

Şizofrenide Bilişsel İşlevlerde Bozulma

Gökay AKSARAY *, Süleyman OFLU *, Cem KAPTANOĞLU *

ÖZET

Bilişsel işlevlerde bozulma şizofreninin temel özelliklerinden biridir. Bu hastalarda özellikle dikkat, hafıza ve icra işlevlerinde bozulma gözlenmektedir. Bu yazıda şizofrenide bilişsel işlevlerde bozulma üzerinde durularak; nöropatolojik temelleri, klinik değişkenler ve alt tiplerle olan ilişkisi ile hastalığın seyrine olan etkisi gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, bilişsel işlevler, outcome

Düşünen Adam; 2001, 14(4): 205-210

SUMMARY

Cognitive dysfunction is a central feature of schizophrenia. Patients with schizophrenia typically demonstrate abnormalities in attention, memory and executive function. This article focused on cognitive dysfunction in schizophrenia, and reviewed relationship between cognitive impairment and its neuropathological mechanisms, clinical variables, medication status, diagnostic subtype, and its impact on long-term outcome.

Key words: Schizophrenia, cognitive dysfunction, outcome

GİRİŞ

1990'lı yıllarda şizofrenide, pozitif ve negatif semptomlar dışında üçüncü bir semptom kümesi daha tanımlanmıştır. Bilişsel bozulma olarak adlandırılan bu semptom kümesinde; özellikle dikkat, hafıza ve icra işlevlerinde (problem çözme, planlama, organize etme) bozulma vardır (1,2). Son 10 yıldır bu konuda yapılan çalışmalar; şizofreni hastalarında görülen bilişsel işlevlerdeki bozulmanın nöropatolojik temelleri, klinik değişkenler ve alt tiplerle olan ilişkisi ile hastalığın seyrine olan etkisine odaklanmıştır.

Şizofrenide dikkat, hafıza ve icra işlevleri

Şizofreni tanımı yapıldığından beri dikkat bozuklukları üzerinde durulmaktadır (3). Şizofrenide dikkat bozukluğunun frontal, striatal ve talamik bölgelerle ilişkili olduğu belirtilmektedir (3,4). Dikkat bozuk-

lukları şizofreni hastalarında olduğu kadar, hasta olmayan aile üyelerinde ve genetik olarak hastalık için yüksek risk taşıyan çocuklarda da gözlenebilmektedir. Şizofreni hastalarında sürekli dikkat gerektiren durumlarda, dikkati sürdürme ve kavrama hızında azalma ile tepki vermede yavaşlama gözlenmektedir (3).

Şizofrenide ilk çalışılan bilişsel yetilerden biri de bellek işlevleridir. Şizofreni hastalarında bellek bozuklukları olduğunu bildiren bir çok çalışma vardır (5,6). Şizofreni hastalarında; hatırlama, sözel çağrışımlar ve görsel tasarlama işlevlerinin normal deneklere göre daha kötü olduğu ileri sürülmektedir (1). Normal denekler ve şizofreni hastaları arasında öğrenme yetisinin farklı olabildiği de ileri sürülmektedir. Gold ve ark.'ları, şizofreni hastalarında öğrenme zorluğu olduğunu bildirmiştir (7). Şizofreni hastalarında bellek bozulmasının son olarak öğrenilmiş bil-

* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

ğinin hızlı unutulmasından ziyade özellikle yetersiz veya verimli olmayan öğrenme nedeniyle olduğu ileri sürülmektedir (8). Şizofrenide bellek bozukluğunun bütünüyle yetersiz veya eksik öğrenme süreçleri nedeniyle olmadığını bilidren çalışmalar da vardır (9). Gold ve ark.'ları şizofreni hastaları ile sağlıklı bireylerin anlama dayalı (semantic) bellek ölçümlerini karşılaştırdığı çalışmada; şizofreni hastalarının serbest hatırlama yetisinde bozulma olduğunu bildirmiştir (10). Şizofreni hastalarında sözel bellekte özgül bir bozukluk olduğunu bildiren çalışmaların (11) yanı sıra, özgül bir bellek bozulması olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (12).

