toplam puan 120, SAPS için toplam puan 170'dir.

5. Silik İşaretlerin Fiziksel ve Nörolojik Muayene Ölçeği (Physical and Neurological Examination for Soft Signs PANESS):

Nörolojik silik işaretlerin skalalar yardımı ile derecelendirilmesi ilk kez 1973'de Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı'nda (NIMH) Close (1973) tarafından "Silik Nörolojik İşaretler için Fiziksel ve Nörolojik Değerlendirme" (PANESS) ölçeği olarak geliştirilmiştir. Bu ölçek fiziksel ve nörolojik muayene kısmı olmak üzere iki alt kısımdan oluşmaktadır. Nörolojik muayene kısmı 43 maddeden oluşmaktadır. İlk 8 madde sinerji, 9-16. maddeler grafestezi, 17-20. maddeler stereognozi, 21. ve 29. maddeler duruş (21-26), topognozi (27-29) muayenesi, 30-36. maddeler hareketin devamlılığı, 37-42. maddeler tekrarlayıcı hareket değerlendirme-sidir. 21-29. maddeler için 0'dan 3'e kadar, diğer maddeler 1'den 4'e kadar puanlama yapılır.

Bu çalışmada bu ölçeğin fiziksel muayene kısmı kullanılmamıştır.

Uygulama:

Ankara Numune Hastanesi Psikiyatri Kliniğine ardarda başvuran hastalardan oluşturulan her iki çalışma grubuna, nörolojik ve fizik muayeneleri yapıldıktan sonra sırasıyla bilgi formu, MMSE, BPRS, SAPS, SANS ve PANESS uygulandı.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada her iki grup sosyodemografik değişkenlerden yaş, Mann-Whitney U testi ile; doğum mevsimi ve cinsiyet, Ki-kare testi ile; sosyo ekonomik düzey, eğitim durumu Mann-Whitney U testi ile; medeni durum ve yaşanılan yer Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır.

Öz ve soy geçmişle ilgili değişkenlerden doğum komplikasyonları, geçirilmiş enfeksiyon öyküsü Fisher testi;

Tablo 1. Erken başlangıçlı şizofreni grubu ve yetişkin tip şizofreni grubunun yaş dağılımları

Yaş Dağılımı	Ortalama %	Standart sapma ±	Minimum	Maksimum	p
Erken başlangıçlı tip	19.63	5.11	15	35	<0.0001
Yetişkin tip	37.07	9.54	20	60	

Tablo 2. Erken başlangıçlı şizofreni grubuyla, yetişkin tip şizofreni grubunun doğum mevsimi, cins, eğitim durumu, medeni durum, sosyoekonomik durum, yaşanılan yer açısından karşılaştırılması

	Erken Başlangıçlı Tip		Yetişkin Tip		p
	Hasta Sayısı	Oran %	Hasta Sayısı	Oran %	
Mevsim					
Kış	10	33.3	8	26.7	1.0
İlkbahar	8	26.7	10	33.3	
Yaz	9	30.0	7	23.3	
Sonbahar	3	10.0	5	16.7	
Cins					
Erkek	16	53.3	16	53.3	1.0
Kadın	14	46.7	14	46.7	
Eğitim durumu					
Okur yazar değil	0	0	1	3.3	0.064
Okur yazar	2	6.7	4	13.3	
İlkokul	13	43.3	17	56.7	
Ortaokul-lise	15	50.0	7	23.3	
Yüksek okul	0	0	1	3.3	
Medeni durum					
Bekar	29	96.7	12	40.0	0.0001
Evli	1	3.3	14	46.7	
Dul	0	0	4	13.3	
Sosyoekonomik durum					
Düşük	19	63.3	9	30.0	0.0015
Orta	10	33.3	20	66.7	
Yüksek	1	3.3	1	3.3	
Yaşanılan Yer					
Kırsal kesim	5	16.7	7	23.3	0.52
Şehir	25	83.3	23	76.6	

sigara kullanımı Ki-kare; alkol kullanımı Fisher testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Her iki grubun PANESS toplam puanının MMSE, SAPS, SANS, BPRS alt gruplarının puanlarıyla olan ilişkisini saptamak amacıyla Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

BULGULAR

Sosyodemografik Bulgular

Erken başlangıçlı şizofreni grubunun, yetişkin tip şizofreni grubunun yaş dağılımları ve sosyode-

mografik özellikleri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Erken başlangıçlı olan grupta, yetişkin tipe göre bekar ve düşük sosyoekonomik düzey oranı anlamlı ölçüde yüksek bulundu (Tablo 2).

