

# Erken Başlangıçlı Şizofreni

Elvan Özalp BALIM\*

## ÖZET

Şizofrenin, 12 yaşın altında görülmesi oldukça nadirdir. Görülme sıklığı, geç ergenlik döneminde artar.

Çocuklarda adolesanlarda şizofreni tanısı koymak oldukça güçtür. Erken başlangıçlı grupta, negatif semptomlar, sinsî başlangıç, erkek cinsiyet, premorbid şizotipal kişilik özellikleri, kötü prognoz ve çeşitli beyin disfonksiyonları daha yaygındır. Bu yazı erken başlangıçlı şizofreni kavramını nörogelişimsel kuram ışığında açıklamaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Erken başlangıçlı şizofreni, negatif belirtiler, sinsî başlangıç, kötü prognoz, nörogelişimsel kuram.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2001;4:60-70

## SUMMARY

### Early Onset Schizophrenia

Schizophrenia before the age of 12 years is very rare. The rate rises by late adolescence. Diagnosing of schizophrenia is more difficult in children and adolescents.

Negative symptoms, insidious onset, male preponderance, premorbid schizotypic personality and severe brain dysfunction may well be more common, in early onset group. This article explains the early onset schizophrenia concept, in light of the neurodevelopmental theory.

**Key Words:** Early onset schizophrenia, negative symptoms, insidious onset, poor outcome, neurodevelopmental hypothesis.

## GİRİŞ

Şizofreninin geç ergenlik veya erken erişkin hastalığı olarak bilinmesine karşın çocuklarda da psikotik belirtilerin gözlenmesi araştırmacıları bu konu ile ilgili tanımlamalar yapmaya yönlendirmiştir. 1930'lara kadar tüm çocuklar için erişkin hastalar ile aynı tanı ölçütlerinin kullanıldığı ve bu olguların şizofrenili demantia praecox tanısı başlığı altında toplandığı görülmektedir (Fish ve Ritvo 1979). Şizofreninin çocukluk tipinin yetişkin tipinden ayrı olup olmadığı, ayrıca sınıflandırılıp sınıflandırılmaması gerektiği uzun süre tartışılmış ve sonuçta tanısız şemalar çocukluk şizofrenisini ayrı bir kategori olmaktan çıkarmıştır. DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV ve ICD-10 ile 1930'lar öncesi uygulamaya geri dönülerek çocuklarda şizofreni tanısında erişkinler için kullanılan ölçütler kullanılmaya başlanmıştır. Yine de farklı yaşam dönemleri boyunca aynı tanı ölçütlerinin kullanılmasının gelişimsel farklılıkları maskeleyebileceği ve bir grup olgunun atlanmasına yol açabileceği konusunda yoğun kaygılar olması; bu yüzden bu bir grup olgunun atlanmaması amacıyla 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 (Asarnow ve Asarnow 1994, Werry 1992). Son yıllarda yapılan çalışmalar bu tanımlamaların yapılmasında ne kadar haklı olduğunu ortaya koymuştur. Çünkü zamanla bu olgularla yapılan bir çok çalışmada gerek etiyolojik yönden gerek klinik görünüşleri, hastalığın seyri ve gidişi,

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

gerekse tedaviye alınan yanıtlar açısından önemli farklılıklar ortaya konmuştur.

Şizofreninin çocukluk ve ergen tipinin hastalığın yetişkin tipinden ayırımı konusundaki modern yaklaşımlar; niteliksel farklılıklardan ziyade gelişimsel farklılıklar ve psikopatolojinin daha şiddetli seyretmesinin önemi üzerinde durmuşlardır (Rutter 1972, Russell 1992). Burada da bu farklılıklar bağlamında erken başlangıçlı şizofreni ve çok erken başlangıçlı şizofreni üzerinde durulacaktır.

### EPİDEMİYOLOJİ

Erken başlangıçlı şizofreni, görülme sıklığı %0.5-1 olarak kabul edilen erişkin tip şizofreniye göre 5 kat daha az görülmektedir (Beitchman 1985, Karno ve Norquist 1989).

Genel toplumda 10 bin çocuktan birinin şizofrenik bozukluk geliştirme olasılığı olduğu tahmin edilmektedir (Bleuler 1971).

Erken başlangıçlı şizofreninin 12 yaşından önce başlaması çok enderdir. Ergenlikte başlangıç hızı artar ve yeni olguların oranı %0.1'e ulaşır (Werry 1992). Bildirilen en erken başlama yaşı 3 (Russell ve ark. 1989) ve 5.7'dir. (Green ve Padron-Gayol 1986). Daha erken bir yaş sınırı belirlemek için veriler henüz yeterli değildir. Hastalığın süregelen ve sinsi gelişimi kesin bir başlangıç noktası belirlenmesini güçleştirmektedir (Asarnow ve Asarnow 1994).

Erişkin tip şizofrenide cinsler arasında farklılık olmadığı bilinmesine karşı yapılan çalışmalarda 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). Erkeklerde seks kromozomları aracılığıyla geçiş gösteren ve nöronal gelişimde bazı aksaklıklara neden olarak şizofreni gelişimine yatkınlık oluşturan genetik bir duyarlılık bulunduğu için erkeklerde kadınlara göre yaşamın daha erken dönemlerinde ortaya çıktığı bildirilmektedir (Hafner 1993). Yine seksüel hormonlardan 17 östradiolün antidopaminerjik etki ile koruyucu bir görev üstlendiği düşünülmektedir (Green ve ark. 1992).

Erken başlangıçlı şizofreni ile sosyoekonomik düzey arasındaki ilişkiyi saptamak için yeterli sayıda epidemiyolojik çalışma yapılmamıştır. Erken başlangıçlı şizofrenilerle yapılan birçok çalışma bu kişilerin düşük sosyokültürel düzeyde olduklarını göstermiştir (Werry 1992, McClellan ve Werry 1994).

### ETİYOLOJİ

Erken başlangıçlı şizofreni etiyojisinde üzerinde en çok durulan konu nörogelişimsel kuramdır.

### NÖROGELİŞİMSEL KURAM

Erken başlangıçlı şizofreni hakkındaki araştırmalar günümüzde beyin gelişimi ve anormallikleri üzerine odaklanmıştır (Murray 1992, Waddington 1993). Bu kurama göre şizofreninin erken gelişen merkezi sinir sistemi lezyonlarının, normal olgunlaşma süreçlerini etkilediği gelişimsel bir bozukluk olabileceği belirtilmektedir (Akbarian ve ark. 1993, Fish ve ark. 1992).

Beyindeki herhangi bir lezyon beyin fizyolojisini değiştirmektedir. Psikoz gelişiminde yaşa bağlı olarak gelişen hormonal etkenler ve gelişimsel etkenler gibi beyindeki fizyolojik değişikliklerin aracılık ettiği; gonadal ve adrenal hormonların potent nörotrofik maddeler oldukları ve muhtemelen psikotik belirtilerin pubertal başlangıcını yönlendirdikleri düşünülmektedir (Gorski 1985).

