



DERLEME / REVIEW

Mismatch negativity (uyumsuzluk negatifliği) ve şizofreni

Mismatch negativity and schizophrenia

Melike Ay¹, Mahmut Onur Karaytuğ²

¹Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kulak Burun Boğaz Odyoloji Bölümü, ²Çukurova Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Abstract

Mismatch Negativity is produced by our brain's automatic response to a random change in the presented auditory stimulus that exceeds a certain limit and corresponds to a noticeable behavioral discrimination threshold. Mismatch Negativity, which emerged thanks to the oddball paradigm, is acquired in the functions of the brain that do not require attention. Although it is preferred in many areas in terms of clinical use, its most common use for schizophrenia. The aim of this review is to have information about possible Mismatch Negativity findings in schizophrenia by recognizing the Mismatch Negativity test and schizophrenia, which is closely related to public health.

Keywords: Mismatch negativity, oddball paradigm, schizophrenia

Öz

Mismatch negativity (uyumsuzluk negatifliği) beynimizin, sunulan işitsel uyaranda belli bir sınırı aşan ve fark edilebilir davranışsal ayırt etme eşiğine karşılık gelen random bir değişikliğe otomatik cevap oluşturması ile üretilir. Oddball paradigması sonucu meydana gelen mismatch negativity beynin dikkate ihtiyaç duymayan faaliyetlerinde elde edilmektedir. Klinik kullanımı açısından birçok alanda tercih edilmekle beraber en yaygın kullanımı şizofreni seyrinde olmaktadır. Bu derleme de amaç mismatch negativity testini ve toplum sağlığını yakından ilgilendiren şizofreniyi tanıyarak şizofrenide olası Mismatch Negativity bulguları hakkında bilgi sahibi olmaktır.

Anahtar kelimeler: Mismatch negativity, oddball paradigması, şizofreni.

GİRİŞ

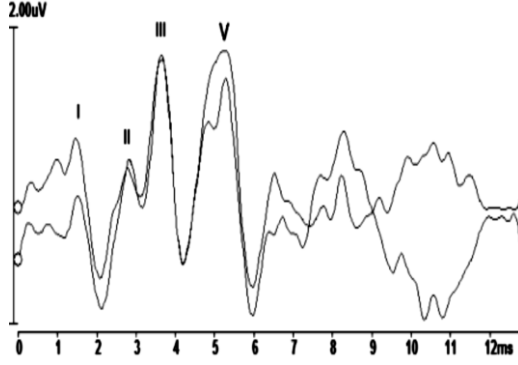
Ses uyarının insanda elektro ense falogram (EEG) dalgalarında değişikliğe sebep olarak çeşitli elektriksel potansiyeller oluşturmasına işitsel uyarılmış potansiyel (İUP) denmektedir (Şekil 1). Bu ölçümde temel olan işitsel potansiyeller kokleadan üretilmeye başlayarak işitsel sinir aracılığıyla beyin sapında sırasıyla kohlear çekirdek, superior olivar kompleks, lateral lemniskus, inferior kollikulus yolaklarından geçip mediyal genikulat cisme ve son olarak işitsel kortekse iletilir¹. İşitsel uyarılara yanıt olarak kaydedilen çeşitli İUP bulunmaktadır. İşitsel uyarılmış potansiyeller görevlerine, anatomik kaynaklarına, latanslarına ve endojen ve eksojen niteliklerine göre sınıflandırılabilir². Eksojen potansiyeller, zorunlu, uyarının fiziksel özelliklerine bağlı, duyuşsal uyarılmış olmakla beraber genel itibarıyla geç latanslara kadar