Yetişkin tip şizofrenide hiç doğum komplikasyonu öyküsü yokken, erken başlangıçlı hastaların yaklaşık %16.6'sında doğum komplikasyonu olduğu belirlendi (Tablo 3).

Klinik Belirtiler ve Nörolojik Silik İşaretler

Erken başlangıçlı şizofreni grubunun PANESS toplam

Tablo 3. Erken başlangıçlı şizofreni grubuyla, yetişkin tip şizofreni grubunun doğum komplikasyonu, enfeksiyon, alkol kullanımı, sigara kullanımı açısından karşılaştırılması

	Erken başlangıçlı tip		Yetişkin tip		p
	Hasta sayısı	Oran %	Hasta sayısı	Oran %	
Doğum komplikasyonu					
Yok	25	83.3	30	100.0	0.052
Doğum travması	0	0	0	0	
Düşük doğum ağırlığı	1	3.3	0	0	
Hipoksi	4	13.3	0	0	
Enfeksiyon					
Var	24	80.0	27	90.0	0.47
Yok	6	20.0	3	10.0	
Alkol kullanımı					
Yok	25	83.3	28	93.3	0.23
Var	5	16.7	2	6.7	
Sigara kullanımı					
Yok	14	46.7	13	43.3	0.79
Var	16	53.3	17	56.7	

puanı (ort. 56.07 ± 18.90 ; 34-126) yetişkin tip şizofreni grubunun PANESS toplam puanından (ort. 42.17 ± 9.62 ; 34-79) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.0001$). PANESS alt gruplarının (sinerji, grafestezi, stereognozi, denge ve devamlılık, tekrarlayıcı hareket ve nistagmus) puanları sırasıyla Tablo 4'de gösterilmiştir. Hareket devamlılığı dışında tüm alt gruplardan alınan puan ortalamaları erken başlangıçlı şizofreni grubunda yetişkin tip şizofreni grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 4).

Erken başlangıçlı şizofreni ve yetişkin tip şizofreni gruplarında nörolojik silik işaretlerle negatif belirtiler, pozitif belirtiler, BPRS, MMSE arasındaki ilişkinin (Tablo 5) incelenmesi sonucunda erken başlangıçlı şizofreni grubunda hostile- şüphencilik ile nörolojik silik işaretler arasında istatistiksel olarak pozitif bir ilişki saptanırken bu ilişki yetişkin başlangıçlı şizofreni grubunda yalnızca anjeri ile nörolojik silik işaretler arasında saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın erken başlangıçlı tipte anksiyete-depresyon, anjeri ve BPRS toplam puanları ile PANESS toplam puanı arasındaki ilişki, yetişkin

Tablo 4. Erken başlangıçlı şizofreni grubuyla, yetişkin tip şizofreni grubunun PANESS alt grupları ve toplam puanları açısından karşılaştırılması

	Erken başlangıçlı şizofreni				Yetişkin tip şizofreni				p
	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak.	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak.	
PANESS									
Sinerji	17.53	16.28	8	72	9.93	2.75	8	22	*0.0013
Grafestezi	17.00	15.57	8	72	10.10	2.58	8	19	*0.0018
Stereognozi	7.03	8.61	4	39	4	0	4	4	*0.0027
Denge	11.83	20.35	0	81	2.67	4.41	0	21	*0.0010
Devamlılık	12.57	14.10	7	63	7.57	1.04	7	10	**0.057
Tekrarlayıcı hareketler	10.67	12.09	6	54	6.40	0.81	6	8	*0.031
Nistagmus (string)	1.80	2.04	1	9	1.10	0.40	1	3	*0.038
PANESS toplam	56.07	18.90	34	126	42.17	9.62	34	79	*0.0001

* $p < 0.05$, istatistiksel olarak anlamlı, ** $p < 0.10$ istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulunan bir ilişkinin varlığını göstermektedir.

