

# Kronik Şizofreni Hastalarında İşitsel Olaya İlişkin Potansiyeller Üzerine Risperidonun Etkisi

Handan Işın Özışık<sup>1</sup>, Yarkin Özcan<sup>2</sup>, Sibel Kızkın<sup>1</sup>, Süheyla Ünal<sup>3</sup>, Cemal Özcan<sup>4</sup>

## ÖZET:

Kronik şizofreni hastalarında işitsel olaya ilişkin potansiyeller üzerine risperidonun etkisi

**Amaç:** Bilişsel etkilenme, şizofrenide gözlenen önemli işlev bozukluklarıdır. Atipik antipsikotiklerin şizofreni hastalarında bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Olaya ilişkin işitsel uyarılma potansiyelleri (OİP), insan bilgi işleme sürecini nesnel olarak değerlendirir ve psikotropik ilaçların etkilerinin araştırılmasında güvenilir bir yöntem olarak kabul edilir. Bu çalışmada, kronik şizofreni hastalarında atipik bir nöroleptik olan risperidonun OİP-P300 üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bu prospektif çalışmada, psikiyatri polikliniğine başvuran ve DSM-IV ölçütlerine göre şizofreni tanısı alan 7 olguda risperidonun bilişsel işlevlere olan etkileri OİP-P300 üzerine etkileri ile araştırılmıştır.

**Bulgular:** İşitsel uyarılma potansiyelleri işitsel "oddball iki ton ayırım ödevi" yöntemi kullanılarak frontal (Fz), verteks (Cz) ve parietal (Pz) bölgelerinden kaydedildi. Alınan OİP-P300 kayıtlarında P300 latansı 6 haftalık risperidon tedavisi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaldı. P300 amplitüdü ise Pz bölgesinden alınan kayıtlar dışında istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı.

**Sonuç:** Risperidon alan 7 hasta üzerinde tedavi ile P300 latansı ve amplitüdüde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Ancak olgu sayısının azlığı ileri tartışma ve sonuçlara varmak için yetersizdir. Daha fazla sayıda olgu ile yapılacak yeni çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar sözcükler:** şizofreni, tedavi, risperidon, olaya ilişkin potansiyeller, P300.

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:14-17**

## ABSTRACT:

Effect of risperidone on auditory event-related potentials in patients with chronic schizophrenia

**Objective:** Cognitive deficits are major aspect and cause of disability in schizophrenia. Several neuropsychological studies have reported significant effects of atypical neuroleptics on cognitive functioning in patients with schizophrenia. Event-related potentials are objective assessments of human information processing, and provide a reliable method for evaluating the effects of psychotropic drugs.

**Methods:** The study sample consisted of 7 subjects. They were outpatients at the Department of Psychiatry, İnönü University Hospital. The patients were diagnosed as having schizophrenia according to the DSM-IV on the basis of a structured psychiatric interview. The subjects were treated with risperidone. In order to examine the effects of risperidone on cognitive impairment in schizophrenia, event-related potentials (ERPs) were recorded before and after 6 weeks treatment ERPs were recorded using a standard oddball paradigm. The amplitudes and latencies of P300 component were measured in ERPs for target stimuli in the oddball task.

**Results:** P300 latencies in Fz, Cz and Pz regions and amplitudes in Fz and Cz regions significantly decreased with risperidone treatment.

**Conclusion:** These findings suggest that risperidone may speed up the information processing in schizophrenic patients.

**Key words:** schizophrenia, therapy, risperidone, event-related potentials, P300.

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:14-17**

## GİRİŞ

Bilişsel etkilenme şizofrenide gözlenen önemli işlev bozukluklarıdır. Bu durum hastaların günlük aktivitesini de etkileyerek sosyal yaşama engel olur. Tipik nöroleptiklerin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi az olmakla birlikte, bazen bilişsel fonksiyonları kötüleştirir. Atipik antipsikotiklerin ise şizofreni hastalarında bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkileri olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (1-7).

Olaya ilişkin işitsel uyarılma potansiyelleri (OİP), insan bilgi işleme sürecini nesnel olarak değerlendirir ve psikotrop ilaçların etkilerinin araştırılmasında güvenilir bir yöntem olarak kabul edilir (4). Şizofrenide yapılan pek çok OİP çalışması, P300 bileşeninin bozukluğuna odaklanmıştır (4,8-13). Bugüne kadar yapılan çalışmalar, şizofreni hastalarında, P300 amplitüdünde azalma ve latansında uzamayı göstermiştir (4,8-13). P300 amplitüdündeki azalma; düşünme bozuklukları, beyindeki yapısal bozukluklar, nörogeleşimsel bozukluklar ve