Şizofreni tanısı alan bir bireyi çocukluk, ergenlik döneminde duyarlı hale getiren beyin bölgesinin dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) olduğu düşünülmektedir. Merkezi sinir sistemi kendi içinde birbiriyle sayısız bağlantısı olan bir çok bölgeden oluşmaktadır. Bir lezyon bağlantılı olduğu bölgelerde de değişikliklere neden olur. Örneğin; şizofrenide özellikle frontal ve temporal lobda işlev bozukluğu bildirilmiştir. Ancak hangisinin öncelikli olduğu ve hangisinin ikincil olarak diğer tarafta da patoloji yarattığı bilinmemektedir. Tüm kortikal alanın üçte birini oluşturan DLPFC, neo korteks (temporal, parietal, oksipital) alanlarıyla olduğu kadar hipokampus, singulat girus gibi limbik bölgelerle, anteriorventral ve medial talamik çekirdeklerle de olan bağlantısı sebebiyle, talamus ve ona ulaşan temporal lob ve beyin sapının çeşitli bölgeleriyle ilişkilidir (Fuster 1989). DLPFC; bu bağlantılar sebebiyle beynin duygusal ve dikkat merkezlerinden gelen tüm duyuşsal uyarılardan haberdar olmakta ve onları düzenlemektedir.

DLPFC'nin miyelizasyonu diğer beyin bölgelerine göre geç başlamakta ve erişkin yaşlarda da devam etmektedir. DLPFC'nin miyelinizasyonu 10-30 yaşları arasında gerçekleşmektedir. DLPFC'nin ileri yaşlarda olgunlaşmasını tamamlaması nedeniyle bu bölgedeki bir erozyon çocuklukta dramatik bir işlev kaybına neden olmamaktadır.

Nörogelişimsel kurama göre şizofreni belirtilerinin oluşumunda sorumlu tutulan bir diğer önemli beyin

bölgesi temporal lobdur. Özellikle de medial temporal lob patolojisinin rolü olduğu üzerinde durulmaktadır (Weinberger 1995). Şizofrenlerde temporal lob yapılarını oluşturan hipokampal formasyon, amigdala ve parahipokampal girusta beyin hacminin azaldığı ileri sürülen çalışmaların yanısıra (Zipursky 1994, Suddath ve ark. 1989), bu sonucu desteklemeyen çalışmalar mevcuttur (Flaum 1995, DeLisi 1992). Bir manyetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmasında tedaviye dirençli ve erken başlangıçlı şizofreni vakaları ile yetişkin tip şizofreni vakaları arasında temporal lob morfolojisi araştırılmış, fakat temporal lob lezyonları açısından farklılık bulunmamıştır (Jacobsen 1996). Temporolimbik bölge dikkat, iştah, canlılık, nefret gibi bazı davranışsal ve duygusal işlevlerle ilgilidir. Şizofrenide de bu işlevlerle ilgili bozuklukların görülmesi, araştırma sonuçları kesinlik taşımamasına rağmen temporal bölgenin bu hastalıkla ilgili önemli bir anatomik yerleşim olabileceğini düşündürmüştür.

Girus singularis, hipokampus, fornix, bazı talamik çekirdeklerden oluşan limbik sistemin, hem prefrontal korteks hem de temporal korteks ile önemli bağlantıları, bunun yanısıra motor, duygusal, visseral işlevlerle ilgili olarak beyin sapı ile bağlantılı olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu sistemin en önemli yapılarından olan hipokampusun bilgi işleme fizyolojisinde önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (Joseph 1993). Hipokampusun tam olgunlaşmaya doğumdan sonra ulaştığı ve ilk bilişsel şemaların oluşmasında etkili olduğu, prefrontal korteksle olan ilişkisiyle bu ilk şemaların karmaşıklaştığı, entegre hale geldiği belirtilmektedir (Joseph 1993). Hipokampusun yanısıra şizofrenide korpus kallozum, korpus striatum, mediodorsal talamik çekirdek, akkumbens çekirdeğinde metabolizma düşüklüğü, hücre kaybı, gliozis bildiren yayınlar vardır (Siegel ve ark. 1993).

Son yıllarda tüm bu beyin bölgelerinin birbirleriyle olan etkileşimlerinin nörokimyasal düzeydeki göstergeleri üzerinde durulmaktadır: Beyindeki dopamin yollarından biri; mezensefalunun ventral tegmental alanından prefrontal kortekse, temporal loba, limbik bölgeye uzanmaktadır. Mezolimbik bölgenin dopaminerjik etkinliği, prefrontal korteksten gelen dopaminerjik yollar aracılığı ile tonik bir inhibisyon altında tutulmaktadır. Prefrontal korteksdeki dopamin nöronlarının bir şekilde tahribi bir yandan mezokortikal bölgede etkinliğin azalmasına yol açarken; bir yandan bu inhibisyonun ortadan kalk-

masına neden olarak mezolimbik bölgede dopaminerjik etkinliğin artmasına neden olur.

Prefrontal korteksin afferent bağlantılarını oluşturan mezokortikal yol stresle baş etmede önemlidir. Ağrı ve şok gibi fiziksel streslerin mezokortikal dopaminerjik yolda etkinlik artışına yol açtığı bildirilmiştir. Eğer mezokortikal yol stres karşısında yeterince etkinleşerek prefrontal kortekste dopaminerjik rezerv sağlayamazsa strese uygun cevapları geliştirmekte yetersiz kalır. Stres mezokortikal yolun etkinliğini sağlayarak prefrontal kortekste dopamin miktarını artırır ve prefrontal korteksin dopamin etkinliği stres ortadan kalksa bile çözüme yönelik cevapların bulunmasını kolaylaştırmak amacıyla yüksek kalır. Stresle baş etmenin beklendiği ya da kişinin strese maruz kaldığı yaşlarda da artışı ile nörokimyasal bir destek verilmiş olmaktadır. Ancak şizofrenlerde bu nörokimyasal destek doğum öncesi ve sonrası dönemde gerçekleşen bir lezyon nedeniyle verilememektedir. DLPFC'de gerçekleşmiş bu lezyonun suçlandığı bu durumda kişi stresle baş edememekte ve sonuçta şizofreni tablosu meydana gelmektedir. Nörogelişimsel kuram asıl olarak başlangıçta sabit durumda olan bir lezyonun daha sonraki beyin olgunlaşmasını etkileyip şu ya da bu yönde değiştirerek yeni bir durumun çıkmasını anlatmaktadır. Yapısal, fizyolojik, anatomik bir bozukluk olarak gelişen tablonun klinik tablo oluşmadan ne kadar önce oluştuğunu belirlemek güçtür. Ayrıca bu bozuklukların herhangi bir tetiği çeken faktör etkisiyle mi hastalığı oluşturduğu bugün için hala yanıtlanmamış bir konudur. Şizofreni fenomeni ortaya çıkmadan çok önce belki doğum ya da doğum öncesi dönemde bir takım değişiklikler gelişmektedir (Werry ve Taylor 1994). Bu değişikliklerin sebebi olarak bugüne dek pek çok faktör sorumlu tutulmuştur.