tipte BPRS toplam ve PANESS toplam puanı arasındaki ilişki yüksek bulunmuştur. Erken başlangıçlı şizofreni grubunda PANESS toplam puanı ile pozitif belirtiler arasında bir ilişki saptanamamasına karşın benzer biçimde yetişkin tip şizofreni grubunda da PANESS toplam puanı ile düşünce bozukluğu arasındaki pozitif ilişki dışında diğer alt gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. PANESS toplam puanı ile negatif belirtilerin karşılaştırılması sonucunda erken başlangıçlı şizofreni grubunda aloji, dikkat ile PANESS toplam puanı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına karşın erken başlangıçlı şizofreni grubunda negatif belirti toplam puanı ile PANESS arasında ve yetişkin tip şizofreni grubunda aloji ve PANESS arasında yüksek bulunan bir ilişki saptanmıştır. Yetişkin tip şizofreni grubunda PANESS toplam puanı ile affektif düzleşme, isteksizlik ve negatif belirti toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Erken başlangıçlı şizofreni grubunun ve yetişkin tip

şizofreni grubunun PANESS toplam puanı ile MMSE puanı arasında pozitif bir ilişki belirlenmiştir (Tablo 5).

TARTIŞMA

Şizofreni, kendi içinde hala etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış ve bu konuda üzerinde çalışmaların yoğunlaştığı geniş bir hastalık kümesidir. Son yıllarda bilinen başlangıç yaşından daha erken başlayan şizofreni olgularının erken başlangıçlı veya çok erken başlangıçlı şizofreni tanımı altında bir alt grup olarak değerlendirilmeleri gerektiği düşünülmüştür. Çünkü zamanla bu olgularla yapılan bir çok çalışmada gerek etiyolojik yönden gerek klinik görünümleri, hastalığın seyri ve gidişi, gerekse tedaviye alınan yanıtlar açısından önemli farklılıklar ortaya konmuştur. Erken başlangıç gösteren olgularda, ayrışmamış tip (Werry ve ark. 1994) veya paranoid-halüsinator tipin (Eggers 1978) daha fazla olduğuna dair değişen sonuçlar vardır. Bu tipte negatif belirtilerin (Yang ve ark. 1995) ve sinsi başlangıcın

Tablo 5. Erken başlangıçlı şizofreni grubunun yetişkin tip şizofreni grubunun PANESS toplam puanı ile BPRS, Pozitif belirtiler, negatif belirtiler, MMSE puanları arasındaki ilişkinin araştırılması

PANESS toplam	Erken başlangıçlı tip		Yetişkin tip	
	r	p	r	p
BPRS				
Anksiyete-depresyon	0.3537	0.065**	0.1068	0.574
Anerji	0.3566	0.062**	0.4119	0.024*
Düşünce bozukluğu	0.0098	0.960	0.2444	0.193
Aktivasyon	-0.0060	0.976	0.1417	0.455
Hostilite-şüphencilik	0.4750	0.011*	0.1994	0.291
BPRS toplam	0.3218	0.095**	0.3463	0.061**
Pozitif belirtiler				
Varsanı	- 0.2258	0.248	0.2286	0.224
Hezeyan	0.0672	0.734	0.0334	0.861
Garip davranış	0.0051	0.980	0.2290	0.223
Düşünce bozukluğu	0.1694	0.389	0.4361	0.016*
Pozitif belirti toplamı	0.0983	0.619	0.2164	0.251
Negatif belirtiler				
Affektif düzleşme	0.3030	0.117	0.3962	0.030*
Aloji	0.3829	0.044*	0.3106	0.095**
İsteksizlik	0.1109	0.574	0.4672	0.009*
Anhedoni	0.0998	0.613	0.1552	0.413
Dikkat	0.4516	0.016*	0.3017	0.105
Negatif belirti toplamı	0.3364	0.080**	0.3845	0.036*
MMSE	- 0.4209	0.026*	- 0.4407	0.015*

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı, **p<0.10 istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulunan bir ilişkinin varlığını göstermektedir.