Şizofreni hastalarında sıklıkla icra ve planlama işlevlerinde de bozukluklar gözlenmektedir (3). İcra ve planlama işlevlerinde bozulma Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET-Wisconsin Card Sorting Test-WCST) ile değerlendirilebilmektedir. Serebral kan akımı çalışmalarında şizofreni hastalarında WKET uygulanması esnasında frontal aktivitede azalma olduğu, normal deneklerde ise WKET uygulanması esnasında frontal beyin bölgesi aktivasyonunda artma olduğu gösterilmiştir (13-15). Bu bulgular şizofreni hastalarında dorsolateral prefrontal kortikal işlev bozukluğunu göstermektedir (14,15). Şizofreni hastalarına güdüleyici desteğin birlikte verilmesiyle, hastalarda WKET performans bozuklukları düzelebilmektedir (16,17). Bu bulgular, şizofreni hastalarına yönelik rehabilitasyon uygulamalarında, problem çözmede özgül eğitim ile güdüleyici yöntemlerin birlikte verilmesinin önemli olduğunu göstermektedir (18). Şizofreni hastalarında aynı zamanda problem çözüme zorluğu görülmektedir. Problem çözmede bozulmanın, bölgesel serebral kan akımı bozuklukları ve beyin işlevlerinde bozulma ile doğrudan ilişkisi olduğu belirtilmektedir (3). Şizofreni hastaları, kavramı soyutlama zorluğunun yanı sıra tekrarlayan yanlış tepki yanıtlarında vermektedirler. Şizofreni hastalarının kavram formasyonu (şekillendirme) ve ilkeleri öğrenmede bozukluklar göstermediği belirtilmektedir (19). Gold ve ark.'ları (1994), şizofreni hastalarının öğrenme zorluğu olduğunu ve aritmetik testleri hatalı yaptıklarını bildirmiştir (7).

Şizofreni hastalarında bilişsel işlevlerin bazı alanlarda daha az bozulduğu öne sürülmektedir (20). Şizofreni hastalarında, anlama ve isimlendirme işlevlerini kapsayan dil işlevlerinin nispeten sağlam kaldığı

belirtilmektedir (1).

Bilişsel Bozulmanın Nöroanatomik Yapılarla İlişkisi

Bazı çalışmalarda bilişsel işlevlerde bozulma ile serebral ventriküler genişleme ve sulkuslarda belirginleşme gibi yapısal beyin patolojileri ilişkili bulunmuştur (4,21). Bilişsel bozulma ile temporal lob hacmi arasında ilişkiyi vurgulayan çalışmalar da vardır (22,23). Şizofreni hastalarında, bellek işlevleri ile yakın ilişkili olan medial temporal yapılarda anatomik değişiklikler saptanmıştır (3,23-25). Şizofreni nöropatolojisinde frontal lobların özellikle prefrontal korteksin önemini vurgulayan bir çok çalışmaya rağmen, ica/frontal işlevlerdeki bozulmanın diğer bilişsel işlevlerdeki bozulmadan daha fazla olmadığı belirtilmektedir (26,27). Goldberg ve ark.'ları, kronik şizofreni hasta grubuna düzeltici bilgilendirme verildikten sonra WKET performansı tekrarlandığında düzelme olmadığını; bu sonucun frontal lob işlevleri bozulmuş hastaların karakteristiği olduğunu ileri sürmüştür (13). Frontal lob hasarı olan hastalar ve şizofreni hastalarında soyut muhakeme yeteneklerinde bozulmalar olduğu bildirmiştir (8).

Şizofrenide gözlenen bilişsel bozulmanın, çeşitli beyin bölgeleri arasındaki nöronal bağlantıların bozulmasıyla da ilgili olduğu ileri sürülmektedir (3). Talamik, frontal ve temporal bölgeler arasında nöral bağlantı bozukluğu olduğunu bildiren çalışmalar vardır (3,28,29). Andreasen ve ark.'ları şizofrenide frontal-talamus-serebellar bağlantıda bozukluk olduğunu bildirmiş ve ortaya çıkan klinik bozukluğu "bilişsel dismetri" kavramı ile tanımlamışlardır (30). Başka bir çalışmada da şizofreni hastalarının öğrenilmiş bilgileri hatırlama esnasında kortikal-serebellar-talamik-kortikal devre aktivasyonunda bozukluk olduğu bildirilmiştir (31). Weinberger ve ark.'ları, prefrontal serebral kan akımı ve anterior hippocampal volüm ölçümleri arasında çok yüksek ilişki bulunduğunu ve bu iki bölge arasındaki bağlantının şizofreninin hem bilişsel ve hem de semptomatolojik işaretlerini anlamada önemli olduğunu bildirmiştir (32).