#### A. MEVSİMSELLİK VE VİRAL ENFEKSİYONLAR

Şizofrenide doğum mevsiminin etkilerini araştıran pek çok çalışmada şizofrenin daha çok kış sonu ve bahar başında doğanlar arasında görülmesinin nedeni olarak mevsimsel özellikler taşıyan bazı viral enfeksiyonların, belki de doğum öncesi beyin gelişimi üzerinde etkili olarak ileride şizofreniye yakınlık oluşturabileceği üzerinde durulmuştur (Bradbury ve Miller 1985, Pulver ve ark. 1990). Gebeliğin 2. trimesterinde gelişen enfeksiyonların şizofreni gelişiminde etkili olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (Eaton 1991). 1990'lı yıllarda ileri sürülen başka bir görüş hatalı alfa interferon düzeninin şizofreni oluşu-

mundaki olası rolü ile ilgilidir. Bu varsayıma göre üretim düzeninde defekti olan kişilerin merkezi sinir sisteminde hatalı alfa interferon üretimi ortaya çıkmakta bu da merkezi sinir sistemindeki virüslerin yeniden etkinleşmesine ve şizofreni benzeri belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Waltrip ve ark. 1990).

## B. DOĞUM KOMPLİKASYONLARI

Bazı araştırmacılar şizofrenik bireylerde normal popülasyona göre daha fazla anormal doğum öyküsü olduğunu belirtmişlerdir. Doğum komplikasyonları diğer psikiyatrik rahatsızlıklarla karşılaştırıldığında daha çok şizofreniye özgü bulunmuştur (Lewis ve Murray 1987). Şizofren hastalarla yapılan korelasyon çalışmalarında doğum komplikasyonlarının erken başlangıçlı şizofreni ile, hastalığın süregelenlik kazanmasıyla, serebral ventrikül bozukluklarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (McNeil ve Kaji 1978, Owen ve ark. 1988). Tüm bu çalışmalar doğum komplikasyonlarının tek başına ya da diğer faktörlerle etkileşimleri sonucu nörogelişimsel kuram içinde yer alabileceğini göstermektedir (Werry ve Taylor 1994).

## C. ERKEN BEYİN HASARI

Beyindeki erken dönemde oluşan bir hasarın şizofreni riski oluşturabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Temporal lob epilepsisi ve ilaç intoksikasyonu, şizofreniye benzer psikotik bir sendroma yol açmaktadır (Werry ve Taylor 1994).

## D. NÖROKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLER

### 1. Dopaminerjik Sistem Değişiklikleri

Amfetamin gibi beyinde dopamini serbest hale getiren bir madde verildiğinde şizofrenide görülen psikotik belirtilerin alevlenmesi, yüksek doz L-dopanın şizofreni belirtilerini arttırması, LSD, meskalin gibi psikomimetik maddelerin dopaminerjik işlev düzenine etkili olmaları gibi farklı gözlemler sonucu şizofrenide dopaminerjik aktivitenin artma yönünde bozulduğu, özellikle pozitif psikotik belirtiler başta gelmek üzere hastalığın oluşumunda önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (Burrows ve ark. 1986).

Araştırmalar dopaminerjik reseptör yoğunluğunun pozitif belirtilerle seyreden tip I şizofreni alt tipinde arttığını, bu reseptörlerdeki artışın pozitif belirtilerle paralellik gösterdiğini saptamıştır (Burrows ve ark. 1986). Tip II şizofrenlerde ise negatif belirtiler ağırlıkta olup dopaminerjik reseptör yoğunluğunda azalma saptanmıştır (Burrows ve ark. 1986, Losoncy ve ark. 1987).

### 2. Noradrenerjik Sistem Değişiklikleri

Çeşitli çalışmalarda elde edilen bulgulara göre noradrenalinin şizofrenide temel bir rol oynamaktan çok dopamin gibi diğer nörotransmitter sistemlerindeki bozuklukların yansıması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Şizofrenide noradrenalin sisteminin aşırı aktif ya da yetersiz olduğunu ileri süren çok çelişkili çalışma sonuçları vardır (Van Kammen ve Gelenter 1987). Tomografi çalışmalarında şizofrenide görülen kortikal atrofinin beyin omurilik sıvısındaki (BOS) noradrenalin düzeylerindeki azalmayla ilgili olduğu, yine kortikal atrofi olan hastalarda olmayanlara göre BOS 3-metoksi 4-hidroksi fenil glikol (MHPG) düzeylerinin düşük olduğu, bu düşüşün atrofi derecesiyle ilişkili olduğu söylenmektedir (Van Kammen ve Gelenter 1987).

### 3. Serotonerjik Sistem Değişiklikleri

Şizofrenlerde post mortem tetkiklerde beyin bazı bölgelerinde serotoninin farklı yoğunlukta bulunması, serotonerjik nöronların birbirlerinden farklı yapı ve etkilerinin olması, çeşitli reseptör alt tiplerinin ortaya konması sonuçları karmaşık bir hale getirmektedir. Araştırmalarda en sık tekrarlanan sonuç, özellikle negatif belirtili şizofrenlerde post sinaptik serotonin reseptörlerinde duyarlılık artışıdır (Mita ve ark. 1986). 5-HT<sub>2</sub> reseptörüne yüksek afinitesi olan klozapin negatif belirtili şizofrenlerde olumlu sonuç vermiştir. Bugünkü bilgilerimizle serotonin şizofreni ilişkisi en çok 5-HT<sub>2</sub> reseptörü ile ilgili görülmektedir. Negatif belirtili şizofrenlerde post sinaptik reseptör aşırı duyarlılığına bağlı serotonin etkinliğinde artış olduğu gösterilmiştir (Mita ve ark. 1986).

### 4. Glutamaterjik Sistem Değişiklikleri

Şizofrenideki son varsayımlardan birisinin ana konusu olan glutamat, reseptörleri aracılığı ile nöronal büyümeyi sağlayan ve GABA'nın ön maddesini oluşturan bir aminoasittir. Şizofrenide glutamat etkinliğinin azaldığını ileri süren teoriye göre beyin gelişim ve olgunlaşmasının erken dönemlerinde glutamat yolları ile ilgili bir bozukluk oluşmaktadır (Van Kammen DP ve ark. 1982). Merkezi sinir sisteminde glutamaterjik nöronlarla dopaminerjik nöronlar arasında talamus yolu ile ters bir etki oluşmaktadır. Buna göre striatumda sonlanan glutamaterjik nöronların son uçlarında dopamin reseptörleri, dopaminerjik nöronların son uçlarında da glutamat reseptörleri vardır. Glutamat reseptörleri uyarıldığında dopamin iletimi azalır. Dopamin reseptörleri uyarıldığında da

glutamat iletimi azalır. Glutamat aktivitesinin şizofreni oluşumundaki etkisi "talamik filtre hipotezi" ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Bilindiği gibi talamus korteksin aşırı uyaran ve bilgi yükü altında kalmasını önleyen bir filtre işlevi görür. Glutamaterjik nöronlar talamik filtreyi kapar, dopaminerjik nöronlar ise filtreyi açar. Glutamaterjik sistemde bir bozukluk varsa dopaminerjik nöronlarla açılan filtre korteksi aşırı uyaran akımına maruz bırakır ve korteks bilgi işleme yeteneğini kaybederek psikoz ortaya çıkar.