(Asarnow ve Ben-Meir 1988) daha sık olduğu bildirilmektedir. Premorbid özelliklerde farklılık, sosyal ve dil gelişiminde gecikme (%54-90 oranında) erişkinlerden fazla bulunmuştur (Mc Clellan ve Werry 1994). Ayrıca doğum mevsimi, doğum komplikasyonları gibi etiolojide önemli olan etmenlerde de farklılık olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada gruplar arasında doğum mevsimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamışsa da, her iki grubun kış ve ilkbahar aylarında doğma oranının (%60) diğer mevsimlerde doğma oranından yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca kış mevsiminde doğma oranının erken başlangıçlı şizofreni grubunda %10, yetişkin tip şizofreni grubunda %8 olarak bulunması, şizofrenide kış aylarında doğum oranını %10 olarak saptayan diğer çalışma sonuçları ile uyumludur (Ferrier 1982). Bunun nedeni olarak mevsimsel özellikler taşıyan bazı viral enfeksiyonların, doğum öncesi gebeliğin 2. trimesterinde gelişmesi sonucu beyin gelişimi üzerinde etkili olarak ileride şizofreniye yatkınlık oluşturabileceği üzerinde durulmaktadır (Eaton 1991). Ayrıca doğum sonrası gelişen AIDS, enfeksiyöz mononükleoz gibi çeşitli virüslere bağlı ensefalit tablosu sırasında veya sonrasında hastalarda nörolojik bulgular yanında çeşitli şizofreni benzeri belirtiler geliştiği saptanmıştır. Örneğin HIV AIDS demans kompleksinde katatonik bulgular izlenmektedir (Carter 1987). Geçirilmiş enfeksiyon öyküsü açısından bu çalışmada gruplar arasında bir farklılık bulunmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalar, enfeksiyon etkenlerinin hangi yolla beyinde birtakım lezyonlara yol açarak şizofreni gelişiminde hazırlayıcı bir rol oynadığını açıklamak konusunda henüz yeterli değildir.

Bu çalışmada literatürden farklı olarak, erken başlangıçlı şizofreni ile yetişkin tip şizofreni grubu arasında cinsler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yapılan araştırmaların çoğunluğunda erkeklerde başlangıç yaşının daha düşük olduğu ve erken başlangıçlı şizofreninin erkeklerde 2 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Bettes ve Walker 1987, Green ve ark. 1992, Green ve Padron-Gayol 1986, Remschmidt 1993). Bu farklılık, erkeklerde seks kromozomları aracılığıyla geçiş gösteren ve nöronal gelişimde bazı aksaklıklara neden olarak şizofreni gelişimine yatkınlık oluşturan genetik bir duyarlılık bulunması ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu nedenle erkeklerde kadınlara göre yaşamın daha erken dönemlerinde bu bozukluğun gelişme riski daha

fazla olmaktadır (Green ve ark. 1992). Yine seksüel hormonlardan; 17 östradiolün antidopaminerjik etki ile koruyucu bir görev üstlendiği de düşünülmektedir (Green ve ark. 1992).

Şizofreni ile doğum komplikasyonları arasındaki ilişkinin araştırılması, hastalık etiolojisinin aydınlatılması açısından çok önemlidir. Erken başlangıçlı şizofreni grubunda %13.3 oranında doğum sırasında hipoksi, %3.3 oranında düşük doğum ağırlığı olmak üzere %16.3 doğum komplikasyonları gelişmiştir. Yetişkin grupta ise doğum komplikasyon öyküsünün olmadığı görülmüştür. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte; erken başlangıçlı tipte daha yüksek oranda doğum komplikasyonu öyküsü olduğunu göstermiştir. Daha önce şizofren hastalarla yapılan korelasyon çalışmalarında doğum komplikasyonlarının erken başlangıçlı şizofreni ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Mc Neil ve Kaji 1978, Owen 1988). Doğum sırasında oluşan komplikasyonların beyin hasarına neden olarak ileride şizofreni oluşumunu hazırlayıcı bir rol üstleneceği düşünülmektedir (Werry ve Taylor 1994).