mevcut tüm İUP'leri kapsamaktadır. Endojen potansiyeller ise uyarının fiziki özelliklerine, uyarı ile ilgili bağlamsal etkenlere oranla daha az bağlı olarak görülmektedir². Endojen potansiyeller olaya bağlı işitsel potansiyeller olarak adlandırılır³. Burada olay olarak adlandırılan durum fiziksel bir uyarı (örneğin işitsel uyarı), bir dizi uyarıda meydana gelen değişim (örn 2000Hz saf sesin 4000 Hz. Saf sese dönüştürülmesi), kayıp uyarı veya hedef uyarı olabilir⁴. Olaya bağlı potansiyellerden birisi de Mismatch negativity (MMN) olarak kabul edilmektedir. MMN merkezi işitsel işleme bozukluklarının altında yatan nörofizyolojik problemleri saptamak adına yeni pencereler açmıştır. Bu da son yıllarda daha fazla ilgi görmesini sağlamıştır⁵. Literatür incelendiğinde son zamanlarda yapılan çalışmalar şizofreni durumunda MMN yanıtlarının nasıl elde edilebileceği üzerine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Melike Ay, Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Odyoloji Bölümü, Adana, Turkey E-mail: melikeay4499@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 04.11.2021 Kabul tarihi/Accepted: 11.12.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 20.12.2021

yoğunlaştığı fark edilmektedir. Bu makalede amaç toplum sağlığını yakından ilgilendiren şizofrenide MMN bulgularının derlenmesidir.



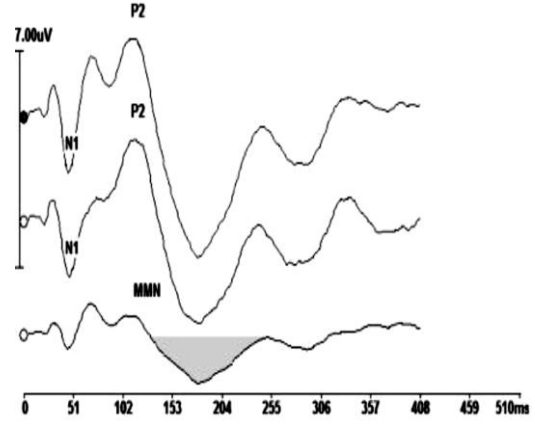
Şekil 1. 80 dB klik uyarılarla elde edilen işitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri¹.

MISMATCH NEGATIVITY (MMN)

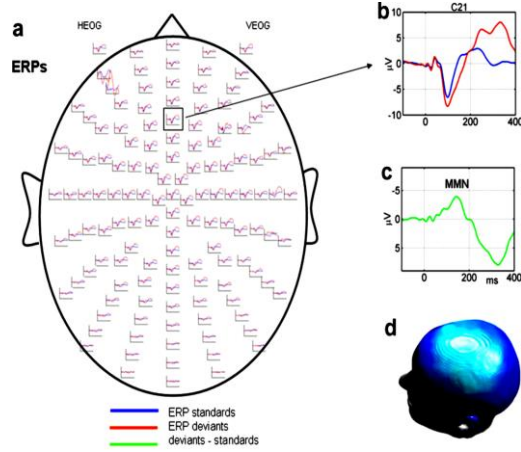
Mismatch Negativity beynimizin, sunulan işitsel uyaranda belli bir sınırı aşan ve fark edilebilir davranışsal ayırt etme eşiğine karşılık gelen random bir değişikliğe otomatik cevap oluşturması ile üretilir⁵. Genel itibarıyla MMN duyusal girdilere dikkat vermenin önemini olmadığı durumlarda elde edilen işitsel korteksteki ilkel zekâ yansıması denebilecek cevaplar olarak kabul edilmektedir⁶. Test esnasında dikkat gerektirmemesi MMN'nin pasif durumda dahi kullanılabilmesi anlamına gelmektedir. Bu sayede klinik ortamında işitsel işlemeyi değerlendirmek amacıyla yapılan genel davranışsal yöntemlerle değerlendirilemeyen bireylerin MMN ile değerlendirilmesi pratik bir avantaj olarak düşünülebilir⁷.