Şizofrenide, fokal ya da bölgesel patolojisinden daha çok yaygın serebral nöropatoloji bulunduğunu ileri süren çalışmalar da vardır (2,6,8,11,27,27,33,34).

Şizofrenide bilişsel bozuklukların bir çok alanda gözlenmesi, yaygın serebral bozukluğun olduğu yönündeki hipotezleri desteklemektedir (32). Şizofrenide bilişsel bozulma, nörogelişimsel hipotezleri destekleyen önemli bir karakteristik özellik olarak kabul edilmektedir (34-38).

Bilişsel İşlevlerde Nörotransmitterlerin Rolü

Şizofrenide gözlene bilişsel işlevlerdeki bozulmada, beynin yapısal ve işlevsel bozukluklarının yanı sıra nörotransmitterlerin de etkili olduğu bildirilmektedir (1,39). Prefrontal kortekste, çalışan bellek işlevinde dopaminerjik mekanizmaların etkisi olduğu belirtilmektedir (40). Yine, güçlü 5-hydroxytryptamin (5-HT) 2A inhibisyonu yapan atipik antipsikotik ilaçların, bilişsel bozulmada olumlu etkilerinin olması, bilişsel işlevlerde serotoninin rolü olabileceğini düşündürmektedir (35). Breier, eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın öğrenme, bellek ve diğer bilişsel işlevlerde önemli rol aldığını, şizofrenide gözlenen bilişsel bozuklukların temelinde glutamat/N-metil-D-aspartat (NMDA) sisteminin etkili olabileceğini ileri sürmektedir (41).

Bilişsel Bozulma Semptomlarla İlişkisi

Şizofrenide gözlenen bilişsel bozukluklar, bazı semptomların gelişmesine neden olabildiği gibi bu semptomların sonucu olarak da karşımıza çıkabilmektedir (3,35). Bilişsel bozulma için en güçlü belirleyici semptom grubunun negatif semptomlar olduğu bildirilmiştir (8,42-44). Buchanan ve ark.'larının 1994'te yaptığı çalışmada, negatif semptomlu hastaların, frontal lob ve parietal lob işlevlerini değerlendiren nöropsikiyatrik testleri, pozitif semptomlu hastalara göre daha kötü yaptığı belirtilmektedir. Ancak temporal lob işlevlerini değerlendiren nöropsikiyatrik testlerde, farklılığın olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, pozitif semptomlu hastalar ile normal kontroller arasında, nöropsikolojik testlerde anlamlı farklılıklar bulunmadığı da belirtilmiştir. Pozitif semptomlu ve negatif semptomlu hastaların nöropsikolojik test performansında ortaya çıkan farklılıkların negatif semptomlarla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (45). Bazı çalışmalarda negatif semptomlar ile frontal lob işlevlerini değerlendiren testlerde bozulma arasında ilişki olduğu bildirilirken (8,46), diğer bazı çalışmalarda böyle bir ilişkinin olmadığı ileri

sürülmektedir (6,45,47). Breier ve ark.'larının bir çalışmada negatif semptomlar ile WKET performansı ve nöropsikolojik test performansı arasında ilişki bulunduğu belirtilmiştir (42). Şizofreni hastalarında negatif semptom boyutunun, psikotik ve desorganize semptom boyutuna göre nöropsikolojik test performansı ile daha fazla ilişkili olduğu belirtilmektedir (48,49). Nöroleptik ilaç tedavisi klozapin ile yapılan, semptomlar ve bilişsel işlevlerin araştırıldığı bir çalışmada, semptomlarda anlamlı bir iyileşme olduğu halde bilişsel işlevlerde iyileşme gözlenmediği bildirilmiştir (38). Bu nedenle şizofrenide gözlenen bilişsel işlevlerdeki bozulmaların, psikotik semptomlardan nispeten bağımsız olduğu ileri sürülmektedir (38).

Bilişsel Bozulmanın Şizofreni Alt Tipleri ile İlişkisi

Şizofreninin belirli alt tiplerinde bilişsel işlev bozukluklarında bazı farklılıklar bulunmaktadır (50-52). Strauss (50), paranoid olmayan şizofreni hastalarının paranoid şizofreni hastalara göre bilgiyi işlemelerinin daha bozuk olduğunu bildirmiştir. Abbruzzese ve ark.'ları (51) paranoid şizofreni hastaların WKET performansının paranoid olmayan hastalara göre daha kötü olduğunu ileri sürmüştür. Seltzer ve ark.'ları (52) ise paranoid şizofrenili hastaların, ayrışmamış alt tip şizofreni hastalarına göre bellek ve icra işlevlerinin daha iyi olduğunu belirtmektedir.