Nörolojik silik işaretler; karmaşık duyuusal birimlerin bütünleştirilmesi, motor etkinliğin koordinasyonu, motor örüntü dizileri olan üç yüksek düzey işlev alanında görülmektedir. Bu üç alanın sırasıyla paryetal lob, serebellum, frontal lobla ilişkili olduğu belirtilmekte; nörolojik silik işaretlerin bu alanlarda ve bu alanların subkortikal bağlantılarında oluşan anormallikler sonucu oluştuğu bildirilmektedir (Heinrich ve Buchanon 1988). Bazı araştırmacılara göre, ileri yaşlarda (10-30) olgunlaşmasını tamamlayan dorso-lateral prefrontal korteksin doğumsal bir lezyonuna bağlı olarak şizofreni gelişmektedir. Prenatal enfeksiyon veya doğumsal komplikasyonlara bağlı gelişen bu lezyon erişkin dönemlere doğru sessizliğini korumaktadır. Nörolojik silik işaretler, beyinde bir lezyonun varlığına işaret eden ve hastalığın patolojik bir temeli olduğunu destekleyen belirtilerdir. Bu çalışmada, erken başlangıçlı şizofren hastaların yetişkin tip şizofren hastalara göre motor hareketler, grafestezi, stereognosi, denge, tekrarlayıcı hareketler maddelerinden anlamlı ölçüde yüksek puan aldıkları saptanmıştır. Bu sonuçlar erken çocukluk dönemlerinde başlayan ve gelişimsel eksikliklerle giden bir şizofreni alt tipi olan erken başlangıçlı şizofrenide yetişkin tip şizofreniye göre daha fazla oranda nörolojik bozukluk görüldüğüne işaret etmekte olup şizofren hastalarda gelişimsel bozukluklarla silik işaretler arasında bir ilgi

olduğunu ve bu nörolojik işlev kaybının erken çocukluk dönemlerinden itibaren bulunduğunu bildiren sonuçlarla uyumludur (Kolakowska ve ark. 1985, Yousef 1988).

Yapılan çalışmalarda, erken başlangıçlı tip ile yetişkin tip arasında nörobiyolojik bulgularda farklılıklar saptanmıştır (Pipe 1998). Erken başlangıçlı şizofrenide tüm beyin hacmindeki azalma ve bölgesel farklılıklar daha fazla orandadır. Bu yapısal farklılıkların bir çalışmada genç yaş ile diğer bir çalışmada ise negatif belirtilerle ilgisi olduğu bildirilmiştir. Tüm bu bulgular ışığında gelişimsel bozukluğun bir göstergesi olabilecek nörolojik silik işaretlerle negatif belirtiler arasında özellikle erken başlangıçlı şizofrenide daha yüksek oranda bir korelasyon beklenmekte olmasına karşın bu çalışmada, erken başlangıçlı şizofrenide negatif belirti ölçeği ve pozitif belirti ölçeği puan ortalamaları ile silik işaretler arasında ilişki saptanmazken, yetişkin tip şizofrenide negatif belirti ölçeği toplam puanı ile pozitif ilişki saptanmıştır. Erken başlangıçlı şizofreni grubunda nörolojik silik işaretler puanları ile pozitif belirti ölçeği toplam puanı ve alt grup puanları arasında ilişki saptanamazken, yetişkin tip şizofrenide düşünce bozukluğu alt grubu arasında ilişki saptanmıştır. Erken başlangıçlı şizofreni grubunda negatif belirti ölçeği alt gruplarından alogia ve dikkat bozukluğu, yetişkin tip şizofrenide ise affektif düzleşme, isteksizlik ve toplam puan arasında doğrusal ilişki bulunmuştur.

BPRS toplam puanı ve alt grup puanlarının nörolojik silik işaretlerin toplam puanı ile ilişkisi değerlendirilmiş her iki grupta da anksiyete-depresyon, düşünce bozukluğu, aktivasyon puanı, BPRS toplam puanı ile nörolojik silik işaretlerin toplam puanı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yetişkin tip şizofreni hastalarında anerji puanı nörolojik silik işaretlerle ilişkili bulunurken erken başlangıçlı şizofreni hastalarında böyle bir ilişki bulunamamıştır. Erken başlangıçlı şizofreni hastalarında ise hostilitişüphecilik puanı ile nörolojik silik işaretlerle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki, anksiyete-depresyon, anerji ve toplam puan ile anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulunan bir ilişki saptanmıştır. Yetişkin tip şizofreni hastalarında toplam puan dışında bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışma sonuçları, daha önce

yapılmış kronik şizofren hastalarda BPRS toplam puan ve alt grup puanlarının nörolojik silik işaretlerle olan ilişkisini araştıran ve anerji, aktivasyon, düşünce bozukluğu puanları ile doğrudan ilişki bulan çalışma sonucuna benzerlikler göstermektedir (Schröder ve ark. 1992).