MMN'İN NÖRAL KAYNAKLARI

MMN için belirlenmiş çeşitli kaynak vardır. Temelde işitsel korteks, posterior temporal girus, supra temporal alan ve frontal korteks kaynaklı olduğu söylenebilir⁵. MMN mekanizması hakkındaki en yaygın yorum: mevcut duyusal uyarıyı önceki uyarılara ait bir hafıza ile karşılaştıran temporo-prefrontal ağın, kafa derisi seviyesinde yanıt vermekle görevli olmasıdır⁸ (Şekil 3). Verilen işitsel uyarılar standart ve aykırı iki çeşit uyarıdan oluşmaktadır. Bu iki uyarı Oddball Paradigması şeklinde katılımcıya sunulur.



Şekil 2. Standart uyarılarla oluşan İUP'lerden hedef uyarılarla oluşan İUP'lerin çıkarılmasıyla tespit edilen MMN cevapları⁽¹⁾



Şekil 3: Kafa derisi topoğrafisi ve MMN cevaplarının izlenmesi

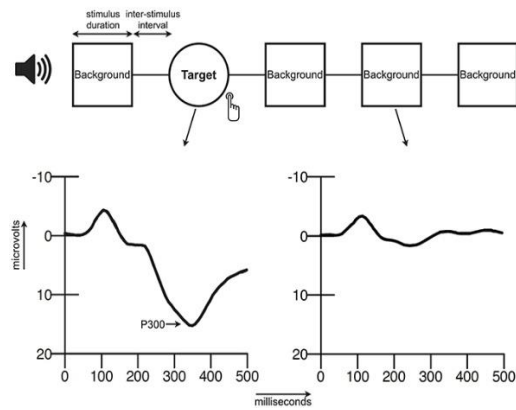
A: Standart ve aykırı tonlara verilen İUP yanıtlarını saptamak için tüm kafa derisi haritasının üzerine yerleştirilmiş 128 EEG elektrotu B: Fronto- santral bölgede standart ve hedef uyarılara karşılık gelen İUP yanıtları C: Toplam İUP yanıtlarından standart ve hedef tonların ayrıştırılması ile elde edilen MMN yanıtları D: Kafa derisinde entropolasyonlu 100- 200 ms'lik zaman penceresinden 3 boyutlu ortalama MMN yanıtı⁽⁹⁾

ODDBALL PARADİGMASI

Oddball bazen yön değiştiren bir uyarının (hedef veya aykırı uyarıda denebilir), bir seri standart uyarı ile beraber olduğu dizidir¹⁰. İlk olarak Squires

ve ark. kullanmıştır¹⁶. Geç latansa dair yapılan çalışmalarda uyaran farklılıkları ve işitsel işlemeyi değerlendirmek için oddball paradigması iyi bir seçim olabilir¹¹. İşitsel uyarana dair oddball paradigması çeşitli korteks yanıtlarının üretiminde ve sıra dışı duyuşsal veya kognitif bozuklukların incelenmesinde kullanılabilir¹².

Oddball paradigmasında hedef uyaran ve standart uyaranı farklı kılan minimum bir özellik gerekmektedir. Temel düzeyde MMN uygulamasında standart uyaranı saf ses olarak belirlediğimizde hedef uyaran şiddet, frekans gibi özellikleri açısından farklılık göstermelidir. Cevap tanımlama ve değerlendirme için, aykırı ve standart uyaranların ayrı ayrı ortalaması alınır ve bir fark dalgası elde edilir (Şekil 4). Kayıt esnasında birey sessizce okuma veya izleme yapabilir¹⁰. Mesela standart uyarının 1000 Hz, hedef uyarının ise 1100 Hz frekansta alındığı MMN uygulamasında standart uyaran %80 oranında devamlı verilirken, hedef uyaran ise %20 oranında tesadüfi ve standart uyaranlar arasında verilir. Bu aralıklı uyaran işlemi genellikle kısa tutulur. Standart ve hedef uyaran olarak, tonal uyaranlar, sesli fonemler, morfemler ya da kayıtlı sözcükler gibi konuşma uyarıları tercih edilebilir ama tek seferde bir tek değişken bilgi alınabilir².