## E. ENZİM DEĞİŞİKLİKLERİ

### Monoamin Oksidaz (MAO)

Bu enzim dopamin, noradrenalin, serotoninin metabolizmasında rol oynar. Şizofrenlerde MAO etkinliğinin sağlıklı kişilere göre azaldığını gösteren çalışmalar vardır (Işık 1994). Yine şizofrenlerin plazmalarında platelet MAO aktivitesine, serumlarında da lenfosit MAO aktivitesine karşı inhibitör saptanmıştır (Burrows ve ark. 1986).

### Katekol-o-metiltransferaz (COMPT), dopamin beta hidroksilaz, tirozin hidroksilaz.

Şizofrenlerde bu enzim değişikliklerini bildiren çelişkili araştırma sonuçları vardır (Burrows ve ark. 1986).

## F. NÖROENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER

Şizofrenide nöroendokrin değişikliklerin hastalığın patofizyolojisinde ve etiolojisinde mi rol oynadıkları yoksa sadece beyin işlevlerindeki bozukluğu yansıtan ikincil sonuçlar mı olduğu sorusu henüz yanıtlanabilmiş değildir. Ancak biyojenik amin nörotransmitterlerin nöroendokrin eksenlerin ana düzenleyicisi olmaları ve nöroendokrin değişikliklerin çoğunun psikotik epizod geçtikten sonra normal bazal seviyelerine dönmeleri, ikinci olasılığı kuvvetlendirmektedir.

### Prolaktin

Prolaktin, salınımı dopaminerjik sistemlerce kontrol edilen ve ön hipofizden salınan bir hormondur. Şizofren hastalarda bu hormonun ölçümü dopamin etkinliği konusunda bilgi vermektedir. Şizofreninin pozitif belirtileri ile prolaktin arasında negatif bir ilişkiden söz eden çalışmalar vardır (Rubin 1987).

### Büyüme Hormonu (GH)

Şizofren hastalarda bu hormonun salgılanması ile ilgili olarak çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Bazı şizofrenlerde GH eksikliği saptanmış, bazılarında

dopamin, GABA gibi mediatörlerin uyarılarına künt GH yanıtları elde edilmiştir (Lal 1987). Kronik hastalarda künt GH yanıtı saptanırken akut alevlenme gösteren kronik hastalarda artmış GH yanıtı saptanmıştır (Lal 1987). Bu bulgular akut hastalarda artmış kronik hastalarda ise küntleşmiş dopaminerjik reseptör duyarlılığı biçiminde yorumlanmıştır.

Ergenlerle yapılan bir çalışmada Tirotropin Releasing Hormon (TRH) verildiğinde GH düzeyinde artış saptanmıştır (Stewart 1988). Bu durum erişkinlerde çok seyrekdir. Bu sonuç bize şizofrenlerde hipotalamo-hipofizer işlev bozukluklarının gelişmesinde başlangıç yaşının önemini vurgulamaktadır.

### Peptidler

Katekolaminlerden zengin beyin bölgelerinde endojen nöropeptidlerin varlığı, ruhsal hastalıklarda bunların da olası rollerini düşündürmüştür (Bracha ve Kleinman 1988).

Postmortem çalışmalarda, şizofrenik hastalarda beynin belirli bölgelerinde kolesistokin ve metenkefalin azlığı, nörotensin ve somatostatin fazlalığı, bazı PET çalışmalarında negatif belirtili şizofrenlerde kolesistokin ve P maddesinin amigdalada azaldığı, pozitif belirtili şizofrenlerde ise amigdalada vazoaktif intestinal peptidin arttığı bulunmuştur (Frost 1991).

Şizofreni patogenezinde rolü olduğu düşünülen sistemlerden biri de endojen opiat sistemidir. Opiatlar dopaminin sentezini, salınmasını, geri alımını ve metabolizmasını etkilemektedir. Bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmında endorfinlerin azaldığı, bir kısmında arttığı, bir kısmında da endorfinler arasındaki dengenin bozulması yönünde veriler elde edilmiştir (Ceylan 1993).

## G. NÖROANATOMİK DEĞİŞİKLİKLER

### 1. Ventrikül Genişlemesi

Şizofren hastalarda oluşan ventrikül genişlemesinin, hastalığın başında veya hastalık başlamadan çok önce geliştiği gösterilmiştir (Nyback 1982). Ventrikül genişlemesinin erken başlangıç, kötü bir hastalık öncesi uyum, negatif bulguların fazla oluşu, pozitif bulguların azlığı, ilaç tedavisine verilen kötü yanıt, kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (Shenton 1992).

### 2. Kortikal atrofi

Şizofren hastaların çoğunda kortikal atrofinin varlığı da dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalarda şizofren-

lerde kortikal yüzey değişikliklerinin daha çok prefrontal ve temporal alanlarda odaklaştığı izlenmekte fakat tomografide izlenen bu ventriküler ve kortikal değişiklikler arasında bir ilişki olup olmadığı henüz bilinmemektedir (Lewis 1990). Şizofrenlerde kortikal atrofisinin yanında %15-50 oranında serebellar vermis atrofisi saptanmıştır (Shenton 1992). Ancak bu değişimlerin yaşla hastalığın süresiyle ilişkisi kesin olarak kanıtlanmamıştır.

### 3. Hipofrontalite

Yapılan Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), Tek Foton Emisyon Tomografisi (SPECT) çalışmalarında frontal lobda beyin bölgesel glukoz tutulumunun azaldığı saptanmıştır (Birsöz ve Eryılmaz 1991). Şizofrenik ergenlerle yapılan PET çalışmasında, yetişkin tip şizofrenlerle yapılanlara benzer şekilde dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) atrofisinin varlığı görülmüştür (Goldberg ve Weinberger 1988).

### 4. Hemisferik Asimetri

Normal insan beyinde anatomik açıdan hemisferik bir asimetri vardır. Sağlıklı bireylerde oksipitoparietal bölgeler solda geniş, prefrontal ve temporal bölgeler sağda geniştir. Bu normal asimetri şizofren bireylerde özellikle erken başlangıçlı şizofrenlerde, negatif belirtili şizofrenlerde bulunmamaktadır. Sağlıklı bireylerde asimetrinin gelişimi gebeliğin 16. haftasından itibaren ortaya çıkmaktadır. Erken başlangıçlı şizofrenlerde bu asimetrinin olmayışı ya da tersine dönüşü doğum öncesi gelişimsel anomali varlığını desteklemekte ve bunun da gebeliğin 2. trimesterinden önce gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir (Yeo ve Gangsted 1993).