<sup>1</sup>Yrd. Doç. Dr., <sup>2</sup>Doç. Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya-Türkiye  
<sup>3</sup>Uzm. Dr. Baskent Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Adana-Türkiye  
<sup>4</sup>Prof. Dr. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Malatya-Türkiye

\* Bu çalışma 37. Ulusal Nöroloji Kongresinde Sözel Bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Yrd. Doç. Dr. Handan Işın Özışık,  
İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi  
Nöroloji AD, Malatya-Türkiye

Telefon / Phone: +90-422-341-0660/4908

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
handanisik@yahoo.com, hozisik@inonu.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
9 Aralık 2004 / December 9, 2004

günlük yaşamdaki yeti yitimi ile ilişkili bulunmuştur (4). Ancak P300 latansı bozuklukları ile ilgili yayınlanmış çalışmalarda bulgular tutarsızdır (4,6,11).

Tipik nöroleptikleri kullanan şizofreni hastalarında yapılan çalışmalar, hastalığın klinik bulguları iyileşse bile bu ilaçların OİP bileşenleri üzerine etkilerinin, belirsiz olmadığını göstermiştir (4,12).

Bu çalışmada, şizofreni hastalarında atipik antipsikotiklerden risperidonun OİP-P300 üzerine etkileri araştırılmış ve risperidon kullanımından önce ve tedavinin 6. haftasında yapılan P300 kayıtları karşılaştırılmıştır.

## YÖNTEM

Çalışmaya DSM-IV tanı ölçütlerine göre kronik şizofreni tanısı almış 2'si kadın, 5'i erkek toplam 7 hasta alındı. Çalışma grubu İnönü Üniversitesi Psikiyatri Polikliniği'ne ayaktan başvuran ve son 4 haftadır herhangi bir psikotrop ilaç almamış hastalar arasından seçildi. Çalışma grubunun yaşları 21 ile 34 arasında olup, yaş ortalaması±standart deviasyonu (ort±SD), 25,8±4,3 bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastalar en az 5 yıllık eğitime sahip olup, eğitim düzeyi ort±SD 6,5±2,26 bulundu. Hastaların tümü resmi güvenceye sahipti. Ek bir genel tıbbi hastalığı olanlar, komorbid DSM-IV TR I. ya da II eksen tanısı olanlar, alkol ve madde kullanımı olanlar, 18 yaştan küçük 45 yaştan büyük olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma grubuna alınan hastaların hastalık süresi 2-9 yıl arasında olup ort±SD 5,7±2,18 idi. Hastaların 5'i nöbetlerle gidiş, ilerleyici yıkım, 2'si nöbetlerle gidiş değişmeyen yıkım seyrine sahipti. Çalışmaya katılan hastaların 1.derece yakınlarından sözlü onamları alındı.

Hastalarda, risperidon kullanımına başlamadan önce ve tedavi başladıktan 6 hafta sonra olmak üzere iki kez Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS), Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS), CGI belirlendi ve OİP-P300 çalışıldı. Çalışma grubuna ilk psikometrik testler ve OİP-P300 uygulandıktan sonra Risperidon 2 mg/gün dozunda başlarak 1 hafta sonunda 4-8mg/gün (ortalama etkin günlük doz) çıkarılarak 6 hafta sonra ilk uygulanan tüm testler tekrarlandı. Ortalama günlük risperidon dozu 5,1±1,7 mg/g (minimum 2 mg/gün-maksimum 6 mg/gün) idi. Hastalar çalışma sü-

resince ek medikasyon almadı. Yan etki görülen (tremor, hafif rijidite) 1 hastada dozun azaltılması sonucu yan etkilerde tam iyileşme izlendi.

Kayıtlar İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'nde, izole bir odada, hasta rahat bir yatakta ve sırtüstü yatırılmak suretiyle gerçekleştirildi. Kayıtlamadan önce deneklere yapılacak işlem ve deneğe verilen ödev anlatıldı. Deney süresince deneğin gözleri açık tutturuldu, artefaktları önlemek için başını oynatmaması ve konuşmaması sağlanmaya çalışıldı.

İşitsel uyarılma potansiyelleri işitsel "oddball iki ton ayırım ödevi" yöntemi kullanılarak kaydedildi. Gümüş disk skalp elektrotları saçlı deri temizlendikten sonra Uluslararası 10-20 Elektroensefalografi Elektrot Bağlama Sistemi'ne göre, aktif elektrotlar Fz (frontal), Cz (verteks) ve Pz (parietal) alanlarına, toprak elektrotu Fpz (prefrontal) ve birbirleriyle bağlantılı olmak üzere referans elektrotları da her iki mastoid çıkıntıya yerleştirildi.