Şekil 4. Oddball paradigmasına ve ERP'ye genel bakış şeması¹³

MMN KULLANIM ALANLARI

MMN kullanım alanları arasında santral işitsel algılama, işitsel uyarının bilinçli bir algıya dönüştürülmesi ve özellikle dikkati oluşturan nöral beyin süreçleri yer almaktadır⁶. Ayrıca MMN

kullanımı ve sonuçları açısından en umut verici çalışmalar şizofreni gruplarına yönelik olmuştur.

ŞİZOFRENİ

Şizofreni genellikle genç yaşlarda başlayan, süreci hastalar arası farklılık gösteren, ruhsal durumun çoğu alanında bulgular taşıyan, henüz etiyojisi kesin olarak belirlenemeyen ve yüksek düzeyde yeti kaybına yol açan bir halk sağlığı problemidir¹⁴.

Sanrı ve varsanı gibi pozitif belirtiler; duygulanımda sığlaşma, sosyal içe çekilme, konuşma miktarında azalma ve düşünce içeriğinde fakirleşme gibi negatif belirtiler; dikkatte, bellekte, yürütücü işlevlerde bozulma gibi bilişsel belirtilerle; etkilenmiş duygu, düşünce, algılama ve davranışlar; farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilmektedir¹⁵.

Şizofreni epidemiyolojisi

Şizofreni çoğu toplumda en sık görülen psikiyatrik problemlerden olsa da toplumlar arası gerçek yaygınlık oranı farklılık göstermektedir. Amerika'da uygulanan saha araştırmasında şizofreni ve şizofreniform bozukluğun % 1 yıllık ve % 1,5 ömür boyu yaygınlık oranı olarak saptanmıştır. Dünya genelinde her yıl neredeyse 2 milyon yeni vakatespit edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre şizofreni sıklığı Avrupa ve Asya'da % 0,85'tir. Türkiye'de sistematik bir meta analizde, şizofreninin ömür boyu yaygınlığı 1000 kişide 8,9 olarak tespit edilmiştir^{16,17}. Kadın ve erkeklerde şizofreniye rastlama sıklığı eşittir. Erkeklerde başlangıç yaşı, kadınlara oranla genelde daha genç yaşlardadır. En fazla rastlanılan yaş erkeklerde 15-25, kadınlarda 25-35 yaş aralığı denebilir. Yine kadınlarda 55-64 yaş aralığında ikinci bir başlama sıklığı görülebilmektedir. 10 yaşından önce (erken başlangıçlı) ve 45 yaşından sonra (geç başlangıçlı) şizofreni başlangıcı nadir olarak ortaya çıkmaktadır¹⁸.

Şizofreni etiyojisi

Şizofreninin birkaç risk etmeni bulunsa da, henüz tam sebebi belirlenmemiştir. Bunlar arasında genetik faktörler ön plana çıkmaktadır. Stresli olayların şizofreniyi desteklediği düşüncesi oldukça yaygındır. Bazı şizofreni hastalarının beyinlerinde özellikle temporal loblarda topoğrafik değişiklikler bulunmuş fakat bunun hastalığın oluşum ve tetiklenmesinde yeterli düzeyde etkilemediği görülmüştür¹⁹.