Santral sinir sistemindeki işlev bozuklukları beyin görüntüleme çalışmalarının yanısıra, nöropsikolojik testlerle de anlaşılabilir. Bu testler mevcut işlev bozukluğunun davranışlar üzerindeki etkilerini belirlemektedir.

### NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME

Erken başlangıçlı şizofreni tanısı almış vakalarda dil, algı, bilişsel ve işlevlerdeki bozulmalar nöropsikolojik testler aracılığıyla anlaşılabilir.

#### Algı İşlevleri

Görsel Bellek Testi (Visual Retention Test, Benton 1974) ve görsel şekil ayırtetme testi (Visual Form Discrimination Test- Benton ve ark. 1977): Bu testler şekil ayırt etme becerilerini ölçmektedir. Bu testlere

bellek boyutu eklendiğinde, şizofrenili çocukların anlamlı ölçüde başarısız oldukları saptanmıştır.

#### Bilişsel İşlevler

Wechsler çocuklar için zeka ölçeği'ne (WÇZÖ-R) göre geliştirilen deneysel takiplerle desen testleri şizofrenili, otistik ve normal çocuklara uygulanmıştır. Şizofreni tanılı çocukların yalnızca karmaşık analiz testinde diğer çocuklara göre daha fazla yanlış yaptıkları saptanmıştır.

#### Dil İşlevleri

Çokdilli Afazi Sınavasından Token Testi (Token Test from the Multilingual Aphasia Examination- Benton ve Hamsher 1989):

Bu testte karmaşıklığı giderek artan sözel yönergeler çocuklara verilmektedir. Şizofrenili çocukların normal kontrollere göre anlamlı düzeyde fazla hata yaptıkları saptanmıştır.

Seashore Ritim Testi (Seashore Rythm Test- Seashore ve ark. 1960): Sert bir zemine vurularak verilen ritimlerin çocuk tarafından tekrarlanması yolu ile sözel olmayan işitsel uyarıların işlenmesi ölçülmektedir. Şizofreni tanılı çocuklar anlamlı düzeyde başarısız bulunmuşlardır.

#### Yürütme İşlevleri

Wisconsin Kart Dizme Testi'nde (Wisconsin Card Sorting Test- Grant ve Berg 1981): Şizofreni tanılı çocuklar yanlış sonuca götüren yolu yinelemektedirler. Bu test labirent sisteminde hedefe götüren yolu belirlemeleri esasına dayanmaktadır.

Tüm bu çalışmalar şizofreni tanılı bireylerin bilgi işlem ve tepkiden önce bilgiyi saklaması, yönlendirmesi ve dönüştürmesi olarak nitelendirilen işlev bellek yetilerinde kısıtlılık olduğunu düşündürmektedir.

Erken başlangıçlı şizofreni vakalarında nörolojik silik işaretler olarak tanımlanan; minör, belirsiz, fokal olmayan belirtilerin varlığı ilk kez Bender ve Grugett (1956) tarafından araştırılmıştır. Bender, şizofren çocukların normal çocuklara göre daha fazla nörolojik silik işaretler gösterdiklerini bulmuştur. Bu ilk çalışmadan bugüne yapılan sınırlı çalışmaların (Heinrich ve Buchanon 1988, Kolakowska ve ark. 1985) sonuçları psikiyatrik hastalığı olmayan normal kontrol gruplarına göre şizofren hastalarda daha çok nörolojik bozukluk bulunduğunu göstermiştir. Başka çalışma sonuçlarında şizofrenisi olan kişilerin diğer psikiyatrik bozukluklara ve duygudurum bozukluk-

larına göre daha fazla oranda nörolojik bozukluk gösterdikleri (Heinrich ve Buchanan 1988) ve şizofreni tanısı alan kişilerde yaklaşık %40 ile %58 oranında nörolojik silik işaretler olduğu belirtilmiştir (Kolakowska ve ark. 1985).

Günümüzde silik işaretler konusunda iki farklı görüş vardır. Birincisi; silik işaretler nöropatoloji konusunda kesin bir kanıt bulunmasa da bozukluklar için nörolojik bir temel olduğunu göstermektedir. Yani silik işaretlerin nörolojik anlamlılığı vardır. İkincisi; davranış ve öğrenme bozukluğu gösteren çocuklar konusunda silik işaretler, klinik bir yargıya varmada yol gösterici olabilir. Yani silik işaretlerin psikolojik bir anlamlılığı vardır (Tupper 1987). Bu işaretlerin bir kısmı gelişmenin gecikmesi ile ilgilidir ve zamanla kaybolurlar, bir kısmı merkezi sinir sisteminde patolojik derecede bir bozukluğun değil fakat minör bazı bozuklukların göstergesidir. Genel olarak silik işaretler motor, duyu, biliş, dikkat, dil, bellek bozukluklarını kapsayan bir çeşitliliğe sahiptir.

Hastalığın başlangıç yaşı ve hastalık öncesi işlevsellik ile nörolojik silik işaretler arasındaki ilişkiyi saptayan ve karşıt sonuç bulan araştırmalar vardır (Kennard 1960, Yousef 1988). Düşük doğum ağırlığı, perinatal enfeksiyon geçirilmesi, hipoksi öyküsü ve intrauterin hasarı olanlarda nörolojik silik işaretlerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Pollin 1966).

Bizim çalışmamızda da bu işaretleri ölçmekte kullanılan PANESS'in alt grup puanlarından motor hareketler, grafestezi, stereognosi, denge, tekrarlayıcı hareket puanlarından erken başlangıçlı şizofren hastaların yetişkin tip şizofren hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek puan aldıkları saptanmıştır (Balım 1997). Bu sonuç şizofren hastalarda gelişimsel bozukluklarla silik işaretler arasında bir ilgi olduğunu ve bu nörolojik işlev kaybının erken çocukluk dönemlerinden itibaren bulunduğunu bildiren çalışma sonuçlarına benzemektedir (Kolakowska ve ark. 1985).

## KLİNİK

### Hastalık Öncesi Uyum

Erken başlangıçlı şizofreni hastalarında hastalık belirtilerinin başlamasından çok önce, çoğu kez bebeklik döneminden başlayan ve giderek artan sosyal, bilişsel, duygusal, motor gelişmeyi etkileyen çeşitli belirtiler bulunmuştur (Waddington 1993). Erken başlangıçlı şizofrenide, özellikle de çok erken

başlangıçlı şizofrenide %54-90 oranında ortak hastalık öncesi özellikler bulunmuştur (Asarnow ve Ben Meir 1988, Green ve Padron-Gayol 1986). Bu çocuklar erişkin tipte geçen şizotipal ya da şizoid kişilik bozukluğuna uyan tuhaf, çekinik, anksiyeteli, yalnız çocuklardır (Werry 1992). Şizofren erişkinlerin çocukluk dönemlerine göre, erken başlangıçlı şizofrenide premorbid dönem çok daha ağır seyretmekte ve sosyal işlevlerde bozulma daha fazla görülmektedir (Werry 1992, McClellan ve Werry 1994, Asarnow ve Asarnow 1994). Yine başka bir çalışmada %40 oranında hastalık öncesi hiperaktivite, dikkat dağınıklığı, %26 oranında yaygın gelişimsel bozukluk belirtileri (ekolali, dokunmaya aşırı duyarlılık, kanat çırpma), %17 oranında davranış bozukluğu (saldırganlık, evden kaçma, yangın çıkarma) saptanmıştır (Russell ve ark. 1989, Russell 1994).

