T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİ HASTALARI VE ŞİZOFRENİ HASTALARININ BİRİNCİ DERECE YAKINLARINDA MOTOR BECERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine Tuğçe DOĞAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali ÇAYKÖYLÜ

Ankara, 2020

BEYAN

Bu uzmanlık tezin kendi çalışmam olduğunu, bu uzmanlık tezinin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu dönem projesindeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu uzmanlık tezinde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

22/08/2020

Dr. Emine Tuğçe DOĞAN

Bu tez çalışması Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca onaylanmıştır. (09.09.2020/69 sayılı yazı ile)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi ve tecrübesiyle her bilimsel ortamda biz asistanlarının doğruluk ve güven ilişkisine dayalı hekimlik vasfını geliştirirken, aynı zamanda bilimsel düşünceyi yaşam biçimi olarak algılamamızı sağlayan, her zaman beni destekleyen sayın hocam Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Ali Çayköylü'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim ve örnek aldığım, bilgi, deneyim ve desteklerini benden esirgemeyen değerli hocalarım; Doç. Dr. Serdar Süleyman Can, Doç. Dr. Murat İlhan Atagün, Doç Dr. Görkem Karakaş Uğurlu ve Doç Dr. Mustafa Uğurlu'ya,

Rotasyonlarım sırasında; her türlü mesleki birikimlerini paylaşan Prof. Dr. Özden Şükran Üneri ve Prof. Dr. Ömer Anlar'a

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve her aşamada destek gördüğüm tüm asistan arkadaşlarım ve diğer mesai arkadaşlarıma,

Yaşamımın her anında yanımda olan, bana sonsuz sabır, destek, ilgi ve sevgi gösteren canım annem ve babama, kardeşlerim Tuğba ve Yasin'e, desteği ve hayatımdaki varlığı ile bana her an mutluluk veren canım kızım Tülay'a minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Ağustos, 2020 Dr. Emine Tuğçe Doğan

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **iv**
ABSTRACT **1**
TABLOLAR DİZİNİ **3**
ŞEKİLLER DİZİNİ **4**
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ **5**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **6**
2. GENEL BİLGİLER **8**
2.1. Şizofrenide Sinir Sisteminin Gelişim Süreci Modeli 8
2.2. Şizofrenide Nörolojik Belirtiler 9
2.2.1. Tarihçe 10
2.2.2. Klinik Görünümler 11
2.2.2.1. Şizofrenide Silik Nörolojik Belirtiler 11
2.2.2.2. Şizofrenide Ekstrapiramidal Semptomlar 12
2.2.2.3. Şizofrenide Katatoni 13
2.2.2.4. Şizofrenide Psikomotor Yavaşlama 14
2.2.2.4.1 Şizofrenide İnce Motor Beceriler 14
2.2.2.4.2. Şizofrenide Para Çevirme Testi 15
2.2.3. Şizofrenide Nörolojik Belirtilerin Nöroanatomik Karşılığı 15
2.2.4. Şizofrenide Nörolojik Belirtilerin Görülme Sıklığı 18
2.2.5. Şizofrenide Nörolojik Belirtilerin Psikopatoloji İle İlişkisi 19
2.2.6. Şizofrenide Nörolojik Belirtiler Ve Bilişsel Fonksiyonlar 21
2.2.7. Şizofrenide Nörolojik Belirtiler ve Antipsikotik Tedavi Arasındaki İlişki 22
2.2.8. Şizofrenide Nörolojik Belirtilerin Hastalık Seyri İle İlişkisi 24
2.3. Şizofreni Hastalarının Birinci Derece Yakınlarında Nörolojik Belirtiler 25
2.3.1. Şizofreni Hastalarının Birinci Derece Yakınlarında Silik Nörolojik Belirtiler 26

2.3.2. Şizofreni Hastalarının Birinci Derece Yakınlarında Ekstrapiramidal Semptomlar 26
2.3.3. Şizofreni Hastalarının Birinci Derece Yakınlarında Katatoni 27
2.3.4. Şizofreni Hastalarının Birinci Derece Yakınlarında Psikomotor Yavaşlama: İnce Motor Beceriler 27
3. YÖNTEM VE GEREÇLER 28
3.1. Araştırma Ve Kontrol Grupları 28
3.1.1. Araştırma Grubu 28
3.1.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri 28
3.1.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri 28
3.1.2. Kontrol Grupları 29
3.1.2.1. Hasta Yakınları 29
3.1.2.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri 29
3.1.2.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri 29
3.1.2.2. Sağlıklı Kontrol Grubu 29
3.1.2.2.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri 30
3.1.2.2.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri 30
3.2. Çalışmada Kullanılan Veri Toplama Araçları 30
3.2.1. Yarı-Yapılandırılmış Sosyodemografik Veri Formu 30
3.2.2. DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Görüşme (SCID-5) .. 31
3.2.3. PANNS (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği) 31
3.2.4. Nörolojik Değerlendirme Envanteri 31
3.2.5. Frontal Değerlendirme Bataryası 32
3.2.6. Sayı Dizisi Testi (Digit Span) 33
3.2.7. Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (HBD BPHDÖ) (UPDRS) 33
3.2.8. Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AİHÖ) 34
3.2.9. Busch-Francis Katatoni Ölçeği (BCFRS) 35
3.2.10. Para Çevirme Testi (PÇT) 35
3.3. Yöntem 35
3.4. İstatistiksel Değerlendirme 36
4. BULGULAR 37
4.1. Demografik Bulgular 37
4.2. Ana ve Alt Değişkenlere Yönelik Varyans Analiz Bulguları 37

4.3. Değişkenler Arası İlişkilere Yönelik Korelasyon Analizi Bulguları 41
5. TARTIŞMA 46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 50
7. KAYNAKLAR 57
8. EKLER ..... Error! Bookmark not defined.

ÖZET

Amaç: Şizofrenide diskinezi, parkinsonizm, ekstrapiramidal semptomlar, silik nörolojik belirtiler, ince motor becerilerde bozulma gibi nörolojik belirtiler hastalığın seyri boyunca gözlenen, patofizyolosinde yer alan belirtilerdir. Motor becerilerde gözlenen bozukluk yalnız şizofreni hastalarında değil, şizofreni hastalarının yakınlarında, şizofreni açısından risk grubunda olan kişilerde de gözlenmektedir. Bu sebeple, motor becerilerde bozulma şizofreni hastalığı için potansiyel bir endofenotip özellik olarak kabul görmektedir. Biz bu çalışmada şizofreni hastaları ile, psikiyatrik hastalığı olmayan birinci derece şizofreni yakınlarını ve sağlıklı kontrolleri farklı motor beceriler açısından karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmada şizofreni hastalarında diğer kontrol gruplarına göre motor becerilerin her alanında, hasta yakınlarında da sağlıklı kontrollere göre bazı alanlarda bozulma beklenmektedir.

Yöntem: Çalışmamıza 34 şizofreni hastası, kontrol grupları olarak herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı olmayan 31 birinci derece şizofreni yakını (anne-baba veya kardeş) ve sosyodemografik özellikleri örtüşen 32 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Motor beceriler her grupta dört başlık altında incelenmiştir: Silik Nörolojik Belirtiler (SNB), Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (diskinezi), Parkinsonizm ve ince motor beceriler (kompleks ince motor beceriler için kullanılan Para Çevirme Testi ile). Ayrıca motor becerileri ile frontal lob fonksiyonları ve işlem belleği açısından gruplar karşılaştırılmıştır.

Sonuç: Şizofreni grubunda silik nörolojik belirti, ince motor becerilerde bozulma, diskinezi ve Parkinsonizm belirtileri diğer gruplara göre anlamlı olarak fazla bulundu. Şizofreni hastalarında kompleks ince motor becerilerde dahil olmak üzere, genel nörolojik belirtilerde bozulma saptanmıştır. Şizofreni yakınlarında ise sağlıklı kontrollere göre silik nörolojik belirti, ince motor becerilerde bozulma gibi belirtiler sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Diskinezi ve parkinsonizm açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Tartışma: Şizofreni hastalarında motor becerilerde bozulma belirgindir. Şizofreni yakınlarında silik nörolojik belirtilerde artış ve kompleks ince motor becerilerde bozulma şizofreni açısından belirli bir düzeyde genetik risk belirteci olarak değerlendirilebilir. Kompleks ince motor becerilerde bozulmanın patofizyolojisinin anlaşılması için bazı enstrümantel yaklaşımlar da dahil edilerek, şizofrenide nörolojik belirtiler alanında yapılacak çalışmalar, bu alana katkıda bulunabilir. Ancak Parkinsonizm ve diskinezi için aynı ilişki kurulamamıştır. Bu nedenle Parkinsonizm ve diskinezi için psikoz açısından genetik bir belirteç olmaları olası görünmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, diskinezi, parkinsonizm, motor beceriler

ABSTRACT

Introduction: Neurological symptoms such as dyskinesia, parkinsonism, extrapyramidal symptoms, neurological soft signs, and fine motor impairment in schizophrenia are symptoms that are observed throughout the course of the disease and are included in the pathophysiology. The impairment in motor functions is observed not only in schizophrenia patients, but also in unaffected relatives of schizophrenia, and in populations at risk. Therefore, motor abnormalities are considered a potential endophenotype feature for schizophrenia. In this study, we aimed to compare schizophrenia patients with first degree schizophrenia relatives without psychiatric disease and healthy controls in terms of different motor domains. In the study, impairment in all areas of motor skills is expected in patients with schizophrenia compared to other control groups and deterioration is expected in the relatives of schizophrenia patients in some areas according to healthy controls.

Method: Thirty-four patients with schizophrenia, 31 first-degree schizophrenia relatives (mother-father or sibling) who were not diagnosed with any psychiatric disorder, and 32 healthy individuals, matched for age, gender and education level were included in our study. Motor functions are examined under four domains in each group: Neurological Soft Signs (NSS), Abnormal Involuntary Movements Scale (dyskinesia), Parkinsonism, and fine motor skills (with the Coin Rotation Test used for complex fine motor skills). In addition, the groups were compared in terms of motor functions, frontal lobe functions and working memory.

Results: In the schizophrenia group, neurological soft signs, impaired fine motor skills, dyskinesia and Parkinsonism symptoms were found to be significantly higher than the other groups. Impairment in general neurological symptoms, including complex fine motor skills, has been found in patients with schizophrenia. In the relatives of schizophrenia, symptoms such as neurological soft signs and impaired fine

motor skills were found to be significantly higher than healthy controls. There was no significant difference between the two groups in terms of dyskinesia and parkinsonism.

Discussion: Motor abnormalities are evident in patients with schizophrenia. Increase in neurological soft signs and impairment in complex fine motor skills in the relatives of schizophrenia can be considered as genetic risk markers at a certain level in terms of schizophrenia. In order to understand the pathophysiology of complex fine motor impairment, including some instrumental approaches, studies in the field of neurological symptoms in schizophrenia may contribute to this area. However, the same relationship could not be established for Parkinsonism and dyskinesia. Therefore, it seems unlikely that Parkinsonism and dyskinesia are genetic markers for psychosis.

Keywords: Schizophrenia, dyskinesia, parkinsonism, motor skills

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Direk ve indirek yolaklar 19

Tablo 4.1. Grupların demografik bulguları 37

Tablo 4.2. Değişkenlerin gruplara göre farklılıklarını gösteren varyans analiz sonuçları 40

Tablo 4.3. Gruplarda çalışma belleği, frontal lob fonksiyonları ve motor becerileri arasındaki ilişkiler 43

Tablo 4.4. Hastalarda demografik değişkenlerin çalışma belleği, frontal lob fonksiyonları ve motor becerileri arasındaki ilişkiler 45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Hasta ve sağlıklı bireylerde serebral motor sistem ve davranış arasındaki ilişki 16

Şekil 2.2. Şizofrenide motor belirtilern prevelansı 18

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

SNB : Silik Nörolojik Belirtiler

NDE : Nörolojik Değerlendirme Envanteri

FDB : Frontal Değerlendirme Bataryası

AIMS : Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği

BPHDÖ:Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

PÇT : Para Çevirme Testi

PANNS:Pozitif and Negative Syndrome Scale

UHR : Ultra High Risk

EPS : Ekstrapiramidal Sistem

SCID-5: Structured Clinical Interview for DSM-5

DSM-5: The diagnostic and Statistical Manual of Mental Disordes-Fifth

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Motor becerilerde bozulma, şizofreni hastalığının önemli klinik belirtilerinden biridir. Şizofrenide beyin disfonksiyonunu inceleme yollarından biri de nörolojik belirtileri değerlendirmektir. DSM-5'te (Diagnostik and Statistical Manual of Mental Disorders) de motor becerilerin değerlendirilmesi, şizofreni spektrum bozukluklarının patofizyolojisinde bakılması gereken sekiz belirtiden biri olarak yer alır (32). Şizofreni hastalarında gözlenen motor becerilerde bozulma nöroleptik tedavi kullanımı sonrası önem kazansa da bu belirtilerin ilaç tedavisi almayan şizofreni hastalarında da gözlenmesi, nörolojik belirtilere bakışı değiştirmiştir (15). Diğer yandan da motor becerilerde bozulmayla giden nörolojik belirtiler yalnız şizofreni tanılı bireylerde değil, onların akrabalarında ve şizofreni açısından risk grubunda olan kişilerde de gözlenmektedir. Nörolojik belirtiler; silik nörolojik belirtiler (Duyusal Algıların Bütünleştirilmesi (DAB), Motor Koordinasyon (MK), Karmaşık Motor Hareketlerin Sıralanması (AMH) ve ilkel refleksler), diskinezi (anormal istemsiz hareketler orofasyal haretkerler, ekstremitelerde veya bedende diskinetik hareketler), parkinsonizm (bradikinezi, tremor), katatonik semptomlar (saf motor beceriler, iradi eksiklikler, vegetatif instabilite), ince motor becerilerde bozulma (para çevirme testi, pegboard testi, parmak vuru testi), psikomotor yavaşlama (jestlerde yavaşlama, okulomotor disfonksiyon) şeklinde çeşitlilik gösterir. Şizofrenide tüm bu alt gruplarda değişen derecelerde yer alan belirtilerin görülebildiği ileri sürülmektedir (2, 3, 4).

Şizofreni yakınlarında yapılan çalışmalar şizofreni için endofenotip/ara fenotip çalışmaları olarak bilinen çalışmalar olup, şizofrenin genetik etiyolojisinin tanımlanmasında kritik bir adımdır (37, 40, 41). Ara fenotip (veya endofenotip), güvenilir ve makul derecede kalıtsal olan niceliksel bir biyolojik özelliktir; mesela bir belirtinin hastaların etkilenmemiş akrabalarında genel popülasyondan daha fazla prevalans göstermesi gibi. Önceki çalışmalarda; şizofreni tanılı bireylerin sağlıklı akrabalarında nörolojik bulgulara bakıldığında, akrabalardaki nörolojik bozukluk

seviyesinin hasta ve sağlıklı kontrol seviyeleri arasında bir yerde olduğu bildirilmektedir (106, 141).

Silik nörolojik belirtiler, nörolojik belirtiler arasında en çok çalışılan alt gruptur. Neredeyse bugüne kadar yapılmış tüm çalışmalarda şizofreni yakınlarında sağlıklı kontrollere göre daha fazla silik nörolojik belirti saptanmıştır (141, 142). Diğer yandan diskinezi ve parkinsonizm belirtilerine şizofreni genetik risk belirteci olması açısından bakıldığında, şizofreni yakınlarında yapılmış çalışmalarda tutarlı sonuçlar elde edilememiştir (151,152).

Şizofreni yakınları için bir diğer önemli alan ince motor becerilerdir (el becerileri ve hünerler). Şizofreni tanılı bireylerde ince motor becerilerde bozulma bazen psikomotor yavaşlama içerisinde değerlendirilse de bu becerileri sadece motor yavaşlama ile ilişkilendirmek doğru değildir. Çünkü ince motor becerilerde; beyinde elementer motor alanların yanında seçici kontrol merkezleri ile üst ekstremite ve parmak hareketleri koordinasyonu gibi frontal lob fonksiyonları da önemlidir. Ancak ince motor beceriler ve şizofreni açısından ara fenotip ya da genetik risk ilişkisi net değildir. Hatta şizofreni yakınları kompleks ince motor beceriler açısından neredeyse hiç araştırılmamıştır (69).

Şimdiye kadar şizofreni ve şizofreni yakınları birden fazla nörolojik belirti açısından değerlendirilmiş olmakla birlikte örnekleminde her bir nörolojik alt grubu değerlendiren çalışma sayısı çok azdır. Silik nörolojik belirtiler ve şizofreni genetik riski arasında tutarlı ve sürekli bir ilişki gösterilmiştir. Ancak diskinezi ve parkinsonizm açısından tutarsız veriler mevcuttur. Diğer yandan şizofreni yakınlarında kompleks ince motor beceriler konusundaki bilgimiz yok denecek kadar azdır. Bu yüzden çalışmamızda şizofreni, şizofreni yakınları ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere tüm katılımcıların nörolojik belirtiler açısından ayrıntılı değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofrenide Sinir Sisteminin Gelişim Süreci Modeli

Şizofreni, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, patofizyolojisinin net olarak anlaşılamadığı, kronik ve ciddi yeti yitimine sebep olabilen bir hastalıktır. Şizofreni hastalığının nasıl oluştuğu konusundaki araştırmalardan ortaya çıkan ve günümüzde kabul gören etiyolojik modellerden biri de şizofreninin nörogelişimsel modelidir. Bu model, şizofreniyi; etkisi ergenliğe ya da erken erişkinliğe kadar belirgin olmayan, erken beyin gelişimindeki ince sapmaların davranışsal bir sonucu olarak ele almaktadır. Beyin gelişimindeki ince sapmalar; kortikogenezis sırasında nöronal migrasyonda bozulma, nörogenezde aksama, sinaptik plastisitede bozulma, hücresel farklılaşmada yetersizlik şeklinde olabilir (1).

Şizofrenide nörogelişimsel anormalliğin temel olarak prenatal dönemde başladığı düşünülse de bu konuyla ilgili olarak pek çok nörogelişimsel model ileri sürülmüştür:

1. Erken nörogelişimsel modeller: İlk olarak 1980'li yıllarda Weinberger ve ayrı olarak Murray ve Lewis şizofrenin erken beyin gelişimindeki bir kusurla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu modelde temel ilke, şizofrenide erken nörogelişimsel sapmaların, intrauterin yaşamda başlayan ve nöral sistemler olgunlaştıkça değişen ilişkili patolojinin ifadesi ilgili davranışsal anormallikler şeklinde ortaya çıkmasıdır. Erken dönemdeki bu bozulma ile semptomların başlangıcı arasındaki gecikmeyi açıklamak için davranışsal anormalliklerin, ancak beyin devreleri olgunlaştığı ve fonksiyonel olarak çalışmaya başladığı bir zamanda ortaya çıktığı varsayılmaktadır. Hastalığın ilk açık nörobiyolojik belirtisi olan beyin ventriküllerinde genişleme bulgusunun hastalığın başından beri (2) ve hastalığın süresiyle ilişkili olmaksızın (3) var olması, ya da bu hastalarda gözlenen ventriküllerdeki genişlemenin hastalık ilerledikçe artmadığı birçok takip çalışmasında gösterilmiştir (4). Aynı zamanda şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmalarda; nörodejenarasyonun bir

göstergesi olan gliozise rastlanmadığı (5) gösterilmiştir. Bu veriler de hastalığın nörodejeneratif bir sürece bağlanamayacağı görüşünü desteklemektedir.

İzlem çalışmalarında ise; ilerde şizofreni geliştiren çocuklarda gözlenen motor, bilişsel, sosyal ve duygusal değişiklikler erken nörogelişimsel defektin ince tezahürleri olabileceği gösterilmiştir (6, 7).

2. Geç nörogelişimsel modeller: Beynin nörogelişiminin doğumla birlikte bitmediği göz önüne alındığında miyelinizasyon ve sinaptik budama gibi geç nörogelişimsel süreçleri de içine alan bir model gerekli olduğu düşünülmüştür. Şizofreni hastalarında bu aşamalarda da bozulma olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (8, 9). McGlashan ve Huffman modeline göre; şizofreni, prenatal dönemde sinaptogenezin gelişimsel bozukluklarından ve/veya ergenlik dönemindeki sinaptik budamadan kaynaklanan gelişimsel olarak azalmış sinaptik bağlantı bozukluğudur. Benes modeline göre ise şizofreni, azalmış veya değişikliğe uğramış sinaptik bağlantılara sebep olan konjenital bir anormallikle ilgilidir. Benes aynı zamanda bu değişikliklerin anterior singulat korteks ve prefrontal kortekste gözlendiğinden bahsetmistir. Belirtilerin geç ergenlik ve erken yetişkinlikte ortaya çıkmasını, bu dönemin miyelinizasyon ve sinaptik budanmanın yoğun olduğu bir dönem olması açıklayabilir.

Sonuç olarak erken gelişimsel modelde açıklanan değişiklikler ile ergenlik döneminde beyinde gerçekleşen bu dinamik değişiklikler arasında bir etkileşim olması muhtemeldir (2).

2.2. Şizofrenide Nörolojik Belirtiler

Anormal motor davranışlar, Krapelin ve Bleuler'den başlayarak klasik şizofreni literatüründe her zaman yerini bulmuştur (10, 11, 12, 13, 14). Erken şizofreni araştırmacıları, hastalığın klinik görünümünde motor semptomların geniş bir yelpaze şeklinde yer aldığını belirtmişlerdir. Ancak bu kapsamlı klinik açıklama, daha sonra bilimsel araştırmalar tedaviye bağlı motor semptomlara kaydığında yaygın olarak ihmal edilmiştir (15).

Yakın dönemde yapılan araştırmalar, şizofreni hastalarında katatoni (16, 17, 18) ve anormal istemsiz hareketlerin anlamı, silik nörolojik belirtiler (19, 20),

antipsikotik tedavisi almayan şizofreni hastalarında gözlenen psikomotor yavaşlama, motor defisitler ve/veya nörolojik anomalilerle ilgili nozolojik sorunları ele almışlardır (21, 22).

Mevcut literatür, patofizyolojisi hakkında önemli ölçüde farklı varsayımlara dayanan, motor bozuklukların birkaç farklı, ancak büyük ölçüde örtüşen kavramlarının olduğunu göstermektedir (15).