Şizofreni etiyolojisi ile ilgili etkenler şunlardır:

1. Genetik faktörler
2. Beynin yapısal durumları
3. Nörokimyasal farklılıklar
4. Nörofizyolojik farklılıklar
5. Endokrin faktörleri¹⁹

Şizofreni tedavisi

Günümüze dek şizofreninin kaynağı ve kesin tedavisi bulunamamıştır. Aşağıdaki tedavi yöntemleri bulguların tedavisinde, akut krizlerin tekrar ortaya çıkmasını engellemek ve hastanın şizofreniye rağmen kişilik gelişimini desteklemek içindir. Şizofreni tedavisi dört kritik başlık altında özetlenebilir. Bunlar ilaçla tedavi, psiko- ve sosyoterapi, psiko-bilgilendirme ve aile desteğidir¹⁹.

ŞİZOFRENİDE MMN BULGULARI

MMN, nispeten kolay, hızlı ve ucuz bir ölçüm yöntemi olması açısından klinik bağlamında avantajlı konumdadır. MMN cevaplarının oluşmasında kişinin dikkatini vermesinin bir önemi olmaması yani otomatik cevap oluşturma yeteneği de yine klinikte uzmanlar tarafından tercih edilmesini sağlamaktadır. MMN'e dair en umut verici çalışmalar şizofreni tanısı almış gruplar arasında olmuştur. Şizofreni vakalarında hastalığın seyri ve erken teşhisinde biyobelirteç rolü oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda tüm bu sebepler göz önüne alınarak şizofreni vakalarında işitsel uyarılmış potansiyellerden biri olan MMN cevapları üzerine yoğunlaşmalar görülmektedir²⁰.

Şizofrenide MMN bulgularına dair en sık yorum MMN yanıt genliğinde azalmalar ve yanıt süresinde sapmalar meydana gelmesidir²⁰. Özellikle kronik şizofreni hastalarında işitsel duyuşsal bellek ve bağlama bağlı bilgi birincil (primer) ve ikincil (sekonder) işitsel korteks seviyesinde MMN yanıtlarının genliğinde azalma gözlemlenmiştir. Bu duruma sebep olarak ise şizofreni vakalarında beynin büyük MMN yanıtları üretmesini engelleyen anestezi olmayan seviyelerde ketamin (N- Metil D- Aspartat antagonist) verilmesi olarak düşünülmektedir²¹. Meydana gelen azalmalar hastaların bilişsel işlev bozukluğu ve hastalığın şiddeti hakkında subjektif yorumlar yapmamızı sağlar².

Birinci kuşak antipsikotikler, risperidon, olanzapin ve klozapin şizofreni hastalarındaki MMN bozukluklarını tedavi edememektedir. Michie ve arkadaşları²⁰ şizofreni hastalarının etkilenmemiş

yakınlarında MMN'nin küçüldüğünü ispatlarken Ahveninen ve arkadaşları²² şizofreni hastalarının etkilenmemiş ikizlerinde MMN'nin değişmediğini göstermiştir. Bu iki çalışma arasındaki tutarsızlığın nedeni ilk çalışmada sesin süresi, ikinci çalışmada ise frekansı değiştirilerek seyrek uyarılar oluşturulmuş olması ve bu iki farklı ses özelliğini ayırt etmede etkili biyolojik mekanizmaların farklı olması olabilir. Hall ve arkadaşları²³ yaptıkları ikiz çalışmasında MMN ortalama genliğinin kalıtsallık değerini %68 olarak bulmuşlardır. 22q11 delesyonlu ergen ve genç yaştaki yetişkin grupta yapılan çalışmada delesyon içermeyen kromozomda kalan katekol-o-metil-transferaz (COMT) geninde 158Met alleli bulunan bireylerin, 158Val alleli bulunan kişilere oranla MMN genliğindeki azalmalarının daha çok olduğu gösterilmiştir²⁴.