### Başlangıç

Erişkin tip şizofreni için belli bir başlangıç biçimi olmamakla birlikte erken başlangıçlı şizofreni genellikle sinsi başlangıçlıdır (Asarnow ve Ben-Meir 1988, Green ve Padron-Gayol 1986). Erken ergenlikte hem akut (1 yıldan kısa) hem de sinsi başlangıçlı olgular görülmektedir (McClellan 1993, Werry 1991). Bir çalışma grubunda olguların yalnızca %14'ü akut başlangıçlıdır. Bu durum ergenlik ve erişkinlikteki başlangıç biçiminden farklıdır. Aynı çalışmada psikotik olmayan belirtilerin başlama yaşının ortalama 4.6, psikotik belirtilerin başlama yaşının ise ortalama 6.9, tüm tanı ölçütlerinin kullanılarak tanının konduğu yaşın ortalama 9.5 olduğu belirtilmiştir (Russell 1994).

### Prodrom ve Klinik Belirtiler

Okul başarısında düşme, sosyal içe çekilme, dezorganizasyon, kişisel hijyende azalma en sık görülen prodromal belirtilerdir.

Erken başlangıçlı şizofrenide erişkin tanı ölçütleri kullanıldığı halde, bazı tanısal güçlüklerle karşılaşılacaktır. Çocuklarda gerçek psikotik fenomenleri, gelişim gecikmeleri, travmatik olaylar, zengin bir hayal gücü nedeniyle ortaya çıkan, psikotik olmayan düşünce ve algılardan ayırt edebilmek zor olabilir (Russell 1994). Şizofreni ölçütlerinden olan sanrı, varsanı, çağrışım bozukluğu çocuk ve ergenlerde şizofreni dışında; davranım bozukluğu, kişilik bozukluğu, disosiyatif bozukluk, affektif bozukluk, yaygın gelişimsel bozukluk, dil bozukluğu ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda da görülebilmektedir (Del Beccaro

1988). Altı ay süre ölçütü pek çok olgunun bu süre dolmadan doktora başvurması nedeni ile bazı karışıklıklara neden olmaktadır. Bu takdirde izleme ile doğrulanabilecek geçici bir tanı koymak gerekmektedir. Ayrıca şizofrenideki işlev bozukluğu ölçütü yerine erken başlangıçlı şizofrenide uygun işlev düzeyine gelinmemesi ölçütü olarak kabul edilmektedir.

Erken başlangıçlı şizofrenide en sık görülen belirti işitsel varsanılardır ve %80 oranında görülmektedir. Bunlar çocuklukta normal olarak görülen hayali arkadaşlar ve hipnogojik yaşantılardan dikkatle ayırılmış ve duygulanımdan bağımsız olduklarına karar verilmiştir (Edgell ve Kolvin 1972, Uslu ve Demiregi 1995). İşitme varsanıları büyük çoğunlukla emir varsanıları şeklinde, genellikle olumsuz bazen olumlu içeriklidir ve yorum yapan, kendi aralarında konuşan seslere ise daha az sıklıkta rastlanmaktadır. Varsanılar basit yapılıdır, genellikle bir hafta sürer, bir yıldan dört yıla kadar süren olgular bildirilmiştir (Spencer ve Campbell 1994).

Görsel varsanılar %63 oranında saptanmıştır. Dokunsal, somatik, koku varsanıları daha az sıklıkla görülmektedir. İşitme varsanıları genellikle diğer varsanılara eşlik etmektedir (Spencer ve Campbell 1994).

Sanrıların %63 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Bunlar en çok persekütuar ve somatik niteliklidir. Daha küçük çocuklarda basit, canavar, hayvan gibi çocukluk temalarını işlemektedir. Sanrıların süresi bir hafta ile bir yıl arasında değişmektedir (Russell 1994).

%40 olguda enkoherans, belirgin çağrışım gevşekliği, belirgin mantıksız düşünceler, konuşma içeriğinde fakirlik saptanmıştır (Kaplan ve Sadock 1989, Russell 1992).

%74 çocukta sığ, künt ya da uygunsuz duygulanım, %40 çocukta ise dezorganize davranışlar görülürken, katatoni belirtilerine rastlanmamıştır (Russell 1994).

Çocuklarda psikotik belirtiler çoğunlukla benliğe yabancı değildirler. Özellikle varsanılar korkutucu olmakla birlikte gelişimin erken dönemlerinde ortaya çıktıklarından çocuklar tarafından normal yaşantılarından ayırt edilememektedir. Dil ve bilişteki gelişimsel farklılıklar belirtilerin çeşidi ve niteliğini etkilemektedir (Kaplan ve Sadock 1989, Werry 1992).

Erişkinlerde alt tip sıklığının başlangıçtan itibaren hebefrenik, ayrılmamış tip, paranoid tip şeklinde

olduğu öne sürülmektedir (Mc Glashan ve Fenton 1991). Erken başlangıçlı şizofrenide ise paranoid ve ayrılmamış alt tipler en sık görülmektedir (Mc Clellan 1993, Werry 1991).

Hastalığın ilk on yılı içinde erişkinlerde özkıyım riski %15'dir (Cohen 1990). Erişkinlerde olduğu gibi erken başlangıçlı şizofrenide de özkıyım düşüncelerinin var olduğu ve bu riskin %5-15 arasında olduğu bildirilmiştir (Werry 1991).

Erken başlangıçlı şizofrenide klinik tabloya diğer psikopatolojilerin de eklendiği saptanmıştır. Sırasıyla %29 oranında davranım bozukluğu, %26 oranında atipik depresyon, %14 oranında distimi, %11 oranında enüresis/enkopresis görüldüğü bildirilmiştir (Russell ve ark. 1989).