Bilişsel Bozulmaya İlaçların Etkileri

Şizofreni hastalarında bilişsel işlevleri etkileyen değişkenlerden biri de nöroleptik ilaç tedavisi alıyor olmasıdır. Şizofreni hastalarında genelde nöroleptik ilaç tedavisi ile bilişsel performansda düzelme gözlemlendiği, düzelmenin özellikle dikkat ve bilgi işleme işlevlerinde olduğu belirtilmektedir (26). Ayrıca Saykin ve ark.'larının 1994'te yaptığı çalışmada nöroleptik tedavi almamış ilk epizod şizofreni hastalarında, nöropsikolojik bozulmanın belirgin olduğu bildirilmiştir (11). Saykin ve ark.'larının sonuçlarını destekleyecek şekilde, Blanchard ve ark.'larının 1994'de yaptığı çalışmada nöroleptik ilaç tedavisi almamış şizofreni hastalarının yaygın bilişsel bozulma gösterdiği belirtilmiştir (27).

Atipik antipsikotik ilaçların, tipik antipsikotik ilaçla-

ra göre bilişsel işlevlere daha olumlu etkisi olduğu yönünde bir çok çalışma vardır (20,35,37,53). Atipik antipsikotik ilaçlardan klozapin tedavisinin; sözel akıcılık işlevlerinde olumlu, görsel bellek ve sözel çalışan bellek işlevlerinde ise olumsuz değişimler yaptığı, diğer bilişsel işlevleri etkilemediği belirtilmektedir (35,54). Resperidon tedavisinin sözel çalışan bellek işlevlerinde düzeltici etkileri olduğu saptanmıştır (35,54). Olanzapin tedavisinin ise dikkat, motor, görsel algı, icra ve öğrenme işlevleri üzerinde anlamlı düzeltilmeler yaptığı ileri sürülmektedir (53,55).

Tedavi kullanılan antipsikotik ve antikolinerjik ilaçların bazı bilişsel işlevlerde olumsuz etkileri de olabilmektedir. Antipsikotik tedavinin motor işlevler üzerinde olumsuz etkileri vardır. Antipsikotik ve antiparkinson ilaçların antikolinerjik etkileri ise, bellek işlevlerinde bozulmaya yol açabilmektedir (9,56,57).

Şizofrenide Bilişsel Bozulmanın Klinik Gidişe Etkisi

Şizofrenide bilişsel işlevlerde zamanla iyileşmenin olduğunu bildiren çalışmalar (49) olmakla birlikte, değişimin olmadığını öne süren çalışmalar çoğunluktadır (9,11,26,58,59). Bu bozulmanın, hastalanmadan önceki evrede, hastalık başlangıcında, iyilik dönemlerinde, psikotik epizodlar arasında ve hastalığın aktif dönemlerinde de var olduğu belirtilmektedir (3,53,55).

Bazı çalışmalarda, şizofrenide bilişsel bozulmanın şizofreni seyrinin erken döneminde oluştuğu ve hastalığın başlangıç yaşı veya hastalık süresi ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (2,29,12,26,53). Hastalığın erken döneminde ortaya çıkan yapısal beyin değişikliklerinin, ilk epizod şizofreni hastalarında görülen bilişsel bozukluğu açıklayabileceği ileri sürülmektedir (26). Hoff ve ark.'ları, şizofreni hastalığı başlangıcında bulunan bilişsel bozulma düzeyini saptamak için yaptığı bir çalışmada, ilk epizod şizofreni ve kronik şizofreni hastalarının normal deneklere göre, icra işlevleri, sözel bellek, uzamsal bellek, konsantrasyon/hız ve global bilişsel işlev ve sol ve sağ hemisfer işlev ölçümleri gibi nöropsikolojik testleri anlamlı şekilde daha kötü yaptığını, ilk epizod şizofreni hastaların bireysel testlerin çoğunda kronik hastalar kadar bilişsel bozulma gösterdiğini bildirmiştir (26).

