

Şizofrenide bilişsel işlev bozuklukları ve belirti oluşumu ile ilişkisi

Süheyla ÜNAL¹

ÖZET

Şizofreni nöroanatomik ve nörokimyasal bozukluklara bağlı olarak bilişsel işlevlerin bozulması ile gelişen ciddi bir mental hastalıktır. Altta yatan yapısal ve fizyolojik bozukluklar bilgi işleme sürecinin dikkat, bellek, yönetici işlevler gibi basamaklarını etkilemektedir. Bilişsel bozukluklar şizofreninin klinik tablosunu ve sosyal işlev kaybını oluşturmada önemli rol oynamaktadır. Bu yüzden nörobilişsel bozukluklar üzerine etkili psikofarmakolojik ve bilişsel/davranışçı girişimler şizofreni tedavisinde önem kazanmaktadır. Bu yazı şizofrenide söz konusu olan bilişsel işlev bozukluklarını ve bunların belirti oluşumundaki rolünü açıklamayı hedef alan görüşleri gözden geçirmeyi amaçlamaktadır. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi 2003; 4:46-53*)

Anahtar sözcükler: biliş, bilişsel işlevler, bilgi işleme süreçleri, sinir iletimi, psikotik belirtiler

Cognitive dysfunctions and relations with symptom formation in schizophrenia

SUMMARY

Schizophrenia is a severe mental disorder appeared with cognitive disturbances which neuroanatomical and neurochemical deficits underline. These constitutional and physiological deficits effect information processing such as attention, memory and executive functions. Cognitive dysfunctions have an important role on clinical view and social disability of schizophrenia. Because of this, effective psychopharmacological and cognitive/behavioral interventions on neurocognitive deficits are getting more important in the treatment of schizophrenia. This review has been aimed to bring up these cognitive dysfunctions and their role on symptoms formation of schizophrenia. (*Anatolian Journal of Psychiatry 2003; 4:46-53*)

Key words: cognition, cognitive dysfunctions, information process, neurotransmission, psychotic symptoms

Sinir sistemi dışarıdan gelen uyarıları ve belleğimizde depolanmış bilgiyi karmaşık sinir devrelerinde ardı sıra gerçekleşen aşamalarda sürekli olarak işlemektedir. Bilgi işleme sürecinde ortaya çıkan en önemli ruhsal hastalık olan şizofrenide, bilişsel bozukluk hastanın sosyal işlevselliği ile yakından ilişkilidir. Şimdiye kadar uygulanan tedavilerle pozitif, negatif ve dezorganize belirtilerde düzelme olmasına rağmen, bu düzelmenin bilişsel performansa benzer düzeyde yansımaması, bilişsel belirtilerin ayrı ele alınması gerektiğini düşündürmektedir.

BİLGİ İŞLEME SÜRECİ

Saccuzzo ve Braff¹ bilgi işleme sürecini dış uyarın

veya bellekte depolanan bilgiye karşılık gelen bir temsilin oluşumu ile başlatır. Erken duyuşal kortekste ki devrelerin ateşlenmesiyle bilinçli algılamadan hemen önce geniş kapasiteli, kısa süre kalıcı olan imgesel depolama gerçekleşir. Dış uyarana karşılık gelen içsel imgelerin yönlendirici sinirsel devrelerle etkileşimi algıyı oluşturur. Hipotalamus, beyin sapı ve limbik sistemde yer alan yönlendirici sinir devreleri doğuştan gelen, hayatta kalmak için gerekli biyolojik düzenleme bilgilerini içermektedir. Yüksek kortikal ve korteks altı yapılar da yerleşen yönlendirici sinir devreleri ise, deneyimlerle edinilmiş hareket etme, plan yapma, akıl yürütme ve yaratıcılık için gerekli bilgileri kapsamaktadır.²

¹ Prof.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, MALATYA
Dr. Süheyla ÜNAL, İnönü Üniversitesi Turgut Özal tıp Merkezi Psikiyatri Kliniği, MALATYA
e-posta: suheylau@superonline.com