Şimdiye kadar çocuklarla yapılan çalışmalarda genel olarak belirtilerin tipi ve içeriğinde gelişim düzeyine göre değişiklikler olmakla birlikte her yaş grubu için negatif belirtilerin görülme sıklığı pozitif belirtilerden daha fazla bulunmuştur (Bettes ve Walker 1987). Uygunsuz ya da küntleşmiş affekt, enkoherans gibi negatif belirti sıklığının erken yaşlarda daha sık oluşu, hastalığın kognitif, sosyal- duygusal gelişmeyi geciktirmesi sebebiyle olmaktadır (Fields ve ark. 1994). Negatif belirtiler hastalığın süregenliği, premorbid uyum bozukluğu, bilişsel işlev bozukluğu, beyin zedelenmesi ile ilişkilendirilirken pozitif belirtiler ise daha iyi premorbid uyum, daha yüksek genel işlev düzeyi, serebral atrofi ve duyu bozukluğunun olmaması ile ilişkili bulunmuştur (Andreasen 1982, Bettes ve Walker 1987, Pogue- Geile ve Harrow 1985). Başka bir çalışmada şizofrenik çocuklarda pozitif belirtilerin yaşla arttığı ve normal zeka bölümü ile ilişkili olduğu, negatif belirtilerin ise daha çok erken çocukluk ve geç ergenlik döneminde sık görüldüğü ve beyin zedelenmesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Bettes ve Walker 1987, Remschmidt 1993). Negatif belirtilerin şizofreninin erken başlangıçlı tipinde yetişkin tipine oranla daha sıklıkla bulunduğunu belirten araştırmacılar bu sonucu hastalığın erken başlayan formunun etiyopatogenezinde gelişimsel defektlerin varlığına bağlamaktadırlar (Mc Clellan ve Werry 1994, Remschmidt 1993, Lewis 1990). Ancak negatif belirtileri hastalığın geç dönemlerindeki yıkımla ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur (Kaplan ve Sadock 1989).

Bugüne kadar yapılan bir çok çalışma erken başlangıçlı ve yetişkin tip şizofreninin klinik belirtiler



yönünden birbirine olan benzerliğini, aralarında devamlılık olduğunu belirtmiştir (Bettes ve Walker 1987, Russell ve ark. 1989). Çocukluk çağı şizofrenisi tanısı alan çocukların daha ilerde yetişkin tip şizofreni tanı ölçütlerini karşıladığını saptayan çalışmalar mevcuttur (Fields ve ark. 1994). Ancak erken ve yetişkin tipte klinik belirtilerin niteliksel olarak birbirine benzemesine karşın, niceliksel olarak aralarında önemli farklılıklar olduğu, hastalığın erken başlangıçlı tipte çok daha ağır belirtilerle seyrettiği ve bilinen sağaltım

uygulamalarına daha dirençli olduğu, daha olumsuz yanıt verdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da erken başlangıçlı şizofreni grubunda yetişkin tip şizofreni grubuna göre klinik belirtilerin daha şiddetli seyrettiği saptanmıştır (Balım 1997). Neticede tüm bu çalışmalar erken başlangıçlı şizofreninin ayrı bir başlıkta incelenmesini haklı çıkarmakta ve etiolojisinde nörogelişimsel kuramın oynadığı rolün önemini ortaya koymaktadır.

#### KAYNAKLAR

- Akbarian S, Bunney JWE, Potkin SG ve ark. (1993) Altered distribution of nicotinamide- adenine dinucleotide phosphate diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 169-177.
- 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.
- Asarnow RF, Asarnow JR (1994) Childhood onset schizophrenia: editor introduction. *Schizophr Bull*, 4: 591-597.
- Balım ÖE (1997) Klinik belirtiler ve Nörolojik silik işaretler açısından erken başlangıçlı şizofreni ile yetişkin tip şizofreninin karşılaştırılması. Yayınlanmamış uzmanlık tezi, Ankara.
- Beitchman JH (1985) Childhood schizophrenia: A review and comparison with adult- onset schizophrenia. *Psychiatry Clin North Am*, 8: 793-814.
- 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.
- Benton AL (1974) Revised Visual Retention Test. The Psychological Corporation, 4. Baskı, New York, NY.
- Benton AL, Hamsher K, Stone B ve ark. (1977) Visual Retention Test: Visual Form Discrimination. Benton Laboratory of Neuropsychology, Division of Behavioral Neurology, Department of Neurology, Iowa City, IA, University Hospitals.
- Benton AL, Hamsher K (1989) Multilingual Aphasia Examination. 2. Baskı, Benton Laboratory of Neuropsychology, Division of Behavioral Neurology, Department of Neurology, Iowa City, IA, University Hospitals.
- Bettes B, Walker E (1987) Positive and negative symptoms in psychotic and other psychiatrically disturbed children. *J Child Psychol Psychiatry*, 28: 555-567.
- Birsöz S, Eryılmaz M (1991) Hipofrontalite ve şizofreni. 27. Ulusal Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı, Antalya, s.57.
- Bleuler E (1971) Dementia Praecox or the group of schizophrenia. New York, International Universities Press.
- Bracha HS, Kleinman JE (1986) Postmortem neurochemistry in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*, 9: 133-141.
- Bradbury TN, Miler GA (1985) Season of birth in schizophrenia: A review of evidence, methodology and etiology. *Psychol Bull*, 98: 569-594.
- Burrows GD, Norman TD, Rubinstein G ve ark. (1986) Handbook of studies on schizophrenia. Elsevier Science Publisher.
- Ceylan ME (1993) Araştırma ve Klinik uygulamada Biyolojik Psikiyatri. 1. Baskı, İstanbul.
- Cohen LJ (1990) Suicide and schizophrenia: Data from a prospect of community treatment study. *Am J Psychiatry*, 147: 602-607.
- Del Beccaro MA (1988) Hallucinations in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 27: 462-465.
- DeLisi LE (1992) The timing of brain morphological changes in schizophrenia and relationship to clinical outcome. *Biol Psychiatry*, 31:241-254.
- Edgell HG, Kolvin I (1972) Childhood hallucinations, *J Child Psychol Psychiatr Allied Disc*, 13: 279-287.
- Eaton WW (1991) Update on the epidemiology of schizophrenia. *Epidemiol Rev*, 13: 302-328.
- Fields JH, Grochowski S, Lindenmayer JP ve ark. (1994) Assessing positive and negative symptoms in children and adolescent. *Am J Psychiatry*, 151: 249-253.
- 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.
- Fish B, Ritvo ER (1979) Psychoses of childhood. Basic Handbook of Child Psychiatry: Disturbances in Development Vol. 2. JD Noshpitz (Ed), New York, NY, Basic Books, s.294-304.
- Flaum M (1995) Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 152:704-714.
- Frost JJ (1991) Localization and quantification of m-opiate receptors by "C-carfentanil and PET. *Advances in neuropsychiatry and psychopharmacology. Schizophrenia Research*, 1. Cilt, CA Tamminga, SC Schulz (Ed), New York, Raven Press, s.91-98.