2.2.1. Tarihçe

İlk kez 19. Yüzyılda İngiltere mültecilerinde, modern tanımlamada kullanılan şizofrenide motor semptomlar şeklinde olmasa da katatoni, anormal istemsiz motor hareketler ve parkinsonizm belirtilerine benzeyen bazı motor semptomlar tanımlanmıştır (23). İlk olarak 1847'de Kahlbaum kendisinin daha sonra katatoni diyerek tanımladığı, kliniğinde motor semptomların baskın olduğu bir vaka serisi yayınlamıştır (11). Daha sonra Krapelin (24); demantia prekoks'a katatonik alt tip olarak spesifik, kalıcı motor semptomları tanımlamıştır (14). Aynı zamanda negativizm, manyerizm, stereotipi veya ekofenomen gibi katatonik semptomların diğer alt tiplerde de görülebileceğini de vurgulamıştır. Bleuler, Kahlbaum'un tanımladığı katatonik semptomların yanı sıra düzensiz kas kasılmaları, yüzde görülen kas seğirmeleri, tremor ve apraksia benzeri bazı motor semptomlar da tanımlamıştır (10). Bleuler %50'den fazla şizofreni hastasında katatonik semptomların geçici veya kalıcı olarak bulunduğu belirtmiş ve katatoniyi temel bir fenomen olarak değil de şizofrenin spresifik olmayan bir semptomu olarak ele almıştır. Daha sonra fenomolojik psikopatolojinin artan etkisi ile şizofrenin tanısal ve patojenik kavramları; sanrı, varsanı ve bilişsel semptomlarına odaklanılmıştır. Bu semptomlar birincil fenomen olarak kabul edilirken, motor ve duygusal belirtiler tanı için ikincil fenomen olarak yorumlanmıştır (25, 26, 27). Antipsikotik farmakolojinin etkileri ve yan etkileri ortaya çıkmaya başladıktan sonra, ekstrapiramidal yan etkiler ile intrinsik motor semptomlar arasındaki karmaşık ayırıcı tanı, sendromun anlaşılmasını daha da zorlaştırmıştır (28).

1970'lerden beri şizofrenide nörolojik belirtiler çalışmalarda yerini bulmaya başlamıştır. 1980'lerden günümüze kadar şizofrenide nörolojik bulgular; şizofreni nörobiyolojisinin bir ifadesi olarak yorumlanmış ve tutarlı bir şekilde dikkat çekmiştir (29, 30, 31). Son olarak; şizofreni spektrum bozukluklarında anormal motor

fonksiyon, psikopatolojinin sekiz boyutundan biri olarak DSM-5'te yerini almıştır (32).

2.2.2. Klinik Görünümler

Şizofrenide motor semptomlar hem tedavi alan hem de daha önce tedavi almamış hastalarda gösterilmiştir (15, 33). İlk epizod psikoz hastalarının %66 sında (34), yatan hastaların %59 unda (35), kronik hastaların %80 inde en az bir tane motor belirti gözlenmektedir (15, 36). Bu belirtiler, motor fonksiyonun çeşitli alanlarında gözlenebilir. Motor belirtilerin klinik görünümleri; **silik nörolojik belirtiler** (koordinasyon, sıralama, duyu entegrasyon gibi), **ekstrapiramidal semptomlar** (parkinsonizm, anorma istemsiz hareketler gibi), **katatoni** (irade bozukluğu, motor semptomları baskılayamama, vejetatif instabilite gibi) ve **psikomotor yavaşlama** (reaksiyon zamanı, basit ve kompleks ince motor beceriler gibi) şeklinde sınıflandırılabilir.

2.2.2.1. Şizofrenide Silik Nörolojik Belirtiler

Şizofrenide beyin patolojisini araştırmanın doğrudan, kolay uygulanan ve ucuz yollardan biri nörolojik bulguların incelenmesidir. Nörolojik bulgular 'silik' ve 'ana' nörolojik bulgular olarak ikiye ayrılabilir. 'Ana' belirtiler, vücudun genellikle tek tarafında gözlenen belirgin derecede olan motor, duyu ve refleks değişiklikler olarak tanımlanabilir. Bu belirtiler, merkezi sinir sistemindeki hasarlı bölgeyi işaret eder. Tam tersi olarak, silik nörolojik belirtiler (SNB), belirli bir beyin bölgesinin bozulmasıyla ilişkili olmayan veya iyi tanımlanmış bir nörolojik sendromun parçası olduğu düşünülmeyen ve lokalize edilemeyen nörolojik anormallikler olarak tanımlanabilir (37). Aslında nörolojik belirtileri ana ve silik belirtiler olarak sınıflandırmanın güçlüğü, silik nörolojik belirtilerin özünde yatan beyin-davranış ilişkisini tanımlama güçlüğünden gelmektedir (38). Bu belirsizlik, nörolojik bulguların sınıflandırılmasında farklılıklara yol açsa da bir bütün olarak, silik nörolojik belirtilerin şizofreni varlığı ile ana nörolojik bulgulardan daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (37). Silik nörolojik belirti kategorileri yazarlar arasında farklılık gösterse de en yaygın sınıflandırma Duyusal Algıların Bütünleştirilmesi (DAB), Motor Koordinasyon (MK), Karmaşık Motor Hareketlerin Sıralanması (AMH) ve ilkel refleksler şeklindedir. Buchanan ve Heinrich'in 1988'de geliştirdiği Nörolojik

Değerlendirme Envateri (NDE), şizofrenide silik nörolojik belirtileri göstermek için kullanılan ve en çok kabul gören değerlendirme ölçeği olmuştur.

Ayrıntılı olarak bakıldığında ise, çalışmalar şizofrenide gecikmiş motor gelişimin genetik bir risk belirteci olduğuna işaret etmektedir (39, 40, 41). Örneğin, SNB'in risk altındaki genç bireylerde ve birinci derece akrabalarda motor fonksiyonda nörogelişimsel gecikme nedeniyle ortaya çıktığı varsayılmıştır. Bu varsayım güncel meta analizlerle de kanıtlanmıştır (41, 42). Şizofreni genetik riski ve SNB arasındaki tutarlı ilişkinin yanı sıra bazı çalışmalar SNB'in psikozun muhtemel bir öngörücüsü olarak değerlendirilebileceğini göstermiştir (40).

Silik nörolojik belirtilerin şizofreniye özgül olup olmadığına bakan yakın zamanlı çalışmalar, bu belirtilerden şizofreni ve ilişkili bozukluklarda bir biyomarker şeklinde bahsetmektedir (39). Bu çalışmada Cambridge Nörolojik Belirti Değerlendirme Envanteri şizofreni, şizotipal bozukluk, sağlıklı kontrol grubu ve psikoz için ultra yüksek riskli (UHR) olarak belirlenen dört gruba uygulanmıştır. SNB motor koordinasyon (MK) alt grubunda, şizofreni tanısı olan hasta grubu anlamlı olarak daha yüksek puan almıştır. UHR grubundaki kişiler, sağlıklı kontrol grubu ve şizotipal bozukluk tanılı bireylere göre duyusal entegrasyon (DAB) alanında yüksek skorlar almışlardır. Bu çalışmada, SNB'in şizofreni spekturumundaki farklı bireyleri saptamak için psikiyatrik tanısı olmayan kontrollerden ayıran güvenilir bir biyobelirteç olduğu savunulmuştur.

2.2.2.2. Şizofrenide Ekstrapiramidal Semptomlar

Spontan ve tardif diskinezi; orofasial, ekstremite, gövde ve solunum kaslarının anormal, istemsiz ve tekrarlayan hareketlerini içerir. Anormal istemsiz hareketler hastalığın seyri boyunca ortaya çıkabileceği gibi bu hareketlerin yaygınlık oranının yaşlı hastalarda %100'e yakın olduğu gösterilmiştir (43). Antipsikotik ilaçların, daha önce antipsikotik tedavi almamış hastalarda diskinezi geliştirdiği bilinse de (34), spontan ve ilaca bağlı diskineziyi klinik olarak ayırt etmek güçtür. Koning ve ark. 2010'da yaptığı meta analizde genel topluma göre şizofreni hastalarında spontan diskinezinin 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak, şizofreni spektrum bozukluklarında ve prodromal belirtileri olan hastalarda da spontan anormal hareketler

bildirilmiş ve bu hareket bozukluklarının şizofreni için bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür (21, 44).

Parkinsonizm 6 klinik belirtiden oluşur: istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi, postural refleksin kaybı, öne eğik postür ve motor bloklar(donma). Şizofrenide rijidite ve bradikinezi en sık görülen parkinsonizm belirtileridir (20). Bir meta analizde, daha önce tedavi almamış şizofreni hastalarında spontan parkinsonizm belirtilerinin topluma göre 5,2 kat daha fazla olduğunu gösterilmiştir (45). Bu grupta spontan parkinsonizm belirtilerin ayrıca bu hastaların antipsikotik tedaviye bağlı parkinsonizm geliştirme riskini gösterdiğini belirtmişlerdir (46, 47, 48).

Diskinezi ve parkinsonizm belirtilerinin, şizofreni geliştirmek için genetik risk faktörü olup olmadığı ile ilgili kanıtlar, SNB kadar açık değildir (49, 50). Bazı çalışmalar, şizofreni hastalarının akrabalarında bazı tutarsızlıklarla birlikte (51), artmış oranda parkinsonizm ve diskinezi belirtilerinin görüldüğünü göstermiştir (52, 53).

2.2.2.3. Şizofrenide Katatoni

Katatoni, 40'tan fazla semptomun gözlendiği, anormal motor davranışların yanı sıra, irade ve duygulanımda bozulmaların görüldüğü bir sendromdur. Saf motor belirtileri; klinikte postür alma, manyerizm, immobilite, rigor, stereotipi, katalepsi, grimas, balmumu esnekliği şeklinde gözlemlenirken, irade bozulmasına ilişkin belirtiler, otomatik itaat, negativizm, yeme reddi ve ikircilik şeklinde gözlenmektedir. Motor aktiviteyi baskılayamamaya ilişkin belirtiler, harekete başlarken (stereotipi) veya tetiklenme sonucu (ekofenomenler) gözlenmektedir (54). Şizofrenide katatonik semptom olarak en sık; mutizm, postür alma, stereotipi ve manyerizm şeklindedir (34, 35). Son yüzyılda katatoninin prevelansının azaldığı gösterilmiştir. Ancak bu etkinin, gerçek bir azalmadan değil, sendromun klinisyenler tarafından tanınması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (18, 55). Şaşırtıcı olarak şizofreni hastalarında en az bir katatonik semptom görülme oranı; kronik hastalarda %80'lere çıkarken, ilk epizod, henüz ilaç tedavisi almamış psikotik hastalarda %36 oranında bulunmuştur. İlk epizod hastalarda, katatonik belirtilerin antipsikotik tedaviye yanıt verdiği gözlenmiştir (34).

2.2.2.4. Şizofrenide Psikomotor Yavaşlama

Şizofrenide motor fonksiyonlarda bozulmanın değerlendirildiği bir diğer alt kategori de psikomotor yavaşlamadır. Psikomotor yavaşlamayı değerlendirmek için reaksiyon süresi, ince motor fonksiyonlar, çizme ve yazma kullanılabilir. Bazı çalışmalar şizofrenide yüksek oranda gözlenen psikomotor yavaşlamanın, antipsikotik tedavi kullanımından bağımsız negatif semptomlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (56, 57, 58). Şizofreni hastalarındaki psikomotor yavaşlama, bazı çalışmalarda öz bildirim ölçekleri ile bazı çalışmalarda ise yürüyüş analizleri veya aktigrafilerle gösterilmiştir (59, 60). Bu bölümde ayrıntılı olarak ince motor becerilerden bahsedilecektir.

2.2.2.4.1 Şizofrenide İnce Motor Beceriler

El becerileri ve hüner gibi kavramlara denk gelen ince motor becerilerin, şizofrenide bozulan bir diğer motor fonksiyon alanı olduğu düşünülmektedir. Şizofreni hastalarında basit ince motor becerilerde bozulma olduğu parmak vurma testi ile gösterilmişken (60, 61, 62), kompleks motor beceriler de bozulma ise çizgi kopyalama testi veya para çevirme testi ile gösterilmiştir (60). Aslında kompleks ince motor becerilerde bozulma, hastalığın ilk döneminde yani ilk epizod psikoz hastalarında olduğu gözlenmiş ve bu belirtinin hastalığın gidişatı boyunca stabil seyrettiği vurgulanmıştır (63).

Hastalarda gözlenen ince motor becerilerde bozulma, hastaların günlük yaşam aktivitelerini etkileyebilir ve bu becerilerde bozulma Parkinson gibi nörolojik hastalıklarda da gözlendiği gibi hastaların işlevsellik açısından prognozunu olumsuz yönde etkileyebilir. Bu bulgunun sadece hastalarda gözlenen bradikinezi ile açıklanamayacağı, ayrıca üst ekstremite ve özellikle parmak hareketlerinin seçici olarak kontrolü ve koordinasyonu gibi daha karmaşık motor fonksiyon bozukluklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (64, 65).

İnce motor beceriler ve şizofrenide genetik risk ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Bir çalışmada şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında, parmak vurma testi ile ölçülen basit ince motor becerilerde, topluma göre anlamlı olarak azalma olduğu gösterilmişken (66), diğer iki çalışmada da kompleks ince motor becerilerde de şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında, topluma göre anlamlı olarak azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan biri ince motor becerileri

ölçmek için bir platformdaki deliklere uzun ve kısa toplu iğneleri sokma (Pegboard Testi) becerilerine bakılırken (67) diğer çalışmada parmak hünerlerinin de değerlendirilebildiği para çevirme testi (68) ile ölçülmüştür.

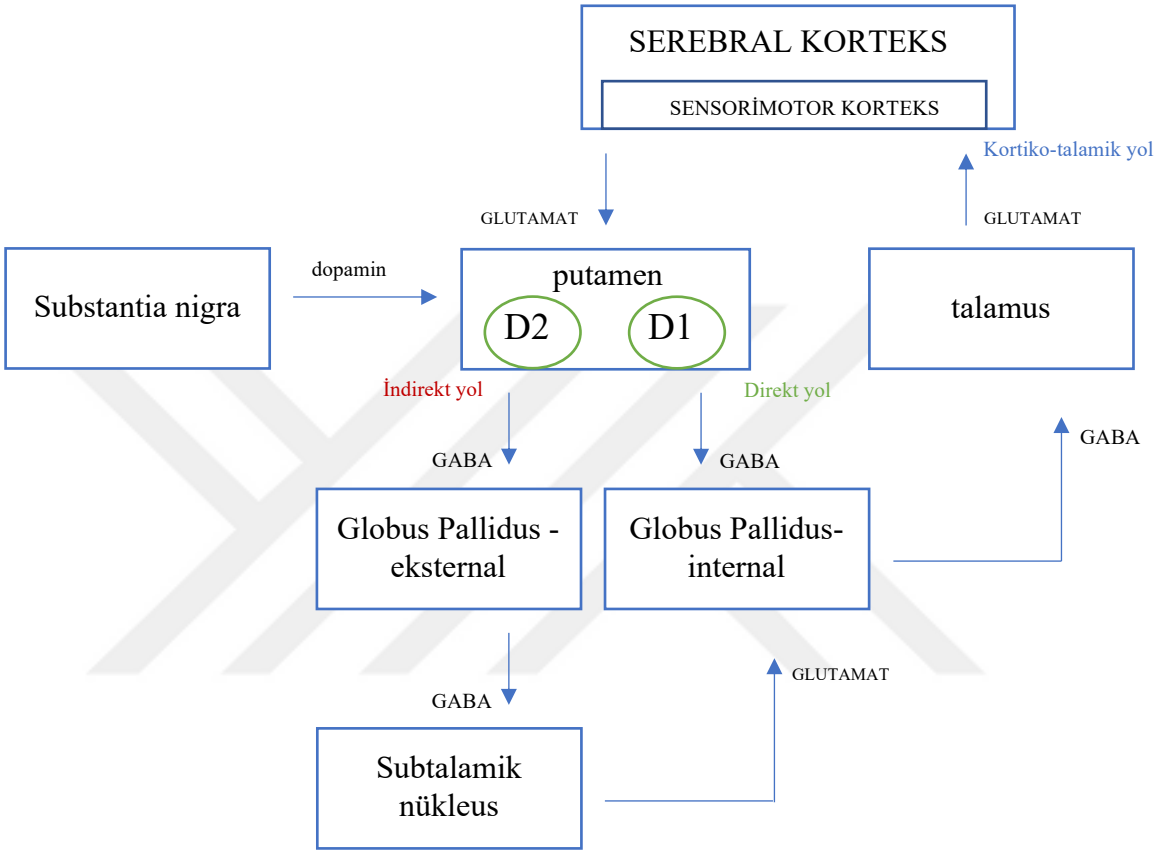
2.2.2.4.2. Şizofrenide Para Çevirme Testi

Para Çevirme Testi (Coin Rotation Test): Mendoza ve arkadaşları tarafından tasarlanan para çevirme testi, distal, kompleks, ince motor hareketleri hassas bir şekilde ölçen bir testtir. Bu test aynı zamanda bağımsız olan parmakların hareketlerinin koordinasyonunu da içermektedir. Bu testte kişiden 10 saniye içinde parayı başparmak, işaret parmağı ve orta parmak arasında, düşürmeden, yapabildiği kadar fazla miktarda 180 derece çevirmesi istenir. Toplamda her iki el, üçer kez bu test tekrarlanır. Kişinin performansı kaydedilir ve daha sonra analiz edilir. Hastanın parayı düşürme sayısına göre düzeltme yapılır ve 10 saniye içerisindeki düzeltilmiş çevirme sayısı (0,1* çevirme sayısı * düşürme sayısı) şeklinde hesaplanır. Parmak vuru testi veya yivli delikli pano testinden (grooved pegboard test) farklı olarak, ek cihaz gerektirmemesi ve yatak başında uygulanabilmesi, klinisyenler açısından avantajlarından biridir. Şizofrenide kompleks ince motor fonksiyonları değerlendirmek için çizgi kopyalama testi ve para çevirme testinin kullanıldığı bazı çalışmalar vardır (68, 69). Çalışmaların birinde şizofreni hastalarında kompleks ince motor fonksiyonların topluma göre belirgin düzeyde bozulduğu gösterilmiştir. Scahppi ve arkadaşları ise şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında topluma göre herhangi bir farklılık bulamamış ancak daha fazla çalışmaya gerek duyulduğunu vurgulamışlardır.

2.2.3. Şizofrenide Nörolojik Belirtilerin Nöroanatomik Karşılığı

Motor sistem anatomisi: İnsan beyninde motor sistem, motor ve premotor korteksleri, bazal ganglia, beyin kökü ve serebellumu içerir. Kortikal motor alanlar, primer motor korteks (M1), dorsal-ventral premotor korteks, süplementar (tamamlayıcı) motor korteks ve rostral-kaudal singulat korteks olarak sınıflandırılabilir. Lateral premotor alanlar hedefe yönelik davranışlarda yer alırken, medial premotor alanlar hareketi planlanma ve uygulamada yer alırlar. Motor sistemde yer alan bazal ganglia, striatum (kaudat, putamen), globus pallidus (iç ve dış kısmı), subtalamik nükleus (STN) ve substantia nigradan oluşmaktadır. Şekil 1'den

görülebileceği gibi, bazal ganglia direkt ve indirekt olmak üzere 2 tane motor yolak bulunmaktadır. Her iki yolda premotor kortekslerden striatuma glutamaterjik girişlerle başlar ve talamustan motor kortekslere glutamaterjik afferentlerle sona erer. Normal koşullar altında, her iki yolun çıkışı dengelenir ve talamik çekirdekler üzerinde bir inhibitör etkiye yol açar, bu da bir eylem gerçekleştirildiğinde disinhibe edilmiş olur.



Şekil 2.1. Direk ve İndirek Yolaklar

Şizofrenin nöropataolojisi ile ilgili çalışmalar, limbik sistem, hipokampus ve dorsolateral prefrontal kortekse odaklanırken (71), motor sistemle ilgili çalışmalar azdır. Fornito ve arkadaşları şizofreni hastalarında singulat korteksi de içeren Broadman 24 alanında volüm azalması saptamışlar. Bazal ganglia ile ilgili çalışmalar tutarsızdır. Bir çalışmada şizofreni hastalarında kaudat ve putamen volümünde ve nöron sayısında azalma olduğu gösterilmiştir (72). Şizofreni hastalarında talamusla ilgili çalışmaların, benzer şekilde talamus volümünde azalma olduğu gösterilmiştir (72, 73). Antipsikotik ilaçların bazal ganglia yapılarına farklı şekilde etkilerini gösteren çalışmalar da mevcuttur (74). Ancak şizofreni için çok yüksek riskli bireylerde ve ilaç tedavisi almamış ilk epizod psikoz hastalarında da silik nörolojik

belirtiler ve anormal istemsiz hareketlerin popülasyona göre artmış oranda görülmesi, bu bulguları antipsikotik etkiden ayırmaktadır. Ayrıca son çalışmalar, şizofreni hastalarında gözlenen bazal ganglia volüm kaybının antipsikotik tedaviden ziyade genetik risk ile açıklanabileceğini düşündürmektedir (75, 76).

Genel olarak şizofrenide belirli anterior singulat korteks ve premotor korteks gibi belirli motor bölgeleri de içeren beyin bölgelerinde GABAerjik disfonksiyon gösterilmiştir. Bazal ganglion sistemindeki GABA sentezinde azalmayı da içeren GABAerjik iletimde bozulmanın, şizofrenide gözlenen motor semptomları açıklayabileceği düşünülmektedir (77). Bu GABAerjik disfonksiyon, stupor gibi bazı katatonik semptomların nedeni gibi durmaktadır (79, 80, 81).

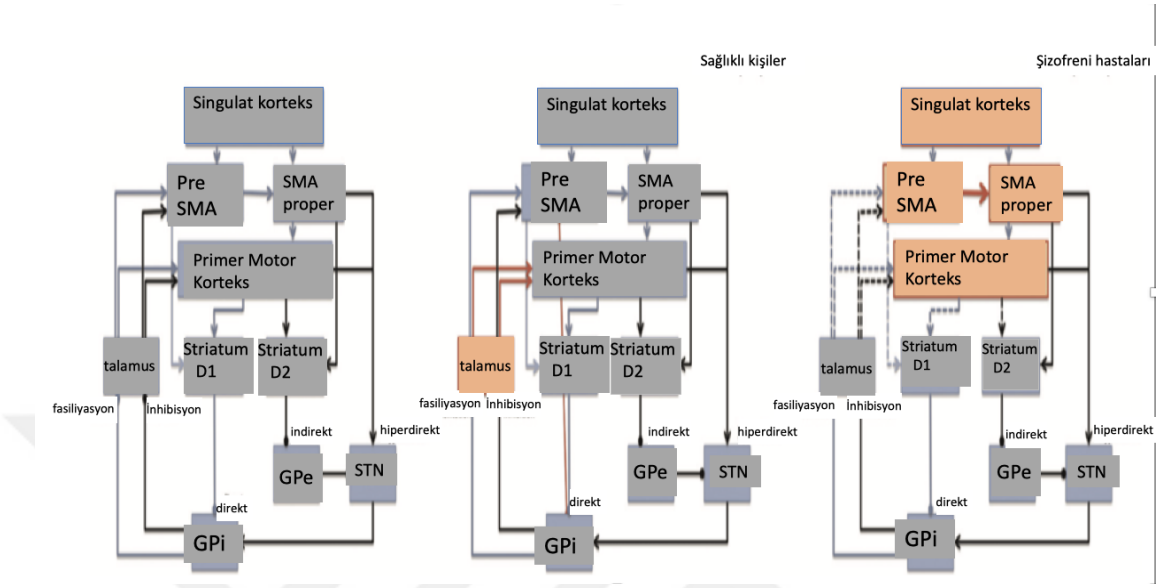
Glutamaterjik disfonksiyon şizofreni patogenezinde yaygın olarak kabul görmüşken aynı zamanda bu hastalarda gözlenen bazı motor semptomları da açıklayabildiği gösterilmiştir. Tardiv diskinezili şizofreni hastalarında serebrospinal sıvılarında artmış glutamat düzeyleri (82) ve NMDA antagonistlerinin, akut hipokinetik şizofreni hastalarının belirtilerini geriletmesi gibi bulgular da bu hipotezi desteklemektedir (79, 83).