Şizofren hastalarda MMSE performansında düşme ile nörolojik silik işaretler arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar (Manschreck ve ark. 1981, Owen 1988) gibi bu çalışmada da her iki grupta MMSE puanı ile nörolojik silik işaretler arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu sonuç bilişsel işlevlerde bozulma oranı, yani MMSE puanı düşüklüğü ile nörolojik silik işaretlerin puan yüksekliği arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Şizofrenide kognitif bozukluğun doğal öyküsü ile ilintili çok sayıda çalışma yapılmıştır. İngiltere'de 62 şizofreni vakasında zeka katsayısı ve belleğin enine kesitsel olarak araştırıldığı bir çalışmada, entellektüel bozulma ve bellek bozukluğu saptanmış ama progresyonu gösterir bir veri elde edilememiştir. Araştırmacılar, şizofrenideki bozukluğun "statik ensefalopati" ile benzer olduğu üzerinde durmaktadır (Mockler ve ark. 1997). İrlanda'da enine kesitsel olarak yapılan bir çalışmada kronik şizofreni tanısı alan hastalarda yüksek düzeyli işlevlerle negatif belirtiler arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur. (Scully ve ark. 1997). Bu çalışmada da benzer biçimde hem erken başlangıçlı hem de normal başlangıçlı grupta MMSE puanları ile nörolojik silik işaretler arasında ilişki saptanmıştır. Etiyopatogenezinde özellikle dorsolateral prefrontal korteks alanında meydana gelen defektlerin rol oynadığı bildirilen erken başlangıçlı şizofrenide MMSE ile nörolojik silik işaretler arasında bir ilişki bulunması beklenen bir sonuçtur.

Sonuç olarak bu çalışma, nörolojik silik işaretlerin hastalığın erken başlangıçlı alt tipi ile ilgili olduğunu belirlemek konusunda, destekleyici nitelikte veriler bulmuştur. Ancak nörogelişimsel kuram gereğince şizofrenide çok erken yaşlarda başlayan yapısal bozuklukların saptanabileceği görüntüleme tekniklerinin kullanılacağı daha çok sayıda ve daha kapsamlı anatomik yerleşim saptama çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Andreasen NC (1982) Negative symptoms in schizophrenia definition and reliability, Negative and positive schizophrenia definition and validation. Arch Gen Psychiatry, 39:784-794.

Asarnow JR, Ben -Meir S (1988) Children with schizophrenia spectrum and depressive disorders: a comparative study of premorbid adjustment, onset pattern, and severity of impairment. J Child Psychol Psychiatry, 29: 477-488.