- Fuster JM (1989) The prefrontal cortex: anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe, 2. Baskı, New York, Raven.
- Goldberg TE, Weinberger DR (1988) Probing prefrontal function in schizophrenia with neuropsychological paradigms. *Schizophr Bull*, 14:179-183.
- Grant DA, Berg EA (1981) Wisconsin Card Sorting Test, Psychological Assessment Resources, Odessa, FL.
- Gorski RA (1985) Gonadal hormones as putative neurotrophic substances. *Synaptic Plasticity*, C Cotman (Ed), New York, Guilford Press.
- Green WH, Padron-Gayol M (1986) Schizophrenic disorder in childhood: 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 phenomenological study of 38 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35: 968-976.
- Hafner H (1993) The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 162: 80-86.
- Heinrich DW, Buchanon RW (1988) Significance and meaning of neurological schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 145: 11-18.
- Işık E (1997) Şizofreni Etiyolojisi. *Şizofreni*, 2. Baskı, Kent matbaacılık.
- Jacobsen LK (1996) Temporal lobe morphology in childhood onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153: 355-361.
- Joseph R (1993) The limbic system: emotion, laterality and unconscious mind. *Psychoanalytic Review*, 79(3): 54-76.
- Kaplan HI, Sadock BJ (1989) Schizophrenia. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 5. Baskı, Williams and Wilkins, s.699-858.
- Karno M, Norquist GS (1989) Schizophrenia: epidemiology *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 5. Baskı, 1. Cilt, HI Kaplan, BJ Sadock (Ed), Baltimore, Williams and Wilkins Company, s.699-704.
- Kennard MA (1960) Value of equivocal signs in neurological diagnosis. *Neurology*, 10: 763-764.
- Kolakowska T, Williams AO, Jumbor 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.
- Lal S (1987) Growth hormone and schizophrenia. *Psychopharmacology the Third Generation of Progress*, Y Herbert (Ed), Raven Press.
- Lewis SW, Murray RW (1987) Obstetric complications neurodevelopmental deviance and risk of schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 21: 413-421.
- Lewis SW (1990) Computerized tomography in schizophrenia 15 years on. *Br J Psychiatry*, 157(Suppl): 16-24.
- Losoncy MF, Davidson M, Davis KL ve ark. (1987) The dopamine hypothesis of schizophrenia: A current Perspective. *Psychopharmacology the Third Generation of Progress*, HY Meltzer (Ed), Raven Press.
- McClellan J (1993) A follow up study of early onset psychosis. *J Autism Dev Disord*, 23: 243-262.
- McClellan J, Werry JS (1994) Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry*, 5:616-635.
- Mc Glashan TH, Fenton WS (1991) Classical subtypes for schizophrenia: literature review for DSM-IV. *Schizophr Bull*, 4: 609-623.
- McNeil TF, Kaji L (1978) Obstetric factors in the development of schizophrenia. *The Nature of Schizophrenia*. LC Wynne (Ed), New York, John Wiley, s.40-409.
- Mita T, Hanada S, Nishin N ve ark. (1986) *Biol Psychiatry*, 21: 1407-1414.
- Murray R (1992) A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 18:319-332.
- Nyback H (1982) Computed tomography of the brain in patients with acute psychosis. *Acta Psychiatr Scand*, 65: 403-414.
- Owen MJ, Lewis SW, Murray RM ve ark. (1988) Obstetric complications and schizophrenia: a computed tomographic study. *Psychol Med*, 18: 331-339.
- Pogue-Geile MF, Harrow M (1985) Negative symptoms in schizophrenia: their longitudinal course and prognostic importance. *Schizophr Bull*, 11:427-439.
- Pollin W (1966) Life history differences in identical twins discordant for schizophrenia. *Am J Orthopsychiatry*, 36:845-853.
- Pulver AE, Brown CH, Wolniac PS ve ark. (1990) Schizophrenia: age at onset, gender and familial risk. *Acta Psychiatr Scand*, 82: 344-351.
- Remschmidt H (1993) Childhood and schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 6:470-479.
- Rubin RT (1987) Prolactin and schizophrenia. *Psychopharmacology the Third Generation of Progress*, HY Meltzer (Ed), Raven Press.
- Russell AT, Bott L, Sammons C ve ark. (1989) The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 3: 399-407.
- Russell AT (1992) Schizophrenia. *Assessment and Diagnosis of Child and Adolescent Psychiatric Disorders: Current Issues and Procedures*, SR Hooper ve ark. (Ed), Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum, s.23-63.
- Russell AT (1994) The clinical presentation of childhood onset schizophrenia. *Schizophr Bull*, 4: 631-646.
- Rutter M (1972) Childhood schizophrenia reconsidered *J Autism Child Schizophr*, 2: 315-337.
- Seashore CE, Lewis D, Sactveit JG ve ark. (1960) *Seashore Measures of Musical Talents*. New York, NY, The Psychological Corporation.
- Shenton ME (1992) Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. *N Engl J Med*, 327: 604-612.
- Siegel BV, Walso M, Mizner G ve ark. (1993) Corticalstriatal-

- thalamic circuits and brain glukose metabolic activity in 70 unmedicated male schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 150: 1325-1336.
- Spencer KE, Campbell M (1994) Children with schizophrenia: diagnosis, phenomenology, and pharmacotherapy, *Schizophr Bull*, 20:713-726.
- Stewart DE (1988) Thyroid function in psychosis following childbirth. *Am J Psychiatry*, 145: 1579-1581.
- Suddath RL, Casanova MF, Goldberg TE ve ark. (1989) Temporal lobe pathology in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry*, 146: 464-472.
- Tupper DE (1987) The issues with soft signs *Soft Neurological Signs*. DE Tupper (Ed), Orlando, Grune Stratton Inc., s.1-19.
- Uslu R, Demiregi N (1995) Çocukluk başlangıçlı şizofreni: epidemiyoloji, klinik belirtiler ve tanı sorunu. *Çocuk ve Gençlik Ruh sağlığı Dergisi*, 2: 164-173.
- Van Kammen DP, Sternberg ED, Hare TA ve ark. (1982) *Arch Gen Psychiatry*, 39: 91-97.
- Van Kammen DP, Gelenter J (1987) Biochemical instability in shizophrenia: The norepinephrine system. *Psychopharmacology The Third Generation of Progress*, (Ed) HY Meltzer, Raven Press, s.519-522.
- Waddington JL (1993) Neurodynamics of abnormalities in cerebral metabolism and structure in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 19: 55-69.
- Waltrip RW, Carrigan DR, Carpenter WT Jr ve ark. (1990) *J Nerv Ment Dis*, 12: 729-738.
- Watkins (1988) Symptom devolepment in childhood onset schizophrenia. *J Child Psychol Psychiatry*, 29:865-878.
- Weinberger DR (1995) Schizophrenia as a neurodevelepmental disorder: A rewiev of the concept, in schizophrenia. London, Blackwood Press, s.292-323.
- Werry JS (1991) Early onset schizophrenia, bipolar and affective disorders: a clinical follow up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30: 457-465.
- 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*, 3. Baskı, M Rutter, E Taylor (Ed), Hersov, s.594-615.
- Yeo RA, Gangestad SW (1993) Developmental origins of variation in hand preference. *Genetica*, 89:281-296.
- Yousef HA (1988) Primitive reflexes and diffuse cerebral dysfunction in schizophrenia and affective disorder. *Biol Psychiatry*, 23:791-796.
- Zipursky RB (1994) Volumetric MRI assessment of temporal lobe structures in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 35:501-516.