Şizofreni hastalarında nörogörüntüleme çalışmaları son dönemde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Şizofrenide motor sistemi inceleyen çalışmaların verileri tutarsız olmakla birlikte kronik ve ilk epizod şizofreni meta analizleri göstermiştir ki; her iki grupta da talamusun medial dorsal nukleusu, anterior singulat korteks ve kaudat nukleusu da içeren talamo-kotiko-striatal yolakla yaygın olarak gri cevher yoğunluğunda azalma mevcuttur (84, 85, 86).

Diskinezi ile ilgili nörogörüntüleme çalışmaları tutarsız olmakla birlikte, silik nörolojik belirtilerle ilgili daha fazla yapısal değişiklik gösterilmiştir. Kaudat nukleus, talamus ve motor kortekste gri cevher kaybı ile silik nörolojik belirtiler arasında bağlantı gösterilmiştir (87, 88, 89, 90).

Şizofrenide diskonnektivite hipotezinden sonra beyaz cevher anormallikleri de araştırılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalarla birlikte, şizofreni hastalarında interstisyel beyaz cevher nöron sayısında artış olduğu gösterilmiş ve bu bulgunun, şizofrenide gelişimsel dönemde beyaz cevherden kortekse migrasyon esnasında bazı aksamalar olduğuna işaret ettiği düşünülmüştür (91). Anterior singulat korteks dahil olmak üzere

prefrontal korteksteki nöronların yanlış dağılımı çoğu çalışmada gösterilmiştir (92, 93). Walther ve ark şizofreni ve sağlıklı bireylerdeki motor yolakları Şekil 2'deki gibi özetlemişlerdir.



Şekil 2.2. Hasta ve sağlıklı bireylerde serebral motor sistem ve davranış arasındaki ilişki (70)

Sonuç olarak, şizofrenide motor sistemde gözlenen anormallileri farklı gelişim aşamalarında ve etkilenmemiş kardeşlerde daha da netleştirmek için ayrıntılı nörogörüntüleme çalışmalarına ve uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç olduğu gözlenmektedir.

2.2.4. Şizofrenide Nörolojik Belirtilerin Görülme Sıklığı

Günümüze kadar birçok çalışma, şizofreni hastalarında, kontrol grubuna göre nörolojik belirtilerin daha fazla olduğunu tutarlı bir biçimde göstermektedir. Toplumda %5 oranında gözlenen nörolojik belirti prevelansının, şizofreni hastalarında yaklaşık %40-80 oranında gösterilmiştir (34, 95). Daha önce tedavi almamış ilk epizod psikoz hastalarında %66 (34), yatarak tedavi alan şizofreni hastalarında %59 (35) ve kronik şizofreni hastalarında yaklaşık %80 (36) oranında en az bir motor belirti olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar arasındaki farklılık, 'nörolojik belirti-bozukluk' tanımının her çalışma için farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Şizofreni hasta grubuyla, diğer psikiyatrik tanılarda gözlenen nörolojik belirtileri kıyaslayan çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmaların da çoğu, şizofreni ile kişilik bozuklukları, affektif bozuklukları, madde kullanım bozukluklarını kıyaslamış ve şizofreni tanılı hastalarda,

şizofreni harici psikiyatrik tanısı olan hastalara kıyasla daha fazla nörolojik belirti prevelansının olduğunu göstermiştir (96).

Şizofrenide katatoni insidansı günümüzde azalmış olsa da sendrom hala oldukça yaygındır. İnsidansta gözlenen bu azalma, katatoni tanısının az koyulmasıyla ilgili olabilir. Şizofreni hastalarında katatoni prevelansının %5-32 oranında görüldüğü düşünülmektedir. Morrens, ilk epizod psikoz hastalarında silik nörolojik belirti prevelansının %97-100 arasında değiştiğini gözlemlemiştir (97). Ekstrapiramidal semptomlara bakıldığında; daha önce antipsikotik tedavi almamış, ilk epizod psikoz hastalarında gözlenen ekstrapiramidal semptom prevelansları, spontan diskinezi için %9, spontan Parkinsonizm için %17 oranında olduğu gözlenmiştir (98). Yine aynı grup hastalarda psikomotor yavaşlama sıklığının %12 olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur (99).

Tablo 2.1. Şizofrenide motor belirtilerin prevelansı (94)

	İlk Epizod, İlaçsız Psikoz Hastaları	**İlk Epizod, İlaç Tedavisi Kullanan Psikoz Hastası**	**Kronik, İlaçsız Psikoz Hastaları**	**Kronik, İlaç Tedavisi Kullanan Psikoz Hastası**
Silik Nörolojik Belirtiler	78-97%	48-100%	23%	39-98%
Diskinezi	12-13%	3%	35-51%	29-100%
Parkinsonizm	18-27%	34-43%	15%	23-55%
Katatonik Semptomlar(>2)	17%	5%	Veri yok.	10-32%

2.2.5. Şizofrenide Nörolojik Belirtilerin Psikopatoloji ile İlişkisi

Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar genellikle, pozitif (sanrı, varsanı, dezorganize davranış veya konuşma) ve negatif semptom (sosyal içe eçkilme, anhedoni, aloji, avolusyon, künt affekt) belirtileri ile karakterizedir. Bu semptomlar daha çok hastalığın durumsal (state-dependent) özellikleridir. Yani bu semptomların varlığı, hastalığın şiddeti ile birlikte çeşitlilik gösterir. Ancak kognitif bozulma, nöroanatomik anormallikler ve genel olarak kötü gidişat hastalığın daha kalıcı (trait-dependent) özellikleri gibi durmaktadır. Şizofrenide nörolojik belirtilerin kronik olarak gözlenmesi, şizofrenin nörogelişimsel modeli ışığında progresif bir hastalık olması ile ilişkilendirilmiştir. Nörolojik belirtilerin semptomlarla ilişkisine bakan ilk çalışmalarda, bu belirtilerin şizofreni hastalarındaki düşünce bozukluğu ve kognitif

yıkımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (96). Daha sonraki çalışmalar, bu belirtilerin pozitif ve negatif semptomlarla ilişkisini incelemişlerdir.

Pozitif semptomlarla silik nörolojik belirtiler arasında bir ilişki olduğunu gösteren bazı kanıtlar olsa da (99, 100) çalışmaların çoğunda aralarında bir ilişki olduğu gösterilememiştir (66, 101, 102, 103, 104, 105). Silik nörolojik belirtilerin, negatif semptomlara ve genel psikopatolojiyle daha çok bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Scheffer ve ark çalışmalarında pozitif ve negatif semptomlar ile Nörolojik Değerlendirme Envanterinin motor koordinasyon (MK) skoru ve total skoru arasında bir ilişki olduğunu göstermiş ancak 6 haftalık takip sonrası sadece negatif belirtilerin bu skorlarla ilişkisini devam ettiğini göstermiştir. Whitty ve Schroder'in çalışmalarında bahsedildiği gibi, belirgin pozitif semptomlar, silik nörolojik belirti değerlendirmesini etkileyebilir ve bu skoru daha yüksekmiş gibi gösterebilir. Psikopatolojinin gerilemesi ile birlikte nörolojik anormallikle belirgin düzeyde azalma buna kanıt olarak düşünülmektedir.

Negatif semptom ve motor belirtiler arasındaki ilişki 17 çalışmada pozitif bulunurken, 12 negatif çalışma bulunmaktadır. Buchanan ve ark negatif belirtileri belirgin hastalarda NDE'nin duyusal ağıların bütünleştirilmesi (DAB) alt kategorisi ile yüksek düzeyde ilişkili olduğunu gösterirken Tiryaki ve ark NDE'nin tüm alt kategorileri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Hatta 'komplex motor hareketlerin sıralanması' (AMH) alt skorunun hastalığın defisit sendromunu yordayan önemli bir faktör olabileceğini savunmuşlardır. Chen ve ark. (106) da duyusal algıların bütünleştirilmesi (DAB) belirtileri ve PANNS negatif belirtiler arasında pozitif bir ilişki bulsalar da yaş ve hastalık süresi kontrol edildikten sonra bu anlamlılığın ortadan kalktığını göstermişlerdir. Galderisi ve ark (107) kortikoduyusal nörolojik belirtiler ile apati ve anhedoni arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Hem duyu alanları bölgeleri (entegratif fonksiyonlar) hem de frontal bölge (kompleks motor görevler) BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) negatif semptomları ve anerjik belirtileri ile genel olarak nörolojik bozulma ile ilişkili gibi durmaktadır (108, 109, 110).

Son dönemlerde ise bazı motor belirtilerin; akut psikoz döneminde belirginken, silik nörolojik belirtilerin akut dönem geçtikten sonra daha kalıcı olan negatif belirtilerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (111, 112, 113).

Nörolojik fonksiyon bozukluğunun varlığı ve yokluğuna göre hastalar iki gruba ayrılırsa, nörolojik olarak etkilenen alt grup anlamlı olarak daha fazla negatif belirtiler gösterse de her zaman bu geçerli olmayabilir. Örneğin daha fazla negatif belirtileri ve daha az negatif belirtileri olan hastaları karşılaştıran iki çalışmada nörolojik belirti skoru farklılığı bulunamamıştır (104, 106). Ancak bu çalışmalara da ayrıntılı olarak bakıldığında, nörolojik belirtileri silik nörolojik belirtiler de dahil olmak üzere ayrıntılı olarak bakılmadığı görülmektedir. Halen bu alanda daha ayrıntılı incelemelere gerek duyulmaktadır.

Nörolojik belirtiler ile dezorganizasyon arasındaki ilişkiye bakıldığında, bir çalışma hariç (114) davranışsal dezorganizasyonu olan hastalarda, nörolojik belirtinin sıklıkla görüldüğü gözlenmektedir (100, 108, 115, 116).

2.2.6. Şizofrenide Nörolojik Belirtiler ve Bilişsel Fonksiyonlar

Bilişsel bozukluk, şizofreni hastalarında açık bir şekilde gösterilmiş bir belirti olup, negatif semptomlar ve kötü gidişat ile ilişkilendirilmektedir. Bombin ve ark, 2005 spesifik nörolojik belirti kümelerinin seçici olarak bilişsel bozukluğun belirli alanlarıyla ilişkili olduğunu da vurgulamıştır. NDE'nin "duyusal algıların bütünleştirilmesi" alt ölçeği, nöropsikolojik test performansının en sık belirleyicisi gibi durmaktadır. Mohr (100) ve Smith (117), NDE'nin 'karmaşık motor hareketlerinin sıralanması' alt ölçeğinin, yürütme (working memory) işlevi ile en yüksek korelasyona sahip olduğunu bulmuşlardır. Chen EY ve ark (118) de, kognitif bozulmanın, spesifik bilişsel işlevler ve belirti kümeleri arasındaki ilişkileri inceleme ihtiyacını öne sürerek, nörolojik işaretlerin tümü ile değil, bazıları ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuçlar, şizofrenide bilişsel bozuklukları tahmin ederken nörolojik belirti seçimi ve kümelemenin önemini vurgulamaktadır, çünkü spesifik belirtiler belirli bilişsel alanları öngörüyor gibi durmaktadır (119). Ancak şizofreni hastalarında nörolojik işlevler ve bilişsel bozukluk ilişkisi karmaşık durmaktadır. Çünkü bilişsel belirtiler sosyodemografik verilerden etkilenirken, SNB bu verilerden çok etkilenmemektedir. Ayrıca nörolojik belirtiler ile bilişsel bozukluk arasında lineer bir ilişki yoktur. Yani hastalarda nörolojik bozukluğun olmaması yeterli bilişsel düzeyi garanti etmediği gibi bu hastalarda gözlenen bilişsel bozulma da sadece nörolojik bozukluğa bağlı gibi durmamaktadır (119). Sonuç olarak şizofreni hastalarında bilişsel bozukluk daha sensitifken, silik nörolojik belirtiler daha spesifik durmaktadır. Çünkü

silik nörolojik belirtiler sağlıklı popülasyonda, bilişsel bozukluğa göre daha az değişkenlik göstermektedir (119).

2.2.7. Şizofrenide Nörolojik Belirtiler ve Antipsikotik Tedavi Arasındaki İlişki

Antipsikotik tedavi sıklıkla ekstrapiramidal semptomların (EPS) ve/veya tardif diskinezinin (TD) ortaya çıkmasına neden olur. Bu motor semptomlar yanlışlıkla nörolojik belirtiler olarak değerlendirilebilir. Silik nörolojik belirtilerin antipsikotik tedaviden veya yan etkilerden bağımsız olduğunun gösterilmesi aslında nörolojik bulguların, hastalığın etiyopatogenezi ve şizofrenideki beyin bozukluğunun bir belirtisi şeklinde yorumlanabileceği hipotezini desteklemektedir. (119)

Bu ilişkiye bakılırken çalışmalarda dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli konu metodolojidir. İlk olarak, nörolojik bozukluğun kötü prognoz değişkenleriyle, örneğin negatif ve defisit belirtilerle ilişkili olduğunu hatırlamak önemlidir. Kötü prognozlu şizofreni hastaları, nörolojik bulgular ve antipsikotik doz arasındaki ilişkiyi etkileyebilecek ya da sürdürebilecek şekilde daha yüksek antipsikotik dozlara maruz kalabilirler. Benzer şekilde bu hastalarda, bazı çalışmalarda daha şiddetli nörolojik bozukluğun daha zayıf antipsikotik yanıtla ilişkili olduğu bulunmuştur, bu nedenle nörolojik bozukluğu belirgin olan hastaların daha yüksek dozlarda antipsikotik tedavi altında olma eğilimi daha fazladır (120). Bir diğer metodolojik sorun, TD ve EPS değerlendirmelerinin sıklıkla tremor, rijidite ve denge kaybı gibi NDE ölçeklerinde ortak olan kriterleri içermesidir. Değerlendirilen işaretlerin/semptomların örtüşmesi, çalışma tasarımına bağlı olarak bu ikisi arasında pozitif korelasyon bulunma olasılığını artıran karıştırıcı bir faktör olabilir. İlaçsız kalınan dönem dikkate alındığında veya antipsikotik kullanmayan şizofreni hastaları da dahil olmak üzere iyi tasarlanmış uzunlamasına çalışmalar antipsikotik tedavi ve nörolojik belirtiler ilişkisini değerlendirmek faydalı olacaktır, bu alanda birkaç çalışma da mevcuttur.

Antipsikotik tedavi ve SNB arasındaki ilişkide ilaç dozu, kullanım süresi, antipsikotiklere belirti yanıtı gibi birçok değişkeni değerlendirilen uzunlamasına çalışmalar mevcuttur (99, 100, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127). Çalışmaların büyük çoğunluğunda antipsikotik dozları ile global nörolojik bozukluk ve ayrıca SNB'in alt ölçekleri arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Gupta ve ark (128) daha önce antipsikotik tedavi almamış ve tedavi altındaki şizofreni hastalarını karşılaştırmış ve

tedavi alan grupta daha yüksek oranda SNB bulunduğunu göstermiştir. Merriam ve ark (127) daha yüksek antipsikotik dozların prefrontal bölgeyi işaret eden alt testlerde daha kötü bir performans bulurken, şaşırtıcı biçimde parietal bölgeyi işaret eden ve lokalize edilemeyen belirtilerin olduğu alt testlerde daha iyi bir performans bulmuşlardır. Ancak antipsikotik alan hastalarda, bu ilişki uzun dönem kestirilememektedir. Scheffer ve ark (125), daha önce antipsikotik tedavi almamış 29 şizofreniform hastada tedavi öncesi ve sonrası SNB'leri incelemiş ve 6 haftalık tedavi sonrası SNB skorlarında anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır.

Şizofreni hastalarında nörolojik belirtiler ve EPS ilişkisine bakıldığında çalışmalarında yarısı (105, 129, 130, 131) anlamlı bir ilişki bulurken, yarısı (100, 108, 125, 127) da anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Buchanan ve ark (105), klozapin ve haloperidol ile tedavi edilen hastalarda EPS değişikliklerinin NDE ölçeğinin motor koordinasyon (MK) alt skalası ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Emsley ve ark (131) ise bu ilişkinin yalnızca bu hastalarda gözlenen denge kaybı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Flashman ve ark (129), SNB olan şizofreni hastalarında TD görülme oranın, olmayan gruba göre anlamlı olarak daha fazla geliştiğini göstermişlerdir. Ancak Gruje ve ark (132), TD olan ve olmayan şizofreni hastalarını kıyaslamış ve şaşırtıcı şekilde TD olmayan hastalarda anlamlı olarak daha fazla SNB bulmuşlardır. Scheffer ve ark (125) uzunlamasına bir çalışmada tedavi sonrası ortaya çıkan EPS ile nörolojik belirtiler arasındaki ilişkide anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Emsley ve ark (131) ise çalışmalarında daha önce antipsikotik tedavi almamış şizofreni hastalarında gözlenen motor koordinasyonda bozulmanın, sonraki 24 ay içindeki TD geliştirme riskini öngördüğünü belirtmişlerdir. Bortolomeis ve ark (133), SNB ile tedaviye yanıt arasındaki ilişkiyi araştırmış, tedaviye dirençli ve tedaviye yanıt veren şizofreni hastalarında SNB varlığını kıyaslamıştır. Bu çalışmada tedaviye dirençli kabul edilen grupta silik nörolojik belirti şiddetin anlamlı olarak artmış olduğu ve NDE'nin alt ölçeklerinde anlamlı olarak daha yüksek skor aldıkları gösterilmiştir.

Bu çalışmalar, motor becerileri değerlendiren testlerde daha kötü performans ile EPS ve/veya TD'nin varlığı arasında olası bir ilişkiye işaret etmektedir. Bu durum üç nedeni olabilir: İlki, EPS ve TD'nin varlığı SNB'lerin kötüleşmesine neden olabilir. İkincisi, EPS/TD ve SNB, örneğin antipsikotikler gibi ortak bir etiyolojiye sahip olabilirler. Bu ikinci açıklama, antipsikotik tedavilerin farklı olması ve çalışmaların

çoğunda silik nörolojik belirti ile ilişkini zayıf olduğunu gösterilmesi göz önüne alındığında olası değildir. Ayrıca, SNB bazen antipsikotik tedavinin başlangıcından önce de şizofreni hastalarında gözlenmektedir. Son olarak, SNB varlığı şizofreni hastaları için tedavi sonrası EPS ve TD gelişimi açısından bir risk faktörü olabilir. Aynı zamanda daha önce antipsikotik tedavi almamış şizofreni hastalarında SNB varlığını gösteren çalışmalarla birlikte, SNB'nin antipsikotik tedaviye sekonder olduğu hipotezi de göz ardı edilmemelidir (119).

2.2.8. Şizofrenide Nörolojik Belirtilerin Hastalık Seyri ile İlişkisi

Şizofrenide nörolojik belirtiler; akut psikotik epizod ortaya çıkmadan çok önce veya bir süre sonra, şizofreni hastalığının seyri boyunca değişiklik göstermektedir. (94) Bazı nörolojik motor belirtiler, incelikli bir şekilde nörogelişimsel değişikliklerin klinik ifadesi olarak ortaya çıkar ve bu belirtiler çoğunlukla şizofreni ile ilişkilidir (21, 94). Şizofreni açısından yüksek genetik riski olan çocuklarda, hiç antipsikotik kullanmamış ilk epizod psikoz hastalarında ve psikoz açısından ultra yüksek riskli (UHR) olan ergenlerde ve psikoz veya antipsikotik ilaçların yan etkisi olarak kronik hastalarda bazı motor anormallikler rapor edilmiştir. Fakat ilaç etkisi, çalışmalarda tutarlı değildir. Hastalarda gözlenen nörolojik motor belirtiler, antipsikotik tedaviye farklı yanıtlar vermektedir. Bu belirtiler bazı hastalarda tedaviyle değişmezken, bazılarında kötüleşmekte ve bir grup hastada da iyileşmektedir (135). Şizofreni hastalığının seyri boyunca nörolojik motor belirtilerin nokta prevelansı; çalışmalarda %10 ve 80 arasında değişmekle birlikte, oldukça yüksektir. Aslında bu motor belirtiler, hastalığın seyrini öngörebilir (57, 94, 112, 136, 137). Bunun için, metadolojik olarak uzunlamasına çalışmalara bakmak gereklidir. Madsen AL ve ark. 5 yıllık takip çalışmalarında şizofreni hastalarında nörolojik belirtilerin zamanla kötüleştiğini bulmuşlardır. Nörolojik belirtilerde gözlenen bu kötüleşmenin ailede psikoz öyküsü olması, doğumda komplikasyon öyküsü olması, erkek olmak ile anlamlı ilişkisi olduğunu saptamışlardır. Chen ve ark ise uzun süreli şizofreni hastalarında yaptıkları 3 yıllık takip çalışmasında, silik nörolojik belirtilerde anlamlı bir artış saptamış ve bunu hastalığın kronik dönemine bağlamışlardır. Öte yandan, Smith ve ark hospitalize şizofreni hastalarını 5 yıl süreyle takip etmiş ve bu belirtilerde anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır. Emsley ve arkadaşları 12 ay süreyle şizofreni hastalarını izlemiş ve ilk 3 ayda psikotik semptomların gerilemesi ile NDE'nin karmaşık motor hareketlerin

sıralanması (AMH) alt ölçeğinde bir azalma saptasa da bu etki, 6. ve 12. Ayda bu etki gözlenememiştir. Whitty ve ark, ilk epizod şizofreni hastalarında yaptıkları takip çalışmasında psikopatolojinin azalması ile silik nörolojik belirtilerde iyileşme saptamışlardır.

Antipsikotik yanıtı ile nörolojik motor belirtilerin iyileşmesi literatürde daha nadir bildirilmiştir. Walker ve ark., daha sonra şizofreni tanısı almış kişilerin geriye dönük ev-videolarını izleyerek yaptıkları retrospektif çalışmada erken çocuklukta (ilk 2 yaş) anormal hareketlerin anlamlı olarak daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Dahası, Hans ve ark, şizofreni tanısı olan ve olmayan ailelerin çocuklarını karşılaştırmış ve okul çağı ve adolesan döneme kadar takip etmişlerdir. Bu çalışmada şizofreni tanısı olan hastaların çocuklarında yapılan nörodavranışsal testlerde kontrol grubuna göre 3 kat daha kötü bir performans sergiledikleri bulunmuştur. Aynı çalışmada bu bozuklukların zamanla değişmeden bu çocuklarda görülmeye devam ettiğini bulunmuştur (Hans SL, Marcus J ve ark). Schubert ve McNeil, şizofreni tanısı olan annelerin çocuklarında 6 yaşında gözlenen nöromotor bozukluklarla şizofreni tanısı olmayan annelerin 6 yaşındaki çocuklarında gözlenen nöromotor bozukluklar karşılaştırıldığında, erken erişkinlikte gözlenen nörolojik anormalliklerin toplam skorunun çocuklukta gözlenen nöromotor bozukluklarla anlamlı olarak korele olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmalar, nörolojik bozukluğun erken dönemde (prenatal veya perinatal) gerçekleşen beyin fonksiyonlarında gözlenen bozukluğun bir sonucu olduğunu gösteriyor olabilir. Hastalığın ortaya çıkması ile nörolojik belirtiler genellikle stabil olsa da bazı değişkenlere bağlı olarak bu nörolojik motor belirtiler zamanla azalıp artabilir (119). Hastalığın gidişatı ile yapılan çalışmalar; hastanede kalma süresi, hastaneye yatış sayısı, sosyal işlevsellik ve şiddet (violence) ile nörolojik motor belirtiler arasındaki ilişkiye bakmışlardır (100, 107, 128, 138, 139, 140). Fakat bu çalışmaların sonuçları birbiri ile çelişkilidir. Kısa süreli klinik çalışmalar akut dönemdeki şizofreni hastalarında nörolojik belirtilerin tedavi yanıtını, öngörmediğini belirtmişlerdir (119).