Bilişsel bozukuların uzunlamasına seyrinin araştırılmasına ek olarak özgül bilişsel bozuklukların karakteristiğini araştırarak kesitsel çalışmalarda; dikkat, bellek ve dil işlevleri gibi bilişsel alanlarda bozukluklar saptanmıştır (2,26). Hastalığın ilk birkaç yılında, şizofreni hastaları tipik olarak bellek, icra işlevleri ve dikkat yeteneklerinde testlerin çoğunun kötü şekilde yaparlar. Bununla birlikte bir çalışmada, hastalığın ilk birkaç yılında bilişsel bozulmada artış kanıtlarının az olduğu belirtilmektedir (23). Bu ilk birkaç yıllık dönemde, hastaların skorları yeniden değerlendirildiğinde hafif şekilde düzelme oluşabilir (26,49,53,60).

Bilişsel bozukluklar, şizofreni hastalarının rehabilitasyonunda sınırlayıcı bir faktör olabilir. Bilişsel süreçler toplumsal işlevsellik, problem çözme ve beceri edinme gibi işlevleri etkilemektedir (61). Bir çalışmada mesleki işlevlerini sürdüren şizofreni hastalarıyla, sürdüremeyen hastalar arasında, bilişsel işlevlerde farklılık görüldüğü belirtilmiştir (53). Bilişsel bozulmalar, hastanın işlevsel uyumunu kısıtlayan bir durumdur (53,61). Goldberg ve ark.'ları 15 ay klozapin tedavisi alan hastaların semptomlarında belirgin şekilde iyileşme olmakla birlikte, hastaların yaşamlarının düzenlenmesinde denetlenmeye ihtiyaç duyduklarını ve rekabet gerektiren ortamlarda başarılı çalışmadıklarını belirtmektedir (38).

SONUÇ

Bilişsel işlevlerde bozulma; negatif ve pozitif belirtilerden bağımsız, şizofrenide temel semptomlardan biridir. Özellikle dikkat, bellek ve icra fonksiyonları etkilenmektedir. Son yıllarda bilişsel bozulmayı açıklamada frontal-talamus-serebellar devredeki bağlantı bozukluğuna dikkat çekilmektedir. Bilişsel bozulma, şizofreni hastalarında, sosyal yeti kaybı oluşmasında da önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte bilişsel bozulmanın, etkili rehabilitasyon uygulamaları ile düzelme gösterebileceği vurgulanmaktadır. Rehabilitasyon uygulamalarında, psikofarmakolojik ve psikososyal yaklaşımların birlikte verilmesinin en etkili yöntem olduğu belirtilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Goldberg TE, Gold JM: Neurocognitive Deficits in Schizophrenia. Schizophrenia. Blackwell Science Ltd p.146-162, 1997.
2. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE ve ark.: Neuropsychological