BİLGİ İŞLEME SÜRECİNİN ANATOMİK ALT YAPISI

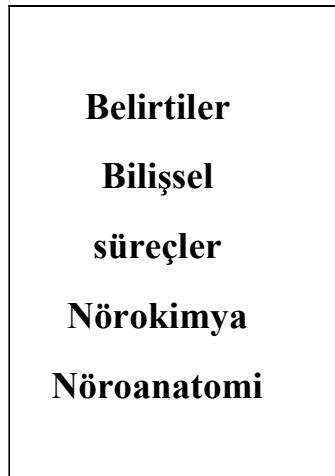
Hipokampus ile frontal korteks arasındaki bağlantılar bilgi işleme süreçlerinde yaşamın ilk dönemlerinden itibaren önemli rol oynar. Neokorteks ile hipotalamus arasında doğrudan hiçbir bağlantı olmadığı için, filogenetik olarak yeni olan kortikal alanların aktiviteleri ile primitif dürtü ve duyguların koordinasyonu ve bütünleştirilmesinde temporolimbik yapıların aracılığına gereksinim vardır. Dış dünyadan gelen duyuşsal bilgiler kortikal bağlantılarla hipokampus ve amigdala yönlenirler. Hipokampus ve amigdala, duyuşsal kapılama (sensory gating), duyuşsal bilgi işleme, içerik analizi, şimdiki yaşantıyı geçmiş yaşantılarla karşılaştırma işlevlerinde anahtar yapılardır. Hipokampus ve ilişkili olduğu medial temporal lob bellek sistemi, dış dünyadan gelen uyarılar ve onların ilişkili olduğu içerikle ilgili ipuçlarını değerlendirirken, amigdala dış uyarıların, duyguları ilgilendiren iç uyarılarla eşleştirilmesini ve duyuşsal koşullanmayı sağlar.

Prefrontal korteks dış ya da iç dünyadan gelen bilgileri alan beyin sapından, bazal önbeyinden, amigdala, ön singulat ve hipotalamustan sinyaller

alır. Bu bağlantı yoğunluğu prefrontal lobun yönetici (executive) işlevleri üstlenmesini sağlamaktadır. Yönetici işlevlerde anlık sonuçlardan çok, gelecekteki olasılıklar tarafından yönlendirilmeyi öğrenme yeteneği söz konusudur. Frontal lob hasarında o zamana kadar birikmiş bilginin kaybı yanı sıra, aynı türden yeni bilgileri edinme yeteneği de ortadan kalkar. Bir gelecek senaryosunu oluşturan imgeler zayıflar ve değişken hal alır. İmgeler harekete geçirilse de, uygun akıl yürütme stratejilerinde rol alabilecek kadar uzun süre bilinçte tutulamaz. Nöropsikolojik bağlamda bu, işlem belleği ve/veya dikkatin işlevlerini iyi yapamadığını belirtir.^{2,3}

BEYİNDEKİ YAPISAL BOZUKLUKTAN BELİRTİYE GİDEN SÜREÇ

Bilgi işleme süreçlerinde rolü olan beyin yapılarındaki yapısal bozukluklar, nörokimyasal bozukluklarla birlikte bilişsel işlevlerde bozuk işleyişe neden olmaktadır. Gray⁴ nöroanatomik yapı değişikliklerinden belirtilere giden süreci aşağıdaki şekilde şematize etmektedir.



Şekil 1. Şizofreni belirtilerinin oluşumu (Gray JA 1998).

ŞİZOFRENİDE NÖROANATOMİK BULGULAR

Şizofreninin nöroanatomisi ile ilgili çalışmalar kortikal ve subkortikal alanlarda yoğunlaşmaktadır. Şizofreni etyolojisini açıklamak üzere bu bulgular çeşitli kuramlar çerçevesinde ele alınmaktadır. 'Connectivist' kurama göre şizofreni frontal-temporal-limbik yapılar arasındaki bağlantı sorunuyla ilgilidir.^{5,6} Andreasen'in⁷ 'bilişsel dismetri kuramı'na göre ise prefrontal bölgeler, talamus ve serebellum arasındaki bağlantıların bozukluğu, bilginin öncelenmesi, işlenmesi, koordine edilmesi ve yanıtlanmasında bozulmaya yol açmaktadır. Pantelis ve arkadaşları⁸ ise, şizofrenide bilişsel bozuklukların fronto-striyal bağlantılardaki bozukluğu

bağlı olduğunu ileri sürmektedir. Csernansky ve Bardgett⁹ ise şizofreninin patofizyolojisinde limbik-kortikal nöron hasarını önemli bulmaktadır. O'Donnell ve Grace'e¹⁰ göre hipokampal hasar, nukleus akkumbenste kortikal girdi kapılanmasının azalmasına neden olur, bu da mediodorsal prefrontal kortekste talamokortikal aktivitenin inhibisyonunun artmasına yol açar.