2.3. Şizofreni Hastalarının Birinci Derece Yakınlarında Nörolojik Belirtiler

Şizofrenide nörolojik bozukluk çalışmalarının önemli bir kısmını şizofreni hastalarının psikiyatrik hastalığı olmayan birinci derece yakınları oluşturmaktadır. Şizofreni hastalarında gözlenen motor becerilerde bozulma şizofreninin genetiği ile

ilgili belirteçlerden biri olup olmadığını bulmayı amaçlayan çok sayıda çalışma mevcuttur. Daha önceki çalışmalar, motor gelişmede gözlenen bir gecikmenin şizofreninin genetik riskini gösteren bir belirteç olabileceğini savunmuşlardır (96, 139).

2.3.1. Şizofreni Hastalarının Birinci Derece Yakınlarında Silik Nörolojik Belirtiler

Şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında yapılmış çalışmalar, psikoz açısından ultra yüksek riskli (UHR) gençlerde ve şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında nörogelişimsel bir gecikmeden dolayı geç çocukluk döneminde gerilemesi beklenen silik nörolojik belirtilerin devam ettiğini belirtmişlerdir (37). Silik nörolojik belirtiler ve SNB'in şizofreni açısından genetik bir belirteç olması literatürde düzenli bir şekilde gösterilmiştir (141). Hatta silik nörolojik belirtilerin psikoza geçişi öngörebileceğini savunan araştırmalar mevcuttur (40). Şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında silik nörolojik belirtileri inceleyen bütün çalışmalar hasta yakınları ile sağlıklı kontrol grubunu kıyaslamış ve yakın zamanlı bir meta analizlerle de bu ilişki tekrar gösterilmiştir (40, 41).

2.3.2. Şizofreni Hastalarının Birinci Derece Yakınlarında Ekstrapiramidal Semptomlar

Ekstrapiramidal semptomlar ve şizofreni genetik riski arasındaki ilişki, silik nörolojik belirtiler ve şizofreni genetik riski arasındaki ilişki kadar net değildir. Bu ilişkiyi inceleyen çoğu çalışma psikiyatrik hastalık tanısı olmayan birinci derece hasta yakınlarında sağlıklı kontrollere göre artmış diskinezi ve Parkinsonizm insidansı belirtmiş ve bu bulgu bir meta analizde de gösterilmiştir (52). Bazı çalışmalarda da hasta yakınlarında diskinezi oranında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (51, 142). Çok yakın zamanlı bir araştırmada da benzer şekilde, şizofreni hastalarının diskinezi bulguları enstrümental bir el yazısı görevi ile katılımcıların hareket akışkanlığı değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (143). Sonuç olarak; psikiyatrik hastalığı olmayan birinci derece şizofreni yakınlarında diskinezi ve Parkinsonizm için literatürde çelişkili bilgiler mevcuttur.

2.3.3. Şizofreni Hastalarının Birinci Derece Yakınlarında Katatoni

Şizofreni hastalarında katatoni semptomları sıkça çalışılmasına rağmen şizofreni hasta yakınlarında katatoni semptomlarına bakan çalışma literatürde bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Son yıllarda şizofreni hastalarında da katatoni prevelansı gitgide azalmaktadır (144, 145). Ancak bu azalma tanı konmasının yeni tanı sistemleriyle birlikte zorlaşmasından kaynaklanıyor olabilir (58, 59) Katatoni tanısı almasa da katatoni semptomlarının bazıları şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında da gözlenebilir.

2.3.4. Şizofreni Hastalarının Birinci Derece Yakınlarında Psikomotor Yavaşlama: İnce Motor Beceriler

Şizofreni hastalarında psikomotor yavaşlama ve ince motor becerilerde bozulma ile bu bozuklukların günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmede zorlanma ve işlevsellikte azalma ile olan ilişkisi net bir şekilde gösterilse de psikiyatrik hastalığı olmayan birinci derece hasta yakınlarında bu ilişki net değildir. Meirer ve ark uzunlamasına bir doğum-kohort çalışmada 13 yaşında ve 30 yaşında olmak üzere ince motor becerileri değerlendirmiş ve ileride şizofreni tanısı alan katılımcılarda, ileride şizofreni tanısı almayan katılımcılara göre motor becerilerde belirgin bir düşme gözlemlemişlerdir (146). Şizofreni açısından ultra yüksek (UHR) riskli gençlerde yapılan çalışmalarda benzer nörolojik defisitler saptanmıştır (147, 148, 149). Çoğu çalışmada basit ince motor beceriler değerlendirilmiş olup, bu becerileri de değerlendirmek için katılımcılara Pegboard testi uygulanmıştır. Pegboard testinin, psikotik spektrum bozukluklarında etkilenen beyin bölgelerinin fonksiyonunu ölçtüğü düşünüldüğünden şizofreni çalışmalarında yaygın kullanılmaktadır (148). Ancak literatürde şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında kompleks ince motor becerileri ölçen çalışma sayısı azdır. Gschwandtner U ve ark 2006 yılında yaptıkları çalışmada özellikle bu eksikliğe vurgu yapıp hasta yakınlarında ince motor becerilerin çalışma belleği ve dikkat gibi parametrelerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini savunmuşlardır (150). Kompleks ince motor becerileri para çevirme testi ile değerlendiren ilk çalışma da Schippi ve ark tarafından 2018 yılında yapılmış ve hasta grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı bir farklılık bulunurken, hasta yakınlarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (69).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Araştırma ve Kontrol Grupları

Çalışmamız araştırma grubu olarak T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi Ruh ve Sinir hastalıkları psikiyatri polikliniğine başvuran 34 şizofreni tanılı birey, kontrol grupları ise psikiyatrik hastalık tanısı olmayan 31 şizofreni tanılı bireylerin birinci derece yakını (anne-baba veya kardeş) ve sosyodemografik açıdan örtüşen 32 sağlıklı bireyden oluşmaktadır. Bütün katılımcıların sağ elini kullanan ve Türkçe konuşan bireyler açısından seçilmesine dikkat edilmiştir.

3.1.1. Araştırma Grubu

3.1.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1) 18-60 yaş arasında olmak

2) DSM-5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olmak (Hastaların tanıları en az 2 psikiyatri hekimi tarafından konulmuş olup, tüm hastaların klinik tanıları dosyaları veya poliklinik takip kayıtlarından gözden geçirilerek doğrulanmıştır.)

3) Sağ elini kullanıyor olmak

4) Türkçe biliyor olmak

3.1.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

1) Genel tıbbi durumda bozulmaya yol açan herhangi bir hastalık, zeka geriliği, epilepsi, organik beyin sendromu, kafa travması ve tanı konmuş nörolojik hastalığının olması

2) Son 6 aydır alkol veya madde kullanımının olması

3) Son 6 ay içinde EKT (elektro-konvulzif terapi) yapılmış olması

4) Okur-yazar olmaması

3.1.2. Kontrol Grupları

3.1.2.1. Şizofreni Tanılı Bireylerin Birinci Derece Yakınları

Hasta yakınlarına Yıldırım Beyazıt Üniversitesi- Ankara Şehir Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran hastalardan ulaşılmıştır.

3.1.2.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1) Anne-baba ve kardeşler olmak üzere şizofreni tanılı bir bireyin 1. Derece yakını olması

2) Psikiyatrik bozukluk tanısı almamış olmak

3) Sağ elini kullanıyor olmak

4) Türkçe konuşuyor olmak

3.1.2.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

1) Genel tıbbi durumda bozulmaya yol açan herhangi bir hastalık, zeka geriliği, epilepsi, organik beyin sendromu, kafa travması ve bir nörolojik hastalığının olması

2) Son 6 aydır alkol veya madde kullanımının olması

3) 6 ay içinde EKT (elektro-konvulzif terapi) yapılmış olması

4) Okur-yazar olmaması

5) Geçirilmiş veya aktif, hareket bozukluğuna sebep olabilecek nörolojik hastalık öyküsü olması (distoni, Parkinsonizm veya inme gibi)

3.1.2.2. Sağlıklı Kontrol Grubu

Sağlıklı kontrol grubuna birinci derece yakınlarında veya ailesinde şizofreni spektrum bozuklukları olmayan, gönüllü hastane personelleri ve genel toplumdan katılımcılar dahil edilmiştir.

3.1.2.2.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1) Birinci derece yakınlarında veya ailesinde şizofreni spektrum bozuklukları olmaması

2) Psikiyatrist tarafından tanı konulmuş psikiyatrik hastalığı olmaması

3) Sağ elini kullanıyor olmak

4) Türkçe konuşuyor olmak

3.1.2.2.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

1) Genel tıbbi durumda bozulmaya yol açan herhangi bir hastalık, zeka geriliği, epilepsi, organik beyin sendromu, kafa travması ve tanı konmuş nörolojik hastalığının olması

2) Son 6 aydır alkol veya madde kullanımının olması

3) 6 ay içinde EKT (elektro-konvulzif terapi) yapılmış olması

4) Okur-yazar olmayanlar

5) Geçirilmiş veya aktif, hareket bozukluğuna sebep olabilecek nörolojik hastalık öyküsü olması (distoni, Parkinsonizm veya inme gibi)

3.2. Çalışmada Kullanılan Veri Toplama Araçları

3.2.1. Yarı-Yapılandırılmış Sosyodemografik Veri Formu

Bu formda hastanın adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, doğum yeri, eğitim düzeyi, medeni durumu, çalışma durumu, sigara kullanımı, hastalık başlangıç yaşı, en son psikotik atak geçiridiği yıl, kullandığı ilaçlar, alkol-madde kullanım öyküsünün olup olmaması ve süreleri, tıbbi hastalık öyküsü ve kullandığı tıbbi ilaçlardan oluşan sorular yer almaktadır. Bu veri formu hastalıkla ilgili bilgiler içeren kısım hariç her iki kontrol grubuna da uygulanmıştır.

3.2.2. DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Görüşme (SCID-5 The Structured Clinical Interview for DSM-5)

Tanı güvenirliğini sağlamak için hastalara yapılandırılmış klinik görüşme formları oluşturulmuştur. Yapılandırılmış bu klinik görüşmelerin getirdiği standardizasyon pek çok amaca hizmet etmektedir (American Psychiatric Assosciation 2015). Dsm-IV'ten DSM-5'e geçilmesi ile tanı sisteminde birkaç değişiklik saptanmış ve bu değişiklikler sonucu DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Görüşme (SCID-5) geliştirilmiştir (151). Çeviri çalışmaları Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nde Aydemir ve ark (152) tarafından yapılmıştır. SCID-5 10 modülden oluşmakla birlikte, 32 tanısal kategoride ayrıntılı tanı ölçütleri, 17 tanısal kategoride ise yalnızca araştırıcı sorulardan oluşmaktadır.

3.2.3. PANNS (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği)

Fiszbein, Kay ve Opler tarafından geliştirilen bu ölçek, 30 sorudan oluşmaktadır. Bu ölçeğin psikotik bozukluklarda pozitif ve negatif belirtileri değerlendiren bir diğer ölçek SANS ve SAPS'a göre üstünlüğü yarı-yapılandırılmış ve standart bir görüşmenin tanımlanmış olmasıdır. Diğer üstünlükleri; pozitif ve negatif sendromların ayrımını sağlayan soruların eşit sayıda olması, genel psikopatolojiyi ve bunun negatif ve pozitif sendromların ağırlığı üzerindeki etkisini değerlendirmesi, şizofreni spektrum bozukluğu olan hastalarda düşünce bozukluğu, anerji, depresyon ve paranoya belirtilerinin şiddetini ölçmesi ve pozitif, negatif ve genel psikopatoloji ölçeğindeki skorların toplamını ölçmesi şeklinde belirtilebilir.

PANNS'ın Türkçe uygulanmasının geçerlilk güvenirliği Kostakoğlu ve ark, Batur, Tiryaki ve Göğüş tarafından 1999 yılına yapılmıştır.

3.2.4. Nörolojik Değerlendirme Envanteri

Nörolojik Değerlendirme Envanteri (NDE) Buchanan ve Heinrichs tarafından geliştirilmiş, üç farklı alandaki nörolojik işlev bozukluğuna bakan bir ölçektir (1989).

1) Duyusal algılarının bütünleştirilmesi (DAB): Söndürne, grafestezi, stereognosis, sağ-sol karıştırma, işitsel-görsel algıların bütünleştirilmesi.

2) Motor koordinasyon (MK): Ardı-sıra yürüyüş, denetlenemeyen hareketler, parmak-burun testi, parmak-başparmak oppozisyon testi, yumruk-kenar-el ayası testi, ritim vuruş testi, Ozeretski testi.

3) Motor Hareketlerin Ardışık Düzene Sokulması (AMH): yumruk-yüzük parmağı testi, yumruk-kenar-el ayası testi- Ozerteski testi, ritim vuruş testi.

Bunlara ek olarak göz hareketlerindeki anormallikler, konverjans, bakışı sürdürememe, kısa ve uzun süreli hafıza ve glabella, snout, yakalama ve emme gibi ilkel refleksler incelenmektedir.

Ölçek 26 maddeden oluşmakta ve her madde 3 aşamalı (0: bozulma yok, 1: hafif bozulma, 2: belirgin bozulma var) olarak değerlendirilr. Sadece ilkel refleksler (emme, snout) 0: yok, 2: var şeklinde değerlendirilmektedir. Bütün bunlardan NDE toplam puanı hesaplanır.

3.2.5. Frontal Değerlendirme Bataryası

Frontal değerlendirme bataryası (FDB) frontal lob fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan kısa sürede uygulanabilen bir testtir. Toplam 6 maddeden oluşur ve her madde 1-3 arasında puanlandırılır. 0-18 arası toplam olası bir skor veren altı alt bölümden oluşmaktadır:

1) Benzerlikler (konsetualizasyon)

2) Kelime akıcılığı (mental fleksibilite)

3) Motor seriler (programlama)

4) Çelişen yönergeler (interferansa duyarlılık)

5) Yap-yapma (inhibitör kontrol)

6) Yakalama davranışı (çevresel otonomi)

Testte alınan yüksek puan daha iyi performans anlamını taşır.

FDB'nın Türkçe uygulanmasının geçerlilik güvenirliği Tunçay ve ark, Yener ve Öztürk tarafından 2009 yılına yapılmıştır.

3.2.6. Sayı Dizisi Testi (Digit Span)

Wechsler Bellek Ölçeği-III Weschler tarafından geliştirilen orjinal Wechsler Memory Scale (WMS, 1945) ve WMS-R'ın (1987) 1997'de geliştirilen son hali olup, bireysel olarak uygulanabilen, 16-89 yaş arasındaki erişkinlerde bellek ve öğrenmenin ayrıntılı değerlendirilebilmesi için tasarlanan klinik bir ölçektir. Sayı dizisi (SD); WMS III'ün alt testlerinden biridir. Test uygulanan kişiye, giderek artan sayı dizileri şeklinde sözel olarak sayılar sunulur ve kişiden bunları tekrar etmesi istenir. Ileri ve geri bölümü vardır. Her bir bölüm, sekiz sorudan oluşmakta olup, deneğe en fazla 2 deneme hakkı verilir. Ileri (Digit span forwards) bölümde, testi uygulayan kişi tarafından yüksek sesle sunulan sayıların, denekten bu sayıların sunulduğu sırayla tekrar etmesi istenir. Geri (Digit span backwards) bölümde, testi uygulayan kişi tarafından yüksek sesle sunulan sayıların, denekten bu sayıları tersi sırayla tekrar etmesi istenir (Örneğin, uygulayan kişi '5-6' diyorsa, doğru yanıt '6-5' olacaktır). Denek deneme 1'de doğru yanıt verse de sekiz maddenin her iki denemesi de sorulmalıdır. Madde puanı, o madde için iki denemedeki puanların toplamıdır (aralık:0-2). Total olası puan madde puanların toplamı olup ileri ve geri için ayrı ayrı olmak üzere 0-16 arasındadır.

WMS III'ün Türkçe uygulanmasının geçerlilk güvenirliği Emine Selcen Ant, Pınar Ege ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılmıştır.

3.2.7. Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (HBD BPHDÖ) (UPDRS Unified Parkinson Disease Rating Scale)

BPHDÖ ölçeği Parkinsonizm spektrumundaki tüm hastalıkların klinik değerlendirmesinde, hastalığın ciddiyetini, semptomların zamanla değişimini ve tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılan geçerliliği ve güvenirliği çokça ortaya konmuş, klinik uygulamada en yaygın kullanılan ölçektir. Bir grup araştırmacı tarafından 1987 yılında yayınlanmıştır (153, 154, 155).

BPHDÖ alt başlıkları ile çok yönlü bilgiler vermektedir. Ölçek hastalığın başlıca üç alanına ait üç alt başlık ve tedavi komplikasyonlarını değerlendiren bir alt başlıktan oluşur. Toplamda 42 madde içeren bu ölçekten total olarak alınabilecek en düşük puan 0 (hiç özürlülüğün olmaması, en yüksek puan 199 (en kötü özürlülük) 'tür. İlk 3 ana başlıkta her bir soru 0-4 arasında puanlandırılır. Düşük puan klinik olarak

daha iyi hasta tablosunu, yüksek puan klinik olarak daha kötü hasta tablosunu göstermektedir.

1. Ana Başlık: Non-motor sorunlar

a. 1A: Araştırmacının hasta ve bakıcısından elde ettiği bilgi ile değerlendirdiği davranışla ilgili kısım

b. 1B: Araştırmacıdan bağımsız bakıcısının yardımıyla veya tek başına hastanın doldurduğu kısım

2. Ana başlık: motor sorunlar

a. Hasta tarafından doldurulur.

3. Ana başlık: motor muayene

a. Değerlendiren kişi hastaya talimatlar verir ve değerlendiren kişi tarafından doldurulur.

4. Alt başlık: motor komplikasyonlar

3.2.8. Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AİHÖ)

1976'da Amerikan Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü Psikofarmakoloji Araştırma Birimi tarafından geliştirilmiş olan AİHÖ, antipsikotik tedavi alan hastalarda ortaya çıkan diskinezileri değerlendirme amacıyla geliştirilmiştir. Türkiye'de geçerlik ve güvenirlik çalışması Akbostancı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

12 maddeden oluşan ölçeğin ilk 4 maddesi oro-fasial diskinezileri; 5-7. Maddeleri ekstremite ve trunkal bölge diskinezilerini, 9. ve 10. Maddeleri bu diskinezilerin ölçülen ve hasta tarafından dile getirilen derecesini değerlendirmektedir.

Bizim çalışmamızda diskinezi varlığı ve şiddetini belirlemek için bu ölçek seçilmiştir.

3.2.9. Busch-Francis Katatoni Ölçeği (BCFRS)

Katatoni belirtilerini ölçmek için dünyada en yaygın kullanılan ölçek olan BCFRS 1996 yılında geliştirilmiştir ve muayeneyi standardize etmek için yönergelerin bulunduğu 23 maddeden oluşmaktadır. Bu ölçekteki ilk 14 soru tarama amacıyla kullanılmaktadır. 17 madde 0-3 arasında puanlanırken, kalan maddeler 0 (yok) ve 3 (var) şeklinde puanlandırılır.

3.2.10. Para Çevirme Testi (PÇT)

Para Çevirme Testi (Coin Rotation Test): Mendoza ve arkadaşları tarafından tasarlanan para çevirme testi, distal, kompleks, ince motor hareketleri hassas bir şekilde ölçen bir testtir. Bu test aynı zamanda bağımsız olan parmakların hareketlerinin koordinasyonunu da içermektedir. Bu testte kişiden 10 saniye içinde parayı başparmak, işaret parmağı ve orta parmak arasında, düşürmeden, yapabildiği kadar fazla miktarda 180 derece çevirmesi istenir. Toplamda her iki el, üçer kez bu test tekrarlanır. Kişinin performansı videoya kaydedilir ve daha sonra analiz edilir. Hastanın parayı düşürme sayısına göre düzeltme yapılır ve 10 saniye içerisindeki düzeltilmiş çevirme sayısı (0,1* çevirme sayısı * düşürme sayısı) şeklinde hesaplanır. Parmak vuru testi veya yivli delikli pano testinden (grooved pegboard test) farklı olarak, ek cihaz gerektirmemesi ve yatak başında uygulanabilmesi, klinisyenler açısından avantajlarından biridir.

Çalışmamızda şizofreni hastalarında kompleks ince motor fonksiyonları değerlendirmek için kullanılmıştır.

3.3. Yöntem

Araştırma grubunda yer alan hastalarla ve kontrol gruplarıyla yapılan görüşmeler TC. Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi Psikiyatri Servisi doktor görüşme odasında yüz yüze yapıldı. Gün içindeki nörolojik performans farklılığını ortadan kaldırmak için çalışma katılımcılara günün benzer saatlerinde uygulanmaya çalışıldı. Görüşme yaklaşık 40'ar dakikalık 2 seans şeklinde yapıldı. Hastalara yarı-yapılandırılmış görüşme çizelgesi, Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, Nörolojik Değerlendirme Envanteri, Frontal Değerlendirme Bataryası, Sayı Dizisi Testi, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, Anormal İstemsiz

Hareketler Ölçeği, Busch-Francis Katatoni Ölçeği, Para Çevirme Testi uygulandı. Çalışmaya katılan bütün katılımcılara çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında gerekli açıklamalar yapılmış olup, ayrıca kendilerinden ve yakınlarından yazılı ve sözlü onay alındı.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Gruplar arası farklılıkları test etmek için tek faktörlü varyans analizi (ANOVA) yapılmdı. ANOVA testinden önce ANOVA testi için önkoşul olan varyansın homojen olduğu varsayımı Levene testi ile test edildi. Grupta yer alan katılımcı sayılarının birbirine yakın olması nedeniyle Levene testi sonucu bazı değişkenler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Varyansların homojen olan değişkenlerin (Equal variances Assumed) Post hoc farklılık testleri, "Sidak" ile varyansların homojen olmayan değişkenlerin Post hoc farklılık testleri ise "Tamhane's T2" testi ile değerlendirildi (156). Çalışma belleği ve frontal lob fonksiyonları, motor becerilerde bozulma ve bazı demografik değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için; grup içi iki değişkenli Sperman korelasyon analizi uygulanarak ilişkiler her bir grup için ayrı ayrı (hastalar, birinci derece yakınları ve sağlıklı kontroller) test edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Hastalar, birinci derece hasta yakınları ve kontrol grubuna ait demografik veriler Tablo 4.1'de verilmiştir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, tıbbi hastalık, tıbbi ilaç ve sigara kullanım durumu bakımından farklılık yoktu. Bununla birlikte, gruplar arasında eğitim süresi ve çalışma durumu bakımından anlamlı farklılık bulundu. Hasta grubunun eğitim süresi (Ort.= 10.53), birinci derece hasta yakınları (Ort.= 13.19) ve kontrol grubundan (Ort.= 12.69) anlamlı düzeyde daha düşüktür (F = 6.401; p<.01). Çalışma durumu açısından bakıldığında hasta grubunun herhangi bir işte çalışma oranı (Ort.= 1.24), birinci derece hasta yakınları (Ort.= 1.71) ve kontrol grubundan (Ort.= 1.81) anlamlı düzeyde daha düşüktü (F = 17.011; p<.01).