Elektrot dirençleri, dirençölçer ile kontrol edilerek 5 kW veya daha az olması sağlandı. Kayıtlar Nihon Kohden Neuropack 8 MEB-4200 EMG cihazı preamplifikatörü ile yapıldı. 30 parazitsiz kayıt hedeflendi ve en az iki birbirine benzer kayıt elde edilene kadar tekrarlandı.

İşitsel uyarılmış potansiyeller Fz, Cz ve Pz kaydından, seyrek-hedef uyarana alınan cevap kaydından aynı nöroloji uzmanı tarafından ölçüldü. P3 pikleri görsel inceleme ile belirlendi. P3 dalgası 265-600 msn arasındaki pozitif dalga olarak alındı.

Her bir pik latansı, amplitüdün maksimum olduğu noktaya göre, bir kursor kullanılarak msn birimi olarak ölçüldü.

Amplitüd ölçümleri mikrovolt biriminden pikten pike yapıldı. P3 amplitüdü N2P3 pikler arası mesafeleri olarak ölçüldü.

Sonuçların istatistiksel güvenilirliği için SPSS for Windows istatistik programı kullanılarak "Wilcoxon testi" uygulandı.

## BULGULAR

Çalışma grubunun ilk SAPS, SANS ve CGI değerlerine göre, 6 hafta sonra tekrarlanan aynı ölçümlerde belirsiz azalmalar gözlemlendi ve aradaki fark tüm parametreler için anlamlı istatistiksel sonuca sahip bulundu ( $p<0,05$ ). (Tablo 1).

**Tablo 1. Risperidon alan hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki psikometrik test değerleri\***

	SAPS	SANS	CGI
Tedavi öncesi	72,37±10,82	63,62±11,67	5,37±0,5
Tedavi sonrası	16±5,31	21,87±16,40	2,87±0,9
p	0,012	0,012	0,017

\*Değerler Ort±SD'dir.

Frontal (Fz), santral (Cz) ve pariyetal (Pz) bölgelerden alınan kayıtlarda, üç bölgede de P300 latansı 6 haftalık tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede kısalmıştı ( $p<0.05$ ). P300 amplitüdü ise pariyetal bölgeden alınan kayıtlar dışında, istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı ( $p<0.05$ ). (Tablo 2) (Sekil 1-2).

**Tablo 2. Risperidon alan hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki P300 latans ve amplitüd değerleri\***

	Latans (msn)			Amplitüd ( $\mu$ V)		
	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz
Tedavi öncesi	420±103.7	414±104.6	422±116.1	34.9±38.8	19.8±9.7	14.9±9
Tedavi sonrası	320±49.5	318±48.3	320±46.1	11.9±10.1	11.8±8.9	9.1±6.2
p	0.01 8	0.01 8	0.01 8	0.01 8	0.01 8	0.063

\*Değerler Ort±SD'dir.

## TARTIŞMA

Bir atipik antipsikotik olan risperidon, 5-HT<sub>2</sub> ve dopamin D<sub>2</sub> reseptör blokajı üzerinden etki eder (4). İlaç yan etkileri tipik nöroleptiklerden daha azdır. Klozapin, risperidon ve olanzapin gibi atipik antipsikotiklerin bilişsel işlevler üzerine olan olumlu etkileri çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (1-5,14,15).

Olaya ilişkin işitsel uyarılma potansiyellerinden P300 dikkate bağımlı bir potansiyeldir. Dikkatin oluşması ve yakın hafızanın aktivasyonu ile ilişkilidir (1). P300 latansı, beyindeki bilgi işleme hızını yansıtır. Latansdaki kısalma, ön-dikkat ve dikkate bağımlı olan, bilgi işleme hızının artışı düşündürmektedir (12).

Umbricht ve arkadaşlarının 1998 ve 1999 yıllarında klozapin ve risperidon ile yaptıkları iki ayrı çalışmada, klozapinin özellikle dikkate bağımlı bilgi işleme üzerine etkili olduğu, risperidonun ise işlem hızını olumlu etkilediği bildirildi (1,5). Çalışmamızda, P300 latansının tedavi sonrasında belirgin olarak kısalmış bulunması, risperidonun bilgi işleme hızı üzerine olumlu etkisi olabileceğini düşündürdü.

Atipik antipsikotiklerle daha önceden yapılan çalışmaların çoğu, tedaviden önce düşük olan P300 amplitüd değerlerinin tedaviden sonra arttığını göstermiştir (2,12). Ancak amplitüdün değişmediğini veya azaldığını bildiren çalışmalar da vardır (4,15,16). Atipik antipsikotiklerle yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili gibi görünmektedir. Çalışmamızda, Pz bölgesi dışındaki alanlarda P300 amplitüdünün azaldığını saptadık.