- Function in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 48:618-624, 1991.
3. Gold JM, Harvey PD: Cognitive Deficits in Schizophrenia. Psychiatric Clinics of North America 16(2):295-312, 1993.
 4. Bornstein RA, Schwarzkopf SB, Olson SC ve ark.: Third-ventricle enlargement and neuropsychological deficit in schizophrenia. Biol Psychiatry 31:954-961, 1992.
 5. Gruzelier J, Seymour K, Wilson L ve ark.: Impairment on neuropsychological tests of temporohippocampal and frontohippocampal functions and word fluency in remitting schizophrenia and affective disorders. Arch Gen Psychiatry 45:623-629, 1988.
 6. Goldberg TE, Ragland D, Torrey EF ve ark.: Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 47:1066-1072, 1990.
 7. Gold JM, Hermann BP, Randolph C ve ark.: Schizophrenia and temporal lobe epilepsy. A neuropsychological analysis. Arch Gen Psychiatry 51(4):265-72, 1994.
 8. Braff DL, Heaton R, Kuck J ve ark.: The Generalized Pattern of Neuropsychological Deficits in Outpatients with Chronic Schizophrenia with Heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test Results. Arch Gen Psychiatry 48:891-898, 1991.
 9. Heaton R, Paulsen JS, McAdams LA ve ark.: Neuropsychological Deficits in Schizophrenics. Relationship to age, Chronicity and dementia. Arch Gen Psychiatry 51:469-476, 1994.
 10. Gold JM, Randolph C, Carpenter CJ ve ark.: Forms of memory failure in schizophrenia. J Abnorm Psychol 101(3):487-94, 1992.
 11. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE ve ark.: Neuropsychological Deficits in Neuroleptic Naive Patients With First-Episode Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 51:124-131, 1994.
 12. Aleman A, Hijman R, de Haan EHF ve ark.: Memory Impairment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. Am J Psychiatry 156:135-1366, 1999.
 13. Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF ve ark.: Further evidence for dementia of the prefrontal type in Schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. Arch Gen Psychiatry 44:1008-1014, 1987.
 14. Weinberger DR, Berman KS, Zec RF: Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, I: regional cerebral blood flow evidence. Arch Gen Psychiatry 43:114-124, 1986.
 15. Berman KF, Zec RF, Weinberger DR: Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, II: role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. Arch Gen Psychiatry 43:126-135, 1986.
 16. Bellack AS, Mueser KT, Morrison RL ve ark.: Remediation of Cognitive Deficits in Schizophrenia. Am J Psychiatry 147:1650-1655, 1990.
 17. Summerfelt AT, Alphas L, Funderburk F ve ark.: Impaired Wisconsin card sort performance in schizophrenia may reflect motivational deficits. Arch Gen Psychiatry 48:282-283, 1991.
 18. Bellack AS, Gold JM, Buchanan RW: Cognitive rehabilitation for schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 25(2):257-274, 1999.
 19. Goldstein G: Neuropsychological heterogeneity in schizophrenia. Archives of Clinical Neuropsychology 5:251-264, 1990.
 20. Spaulding WD, Fleming SK, Reed D ve ark.: Cognitive functioning in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 25(2):275-289, 1999.
 21. Andreasen NC, Smith MR, Jacoby CG, Dennert JW, Olsen SA: Ventricular enlargement in schizophrenia: definition and prevalence. Am J Psychiatry 139:292-296, 1982.
 22. Nestor PG, Shenton ME, McCarley RV ve ark.: Neuropsychological correlates of MRI temporal lobe abnormalities in schizophrenia. Am J Psychiatry 150:1849-1855, 1993.
 23. Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M ve ark.: Longitudinal Neuropsychological Follow-Up Study of Patients with First-Episode Schizophrenia. Am J Psychiatry 156:1336-1341, 1991.
 24. Arnold SE, Hyman BT, Vam Hosesn GW ve ark.: Some cytoarchitectural irregularities in the entorhinal cortex in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 48:625, 1991.
 25. Brown R, Colter N, Corsellis JAN ve ark.: Postmortem evidence of structural brain changes in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 43:36, 1986.
 26. Hoff AL, Riordan H, O'Donnell DW, et al: Neuropsychological Functioning of First-Episode Schizophreniform Patients. Am J Psychiatry 149:898-903, 1992.
 27. Blanchard JJ, Neale JM: The Neuropsychological Signature of Schizophrenia: Generalized or Differential Deficit? Am J Psychiatry 151:40-48, 1994.
 28. McCarley RW, Shenton ME, O'Donnell BF ve ark.: Neural circuits in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 51(7):515-516, 1994.
 29. Carpenter WTJ, Buchanan RW, Kirkpatrick B ve ark.: Strong inference, theory testing, and the neuroanatomy of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 50:825-831, 1993.
 30. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS: "Cognitive Dysmetria" as in Integrative Theory of Schizophrenia: A Dysfunction in Cortical-Subcortical-Cerebellar Circuitry? Schizophrenia Bulletin 24(23):203-218, 1998.
 31. Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC ve ark.: Recalling Word Lists Reveals "Cognitive Dysmetria" in Schizophrenia. Am J Psychiatry 156:386-392, 1999.
 32. Weinberger DR, Berman KF, Suddath R ve ark.: Evidence for dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: an MRI and rCBF study of discordant monozygotic twins. Am J Psychiatry 149:890-897, 1992.
 33. Taylor MA, Abram SR: Cognitive impairment in schizophrenia. Am J Psychiatry 141:106-201, 1984.
 34. Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D ve ark.: Generalized Cognitive Deficits in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 56:749-754, 1999.
 35. Weinberger DR, Gallhofer B: Cognitive Function in Schizophrenia. International Clinical Psychopharmacology 12(Suppl 4):29-36, 1997.
 36. Walker EF, Diforio D, Baum K: Developmental neuropathology and the precursors of schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 99(Suppl 395):12-19, 1999.
 37. Keefe RSE, Sijva SG, Perkins DO ve ark.: The Effects of Atypical Antipsychotic Drugs on Neurocognitive Impairment in Schizophrenia: A Review and Meta-analysis. Schizophrenia Bulletin 25(2):201-222, 1999.
 38. Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ ve ark.: The Effect of Clozapine on cognition and Psychiatric Symptoms in Patients with Schizophrenia. British Journal of Psychiatry 162:43-48, 1993.
 39. Andreasen NC, O'Leary DS, Michael Flaum ve ark.: Hypofrontality in Schizophrenia: distributed dysfunction circuits in neuroleptic-naive patient. Lancet 349:1730-1734, 1997.
 40. Dolan RJ, Fletcher PC, McKenna P ve ark.: Abnormal neural integration relation of cognition in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 99(Suppl 395):58-67, 1999.
 41. Breier A: Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis. Br J Psychiatry 174(Suppl 37):16-18, 1999.
 42. Breier A, Schreiber JL, Dyer J ve ark.: National Institute of Mental Longitudinal Study of Chronic Schizophrenia: progress and predictors of outcomes. Arch Gen Psychiatry 48:239-246, 1991.
 43. Perlick D, Mattis S, Stasny P ve ark.: Negative symptoms are related to both frontal and nonfrontal neuropsychological measures in chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 49(3):245-6, 1992.
 44. Wolkin A, Sanfilippo M, Wolf AP ve ark.: Negative Symptoms and Hypofrontality in Chronic Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 49:959-965, 1992.
 45. Buchanan RW, Strauss ME, Kirkpatrick B ve ark.: Neuropsychological Impairments in Deficit vs Nondeficit Forms of Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 51:804-811, 1994.
 46. Merriam AE, Kay SR, Opler LA ve ark.: Neurological Signs and the Positive-Negative Dimension in Schizophrenia. Biol Psychiatry 28:181-192, 1990.
 47. Liddle PF, Morris DL: Schizophrenic Syndromes and Frontal