Tablo 4.1. Grupların demografik bulguları

Değişkenler	Hastalar N 34	Yakınlar N 31	Kontrol N 32	sd	F	p-value
Yaş	37.41 ± 8.23	39.71 ± 8.88	37.22 ± 7.71	2	.884	.416
Cinsiyet	% 64.7 (Erkek)	% 54.8 (Erkek)	% 56.3 (Erkek)	2	.379	.686
Medeni durum	%85.3 (Bekâr)	% 35.5 (Bekâr)	% 37.5 (Bekâr)	2	.254	.777
Eğitim yılı	10.41 ± 3.55	13.19 ± 3.04	12.70 ± 2.90	2	**6.501**	**.002**
Çalışma durumu	% 76.5 (Çalışmıyor)	% 29.0 (Çalışmıyor)	% 18.8 (Çalışmıyor)	2	**17.011**	**.000**
Şizofren yıl	7.21 ± 3.88	-	-	-	-	-
Baslangic yasi	30.20 ± 6.18	-	-	-	-	-
Kullandığı ilaç	% 64.7 (ATipik)	-	-	-	-	-
Tıbbi hastalık	% 61.8 (Yok)	% 74.2 (Yok)	% 87.5 (Yok)	2	2.938	.058
Tıbbi ilaç	% 64.7 (Yok)	% 74.2 (Yok)	% 87.5 (Yok)	2	2.355	.101
Sigara	%55.9 (Kullanıyor)	% 35.5 (Kullanıyor)	% 50.0 (Kullanıyor)	2	1.414	.248

sd = Serbestlik derecesi.

4.2. Ana ve Alt Değişkenlere Yönelik Varyans Analiz Bulguları

Çalışma belleği ve frontal lob fonksiyonları ile motor beceriler bakımından grup farklılıklarını gösteren varyans analiz sonuçları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Sidak testi sonuçlarına göre; hasta grubunun ileri sayı dizisi testi skorlarının ortalaması, sağlıklı kontrol grubunun ortalamasından anlamlı düzeyde daha düşüktü. Benzer şekilde, birinci derece hasta yakını grubunun ileri sayı dizisi testi skorlarının ortalaması, sağlıklı kontrol grubunun ortalamasından anlamlı düzeyde daha düşük bulundu.

Hasta grubunun geriye sayı dizisi testi skorlarının ortalaması hem kontrol hem de birinci derece hasta yakınları grubunun ortalamasından anlamlı düzeyde daha yüksekti. Hasta grubunun sayı dizisi toplam skorları, kontrol grubunun ortalamasından anlamlı düzeyde daha düşüktü. Benzer şekilde, birinci derece hasta yakını grubunun geri sayı dizisi testi skorlarının ortalaması, sağlıklı kontrol grubunun ortalamasından anlamlı düzeyde daha düşüktü.

Frontal lob fonksiyonları bakımından FDB (Frontal Değerlendirme Bataryası) 6. soru hariç diğer fonksiyonların tamamına yönelik gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi. Tamhane's T2 sonuçlarına göre; hasta grubuna ait ortalama skorların (1.soru, 2. Soru, 3.soru, 4.soru, 5. Soru ve Toplam), hem kontrol hem de birinci derece hasta yakınları grubunun ortalamalarından anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı. Benzer şekilde, birinci derece hasta yakını grubuna ait ortalama skorlarının (1.soru, 2. Soru, 3.soru, 4.soru, 5. Soru ve Toplam), sağlıklı kontrol grubunun ortalamasından anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görüldü.

Nörolojik Değerlendirme Envanteri (NDE) bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi. Tamhane's T2 sonuçlarına göre; hasta grubun bütünleyici duyusal algıların bütünleştirilmesi, motor koordinasyon, motor hareketlerin ardışık düzene sokulması ve ‘diğer testler’e ait ortalama skorlarının hem kontrol hem de birinci derece hasta yakınları grubunun ortalamalarından anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlemlendi. Birinci dereceden hasta yakını grubuna ait ortalama skorların, sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarından anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı.

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Tamhane's T2 sonuçlarına göre; hasta grubunun bölüm 1, bölüm 2, bölüm 3, bölüm 4 ve toplam değerlendirmelere ait ortalama skorlarının hem kontrol hem de birinci derece hasta

yakınları grubunun ortalamalarından anlamlı düzeyde daha yüksekti. Bölüm 4 hariç diğer alt gruplarda birinci dereceden hasta yakını grubuna ait ortalama skorların, sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarından anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi.

Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AİHÖ) ölçeği bakımından da gruplar arasında anlamlı farklılıklar vardı. Tamhane's T2 sonuçlarına göre; hasta grubunun AIMS ortalama skorlarının hem kontrol hem de birinci derece hasta yakınları grubunun ortalamalarından anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlemlendi. Buna karşın, birinci dereceden hasta yakını grubu ile sağlıklı kontrol grubu ortalamalarında anlamlı düzeyde bir farklılık yoktu.

Son olarak Para Çevirme Testi (PÇT) bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi. Tamhane's T2 sonuçlarına göre; hasta grubunun sağ el para çevirme testi ve sol el para çevirme testi değişkenine ait ortalama skorlarının hem kontrol hem de birinci derece hasta yakınları grubunun ortalamalarından anlamlı olarak daha düşüktü. Hasta yakını grubunun sağ el para çevirme testi ve sol el para çevirme testi değişkenine ait ortalama skorları, sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarından anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edildi.

Tablo 4.2. Değişkenlerin gruplara göre farklılıklarını gösteren varyans analiz sonuçları

Değişkenler	Hastalar N 34	Yakınlar N 31	Kontrol N 32	sd	F	p-value
Sayı Dizisi İleri	7.62 ± 1.84	7.65 ± 1.14	9.56 ± 1.26	2	**18.713**	**0.000**
Sayı Dizisi Geri	3.94 ± 1.15	4.65 ± .98	5.66 ± .60	2	**27.259**	**0.000**
Sayı Dizisi Toplam	11.56± 2.45	12.45 ± 1.80	15.22 ± 1.68	2	**29.070**	**0.000**
FDB 1. Soru	2.21± .64	2.61± .61	3.0± .00	2	**19.631**	**0.000**
FDB 2.Soru	1.74± .66	2.45± .57	2.84± .37	2	**34.499**	**0.000**
FDB 3. Soru	1.65± .85	2.55± .56	3.0± .00	2	**44.192**	**0.000**
FDB 4.Soru	1.88± .68	2.48± .51	2.97 ± .03	2	**37.953**	**0.000**
FDB 5. Soru	2.29± .57	2.55± .50	2.91 ± .29	2	**13.615**	**0.000**
FDB 6. Soru	2.94± .24	2.97± .18	3.00 ± .00	2	0.942	0.394
FDB Toplam	12.68± 2.25	15.61± 1.23	17.72 ± .45	2	**92.622**	**0.000**
SNBÖ BDİB	3.76± 1.23	3.42± 1.05	1.38 ± .49	2	**55.726**	**0.000**
SNBDÖ MKB	2.03± 1.19	1.13± .07	.53 ± .50	2	**24.426**	**0.000**
SNBDÖ KMED	2.85± 1.65	.77± .49	.13 ± .33	2	**62.584**	**0.000**
SNBDÖ diğer	14.58± 4.51	7.29± 1.71	2.34 ± .83	2	**145.285**	**0.000**
SNBDÖ toplam	23.03± 7.43	12.61± 3.22	4.37 ± 1.60	2	**122.630**	**0.000**
BPHDÖ Bölüm 1	6.03± 2.02	.81± .65	.00 ± .00	2	**217.211**	**0.000**
BPHDÖ Bölüm 2	3.74± 2.24	.48± .76	.00 ± .00	2	**69.792**	**0.000**
BPHDÖ Bölüm 3	12.15± 7.75	1.42± 1.45	.00 ± .00	2	**67.092**	**0.000**
BPHDÖ Bölüm 4	1.06± 1.32	.03± .18	.00 ± .00	2	**19.196**	**0.000**
BPHDÖ Toplam	23.38± 11.36	2.97± 1.85	.00 ± .00	2	**115.814**	**0.000**
AIMS	2.18± 1.94	.16± .37	.00 ± .00	2	**35.495**	**0.000**
PÇT Sağ	9.71± 3.10	12.97± 3.27	17.22 ± 1.38	2	**63.267**	**0.000**
PÇT Sol	8.65± 2.76	12.61± 3.62	16.50 ± 1.74	2	**64.678**	**0.000**

4.3. Değişkenler Arası İlişkilere Yönelik Korelasyon Analizi Bulguları

Araştırma değişkenleri arsındaki ikili ilişkiler Sperman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Gruplarda Sayı Dizisi Testi, Frontal Değerlendirme Bataryası ve Motor Becerileri Arasındaki ilişkileri gösteren korelasyon analiz bulguları Tablo 4.3'te verilmiştir.

Hasta grubunda, sayı dizisi testi ile Frontal Değerlendirme Bataryası (rho = .394; p<.05) ve Para Çevirme Testi Sağ (rho= = .350; p<.05) değişkenleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu gözlemlendi. Frontal Lob Fonksiyonları ile Nörolojik Değerlendirme Envanteri (rho= -.467; p<.01) ve Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (rho= -.387; p<.05) değişkenleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu tespit edildi. Nörolojik Değerlendirme Envanteri ile Para Çevirme Testi Sağ (rho= -.360; p<.05) ve Para Çevirme Testi Sol (rho=-.443; p<.01) değişkenleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu saptandı. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği ile Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği arasında pozitif (rho=.602; p<.01), Para Çevirme Testi Sağ değişkeni arasında negatif (rho=-.344; p<.05) yönde anlamlı korelasyon olduğu gözlemlendi. Para Çevirme Testi Sağ ile Para Çevirme Testi Sol arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu saptandı (rho= .642; p<.01). PANNS Negatif puanı ile Nörolojik Değerlendirme Envanteri arasında pozitif (rho= .373; p<.05), Para Çevirme Testi Sağ (rho= -.577; p<.01) ve Para Çevirme Testi Sol arasında (rho= -.554; p<.011) ise negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu gözlemlendi. PANNS Genel puanı ile Para Çevirme Testi Sağ (rho= -.553; p<.01) ve Para Çevirme Testi Sol arasında (rho= -.564; p<.011) negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu tespit edildi. PANNS Pozitif puanı ile Para Çevirme Testi Sağ (rho= -.552; p<.01) ve Para Çevirme Testi Sol arasında (rho= -.556; p<.011) negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu saptandı. Son olarak PANS Toplam puanı ile Para Çevirme Testi Sağ (rho=-.639; p<.01) ve Para Çevirme Testi Sol arasında (rho=-.630; p<.011) negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu tespit edildi.

Birinci dereceden hasta yakınları grubunda, sayı dizisi testi ile Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği arasında negatif (rho = -.406; p<.05), Para Çevirme Testi Sağ (rho= = .448; p<.05) ve Para Çevirme Testi Sol (rho= = .382; p<.05) değişkenleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu gözlemlendi. Frontal

Değerlendirme Bataryası ile Nörolojik Değerlendirme Envanteri (rho= -.422; p<.05) ve Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği arasında (rho=-.392; p<.05) negatif, Para Çevirme Testi Sağ değişkeni arasında pozitif (rho=.478; p<.01) yönde anlamlı korelasyon olduğu gözlemlendi. Nörolojik Değerlendirme Envanteri ile Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği arasında pozitif (rho=.39 5; p<.05), Para Çevirme Testi Sağ değişkeni arasında negatif (rho=-.415; p<.05) yönde anlamlı korelasyon olduğu saptandı. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği ile Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği arasında pozitif (rho=.382; p<.05), Para Çevirme Testi Sağ değişkeni arasında negatif (rho=-.417; p<.05) yönde anlamlı korelasyon olduğu gözlemlendi. Son olarak Para Çevirme Testi Sağ ile Para Çevirme Testi Sol arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu saptandı (rho= .845; p<.01).

Kontrol grubunda ise sayı dizisi testi ile Frontal Değerlendirme Bataryası arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu gözlemlendi (rho= .500; p<.01). Frontal Değerlendirme Bataryası ile Nörolojik Değerlendirme Envanteri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu gözlemlendi (rho= -.587; p<.01). Nörolojik Değerlendirme Envanteri ile Para Çevirme Testi Sağ (rho=-.414; p<.05) ve Para Çevirme Testi Sol (rho=-.478; p<.01) değişkeni arasında negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu saptandı. Son olarak Para Çevirme Testi Sağ ile Para Çevirme Testi Sol arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu saptandı (rho= .817; p<.01).

Tablo 4.3. Gruplarda çalışma belleği, frontal lob fonksiyonları ve motor becerileri arasındaki ilişkiler

	FDB	SNDO	BPHDÖ	AIMS	PÇT SAĞ	PÇT SOL	PANSN	PANSG	PANSP	PANST
Hastalar										
SD	**.394***	0.105	-0.208	-0.238	**.350***	0.156	-0.088	-0.130	-0.093	-0.141
FDB		**-.467****	**-.387***	-0.295	0.309	0.268	-0.109	0.094	0.067	0.028
SNDO			0.205	0.149	**-.360***	**-.443****	**.373***	0.022	0.046	0.163
BPHDÖ				**.602****	**-.344***	-0.309	0.110	0.021	0.067	0.080
AIMS					-0.179	-0.249	0.024	0.088	0.097	0.102
PÇT SAĞ						**.642****	**-.577****	**-.553****	**-.552****	**-.639****
PÇT SOL							**-.554****	**-.564****	**-.556****	**-.630****
PANSN								**.518****	**.525****	**.782****
PANSG									**.692****	**.905****
PANSP										**.825****
Yakınlar										
SD	0.235	-0.134	**-.406***	0.176	**.448***	**.382***				
FDB		**-.422***	-0.309	**-.392***	**.478****	0.324				
SNDO			-0.022	**.395***	**-.415***	-0.302				
BPHDÖ				**.382***	**-.417***	-0.262				
AIMS					-0.133	-0.039				
PÇT SAĞ						**.845****				
Kontrol										
SD	**.500****	-0.259	0.000	0.000	-0.041	-0.023				
FDB		**-.587****	0.000	0.000	0.151	0.287				
SNDO			0.000	0.000	**-.414***	**-.478****				
BPHDÖ				0.000	0.000	0.000				
AIMS					0.000	0.000				
PÇT SAĞ						**.817****				

Not: FDB= Frontal Değerlendirme Bataryası; SNDÖ = Nörolojik Değerlendirme Ölçeği; PÇT= Para Çevirme Testi; BPHDÖ =Birleşik Parkinson Değerlendirme Ölçeği; SD=Sayı Dizisi; PANSN=PANS Negatif; PANSP= PANSPozitif; PNSG=PANSGenel; PANST=PANS Toplam.
*p < 0.05; **p < 0.01. Anlamlı korelasyonlar koyu olarak işaretlenmiştir.

Hasta grubunda demografik değişkenlerin çalışma belleği, frontal lob fonksiyonları ve motor becerileri arasındaki ilişkileri gösteren korelasyon analiz bulguları Tablo 4.4'te verilmiştir. Buna göre; cinsiyet, yaş ve hastalık başlangıç yaşı değişkenlerinin ana değişkenler ile anlamlı bir ilişkisi tespit edildi. Hastaların kaç

yıldır şizofreni hastalığı olduğu ile AIMS diskinezi arasında yönde anlamlı korelasyon olduğu gözlemlendi (rho=.465; p<.01). Para Çevirme Testi Sağ ile Motor Hareketlerin Ardışık Düzene Sokulması (rho= -.410; p<.05). NDE diğer (rho= -.346; p<.05) ve NDE toplam (rho= -.360; p<.05) değişkenleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu saptandı. Para Çevirme Testi Sol ile Motor Hareketlerin Ardışık Düzene Sokulması (rho= -.389; p<.05), NDE diğer (rho= -.465; p<.01) ve NDE toplam (rho= -.443; p<.01) arasında negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu saptandı. PANNS Negatif ile Motor Hareketlerin Ardışık Düzene Sokulması (rho= .341; p<.05) ve NDE toplam (rho= .373; p<.05) arasında pozitif yönde, Para Çevirme Testi Sağ (rho= -.577; p<.01) ve Para Çevirme Testi Sol (rho= -.554; p<.01) arasında ise negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu gözlemlendi. PANNS Pozitif ile Para Çevirme Testi Sağ (rho= -.552; p<.01) ve Para Çevirme Testi Sol (rho= -.556; p<.01) arasında ise negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu saptandı. PANNS Genel ile yas (rho= -.353; p<.01), Para Çevirme Testi Sağ (rho= -.553; p<.01) ve Para Çevirme Testi Sol (rho= -.564; p<.01) arasında ise negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu saptandı. PANNS Toplam ile Para Çevirme Testi Sag (rho= -.639; p<.01) ve Para Çevirme Testi Sol (rho= -.630; p<.01) arasında ise negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu gözlemlendi.

Tablo 4.4. Hastalarda demografik değişkenlerin çalışma belleği, frontal lob fonksiyonları ve motor becerileri arasındaki ilişkiler

	Yaş	**Şiz. Yıl**	**Baş. Yaş**	**SNBDÖ BDİB**	**SNBDÖ MKB**	**SNBDÖ KMED**	**SNBDÖ Diğer**	**SNBDÖ Toplam**	**AIMS**	**PÇT SAĞ**	**PÇT SOL**	**PANSN**	**PANSP**	**PANSG**	**PANST**
Cinsiyet	-0.050	0.051	-.177	-0.277	-0.089	-0.036	-0.110	-0.091	-0.116	0.279	0.210	-.009	.089	-.091	-0.035
Yaş		**.755****	**.873****	-0.095	-0.252	-0.018	-0.231	-0.210	0.274	0.081	0.299	-0.243	-0.114	**-.353***	-0.310
Şiz. Yıl			.421*	-0.028	-0.029	0.140	-0.026	0.011	**.465****	0.099	0.202	-0.196	-0.074	-0.263	-0.219
Baş. Yaş				-0.096	-.301	-0.072	-.260	-.255	.130	-.002	.224	-0.254	-0.061	-0.234	-0.254
SNBÖ BDİB					**.413***	0.329	**.597****	**.661****	0.100	-0.244	-0.247	0.294	-0.096	-0.157	-0.004
SNBDÖ MKB						0.289	**.680****	**.705****	0.012	-0.165	-0.178	0.253	-0.033	-0.076	0.064
SNBDÖ KMED							**.739****	**.772****	0.219	**-.410***	**-.389***	**.341***	0.159	0.116	0.231
SNBDÖ diğer								**.976****	0.137	**-.346***	**-.465****	0.330	0.009	0.061	0.156
SNBDÖ toplam									0.149	**-.360***	**-.443****	**.373***	0.046	0.022	0.163
AIMS										-0.179	-0.249	0.024	0.097	0.088	0.102
PÇT SAĞ											**.642****	**-.577****	**-.552****	**-.553****	**-.639****
PÇT SOL												**-.554****	**-.556****	**-.564****	**-.630****
PANSN													**.525****	**.518****	**.782****
PANSP														**.692****	**.825****
PANSG															**.905****

Not: SNBÖ = Nörolojik Değerlendirme Ölçeği; MKB= Motor Koordinasyon Bozukluğu; BDİB= Bütünleyici Duyusal İşlev Bozukluğu; KMED= Karmaşık Motor Eylemler Dizisi; PÇT= Para Çevirme Testi; Şiz. Yıl= Kaç yıldır şizofren olduğu; Baş.Yaş=Başlangıç yaşı; ; PANNS=PANS Negatif; PANSP= PANSPozitif; PNSG=PANSGenel; PANST=PANS Toplam.
Kadın 1, Erkek 2 olarak kodlanmıştır.
*p < 0.05; **p < 0.01. Anlamlı korelasyonlar koyu olarak işaretlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda şizofreni hastaları (n:34) ve psikiyatrik hastalığı olmayan birinci derece hasta yakınları (n:31) nörolojik belirtiler, frontal lob fonksiyonları, sosyodemografik faktörler ve klinik belirtiler açısından sağlıklı kontrol (n:32) grubu ile karşılaştırıldı.

Katılımcılar arasında yaş, cinsiyet ve medeni durum açısından anlamlı fark bulunmadı. Şizofreni hasta grubunun eğitim yılı ortalama 10,41 olarak bulunmuş olup, kontrol gruplarından anlamlı olarak ($p<0.05$) düşük saptandı (bkz. Tablo 1). Bu durum hastalığın erken başlaması ile ilişkili olabilir. Ancak bizim çalışmamızda hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı 30 olarak bulunmuştur. Öte yandan eğitim yılı ortalamasının kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük olmasının diğer nedenleri hastalığın başlaması ile tanı alma arasında geçen sürenin, bazı çalışmalara göre 10 yıla kadar uzun olması ve düzenli psikotrop tedavisi almaya geç başlamış olma gibi klinik gidişata olumsuz etki edebilecek diğer bazı etmenlere bağlı olabilir. Şizofreni hastalarının önemli bir kısmının mevcut psikotik semptomlarını saklama eğiliminde olduğu ve bunun da tedaviye başvurmada gecikme ile sonlandığı görülmektedir. Sosyal uyumda bozulma, ilk psikotik atak ortaya çıkmadan önce var olan bilişsel ve nörolojik belirtiler de hastaların düzenli bir eğitim hayatına devam etmelerinde bir engel olabilir.

Hasta grubundaki eğitim düzeyindeki düşüklük daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Biswas ve ark 2007'de yaptıkları bir çalışmada çocuklukta, ergenlikte ve erişkinde gözlenen silik nörolojik belirtileri karşılaştırmış ve hayatın erken döneminde gözlenen nörolojik belirtilerin kortikal maturasyonla baskılanamayan primitif reflekslerden kaynaklanan bir nörogelişimsel bozukluk olduğunu belirtmişlerdir. Bu sebeple silik nörolojik belirtilerin, şizofrenin nörogelişimsel bozukluk olmasının bir sonucu olduğunu ve bunun da IQ düzeyi ve eğitim düzeyi ile ilgili olabileceğini savunmuşlardır. Şizofreni hastalarında nörolojik silik belirtiler ve eğitim düzeyi arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (126,

100). Chen ve ark ise 2005 yılında ilk epizod psikoz hastalarında yaptıkları 3 yıllık uzunlamasına çalışmada; nörolojik belirtiler ve eğitim düzeyi, mesleki işlevsellik ve IQ arasındaki ilişkinin varlığını kabul etmenin önemli olduğunu çünkü sadece şizofreni hastaları için değil, aynı zamanda diğer hasta grupları ve normal sağlıklı bireyler (157, 158) için de nörolojik bozukluğun erken tezahürünün hem eğitim alanında yetersizliğe hem de silik nörolojik belirtilere yol açacağına dair spekülasyonlar yapılabileceğini belirtmişlerdir (113).