Iwanami ve arkadaşlarının tipik nöroleptiklerden risperidona geçilen hastaların P300 amplitüdünde belirgin değişiklik olmadığını bildirmiştir (4). Nieman ve arkadaşlarının ise risperidon alan hastalarda P300 amplitüdünü, olanzapin alanlardan daha düşük saptamıştır (3). Hasta sayısı ve kullanılan yöntemlerin farklılıkları, negatif belirtilerin varlığı ve önceki antipsikotik tedavi durumu gibi pek çok faktör çelişkili sonuçlardan sorumlu olabilir.

Klasik antipsikotik ilaç tedavisinin ise P300 amplitüdünde azalmaya yol açtığı bilinmektedir (5,15). Araştırmalarda bulunan farklı sonuçlar, P300 amplitüdünün hastanın kullandığı ilaçlardan göreceli olarak bağımsız olduğu görüşünü destekler.

Sonuç olarak, az sayıda hasta ile yapılmış bu çalışmada atipik bir antipsikotik olan risperidonu kullanan, kronik şizofreni hasta grubunda, tedavi öncesi ve sonrası P300 değerleri karşılaştırıldı. Tedavi sonrasında P300 latansı belirgin olarak kısalmış bulunurken; P300 amplitüdünün de azaldığı saptandı. P300 amplitüdünde saptadığımız tedavi sonrasındaki azalma, literatürdeki çelişkili bilgilerle karşılaştırıldığında, P300 amplitüdünün tedavi amacıyla kullanılan ilaçlardan relatif olarak bağımsız olduğunu düşündürdü. Bu sonucun bilişsel temelini daha iyi yorumlayabilmek için, daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

**Kaynaklar:**

1. Umbricht D, Javitt D, Novak G, Bates J, Pollack S, Lieberman J, Kane J. Effects of risperidone on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999; 2: 299-304
2. Gonul AS, Suer C, Coburn K, Ozesmi C, Oguz A, Yilmaz A. Effects of olanzapine on auditory P300 in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 173-177
3. Nieman DH, Koelman JH, Linszen DH, Bour LJ, Dingemans PM, Ongerboer de Visser BW. Clinical and neuropsychological correlates of the P300 in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 55: 105-113
4. Iwanami A, Okajima Y, Isono H, Shinoda J, Kasai K, Hata A, Fukuda M, Nakagome K, Kamijima K. Effects of risperidone on event-related potentials in schizophrenic patients *Pharmacopsychiatry* 2001; 34:73-79
5. Umbricht D, Javitt D, Novak G, Bates J, Pollack S, Lieberman J, Kane J. Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 716-725
6. Coburn KL, Shillcutt SD, Tucker KA, Estes KM, Brin FB, Merai P, Moore NC. P300 delay and attenuation in schizophrenia: reversal by neuroleptic medication. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 466-474
7. Hubl D, Kleinlogel H, Frölich L, Weinandi T, Maurer K, Holstein W, Czekalla J, Dierks T. Multilead quantitative electroencephalogram profile and cognitive evoked potentials (P300) in healthy subjects after a single dose of olanzapine. *Psychopharmacology* 2001; 158: 281-288
8. Rao KM, Ananthnarayanan CV, Gangadhar BN, Janakiramaiah N. Smaller auditory P300 amplitude in schizophrenics in remission. *Neuropsychobiology* 1995; 32: 171-174
9. Jeon YW, Polich J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology* 2003; 40: 684-701
10. Demiralp T, Ucok A, Devrim M, Isoglu-Alkac U, Tecer A, Polich J. N2 and P3 components of event-related potential in first-episode schizophrenic patients: scalp topography, medication, and latency effects. *Psychiatry Res* 2002; 111: 167-179
11. Bramona E, Rabe-Hesketh S, Shama P, Murray RM, Frangou S. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 70: 315- 329
12. Hirayasu Y, Asato N, Ohta H, Hokama H, Arakaki H, Ogura C. Abnormalities of auditory event-related potentials in schizophrenia prior to treatment. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 244-253
13. Price GW. Interactive ERP recording increases the amplitude of the endogenous P300 peak in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000; 41: 463-472
14. Schall U, Catts SV, Chaturvedi S, Liebert B, Redenbach J, Karayanidis F, Ward PB. The effect of clozapine therapy on frontal lobe dysfunction in schizophrenia: neuropsychology and event-related potential measures. *Int J Neuropsychopharmacol* 1998; 1: 19-29
15. Molina V, Munoz F, Martin-Loeches M, Casado P, Hinojosa JA, Iglesias A. Long-term olanzapine treatment and p300 parameters in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 182-188
16. Ford JM, White PM, Csernansky JG, Faustman WO, Roth WT, Pfefferbaum A. ERPs in schizophrenia: effects of antipsychotic medication. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 153-170