- Bender L, Grugett AE (1956) A study of certain epidemiological factors in a group of children with childhood schizophrenia. *Am J Orthopsychiatry*, 26: 131-145.
- Bettes B, Walker E (1987) Positive and negative symptoms in psychotic and other psychiatrically disturbed children. *J Child Psychol Psychiatry*, 28: 555-567.
- Bradbury TN, Miler GA (1985) Season of birth in schizophrenia: a review of evidence, methodology and etiology. *Psychol Bull*, 98: 569-594.
- Carter GI, Taylor GR, Crow TJ (1987) Search for viral nucleic acid sequences in the post mortem brains of patients with schizophrenia and individuals who have committed suicide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50: 247-251.
- Close J (1973) Scored neurologic examination. *Psychopharmacology Bulletin: Special Issue Pharmacotherapy of Children*, s. 142-148.
- Eggers C (1978) Course and prognosis in childhood schizophrenia. *J Autism Child Schizophr*, 8: 21-36.
- Eaton WW (1991) Update on the epidemiology of schizophrenia. *Epidemiol Rev*, 13: 302-328.
- Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı Ç ve ark. (1991) Andreasen NC. The Scale for the assesment of Negative Symptoms (SANS) Iowa City, 1984, University of Iowa Andreasen NC. The scale for the assesment of positive symptoms 1984.
- Ferrier IN (1982) Gonadotropin secretion abnormalities in chronic schizopshrenia. *Psychol Med*, 12: 263-273.
- Fish B, Marcus J, Hans SL ve ark. (1992) Infant at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 221-235.
- Folstein MF, Folstein SE (1975) "Mini Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *J Psychiatr Res*, 12:189-198.
- Green WH, Padron-Gayol M (1986) Schizophrenic disorder in chilhood: its relationship to DSM-III criteria. *Biological Psychiatry*, C Shagass (Ed), Amsterdam, Elsevier Science Publishing, s.1484-1486.
- Green WH, Padron-Gayol M, Hardesty AS ve ark. (1992) Schizophrenia with childhood onset: a phenemenological study of 38 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35: 968-976.
- Guy W (1976) Early clinical drug evaluation assessment manual for psychopharmacology. National Institute of Mental Health Publication, Washington DC, US Government Printing Office, s.76-338.
- Heinrich DW, Buchanon RW (1988) Significance and meaning of neurological schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 145: 11-18.
- Kayatekin MS, Öztürk MO, Savaşır I (1985) Kısa bilişsel muayene çizelgesinin güvenilirlik ve geçerlilik çalışması, XXI. Ulusal Psikiyatri Nörolojik Bilimler Çalışmaları. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, s.155-157.
- Kestenbaum C (1981) The child at risk for major pschiatric illness. *The American handbook of psychiatry 2*. Baskı, Arieti, Brodie (Ed), New York, Basic Books, s.152-171.
- Kolakowska T, Williams AO, Jambor K ve ark. (1985) Schizophrenia with good and poor outcome III. Neurological soft signs, cognitive impairment and their clinical significance. *Br J Psychiatry*, 146: 348-357.
- Manschreck TC, Maher DA, Ruklos ME ve ark. (1981) Formal thought disorder, type token ratio, and disturbed voluntary motor movement in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 139: 7-15.
- McClellan J, Werry JS (1994) Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 5:616-635.
- McNeil TF, Kaji L (1978) Obstetric factors in the development of schizophrenia. *The Nature of Schizophrenia*, LC Wynne (Ed), John Wiley, New York, s. 401- 409.
- Mockler D, Riordan J, Sharma T (1997) Memory and intellectual deficits do not decline with age in schizophrenia. *Schizophr Res*, 26:1-7.
- Overall JE, Gorham DR (1962) The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*, 10: 799-812.
- Owen MJ, Lewis SW, Murray RM (1988) Obstetric complications and schizophrenia: acomputed tomographic study. *Psychol Med*, 18: 331-339.
- Pipe R (1998) Schizophrenia in childhood and adolescence. *Schizophrenia Monitor*, 8 (1):3-6.
- Pulver AE, Brown CH, Wolniec PS ve ark. (1990) Schizophrenia: age at onset, gender and familial risk. *Acta Psychiatr Scand*, 82: 344-351.
- Remschmidt H (1993) Chilhood and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 6:470-479.
- Schröder J, Niethammer R, Geider FJ (1992) Neurolojical soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res*, 6: 25-30
- Scully PJ, Coakley G, Kisella A ve ark. (1997) Executive (frontal) dysfunction and negative symptoms in schizophrenia: apparent gender differences in 'static ' v. ' progressive ' profiles. *Br J Psychiatry*, 171: 154-158.
- Tupper DE (1987) The issues with soft signs *Soft Neurological Signs*. Tupper DE (Ed), Orlando, Grune Stratton Inc., s. 1-19
- Werry JS (1992) Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM III-R. *J Autism Dev Disord*, 22: 601-624.
- Werry JS, Taylor E (1994) Shizophrenic and allied disorders. *Child and Adolescent Psychiatry*. M Rutter, E Hersov (Ed), 3. Baskı, s. 594-615.
- Werry JS, Mc Clellan JM, Andrews LK ve ark. (1994) Clinical features and outcome of child and adolescent schizophrenia. *Schizophr Bull*, 20:619-630.
- Yang PC, Liu CY, Chiang SQ (1995) Comparison of adult manifestations of schizophrenia with onset before and after 15 years of age. *Acta Psychiatry Scand*, 91: 209-212.
- Yousef HA (1988) Primitive reflexes and diffuse cerebral dysfunction in schizophrenia and affective disorder. *Biol Psychiatry*, 23:791-796.