Çalışmaya dahil edilen şizofreni hastalarının çalışmama oranı %76,5 olarak bulunmuştur. Hem birinci derece hasta yakınları hem de sağlıklı kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Şizofreni hastalarında sosyal işlevselliğin bozulması, damgalanma gibi nedenlerle genel topluma göre işsizlik oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir. Literatürde nörolojik belirtilerin varlığı ile işsizlik gibi şizofreninin sosyal işlevselliğini yansıtan değişkenler arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (159, 160, 161).

Hasta grubunda cinsiyet, yaş ve hastalık başlangıç yaşının motor becerilerde bozulma gibi ana değişkenler ile anlamlı bir ilişkisi tespit edilmemiştir (bkz. Tablo 4.4). Geçmişte şizofrenide gözlenen nörolojik bozuklukların sebebinin genel olarak antipsikotik ilaçlardan kaynaklandığı düşünülse de ilaç tedavisi almamış ilk epizod psikoz hastalarında ve hasta olmayan şizofreni yakınlarında yapılan çalışmalar bu hipotezi zayıflatmıştır. Hatta silik nörolojik belirtiler gibi, parkinsonizm belirtileri, ince motor becerilerde bozulma gibi alanlarda şizofrenide potansiyel endofenotip olabilecekleri düşünülmüştür. Silik nörolojik belirtilerin yaş, cinsiyet ve hastalık başlangıç yaşıyla ilişkili olmadığını gösteren yayınlar (162, 163) olsa da bazı çalışmalar da yaşla birlikte silik nörolojik belirtilerin arttığını bulmuşlardır (106, 164). Bizim çalışmamızda silik nörolojik belirtilerin hastalık başlangıç yaşı ile ilişkili olmaması silik nörolojik belirtilerin hastalığın ilerlemesinden bağımsız daha statik bir belirti kümesi olması ile açıklanabilir.

Şizofreni hastalık yılı ile AIMS diskinezi arasında yönde anlamlı korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda hasta grubunda katılımcıların tümünün antipsikotik tedavi kullanıyor olması buna sebep olmuş olabilir. Ancak bu etki sadece ilaç kullanımına bağlanmayabilir. Literatüre bakıldığında daha önce ilaç tedavisi kullanmamış olan ilk epizod psikoz hastalarında da %5 ile %38 arasında değişen

oranlarda diskinezi saptanmıştır (165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172). Bu nedenle diskinezi etiyolojisini açıklamak için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Semptomatoloji açısından bakıldığında çalışmamızda, literatüre (Galderisi ve ark, 1999, Scheffer ve ark, whitty ve schroder ve ark) paralel olarak PANNS Negatif skorları ile hem silik nörolojik belirtiler hem de kompleks motor beceriler ilişkili bulunmuştur (sırayla $p<.05$, $p<.01$). PANNS pozitif ve toplam skorları ile sadece PÇT arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Silik nörolojik belirtilerin, negatif semptomlar ve genel psikopatolojiyle daha bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Özellikle Tiryaki ve arkadaşları negatif belirtilerin NDE'nin tüm alt ölçekleri ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da PANNS negatif belirti ortalamaları tüm NDE alt ölçekleri ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bu ilişki PANNS pozitif belirti skoru ve PANNS toplam ile bulunamamıştır. Dikkat edilmesi gereken diğer konu, negatif belirtilerin yaş ve hastalık süresi olan ilişkisidir. Chen ve ark, negatif belirtilerle SNB arasındaki ilişkinin yaş ve hastalık süresi değişkenleri dahil edildikten sonra kalktığını gözlemlemişlerdir.

Çalışmamızda şizofreni tanılı bireylerde, psikiyatrik hastalığı olmayan birinci derece hasta yakınları ve sağlıklı kontrol grubuna göre tüm nörolojik değerlendirmelerde anlamlı olarak daha yüksek oranda nörolojik bozukluk tespit edilmiştir. Psikiyatrik hastalığı olmayan birinci derece hasta yakınlarında ise sağlıklı kontrol grubuna göre yalnız NDE ile değerlendirilen silik nörolojik belirtilerde ve PÇT ile değerlendirilen ince motor becerilerde daha yüksek oranda nörolojik bozukluk tespit edilmiştir.

Çalışmamızda şizofreni grubunun Nörolojik Değerlendirme Envanteri (NDE)'nin bütünleyici duyusal algıların birleştirilmesi (DAB), motor koordinasyon (MK) ve motor hareketlerin ardışık düzene sokulması (AMH) ortalama skorlarının hem kontrol hem de birinci derence hasta yakınlarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda birinci derece hasta yakınları ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki ilişkiye bakıldığında ise hasta yakını grubunun NDE'nin üç alt grubunda da sağlıklı kontrollerden daha yüksek skorlar aldığı gözlenmiştir. Literatürde hem ilk epizod psikoz hastalarının yakınlarında hem de kronik şizofreni yakınlarında bu konuda yapılmış birçok çalışma mevcuttur (41, 141). Özellikle ultra yüksek riskli (UHR) şizofreni yakınlarında artmış SNB'ler literatürde istikrarlı bir

şekilde bildirilmiştir (42, 174, 175, 176, 177). Yazıcı ve ark 2002 yılında yaptığı çalışmada, şizofreni birinci derece yakınlarında, NDE alt ölçeklerinin tümünde, bu grubun puanlarının, sağlıklı kontrol ve şizofreni grup ortalamalarının arasında olduğunu göstermişlerdir. Bir çalışma şizofreni yakınlarında NDE'nin özellikle DAB alt ölçeğinin hasta ve yakını grubunda anlamlı olarak farklı olmadığını belirtirken (106), yakın zamanlı bir çalışma bu farklılığın hastalığın dönemi ile ilgili olabileceğini savunmuştur. İlk epizod psikoz hastalarında MK ve disihibisyon ile ilgili alt ölçekler yüksek bulunurken, ultra yüksek riskli (UHR) bireylerde DAB skorları anlamlı olarak sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur (141). Biz de çalışmamızda şizofreni yakınlarında SNB'in tüm alt ölçeklerinde sağlıklı kontrollere göre yüksek skorlar elde ettik. Çalışmamızda, şizofreni yakınlarında gözlenen bu bozukluğun, silik nörolojik belirtilerin sadece tek bir alanına sınırlanmadığını bulduk. Yine daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde şizofreni yakınlarının SNB skorlarının, şizofreni hasta grubundan daha az ve sağlıklı kontrol grubundan daha fazla olacak şekilde iki grubun arasında bir ortalamaya sahip olduğunu bulduk. Bu bize farklı beyin devrelerinde olan hasar ile ortaya çıkan silik nörolojik belirtilerin belli bir dereceden sonra hastalıkla ilişkili olduğunu gösteriyor olabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda her iki kontrol grubuna göre Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) skorlarında anlamlı olarak farklılık gözlenirken, hasta yakını grubunun ortalama skorları ile BPHDÖ Bölüm 4 hariç diğer alt ölçeklerde sağlıklı kontrol grubu skorları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. BPHDÖ 4. Bölüm motor komplikasyonları değerlendirmekte olup her iki kontrol grubundaki katılımcıların nörolojik hastalığı olmaması ve psikotrop ilaç kullanımı olmaması da aralarında bir fark olmamasına neden olmuş olabilir. Kontrol grupları arasındaki ortalama skorlar birbirlerine çok yakın ve gruplar arası farklılık çok küçük olsa da birinci dereceden hasta yakını ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki anlamlı farklılık yakın zamanlı bir meta analizle de desteklenmektedir (52). Ancak AIMS diskinezi ölçeğinde hasta grubu ortalama skorları her iki kontrol grubun ortalama skorlarından daha yüksek saptansa da kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Şizofreni yakınlarında gözlenen Parkinsonizm ve diskinezi gibi hareket bozukluklarının prevelansının sağlıklı kontrollere göre karşılaştıran literatürdeki çalışmalar birbiriyle çelişkilidir (177, 178, 179, 180, 181). Huttunen ve ark, birinci derece şizofreni yakınlarında yaptıkları PET çalışmasında striatal

presinaptik dopamin sentez kapasitesinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu bulmuşlardır (182). Bu bulgu da çalışmamızda saptanan şizofreni yakınlarının yüksek BPHDÖ ortalama skorlarını açıklıyor olabilir. Ancak Parkinsonizm ve diskineziyi şizofreni için genetik bir belirteç olarak kabul etmek için büyük örneklemli daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bir diğer açıklama; diskinezi ve Parkinsonizm genetik bir belirteç değil de özellikle psikoz riski olan prodromal kişilerde görülen belirtiler olabileceği yönündedir.

PÇT ile değerlendirilen ince motor beceriler bakımından, hasta grubu skorlarının her iki kontrol grubu ortalama skorlarından anlamlı olarak daha düşük olması ve hasta yakını grubunun PÇT hem sağ el hem de sol el değişkenine ait ortalama skorlarının sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olması, birkaç bulguyla açıklanabilir. Şizofreni hastalarında basit ince motor beceriler parmak vuru testi, pegboard testi gibi görevlerle değerlendirilmektedir. Ancak kompleks ince motor becerileri değerlendiren çalışma yok denecek kadar azdır. Kompleks ince motor beceriler için, genel olarak hareket ile ilgili zamansal ve uzamsal bilgiler alındıktan sonra bu bilgiler motor bir çıktıya dönüştürülmelidir. Çalışmamızda şizofreni hastalarında, hasta yakını ve sağlıklı kontrollere göre ince motor becerilerde bozulmanın nedeni bazı beyin bölgelerinde olan yapısal veya fonksiyonel bozulma ile açıklanabilir. Şizofreni hasta yakınlarında ince motor becerileri değerlendiren yakın zamanlı çalışmada (Schappi ve ark 2018) basit ince motor beceriler bakımından, hasta yakını grubu sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak daha kötü performans sergilemiştir. Ancak iki grup arasında aynı ilişki kompleks ince motor beceriler açısından bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda ise hasta yakını grubu sağlıklı kontrollere göre PÇT ile değerlendirilen kompleks ince motor beceriler açısından daha kötü skorlar elde etmişlerdir.

Karmaşık ince motor beceriler, yüksek dereceli (higher-order, apraksik) hareketler ile basit (elementer) motor fonskiyonlar arasında bir yerdedir. Karmaşık ince motor becerilerde bozukluk, seçilen el ve parmakların koordineli ve seçici çalışmasında bozulma ile ilişkiliyken, zayıflık ve duyusal defisitlerle açıklanmayabilir (183). Şizofrenide görülen ince motor becerilerde bozulma şizofrenide beceri gerektiren hareketlerde bozulmayı da açıklayabilir (184, 185, 186, 187). Silik nörolojik belirtiler gibi, şizofreni hastalarında basit ve kompleks ince motor becerilerde bozulmayı genetik bir belirteç olması açısından değerlendiren ve bu

beceriler ile nöral yolaklar arasındaki ilişkiyi inceleyen uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda PÇT ile ilgili dikkat çeken bir diğer nokta, hasta grubunda yapılan nörolojik testler arasında PANNS skorları ile anlamlı bir ilişki bulunan tek nörolojik değerlendirme testi olmasıdır (bkz. Tablo 4,4). İnce motor becerilerin şizofreni semptomlarıyla olan ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (205, 206). Literatürde ince motor becerilerde bozulma ile şizofreni negatif ve pozitif semptom şiddeti arasında bir korelasyon gösterilmiştir (207, 57). Bazal ganglia ve serebellumun yer aldığı kinestetik entegrasyonda bozulma, şizofreni hastalarında daha şiddetli pozitif ve negatif semptomların gözlenmesini açıklayabilir (208, 209, 210). Bizim çalışmamızda şizofreni semptom şiddeti ve nörolojik belirti açısından tek anlamlı ilişki PÇT ile bulunmuştur. PÇT gibi non-inzaviz ve uygulaması kolay nörolojik testlerin uzunlamasına çalışmalarda değerlendirilmesi ve geliştirilmesi, ileride şizofreni semptom şiddetini takip etmek açısından da faydalı olabilir.

Grupların yaş ortalama arasında anlamlı bir fark olmaması (p=0,416) çalışmamızda değerlendirilen tüm nörolojik belirtilerin daha homojen olan karşılaştırma grupları arasında değerlendirilmesini sağlamıştır. Her ne kadar bazı nörolojik belirtiler (Silik Nörolojik Belirtiler gibi) çalışmaların çoğunda şizofreni hastalığı için bir endofenotip olarak kabul edilse de yaşla birlikte de bu belirtilerin arttığına dair araştırmalar mevcuttur (173). Çalışmamızda katılımcıların alkol-madde kullanımının dışlanmış olması, madde kullanımının nörolojik belirti şiddetini etkilemesi nedeniyle; katılımcılarda nörolojik belirtileri daha doğru bir şekilde değerlendirmemizi sağlamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda; ilk hipotezimizi destekler şekilde şizofreni hastalarında silik nörolojik belirti, ince motor becerilerde bozulma, diskinezi ve Parkinsonizm belirtileri anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Literatüre paralel olarak şizofrenide daha önce çok çalışılmamış kompleks ince motor becerilerde dahil olmak üzere, genel nörolojik belirtilerde bozulma saptanmıştır. Kompleks ince motor becerilerde bozulmanın patofizyolojisinin anlaşılması için bazı enstrümantel yaklaşımlar da dahil edilerek, şizofrenide nörolojik belirtiler alanında yapılacak çalışmalar, bu alana katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda saptanan; şizofreni yakınlarında silik nörolojik belirtilerde artış ve kompleks ince motor beceriler bozulma şizofreni açısından belirli bir düzeyde genetik risk belirteci olarak değerlendirilebilir. Ancak Parkinsonizm ve diskinezi için aynı ilişki kurulamamıştır. Bu nedenle parkinsonizm ve diskinezi için psikoz açısından genetik bir belirteç olmaları olası görünmemektedir.

Şizofrenide gözlenen motor becerilerde bozulma öncelikle serebral motor sistemdeki değişikliklerle açıklanmaktadır. Serebral motor sistemde bozulma bazı çalışmalarda psikoz etiyolojisinde de yer almaktadır (188, 189, 190, 191, 192). Şizofrenide gözlenen motor becerilerde bozulmayı açıklayan tek bir sistem olmasa da bazı motor becerilerde bozulmayı açıklayan beyinde spesifik fonksiyonel değişiklikler mevcuttur (191, 193). Şizofreni hastalarında gözlenen silik nörolojik belirtiler premotor ve motor alanlar, serebellum ve talamusla açıklanmaktadır. Bu hastalarda frontal girusları içeren kortikal alanlarda gri cevherde azalma ile SNB ile ilişki saptanmıştır (87, 194). Hatta ilaç tedavisi daha önce hiç almamış ilk epizod psikoz hastalarında da bozulma motor becerilerle ilişkili kortikal ve subkortikal alanlarda gri cevherde azalma bulunmuştur (88). Bazı uzunlamasına takip çalışması ise kalıcı olan silik nörolojik belirtilerin gri cevher volümünde azalma ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (195). Motor becerileri değerlendiren görevlerin zorluğu arttıkça, sensorimotor korteks ve sağ frontal girus arasındaki fonksiyonel bağlantısallığın sağlıklı kontrollere göre şizofreni hastalarında değiştiği gözlenmiştir (196).

Nörogörüntüleme çalışmaları hem şizofreni hem Parkinson'da Parkinsonizm ve diskinezi ile bazal ganglia disfonksiyonu ilişkisini göstermektedir. Diskinezisi olan hastalarda kaudat nukleus, putamen, globus pallidus ve talamus gri cevher volümünde azalma saptanmıştır (197). İlaç tedavisi almayan, diskinezisi olan şizofreni hastalarında da striatum volümünde değişiklik saptanmıştır. Bazal ganglia aktivitesinde gözlenen değişiklik ile şizofreni hastalarında gözlenen diskinezi arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışma da mevcuttur (198). Şizofreni hastalarında striatumdaki D2/D3 reseptör doluluğu ile şizofrenideki Parkinsonizm belirtileri ilişkili gibi durmaktadır. Bizim çalışmamızda şizofreni yakınlarında Parkinsonizm açısından sağlıklı kontrollere göre üç alt ölçekte anlamlı değişiklik saptanmıştır. Ancak hasta ve yakını grubu karşılaştırıldığında hasta grubu Parkinsonizm belirtileri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu şizofreni hastalarında motor becerilerde bozukluğun altında yatan beyin bölgelerindeki bozukluğun hasta yakını grubunda yeterince

gözlenmediğini düşündürmektedir. Şizofreni yakınlarında diskinezi ve parkinsonizmle ilgili yapılan nörogörüntüleme çalışmaları çelişkilidir. Bu nedenle şizofreni yakınlarında bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Şizofrenide gözlenen motor becerilerde bozulmaya katkı sağlayan diğer değişkenler çalışma belleği ve frontal lob fonksiyonlarıdır. Çalışma belleği, duyusal bilginin kısa süreli tutulduğu ve değiştirilebildiği, dinamik bir kısa süreli bellek kavramıdır. Baddeley çalışma belleğini; 'sadece geçici bir depo yerine, anlama, öğrenme, akıl yürütme gibi nörokognitif görevler esnasında aktif rol oynayan bilgiyi kısa süreli tutan ve manipüle eden bir sistem' olarak tanımlar (1986). Şizofrenin nöropsikolojik modellerinde ise çalışma belleğinde gözlenen bozukluk bir temel özellik olarak sunulmuştur (199). Biz de bu nedenle çalışmamızda her bir motor alanının, frontal lob fonksiyonu ve çalışma belleği ile olan ilişkisini inceledik.

Hasta grubunda çalışma belleği ile motor fonksiyonlardan sadece PÇT ile ilişkili bulunurken, sağlıklı kontrol grubunda bu ilişki saptanmamıştır. Hasta yakını grubunda ise çalışma belleği PÇT ile ilişkili bulunmuştur.

Her üç grupta da frontal lob fonksiyonları ile silik nörolojik belirtiler ile ilişkili bulunmuştur. Buna FDB ile NDE ölçeklerinde örtüşen bazı testler sebep olmuş olabilir (yumruk-kenar-avuç içi testi gibi). Sadece hasta grubunda frontal lob fonksiyonları ile Parkinsonizm belirtileri ve sadece hasta yakını grubunda frontal lob fonksiyonları ve diskinezi skorları anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur.

Hem hasta yakını hem de şizofreni grubunda frontal lob fonksiyonları ile bazı motor becerilerde örtüşme olması ve bu ilişkinin sağlıklı kontrol grubunda olmamasının birkaç nedeni olabilir. Kognitik dismetri tanımı, motor sisteme uygulanan nörolojik dismetri kavramının bir uzantısı olarak motor aktivitenin koordinasyonunda bir bozukluk olarak tanımlanabilir. Literatürde şizofreni hastalarında gözlenen silik nörolojik belirtiler, premorbid belirteçler ve nörolojik açıdan yavaş reaksiyon süreleri gibi hastalıkta sıklıkla görülen ince motor becerilerde bozulmaların, düşünce ve hareket senkronizasyonunda temel bir bozulmaya işaret edebileceğini savunulmaktadır (200). Şizofreni hastalığı, literatürde artık beyin bölgeleri arasında iletişimde kopukluk, beyin yolaklarında değişiklikle açıklanmaya başlamıştır (201, 202). Kognitif dismetri için özellikle anterior singulat korteks ve

serebellum, medial frontal girusla (Kortiko-serebellar-talamo-kortikal yolak) olan ilişki ile açıklandığı düşünülmektedir. Yani şizofrenide superior frontal girusun düzenleme ve koordine etme özelliğinin kaybolduğu ya da azaldığı düşünülmektedir (203). Benzer şekilde psikiyatrik hastalığı olmayan şizofreni yakınlarında yapılan bir çalışmada ise motor görevler esnasında anterior singulat kortekste anormal fonksiyonellik gözlenmiştir (204). Bizim çalışmamızda bulduğumuz şizofreni yakınlarında gözlenen hem silik nörolojik belirtilerde bozulma hem de frontal lob işlevlerinde sağlıklı kontrollere göre olan anlamlı düzeyde gözlenen bozulma bu hipotezle açıklanabilir. Ancak bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza 34 şizofreni hastası, 31 hasta yakını ve 32 sağlıklı kontrol dahil ettik. Üç grubu değerlendiren çalışmalara bakıldığında katılımcı sayısı benzerdir. Şizofrenide nörolojik belirtileri değerlendiren çalışmalar genellikle belirli bir alanla ilgilenmekte olup, şizofrenide genel bir nörolojik değerlendirme yapan çalışmalar azdır. Literatürde bu şekilde yapılan çalışmalar farklı çalışmaların derlemesi veya meta analizleri şeklindedir. Klasik (nöroleptik tedaviler öncesi) literatür de dahil olmak üzere şizofrenide nörolojik belirtiler hastalığın önemli bir belirti kümesi olarak kabul edilmektedir. Ancak şizofrenide nörolojik belirtiler silik nörolojik belirtiler ya da katatoniyle sınırlı değildir. Bizim çalışmamızda şizofrenide nörolojik belirtilerin, silik nörolojik belirtiler ve katatoni yanısıra ince motor beceriler, parkinsonizm ve diskinezi açısından değerlendirilmesi, şizofreni hastaları ile kıyaslanan birinci derece şizofreni yakınları ve sağlıklı kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve eğitim yılı ve çalışma durumu açısından benzer olması çalışmanın güçlü yanlarındandı. Şizofreni hasta grubunun tümü psikotrop ilaç kullanmaktaydı ve grup bu açıdan homojendi. Ancak hastaların antipsikotik tedavi kullanıyor oluşu parkinsonizm ve diskinezi başta olmak ilaç kullanımının nörolojik belirtiler üzerine etkisini dışlayamamız çalışmanın kısıtlılıklarındandı.

Şizofrenide nörolojik belirtiler patofizyolojide olduğu kadar tedavide de önemlidir. Çünkü motor becerilerde bozulma hastaların karşısındaki kişiye yanlış mesajlar vermesine, sorun yaşamasına sebep olabilir ve diğer kişilerle iletişimini bozabilir. Formal düşünce bozukluğu ve duygudurum bozuklukları şizofrenide iletişimi bozan ana nedenler olmakla birlikte motor becerilerde bozulma, silik nörolojik belirtiler gibi daha az belirgin nörolojik semptomlar da şizofrenide iletişim bozukluğuna sebep olabilir.