- Lobe Performance. *British Journal of Psychiatry* 158:340-345, 1991.
48. Andreasen NC, Flaum M, Swayze VW, ve ark.: Positive and negative symptoms in schizophrenia: a critical reappraisal. *Arch Gen Psychiatry* 47:615-621, 1990.
49. Gold S, Arndt S, Nopoulos P ve ark.: Longitudinal Study of Cognitive Function in First-Episode and Recent-Onset Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:1342-1348, 1999.
50. Strauss ME: Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 19(2):215-231, 1993.
51. Abbruzzese M, Ferri S, Scarone S: Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia: perseveration in clinical subtypes. *Psychiatry Res* 64(1):27-33, 1996.
52. Seltzer J, Conrad C, Cassens G: Neuropsychological profiles in schizophrenia: paranoid versus undifferentiated distinctions. *Schizophr Res* 23(2):131-138, 1997.
53. Meltzer HY, McGurk SR: The Effects of Clozapine, Risperidone, and Olanzapine on Cognitive Function in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 25(2):233-255, 1999.
54. Green MF, Marshall BD, Wirshing WC: Does risperidone improve verbal working memory in treatment resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154:799-804, 1997.
55. Çıtak S: Şizofrenide nöroleptik ilaçların bilişsel işlevler üzerindeki etkileri ve olanzapin. *3 P Dergisi* 7(Suppl 1): 1999.
56. Fayen M, Goldman MB, Moulthrop MA ve ark.: Differential memory function with dopaminergic versus anticholinergic treatment of drug-induced extrapyramidal symptoms. *Am J Psychiatry* 145:483-486, 1988.
57. Tune LE, Strauss ME, Lew MF ve ark.: Serum levels of anticholinergic drugs and impaired recent memory in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 139:1460-1462, 1982.
58. Abrahamson D: Schizophrenic deterioration. *British Journal of Psychiatry* 143:82-83, 1983.
59. Rund BR: A Review of Longitudinal Studies of Cognitive Functions in Schizophrenia Patients. *Schizophrenia Bulletin* 24(3):425-435, 1998.
60. Hagger C, Buckley P, Kenny JT ve ark.: Improvement in Cognitive Functions and Psychiatric Symptoms in Treatment-Refractory Schizophrenic Patients Receiving Clozapine. *Biol Psychiatry* 34:702-712, 1993.
61. Green MF: What are the Functional Consequences of Neurocognitive Deficits in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153:321-330, 1996.