SONUÇ

İşitsel uyarılmış potansiyellerden olan MMN' nin klinik bağlamda taşımış olduğu avantajlar sayesinde şizofreni hastalığının seyri hakkında bilgi sahibi olmak mümkündür. Son yıllarda konu üzerine yapılan çalışmalar yoğunlaşmış olsa da kesin anlamlı sonuçlar için araştırmaların sürmesi önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Arslan S, İskender Z. İşitsel kortikal cevaplar: özellikler ve klinik uygulamalar. Türkiye Klinikleri Kulak Burun Boğaz - Özel Konular. 2015;8(2):48-53.
2. Uluskar G. Çoklu özellik dizisi mismatch negativity: test-tekrar test güvenilirlik çalışması (Yüksek Lisans Tezi). Ankara, Hacettepe Üniversitesi, 2013
3. Hall J. P300 response and mismatch negativity (MMN) response. In eHandbook of Auditory Evoked Responses (Ed M Hall): 716-823. 2015.
4. Katz J. Handbook of Clinical Audiology. A Wolters Kluwer Company, 2002;235-253.
5. Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. ClinNeurophysiol. 2007;118:2544-90.
6. Näätänen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. Primitive intelligence in the auditory cortex. Trends Neurosci. 2001;24:283-8.
7. Näätänen R, Paavilainen P, Tütinen H, Jiang D, Alho K. Attention and mismatch negativity. Psychophysiology. 1993;30:436-450.
8. Rinne T, Alho K, Ilmoniemi J, Virtanen J, Näätänen R. Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources. Neuroimage. 2000;12:14-19.

9. Garrido M, Kilner J, Stephan K, Friston J. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol.* 2009;120:453–63.
10. Ceyhan A. İşitme cihazı kullanan yaşlılarda, işitsel eğitim öncesi ve sonrasında, Türkçe matris test ile gürültüde konuşmanın anlaşılabilirlik düzeyinin ve MMN bulgularının karşılaştırılması (Doktora tezi). Ankara, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, 2019.
11. Ferrari J. Detecting novelty and significance. *J Cogn Neurosci.* 2010;22:404-411.
12. İşoğlu Ü. Event-related potentials during auditory oddball, and combined auditory oddball–visual paradigms. *Int J Neurosci.* 2007;117:487-506.
13. Dinteren R, Jongasma M, Arns M. Combined frontal and parietal p300 amplitudes indicate compensated cognitive processing across the lifespan. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:294.
14. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri (Çeviri Eds A Bozkurt). İstanbul, Güneş Tıp Kitapevleri, 2009.
15. Hafner H, Heiden W, Behrens S, Gattaz W. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1998;24:99-113.
16. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara, Nobel Yayın, 2008.
17. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara, HYB Basım Yayın, 2007.
18. Kocal Y, Karakuş G, Sert D. Şizofreni: etyoloji, klinik özellikler ve tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2017;26:251-267.
19. Summakoğlu D, Ertuğrul B. Şizofreni ve tedavisi. *Lectio Scientific Journal of Health and Natural Sciences.* 2018;2:43-61.
20. Michie PT, Malmierca MS, Harms L, Todd J. The neurobiology of MMN and implications for schizophrenia. *Biol Psychol.* 2016;116:90-7.
21. Fisher D, Labelle A, Knott V. Auditory hallucinations and the mismatch negativity: Processing speech and non-speech sounds in schizophrenia. *Int J Psychophysiol.* 2008;70:3-15.
22. Ahveninen J, Jääskeläinen IP, Osipova D, Huttunen MO, Ilmoniemi RJ, Kaprio J et al. Inherited auditory-cortical dysfunction in twin pairs discordant for schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2006;60:612-20.
23. Hall MH, Schulze K, Rijsdijk F, Picchioni M, Ettinger U, Bramon E et al. Heritability and reliability of P300, P50 and duration mismatch negativity. *Behav Genet.* 2006;36:845-57.
24. Ulaş H, Taşlıca S, Alptekin K, Şizofrenide nörofizyolojik ve nörokognitif genetik belirleyicilerin (endofenotip) yeri. *Klinik Psikiyatri Dergisi.* 2008;11(Ek 4):12-19.