Hastaların psikiyatrik değerlendirmesi esnasında nörolojik değerlendirmenin önemini kaybetmesi, bu tür belirtileri göz ardı edebilir. Motor becerilerin değerlendirilmesi için daha çok derecelendirme ölçekleri (rating scale) kullanıyor olsa da para çevirme testi gibi objektif ve işlevsel nörolojik değerlendirme araçlarının geliştirilmesi bu eksiği kapatabilir. Şizofreni hastalarının motor beceriler

açısından ayrıntılı değerlendirilmesi gelecekte bireye özel tedavi rejimini yönlendirmesi açısından da önemlidir. Yeni geliştirilen nörolojik değerlendirme araçları ile yapılan uzunlamasına çalışmalar şizofreni literatürüne önemli katkılar sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Levin, Z. E. (Eds.). (2007). *Kaplan and Sadock's study guide and self-examination review in psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins.

2. Weinberger, D. R., Wagner, R. L., & Wyatt, R. J. (1983). Neuropathological studies of schizophrenia: A selective review. *Schizophrenia Bulletin*, *9*(2), 193-212.

3. Weinberger, D. R., Torrey, E. F., Neophytides, A. N., & Wyatt, R. J. (1979). Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *36* (7), 735-739.

4. Illowsky, B. P., Juliano, D. M., Bigelow, L. B., & Weinberger, D. R. (1988). Stability of CT scan findings in schizophrenia: results of an 8 year follow-up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *51*(2), 209-213.

5. Woods, B. T. (1998). Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *American Journal of Psychiatry*, *155*(12), 1661-1670.

6. Walker, E. F., Savoie, T., & Davis, D. (1994). Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *20*(3), 441-451.

7. Pantelis, C., Barber, F. Z., Barnes, T. R., Nelson, H. E., Owen, A. M., & Robbins, T. W. (1999). Comparison of set-shifting ability in patients with chronic schizophrenia and frontal lobe damage. *Schizophrenia research*, *37*(3), 251-270.

8. Benes, F. M. (1989). Myelination of cortical-hippocampal relays during late adolescence. *Schizophrenia Bulletin*, *15*(4), 585-593.

9. McGlashan, T. H., & Hoffman, R. E. (2000). Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Archives of general psychiatry*, *57*(7), 637-648.

10. Moskowitz, A., & Heim, G. (2011). Eugen Bleuler's dementia praecox or the group of schizophrenias (1911): a centenary appreciation and reconsideration. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(3), 471-479.

11. Kahlbaum, K. (2007). The clinico-diagnostic perspective in psychopathology'. *History of Psychiatry*, *18*(2), 233-245.

12. Kleist, K. (1943). Catatonia. *Nervenarzt*, *16*(1), 1-10.

13. Leonhard, K. (1995). Aufteilung der endogenen psychosen und ihre differenzierte Ätiologie, 7. Aufl (herausgegeben von H. Beckmann).

14. Kraepelin, E. (1911). Psychiatrie: Ein Lehrbuch tar Studierende und Arzte. edition 6. Leipzig. Barth. 1899. Bleuler E: Dementia praecox oder die gruppe der Schizophrenien.

15. Walther, S., & Strik, W. (2012). Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiology*, *66*(2), 77-92.

16. Fink, M., Shorter, E., & Taylor, M. A. (2010). Catatonia is not schizophrenia: Kraepelin's error and the need to recognize catatonia as an independent syndrome in medical nomenclature. *Schizophrenia bulletin*, *36*(2), 314-320.

17. Heckers, S., Tandon, R., & Bustillo, J. (2010). Catatonia in the DSM—shall we move or not.

18. Ungvari, G. S., Caroff, S. N., & Gerevich, J. (2010). The catatonia conundrum: evidence of psychomotor phenomena as a symptom dimension in psychotic disorders. *Schizophrenia bulletin*, *36*(2), 231-238.

19. Bombin, I., Arango, C., & Buchanan, R. W. (2005). Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophrenia Bulletin*, *31*(4), 962-977.

20. Pappa, S., & Dazzan, P. (2009). Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naive patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychological medicine*, *39*(7), 1065.

21. Whitty, P. F., Owoeye, O., & Waddington, J. L. (2009). Neurological signs and involuntary movements in schizophrenia: intrinsic to and informative on systems pathobiology. *Schizophrenia bulletin*, *35*(2), 415-424.

22. Torrey, E. F. (2002). Studies of individuals with schizophrenia never treated with antipsychotic medications: a review. *Schizophrenia Research*, *58*(2-3), 101-115.

23. Turner, T. (1989). Rich and mad in Victorian England. *Psychological medicine*, *19*(1), 29-44.

24. Kraepelin, E. (1893). *Psychiatrie: ein kurzes Lehrbuch für Studirende und Aerzte*. Abel.

25. Jaspers, K. (2013). *Allgemeine psychopathologie*. Springer-Verlag.

26. Schneider, K. (2007). *Klinische psychopathologie*. Georg thieme verlag.

27. Strik, W. K., & Dierks, T. (2010). *Biologische Psychopathologie*. Kohlhammer Verlag.

28. Rogers, D. (1985). The motor disorders of severe psychiatric illness: a conflict of paradigms. *The British Journal of Psychiatry*, *147*(3), 221-232.

29. Owens, D. C., & Johnstone, E. C. (1980). The disabilities of chronic schizophrenia—their nature and the factors contributing to their development. *The British Journal of Psychiatry*, *136*(4), 384-395.

30. Fenton, W. S., Wyatt, R. J., & McGlashan, T. H. (1994). Risk factors for spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *51*(8), 643-650.

31. Owens, D. C., Johnstone, E. C., & Frith, C. D. (1982). Spontaneous involuntary disorders of movement: their prevalence, severity, and distribution in chronic schizophrenics with and without treatment with neuroleptics. *Archives of General Psychiatry*, *39*(4), 452-461.

32. APA 2013 American Psychiatric Association. American Psychiatric Association DSM-5 Task Force. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*.

33. Stuivenga, M., & Morrens, M. (2014). Prevalence of the catatonic syndrome in an acute inpatient sample. *Frontiers in psychiatry*, *5*, 174.

34. Peralta, V., Campos, M. S., De Jalón, E. G., & Cuesta, M. J. (2010). Motor behavior abnormalities in drug-naïve patients with schizophrenia spectrum disorders. *Movement disorders*, *25*(8), 1068-1076.

35. Peralta, V., & Cuesta, M. J. (2001). Motor features in psychotic disorders. I: Factor structure and clinical correlates. *Schizophrenia research*, *47*(2-3), 107-116.

36. Ungvari, G. S., Goggins, W., Leung, S. K., & Gerevich, J. (2007). Schizophrenia with prominent catatonic features ('catatonic schizophrenia'). II. Factor analysis of the catatonic syndrome. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *31*(2), 462-468.

37. Heinrichs, D. W., & Buchanan, R. W. (1988). Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 145(1):11-18.

38. Bombin, I., Arango, C., & Buchanan, R. W. (2005). Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophrenia Bulletin*, *31*(4), 962-977.

39. Chan, R. C., Cui, H. R., Chu, M. Y., Zhang, T. H., Wang, Y., Wang, Y., ... & Cheung, E. F. (2018). Neurological soft signs precede the onset of schizophrenia: a study of individuals with schizotypy, ultra-high-risk individuals, and first-onset schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *268*(1), 49-56.

40. Cohen, A. S., Callaway, D. A., Mitchell, K. R., Larsen, J. T., & Strauss, G. P. (2016). A temporal examination of co-activated emotion valence networks in schizophrenia and schizotypy. *Schizophrenia research*, *170*(2-3), 322-329.

41. Neelam, K., Garg, D., & Marshall, M. (2011). A systematic review and meta-analysis of neurological soft signs in relatives of people with schizophrenia. *BMC psychiatry*, *11*(1), 139.

42. Chan, R. C., Cui, H. R., Chu, M. Y., Zhang, T. H., Wang, Y., Wang, Y., ... & Cheung, E. F. (2018). Neurological soft signs precede the onset of schizophrenia: a study of individuals with schizotypy, ultra-high-risk individuals, and first-onset schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *268*(1), 49-56.

43. Khot, V., & Wyatt, R. J. (1991). Not all that moves is tardive dyskinesia. *The American journal of psychiatry*, 148: 6 61–666.

44. Quinn, J., Meagher, D., Murphy, P., Kinsella, A., Mullaney, J., & Waddington, J. L. (2001). Vulnerability to involuntary movements over a lifetime trajectory of schizophrenia approaches 100%, in association with executive (frontal) dysfunction. *Schizophrenia research*, *49*(1-2), 79-87.

45. Caligiuri, M. P., & Lohr, J. B. (1997). Instrumental motor predictors of neuroleptic-induced parkinsonism in newly medicated schizophrenia patients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *9*(4), 562-567.

46. Ayd, F. J. (1961). A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *Jama*, *175*(12), 1054-1060.

47. Janno, S., Holi, M., Tuisku, K., & Wahlbeck, K. (2004). Prevalence of neuroleptic-induced movement disorders in chronic schizophrenia inpatients. *American Journal of Psychiatry*, *161*(1), 160-163.

48. Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C., & Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*, *373*(9657), 31-41.

49. Kindler, J., Schultze-Lutter, F., Michel, C., Martz-Irngartinger, A., Linder, C., Schmidt, S. J., ... & Walther, S. (2016). Abnormal involuntary movements are linked to psychosis-risk in children and adolescents: results of a population-based study. *Schizophrenia Research*, *174*(1-3), 58-64.

50. Mittal, V. A., Neumann, C., Saczawa, M., & Walker, E. F. (2008). Longitudinal progression of movement abnormalities in relation to psychotic symptoms in adolescents at high risk of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, *65*(2), 165-171.

51. McCreadie, R. G., Thara, R., Padmavati, R., Srinivasan, T. N., & Jaipurkar, S. D. (2002). Structural brain differences between never-treated patients with schizophrenia, with and without dyskinesia, and normal control subjects: a magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, *59*(4), 332-336.

52. Koning, J. P., Tenback, D. E., Van Os, J., Aleman, A., Kahn, R. S., & van Harten, P. N. (2010). Dyskinesia and parkinsonism in antipsychotic-naive patients with schizophrenia, first-degree relatives and healthy controls: a meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, *36*(4), 723-731.

53. Molina, J. L., González Alemán, G., Florenzano, N., Padilla, E., Calvó, M., Guerrero, G., ... & Hernández Cuervo, H. (2016). Prediction of neurocognitive deficits by parkinsonian motor impairment in schizophrenia: a study in neuroleptic-naïve subjects, unaffected first-degree relatives and healthy controls from an indigenous population. *Schizophrenia bulletin*, *42*(6), 1486-1495.

54. Northoff, G., Wenke, J., Krill, W., & Pflug, B. (1995). Ball experiments in 32 acute akinetic catatonic patients: deficits of internal initiation and generation of movements. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *10*(5), 589-595.

55. Van Der Heijden, F. M. M. A., Tuinier, S., Arts, N. J. M., Hoogendoorn, M. L. C., Kahn, R. S., & Verhoeven, W. M. A. (2005). Catatonia: disappeared or under-diagnosed? *Psychopathology*, *38*(1), 3-8.

56. Morrens, M., Hulstijn, W., Van Hecke, J., Peuskens, J., & Sabbe, B. G. C. (2006). Sensorimotor and cognitive slowing in schizophrenia as measured by the Symbol Digit Substitution Test. *Journal of psychiatric research*, *40*(3), 200-206.

57. Morrens, M., Hulstijn, W., & Sabbe, B. (2007). Psychomotor slowing in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *33*(4), 1038-1053.

58. Morrens, M., Hulstijn, W., Matton, C., Madani, Y., Van Bouwel, L., Peuskens, J., & Sabbe, B. G. C. (2008). Delineating psychomotor slowing from reduced processing speed in schizophrenia. *Cognitive neuropsychiatry*, *13*(6), 457-471.

59. Berle, J. O., Hauge, E. R., Oedegaard, K. J., Holsten, F., & Fasmer, O. B. (2010). Actigraphic registration of motor activity reveals a more structured behavioural pattern in schizophrenia than in major depression. *BMC research notes*, *3*(1), 1-7.

60. Walther, S., Federspiel, A., Horn, H., Razavi, N., Wiest, R., Dierks, T., ... & Müller, T. J. (2011). Resting state cerebral blood flow and objective motor activity reveal basal ganglia dysfunction in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *192*(2), 117-124.

61. Docx, L., Morrens, M., Bervoets, C., Hulstijn, W., Fransen, E., De Hert, M., ... & Sabbe, B. (2012). Parsing the components of the psychomotor syndrome in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *126*(4), 256-265.

62. Van Den Bossche, M. J., Docx, L., Morrens, M., Cammaerts, S., Strazisar, M., Bervoets, C., ... & Del-Favero, J. (2012). Less cognitive and neurological deficits in schizophrenia patients carrying risk variant in ZNF804A. *Neuropsychobiology*, *66*(3), 158-166.

63. Bervoets, C., Docx, L., Sabbe, B., Vermeylen, S., Van Den Bossche, M. J., Morsel, A., & Morrens, M. (2014). The nature of the relationship of psychomotor slowing with negative symptomatology in schizophrenia. *Cognitive neuropsychiatry*, *19*(1), 36-46.

64. Gebhardt, S., Härtling, F., Hanke, M., Theisen, F. M., Von Georgi, R., Grant, P., ... & Remschmidt, H. (2008). Relations between movement disorders and psychopathology under predominantly atypical antipsychotic treatment in adolescent patients with schizophrenia. *European child & adolescent psychiatry*, *17*(1), 44-53.

65. Kübel, S., Stegmayer, K., Vanbellingen, T., Pastore-Wapp, M., Bertschi, M., Burgunder, J. M., ... & Bohlhalter, S. (2017). Altered praxis network underlying limb kinetic apraxia in Parkinson's disease-an fMRI study. *NeuroImage: Clinical*, *16*, 88-97.

66. Flyckt, L., Sydow, O., Bjerkenstedt, L., Edman, G., Rydin, E., & Wiesel, F. A. (1999). Neurological signs and psychomotor performance in patients with schizophrenia, their relatives and healthy controls. *Psychiatry research*, *86*(2), 113-129.

67. Gschwandtner, U., Pflüger, M., Aston, J., Drewe, M., Stieglitz, R. D., & Riecher–Rössler, A. (2006). Fine motor function and neuropsychological deficits in individuals at risk for schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *256*(4), 201-206.

68. Walther, S., Schäppi, L., Federspiel, A., Bohlhalter, S., Wiest, R., Strik, W., & Stegmayer, K. (2017). Resting-state hyperperfusion of the supplementary motor area in catatonia. *Schizophrenia bulletin*, *43*(5), 972-981.

69. Bracht, T., Schnell, S., Federspiel, A., Razavi, N., Horn, H., Strik, W., ... & Walther, S. (2013). Altered cortico-basal ganglia motor pathways reflect reduced volitional motor activity in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *143*(2-3), 269-276.

70. Walther, S. (2015). Psychomotor symptoms of schizophrenia map on the cerebral motor circuit. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 233(3), 293-298.

71. Dorph-Petersen, K. A., & Lewis, D. A. (2011). Stereological approaches to identifying neuropathology in psychosis. *Biological psychiatry*, *69*(2), 113-126.

72. Kreczmanski, P., Heinsen, H., Mantua, V., Woltersdorf, F., Masson, T., Ulfig, N., ... & Schmitz, C. (2007). Volume, neuron density and total neuron number in five subcortical regions in schizophrenia. *Brain*, *130*(3), 678-692.

73. Harrison, P. J. (1999). The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation. *Brain*, *122*(4), 593-624.

74. Byne, W., Hazlett, E. A., Buchsbaum, M. S., & Kemether, E. (2009). The thalamus and schizophrenia: current status of research. *Acta neuropathologica*, *117*(4), 347.

75. Navari, S., & Dazzan, P. (2009). Do antipsychotic drugs affect brain structure? A systematic and critical review of MRI findings. *Psychological medicine*, *39*(11), 1763.

76. Baaré, W. F., van Oel, C. J., Pol, H. E. H., Schnack, H. G., Durston, S., Sitskoorn, M. M., & Kahn, R. S. (2001). Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, *58*(1), 33-40.

77. Marsman, A., Mandl, R. C., Klomp, D. W., Bohlken, M. M., Boer, V. O., Andreychenko, A., ... & Pol, H. E. H. (2014). GABA and glutamate in schizophrenia: A 7 T 1H-MRS study. *NeuroImage: Clinical*, *6*, 398-407.

78. Hashimoto, T., Bazmi, H. H., Mirnics, K., Wu, Q., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (2008). Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *165*(4), 479-489.

79. Northoff, G., Steinke, R., Czcervenka, C., Krause, R., Ulrich, S., Danos, P., ... & Bogerts, B. (1999). Decreased density of GABA-A receptors in the left sensorimotor cortex in akinetic catatonia: investigation of in vivo benzodiazepine receptor binding. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *67*(4), 445-450.

80. Northoff, G. (2002). Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: psychopathology and pathophysiology. *Journal of Neural Transmission*, *109*(12), 1453-1467.

81. Ungvari, G. S., Leung, C. M., Wong, M. K., & Lau, J. (1994). Benzodiazepines in the treatment of catatonic syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *89*(4), 285-288.

82. Marsman, A., van den Heuvel, M. P., Klomp, D. W., Kahn, R. S., Luijten, P. R., & Hulshoff Pol, H. E. (2013). Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of 1H-MRS studies. *Schizophrenia bulletin*, *39*(1), 120-129.

83. Northoff, G., Eckert, J., & Fritze, J. (1997). Glutamatergic dysfunction in catatonia? Successful treatment of three acute akinetic catatonic patients with the NMDA antagonist amantadine. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *62*(4), 404-406.

84. Fornito, A., Yücel, M., Dean, B., Wood, S. J., & Pantelis, C. (2009). Anatomical abnormalities of the anterior cingulate cortex in schizophrenia: bridging the gap between neuroimaging and neuropathology. *Schizophrenia bulletin*, *35*(5), 973-993.

85. Lang, D. J., Khorram, B., Goghari, V. M., Kopala, L. C., Vandorpe, R. A., Rui, Q., ... & Honer, W. G. (2006). Reduced anterior internal capsule and thalamic volumes in first-episode psychosis. *Schizophrenia research*, *87*(1-3), 89-99.

86. Bora, E., Fornito, A., Radua, J., Walterfang, M., Seal, M., Wood, S. J., ... & Pantelis, C. (2011). Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophrenia research*, *127*(1-3), 46-57.

87. Thomann, P. A., Wüstenberg, T., Dos Santos, V., Bachmann, S., Essig, M., & Schröder, J. (2009). Neurological soft signs and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Psychological medicine*, *39*(3), 371.

88. Venkatasubramanian, G., Jayakumar, P. N., Gangadhar, B. N., & Keshavan, M. S. (2008). Neuroanatomical correlates of neurological soft signs in antipsychotic-naive schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *164*(3), 215-222.

89. Keshavan, M. S., Sanders, R. D., Sweeney, J. A., Diwadkar, V. A., Goldstein, G., Pettegrew, J. W., & Schooler, N. R. (2003). Diagnostic specificity and neuroanatomical validity of neurological abnormalities in first-episode psychoses. *American Journal of Psychiatry*, *160*(7), 1298-1304.

90. Hirjak, D., Wolf, R. C., Stieltjes, B., Seidl, U., Schröder, J., & Thomann, P. A. (2012). Neurological soft signs and subcortical brain morphology in recent onset schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, *46*(4), 533-539.

91. Yang, Y., Fung, S. J., Rothwell, A., Tianmei, S., & Weickert, C. S. (2011). Increased interstitial white matter neuron density in the dorsolateral prefrontal cortex of people with schizophrenia. *Biological psychiatry*, *69*(1), 63-70.

92. Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular psychiatry*, *10*(1), 40-68.

93. Connor, C. M., Guo, Y., & Akbarian, S. (2009). Cingulate white matter neurons in schizophrenia and bipolar disorder. *Biological psychiatry*, *66*(5), 486-493.

94. Walther, S., & Strik, W. (2012). Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiology*, *66*(2), 77-92.

95. Docx, L., Morrens, M., Bervoets, C., Hulstijn, W., Fransen, E., De Hert, M., ... & Sabbe, B. (2012). Parsing the components of the psychomotor syndrome in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *126*(4), 256-265.

96. Heinrichs, D. W., & Buchanan, R. W. (1988). Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 145: 11–18.

97. Morrens, M., Hulstijn, W., Lewi, P., & Sabbe, B. (2008). Bleuler revisited: Psychomotor slowing in schizophrenia as part of a catatonic symptom cluster. *Psychiatry Research*, *161*(1), 121-125.

98. Caligiuri, M. P., Lohr, J. B., & Jeste, D. V. (1993). Parkinsonism in neuroleptic-naive schizophrenic patients. *The American journal of psychiatry*.

99. King, D. J., Wilson, A., Cooper, S. J., & Waddington, J. L. (1991). The clinical correlates of neurological soft signs in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, *158*(770â), 775.

100. Mohr, F., Hubmann, W., Bender, W., Hönicke, S., Wahlheim, C., Cohen, R., ... & Werther, P. (1996). Neurological soft signs in schizophrenia: assessment and correlates. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *246*(5), 240-248.

101. Browne, S., Clarke, M., Gervin, M., Lane, A., Waddington, J. L., Larkin, C., & O'CALLAGHAN, E. (2000). Determinants of neurological dysfunction in first episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, *30*(6), 1433-1441.

102. Venkatasubramanian, G., Gangadhar, B. N., Jayakumar, P. N., Janakiramaiah, N., & Keshavan, M. S. (2003). Reduced caudate volume in never-treated schizophrenia: evidence for neuro developmental etiopathogenesis. *Indian journal of psychiatry*, *45*(2), 20.

103. Yazıcı, A. H., Demir, B., Yazıcı, K. M., & Göğüş, A. (2002). Neurological soft signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings. *Schizophrenia Research*, *58*(2-3), 241-246.

104. Shibre, T., Kebede, D., Alem, A., Negash, A., Kibreab, S., Fekadu, A., ... & Kullgren, G. (2002). An evaluation of two screening methods to identify cases with schizophrenia and affective disorders in a community survey in rural Ethiopia. *International Journal of Social Psychiatry*, *48*(3), 200-208.

105. Buchanan, R. W., Strauss, M. E., Kirkpatrick, B., Holstein, C., Breier, A., & Carpenter, W. T. (1994). Neuropsychological impairments in deficit vs nondeficit forms of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, *51*(10), 804-811.

106. Chen, E. Y., Kwok, C. L., Au, J. W., Chen, R. Y., & Lau, B. S. (2000). Progressive deterioration of soft neurological signs in chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *102*(5), 342-349.

107. Galderisi, S., Quarantelli, M., Volpe, U., Mucci, A., Cassano, G. B., Invernizzi, G., ... & Daneluzzo, E. (2008). Patterns of structural MRI abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *34*(2), 393-401.

108. Schröder, J., Niethammer, R., Geider, F. J., Reitz, C., Binkert, M., Jauss, M., & Sauer, H. (1991). Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *6*(1), 25-30.

109. Scheffer, R. E., Kowatch, R. A., Carmody, T., & Rush, A. J. (2005). Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *American Journal of Psychiatry*, *162*(1), 58-64.

110. Krakowski, M. I., Convit, A., Jaeger, J., Lin, S., & Volavka, J. (1989). Neurological impairment in violent schizophrenic inpatients. *The American journal of psychiatry*, 146:849-853.

111. Whitty, P., Clarke, M., Browne, S., McTigue, O., Kamali, M., Feeney, L., ... & O'callaghan, E. (2003). Prospective evaluation of neurological soft signs in first-episode schizophrenia in relation to psychopathology: state versus trait phenomena. *Psychological Medicine*, *33*(8), 1479.

112. Bachmann, S., Bottmer, C., & Schröder, J. (2005). Neurological soft signs in first-episode schizophrenia: a follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, *162*(12), 2337-2343.

113. Chen, E. Y., Lam, L. C., Chen, R. Y., Nguyen, D. G., Kwok, C. L., & Au, J. W. (2001). Neurological signs and sustained attention impairment in schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *251*(1), 1-5.

114. Rubin, P., Madsen, P. L., Friberg, L., Videbech, P., Andersen, H. S., Bendsen, B. B., ... & Hemmingsen, R. (1994). Regional cerebral blood flow distribution in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. *Psychiatry Research*, *53*(1), 57-75.

115. Schröder, J., Wenz, F., Schad, L. R., Baudendistel, K., & Knopp, M. V. (1995). Sensorimotor cortex and supplementary motor area changes in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, *167*(2), 197-201.

116. Arango, C., Kirkpatrick, B., & Buchanan, R. W. (2000). Neurological signs and the heterogeneity of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *157*(4), 560-565.

117. Smith, R. C., Hussain, M. I., Chowdhury, S. A., & Stearns, A. (1999). Stability of neurological soft signs in chronically hospitalized schizophrenic patients. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *11*(1), 91-96.

118. Chen, E. Y., Lam, L. C., Chen, R. Y., Nguyen, D. G., Kwok, C. L., & Au, J. W. (2001). Neurological signs and sustained attention impairment in schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *251*(1), 1-5.

119. Bombin, I., Arango, C., & Buchanan, R. W. (2005). Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophrenia Bulletin*, *31*(4), 962-977.

120. Smith, R. C., Kadewari, R. P., Rosenberger, J. R., & Bhattacharyya, A. (1999). Nonresponding schizophrenia: differentiation by neurological soft signs and neuropsychological tests. *Schizophrenia bulletin*, *25*(4), 813-825.

121. Rossi, A., De Cataldo, S., Di Michele, V., Manna, V., Ceccoli, S., Stratta, P., & Casacchia, M. (1990). Neurological soft signs in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, *157*(5), 735-739.

122. Chen, E. Y., Shapleske, J., Luque, R., McKenna, P. J., Hodges, J. R., Calloway, S. P., ... & Berrios, G. E. (1995). The Cambridge Neurological Inventory: a clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients. *Psychiatry Research*, *56*(2), 183-204.

123. Bartkó, G., Zádor, G., Horváth, S., & Herczeg, I. (1988). Neurological soft signs in chronic schizophrenic patients: clinical correlates. *Biological psychiatry*, *24*(4), 458-460.

124. Griffiths, T. D., Sigmundsson, T., Takei, N., Rowe, D., & Murray, R. M. (1998). Neurological abnormalities in familial and sporadic schizophrenia. *Brain: a journal of neurology*, *121*(2), 191-203.

125. Scheffer, R. E. (2004). Abnormal neurological signs at the onset of psychosis. *Schizophrenia Research*, *70*(1), 19-26.

126. Cuesta, M. J., Peralta, V., & de Leon, J. (1996). Neurological frontal signs and neuropsychological deficits in schizophrenic patients. *Schizophrenia research*, *20*(1-2), 15-20.

127. Medalia, A., Gold, J., & Merriam, A. (1988). The effects of neuroleptics on neuropsychological test results of schizophrenics. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *3*(3), 249-271.

128. Gupta, S., Andreasen, N. C., Arndt, S., Flaum, M., Schultz, S. K., Hubbard, W. C., & Smith, M. (1995). Neurological soft signs in neuroleptic-naive and neuroleptic-treated schizophrenic patients and in normal comparison subjects. *American Journal of Psychiatry*, *152*(2), 191-196.

129. Flashman, L. A., Flaum, M., Gupta, S., & Andreasen, N. C. (1996). Soft signs and neuropsychological performance in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*.

130. Tiryaki, A., Anıl, A. E., Kabakçı, E., Karaağaoğlu, E., & Göğüş, A. (2003). Reexamination of the characteristics of the deficit schizophrenia patients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *253*(5), 221-227.

131. Emsley, R., Turner, H. J., Oosthuizen, P. P., & Carr, J. (2005). Neurological abnormalities in first-episode schizophrenia: temporal stability and clinical and outcome correlates. *Schizophrenia Research*, *75*(1), 35-44.

132. Gureje, O., Aderibigbe, Y. A., Olley, O., & Bamidele, R. W. (1994). Premorbid functioning in schizophrenia: a controlled study of Nigerian patients. *Comprehensive psychiatry*, *35*(6), 437-440.

133. Bentall, R. P., & Fernyhough, C. (2008). Social predictors of psychotic experiences: specificity and psychological mechanisms. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(6), 1012-1020.

134. Walther, S., Stegmayer, K., Horn, H., Rampa, L., Razavi, N., Müller, T. J., & Strik, W. (2015). The longitudinal course of gross motor activity in schizophrenia–within and between episodes. *Frontiers in psychiatry*, *6*, 10.

135. Peralta, V., & Cuesta, M. J. (2001). Motor features in psychotic disorders. I: Factor structure and clinical correlates. *Schizophrenia research*, *47*(2-3), 107-116.

136. Tenback, D. E., Van Harten, P. N., Slooff, C. J., & Van Os, J. (2010). Incidence and persistence of tardive dyskinesia and extrapyramidal symptoms in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, *24*(7), 1031-1035.

137. Cuesta, M. J., Lecumberri, P., Cabada, T., Moreno-Izco, L., Ribeiro, M., López-Ilundain, J. M., ... & Gómez, M. (2017). Basal ganglia and ventricle volume in first-episode psychosis. A family and clinical study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *269*, 90-96.

138. Wong, A. H., Voruganti, L. N., Heslegrave, R. J., & Awad, A. G. (1997). Neurocognitive deficits and neurological signs in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *23*(2), 139-146.

139. Buchanan, R. W., Kirkpatrick, B., Heinrichs, D. W., & Carpenter, W. T. (1990). Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*.

140. Bruton, C. J., Crow, T. J., Frith, C. D., Johnstone, E. C., Owens, D. G. C., & Roberts, G. W. (1990). Schizophrenia and the brain: a prospective clinico-neuropathological study. *Psychological medicine*, *20*(2), 285-304.

141. Chan, R. C., Cui, H. R., Chu, M. Y., Zhang, T. H., Wang, Y., Wang, Y., ... & Cheung, E. F. (2018). Neurological soft signs precede the onset of schizophrenia: a study of individuals with schizotypy, ultra-high-risk individuals, and first-onset schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *268*(1), 49-56.

142. Tarbox, S. I., & Pogue-Geile, M. F. (2006). Spontaneous dyskinesia and familial liability to schizophrenia. *Schizophrenia research*, *81*(2-3), 125-137.

143. Kent, J. S., Caligiuri, M. P., Skorheim, M. K., Lano, T. J., Mittal, V. A., & Sponheim, S. R. (2019). Instrument-based assessment of motor function yields no evidence of dyskinesia in adult first-degree biological relatives of individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry research*, *272*, 135-140.

144. Morrison, J. R. (1974). Changes in subtype diagnosis of schizophrenia: 1920-1966. *American Journal of Psychiatry*, *131*(6), 674-677.

145. Stompe T, Ortwein-Swoboda K, Ritter K, Schanda H, Friedmann A (2002). Are we witnessing the disappearance of catatonic schizophrenia? *Comprehensive psychiatry*, *43*(3), 167-174.

146. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, *511*(7510), 421-427.

147. Fisher, H. L., Caspi, A., Poulton, R., Meier, M. H., Houts, R., Harrington, H., ... & Moffitt, T. E. (2013). Specificity of childhood psychotic symptoms for predicting schizophrenia by 38 years of age: a birth cohort study. *Psychological medicine*, *43*(10), 2077.

148. Rakhshan, P., Sørensen, H., DeVylder, J., Mittal, V., Mortensen, E. L., Michelsen, N. M., ... & Schiffman, J. (2016). Childhood pegboard task predicts adult-onset psychosis-spectrum disorder among a genetic high-risk sample. *Schizophrenia Research*, *178*(1-3), 68-73.

149. Blanchard, J. J., Kring, A. M., & Neale, J. M. (1994). Flat affect in schizophrenia: a test of neuropsychological models. *Schizophrenia Bulletin*, *20*(2), 311-326.

150. Gschwandtner, U., Pflüger, M., Aston, J., Drewe, M., Stieglitz, R. D., & Riecher–Rössler, A. (2006). Fine motor function and neuropsychological deficits in individuals at risk for schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *256*(4), 201-206.

151. Chan, R. C., Huang, J., Zhao, Q., Wang, Y., Lai, Y. Y., Hong, N., ... & Dazzan, P. (2015). Prefrontal cortex connectivity dysfunction in performing the Fist–Edge–Palm task in patients with first-episode schizophrenia and non-psychotic first-degree relatives. *NeuroImage: Clinical*, *9*, 411-417.

152. Elbir, M., Topbaş, Ö. A., Bayad, S., Kocabaş, T., Topak, O. Z., Çetin, Ş., ... & Aydemir, Ö. (2019). Adaptation and reliability of the structured clinical interview for DSM-5-disorders-clinician version (SCID-5/CV) to the Turkish language. *Turk Psikiyatri Dergisi*, *30*(1), 51.

153. Siderowf, A., McDermott, M., Kieburtz, K., Blindauer, K., Plumb, S., Shoulson, I., & Parkinson Study Group. (2002). Test–retest reliability of the unified Parkinson's disease rating scale in patients with early Parkinson's disease: results from a multicenter clinical trial. *Movement disorders*, *17*(4), 758-763.

154. Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Fahn, S., ... & van Hilten, J. J. (2003). Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. UPDRS: status and recommendations. *Mov Disord*, *18*, 738-750.

155. Martignoni, E., Franchignoni, F., Pasetti, C., Ferriero, G., & Picco, D. (2003). Psychometric properties of the unified Parkinson's disease rating scale and of the short Parkinson's evaluation scale. *Neurological Sciences*, *24*(3), 190-191.

156. Tabachnick, B. G., Fidell, L. S., & Ullman, J. B. (2007). *Using multivariate statistics* (Vol. 5, pp. 481-498). Boston, MA: Pearson.

157. Mikkelsen, E. J. (1982). Efficacy of neuroleptic medication in pervasive developmental disorders of childhood. *Schizophrenia bulletin*, *8*(2), 320.

158. Quitkin, F., Rifkin, A., & Klein, D. F. (1976). Neurologic soft signs in schizophrenia and character disorders: Organicity in schizophrenia with premorbid asociality and emotionally unstable character disorders. *Archives of General Psychiatry*, *33*(7), 845-853.

159. Schröder, J., Niethammer, R., Geider, F. J., Reitz, C., Binkert, M., Jauss, M., & Sauer, H. (1991). Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *6*(1), 25-30.

160. Schröder, J., Wenz, F., Schad, L. R., Baudendistel, K., & Knopp, M. V. (1995). Sensorimotor cortex and supplementary motor area changes in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, *167*(2), 197-201.

161. Jahn, T., Hubmann, W., Karr, M., Mohr, F., Schlenker, R., Heidenreich, T., ... & Schröder, J. (2006). Motoric neurological soft signs and psychopathological symptoms in schizophrenic psychoses. *Psychiatry research*, *142*(2-3), 191-199.

162. Fearon, P., Lane, A., Airie, M., Scannell, J., McGowan, A., Byrne, M., ... & Waddington, J. (2001). Is reduced dermatoglyphic a–b ridge count a reliable marker of developmental impairment in schizophrenia?. *Schizophrenia research*, *50*(3), 151-157.

163. Kolakowska, T., Williams, A. O., Ardern, M., Reveley, M. A., Jambor, K., Gelder, M. G., & Mandelbrote, B. M. (1985). Schizophrenia with good and poor outcome. I: Early clinical features, response to neuroleptics and signs of organic dysfunction. *The British journal of psychiatry*, *146*(3), 229-239.

164. Mohr, F., Hubmann, W., Bender, W., Hönicke, S., Wahlheim, C., Cohen, R., ... & Werther, P. (1996). Neurological soft signs in schizophrenia: assessment and correlates. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *246*(5), 240-248.

165. Gerlach, J., & Casey, D. E. (1984). Sulpiride in tardive dyskinesia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *69*(S311), 93-102.

166. Kane, J. M., Aguglia, E., Altamura, A. C., Gutierrez, J. L. A., Brunello, N., Fleischhacker, W. W., ... & Lapierre, Y. D. (1998). Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, *8*(1), 55-66.

167. Torrey, E. F. (2002). Studies of individuals with schizophrenia never treated with antipsychotic medications: a review. *Schizophrenia Research*, *58*(2-3), 101-115.

168. Fenton, W. S., Blyler, C. R., Wyatt, R. J., & McGlashan, T. H. (1997). Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenic and non-schizophrenic psychiatric patients. *The British Journal of Psychiatry*, *171*, 265.

169. Chatterjee, A., Chakos, M., Koreen, A., Geisler, S., Sheitman, B., Woerner, M., ... & Lieberman, J. A. (1995). Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal

signs and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients. *The American journal of psychiatry*, 152:1724–9.

170. Gervin, M., Browne, S., Lane, A., Clarke, M., Waddington, J. L., Larkin, C., & O'Callaghan, E. (1998). Spontaneous abnormal involuntary movements in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: baseline rate in a group of patients from an Irish catchment area. *American Journal of Psychiatry*, *155*(9), 1202-1206.

171. Gruzelier, J., Wilson, L., & Richardson, A. (1999). Cognitive asymmetry patterns in schizophrenia: retest reliability and modification with recovery. *International Journal of psychophysiology*, *34*(3), 323-331.

172. McCreadie, R. G., Thara, R., Padmavati, R., Srinivasan, T. N., & Jaipurkar, S. D. (2002). Structural brain differences between never-treated patients with schizophrenia, with and without dyskinesia, and normal control subjects: a magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, *59*(4), 332-336.

173. Herold, C. J., Lässer, M. M., Seidl, U. W., Hirjak, D., Thomann, P. A., & Schröder, J. (2018). Neurological soft signs and psychopathology in chronic schizophrenia: a cross-sectional study in three age groups. *Frontiers in psychiatry*, *9*, 98.

174. Barkus, E., Stirling, J., Hopkins, R., & Lewis, S. (2006). The presence of neurological soft signs along the psychosis proneness continuum. *Schizophrenia bulletin*, *32*(3), 573-577.

175. Theleritis, C., Vitoratou, S., Smyrnis, N., Evdokimidis, I., Constantinidis, T., & Stefanis, N. C. (2012). Neurological soft signs and psychometrically identified schizotypy in a sample of young conscripts. *Psychiatry research*, *198*(2), 241-247.

176. Dean, D. J., & Mittal, V. A. (2015). Spontaneous parkinsonisms and striatal impairment in neuroleptic free youth at ultrahigh risk for psychosis. *NPJ schizophrenia*, *1*, 14006.

177. Kinney, D. K., Yurgelun-Todd, D. A., & Woods, B. T. (1991). Hard neurologic signs and psychopathology in relatives of schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, *39*(1), 45-53.

178. Egan, M. F., Hyde, T. M., Bonomo, J. B., Mattay, V. S., Bigelow, L. B., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (2001). Relative risk of neurological signs in siblings of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *158*(11), 1827-1834.

179. Flyckt, L., Sydow, O., Bjerkenstedt, L., Edman, G., Rydin, E., & Wiesel, F. A. (1999). Neurological signs and psychomotor performance in patients with schizophrenia, their relatives and healthy controls. *Psychiatry research*, *86*(2), 113-129.

180. Tarbox, S. I., & Pogue-Geile, M. F. (2006). Spontaneous dyskinesia and familial liability to schizophrenia. *Schizophrenia research*, *81*(2-3), 125-137.

181. Appels, M. C., Sitskoorn, M. M., De Boo, M., Klumpers, U. M., Kemps, A., Elderson, A., & Kahn, R. S. (2002). Neurological signs in parents of schizophrenic patients. *Neuroreport*, *13*(5), 575-579.

182. Huttunen, J., Heinimaa, M., Svirskis, T., Nyman, M., Kajander, J., Forsback, S., ... & McGlashan, T. (2008). Striatal dopamine synthesis in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *63*(1), 114-117.

183. Heilman, K. M. (2010). Apraxia. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, *16*(4), 86-108.

184. Dutschke, L. L., Stegmayer, K., Ramseyer, F., Bohlhalter, S., Vanbellingen, T., Strik, W., & Walther, S. (2018). Gesture impairments in schizophrenia are linked to increased movement and prolonged motor planning and execution. *Schizophrenia research*, *200*, 42-49.

185. Stegmayer, K., Moor, J., Vanbellingen, T., Bohlhalter, S., Müri, R. M., Strik, W., & Walther, S. (2016). Gesture performance in first-and multiple-episode patients with schizophrenia spectrum disorders. *Neuropsychobiology*, *73*(4), 201-208.

186. Walther, S., Eisenhardt, S., Bohlhalter, S., Vanbellingen, T., Müri, R., Strik, W., & Stegmayer, K. (2016). Gesture performance in schizophrenia predicts functional outcome after 6 months. *Schizophrenia bulletin*, *42*(6), 1326-1333.

187. Walther, S., Vanbellingen, T., Müri, R., Strik, W., & Bohlhalter, S. (2013). Impaired gesture performance in schizophrenia: particular vulnerability of meaningless pantomimes. *Neuropsychologia*, *51*(13), 2674-2678.

188. Woodward, N. D., Karbasforoushan, H., & Heckers, S. (2012). Thalamocortical dysconnectivity in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *169*(10), 1092-1099.

189. Anticevic, A., Cole, M. W., Repovs, G., Murray, J. D., Brumbaugh, M. S., Winkler, A. M., ... & Glahn, D. C. (2014). Characterizing thalamo-cortical disturbances in schizophrenia and bipolar illness. *Cerebral cortex*, *24*(12), 3116-3130.

190. Kaufmann, T., Skåtun, K. C., Alnæs, D., Brandt, C. L., Doan, N. T., Agartz, I., ... & Westlye, L. T. (2016). Disintegration of sensorimotor brain networks in schizophrenia. *European Psychiatry*, *33*(S1), S33-S34.

191. Walther, S., Stegmayer, K., Federspiel, A., Bohlhalter, S., Wiest, R., & Viher, P. V. (2017). Aberrant hyperconnectivity in the motor system at rest is linked to motor abnormalities in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia bulletin*, *43*(5), 982-992.

192. Viher, P. V., Stegmayer, K., Giezendanner, S., Federspiel, A., Bohlhalter, S., Vanbellingen, T., ... & Walther, S. (2016). Cerebral white matter structure is associated with DSM-5 schizophrenia symptom dimensions. *NeuroImage: Clinical*, *12*, 93-99.

193. Hirjak, D., Kubera, K. M., Thomann, P. A., & Wolf, R. C. (2018). Motor dysfunction as an intermediate phenotype across schizophrenia and other psychotic disorders: progress and perspectives. *Schizophrenia research*, *200*, 26-34.

194. Mouchet-Mages, S., Rodrigo, S., Cachia, A., Mouaffak, F., Olie, J. P., Meder, J. F., ... & Krebs, M. O. (2011). Correlations of cerebello-thalamo-prefrontal structure and neurological soft signs in patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *123*(6), 451-458.

195. Kong, L., Bachmann, S., Thomann, P. A., Essig, M., & Schröder, J. (2012). Neurological soft signs and gray matter changes: a longitudinal analysis in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research*, *134*(1), 27-32.

196. Chan, R. C., Huang, J., Zhao, Q., Wang, Y., Lai, Y. Y., Hong, N., ... & Dazzan, P. (2015). Prefrontal cortex connectivity dysfunction in performing the Fist–Edge–Palm task in patients with first-episode schizophrenia and non-psychotic first-degree relatives. *NeuroImage: Clinical*, *9*, 411-417.

197. Sarro, S., Pomarol-Clotet, E., Canales-Rodríguez, E. J., Salvador, R., Gomar, J. J., Ortiz-Gil, J., ... & McKenna, P. J. (2013). Structural brain changes associated with tardive dyskinesia in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, *203*(1), 51-57.

198 Shihabuddin, L., Buchsbaum, M. S., & Hazlett, E. A. (1998). Striatal size, shape, and metabolic rate in neuroleptic-naive and previously medicated schizophrenic patients performing a verbal learning task. *Arch Gen Psychiatry*, *55*, 235-243.

199. Goldman-Rakic, P. S. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *The Frontal Loves and Neuropsychiatric Illness. Washington, DC*, 71-82.

200. Andreasen, N. C., Nopoulos, P., O'Leary, D. S., Miller, D. D., Wassink, T., & Flaum, M. (1999). Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biological psychiatry*, *46*(7), 908-920.

201. Friston, K. J. (1999). Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *99*, 68-79.

202. Bullmore, E. T., Frangou, S., & Murray, R. M. (1997). The dysplastic net hypothesis: an integration of developmental and dysconnectivity theories of schizophrenia. *Schizophrenia research*, *28*(2-3), 143-156.

203. Honey, G. D., Pomarol-Clotet, E., Corlett, P. R., Honey, R. A., Mckenna, P. J., Bullmore, E. T., & Fletcher, P. C. (2005). Functional dysconnectivity in schizophrenia associated with attentional modulation of motor function. *Brain*, *128*(11), 2597-2611.

204. Thermenos, H. W., Seidman, L. J., Breiter, H., Goldstein, J. M., Goodman, J. M., Poldrack, R., ... & Tsuang, M. T. (2004). Functional magnetic resonance imaging during auditory verbal working memory in nonpsychotic relatives of persons with schizophrenia: a pilot study. *Biological Psychiatry*, *55*(5), 490-500.

205. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA et al (2000) Neuropsychology of frst-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 157:549–559

206. Fuller R, Jahanshahi M (1999) Concurrent performance of motor tasks and processing capacity in patients with schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:668–671

207. Bervoets C, Docx L, Sabbe B, Vermeylen S, Van Den Bossche MJ, Morsel A et al (2014) The nature of the relationship of European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 1 3 psychomotor slowing with negative symptomatology in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry* 19:36–46 57.

208. Picard H, Amado I, Mouchet-Mages S, Olie JP, Krebs MO (2008) The role of the cerebellum in schizophrenia: an update of clinical, cognitive, and functional evidences. *Schizophr Bull* 34:155–172

209. Hoppenbrouwers SS, Schutter D, Fitzgerald PB, Chen R, Daskalakis ZJ (2008) The role of the cerebellum in the pathophysiology and treatment of neuropsychiatric disorders: a review. *Brain Res Rev* 59:185–200

210. Horak FB, Dimitrova D, Nutt JG (2005) Direction-specifc postural instability in subjects with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 193:504–521.