Temporal lob yapıları: Hipokampus- Amigdala

Şizofrenide görülen yeni bilgilerin öğrenilmesinde güçlü¹¹ medial temporal lobun işlevi olan epizodik bellekle ilişkilidir.¹²

Hipokampusun şizofrenideki önemini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Hayvan modellerinde neonatal dönemde ventral hipokampal lezyon oluşturulması şizofrenideki bilişsel işlev bozukluklarına benzer bir tabloya yol açmaktadır.^{13,14} Birçok çalışmada hipokampal hacim azlığı bulunmuştur. Hipokampal piramidal hücre yoğunluğunda azalma,^{15,16} piramidal hücrelerde küçülme¹⁷ ve anormal düzenleme,¹⁸ parahipokampal girus gri madde hacminde azalma,¹⁹ ön singulat korteks GABA internöronlarında azalma²⁰ olduğu bildirilmiştir. Geniş bir seride yapılan MRI çalışmasında şizofrenlerde medial-temporal hacmin kontrollere göre azaldığı saptanmıştır.²¹ Bu alanda yapılan 18 çalışmayı değerlendiren Nelson ve arkadaşları²² şizofrenlerde her iki hipokampüste az, fakat istatistiksel açıdan önemli hacim azalması olduğunu belirtmektedir.

İlk atak şizofrenlerde temporo limbik yapılarda saptanan hacim azalmasının şizofrenik belirtilerin şiddetinden çok bilişsel performansla,²³ anterior hipokampal volüm azlığının ise frontal bölgenin yönetici ve motor işlevlerinde düşük skorlarla²⁴ korele olduğu bildirilmiştir. Sinaptik organizasyonun plastisitesinde oluşan bir defekt her iki sistemi de etkilemektedir.²⁵ Anterior hipokampal oluşumun morfolojisini etkileyen bu nörogelişimsel defekt, yaşamın daha sonraki yıllarında işlem belleğinde bozukluğa yol açmaktadır.²⁶

Şizofren çocuklarda amigdala ve temporal korteks hacmi ve kallosal alanın kontrollere göre daha az olduğu ve bu çocuklarda daha fazla nöroanatomi asimetri olduğu bildirilmiştir.²⁷ Benes ve Beretta²⁸ amigdalanın, şizofrenide hipokampal anomaliyi indüklediğini ileri sürmüştür.

Prefrontal lob

Frontal lob, özellikle dorsolateral prefrontal korteks şizofreninin patofizyolojisinde önemli rol oynar. MR görüntüleme yöntemleri²⁹⁻³¹ ve ölüm sonrası patolojik incelemelerde³² şizofrenili hastaların frontal loblarında hacim azalması olduğu saptanmıştır. İşlevsel görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalar şizofrenlerde frontal lob enerji metabolizmasında azalma olduğunu göstermektedir.^{33,34} PET ile yapılan bir çalışmada ilaç kullanmayan hastalarda sözel bellek performansı sırasında hipofrontalite olduğu gösterilmiştir.³⁵ Callicott ve arkadaşları³⁶ fMRI ile yaptıkları çalışmada işlem belleği ile ilgili ödevlerin yaptırılması sırasında prefrontal kortekste abartılı ve etkisiz kortikal aktivite saptamışlardır.

Bazal Ganglionlar

Serper, Bergman ve Harvey³⁷ ilaç kullanmayan şizofrenlerde otomatik hareketleri yapmada başarısızlık olduğunu göstermişlerdir. Manschreck ve arkadaşları³⁸ ise, motor esgüdümde azalma gibi istemli hareketlerde anormalliğin bilişsel bozuklukla ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Nukleus akkumbens her beyin bölgesinden özellikle hipokampus, prefrontal

lob ve amigdaladan bağlantı aldığı³⁹ ve yoğun dopaminerjik innervasyon gösterdiği⁴⁰ için şizofrenide önemli bir yere sahiptir. Pakkenberg⁴¹ şizofrenlerde nukleus akkumbenste nöron azalması saptamıştır.

Talamus

Şizofrenlerde yapılan birçok nöropatolojik çalışmada talamusta anormallik olduğu bildirmektedir.⁴¹⁻⁴³ Pakkenberg⁴¹ talamusun prefrontal kortekse bilgi aktarım istasyonu olan medial dorsal çekirdeğinde önemli nöron kaybı olduğunu belirtmektedir. Silbersweig ve arkadaşları⁴² işitsel varsanı sırasında şizofren hastaların talamusunda anormal bir aktivasyon saptamışlardır. Buchsbaum ve arkadaşları⁴³ şizofrenlerde yaptıkları PET çalışmasında talamik anormallik gözlemişlerdir. Bu bulgular şizofrenide talamusun filtreleme görevinde bozukluk olduğu görüşünü desteklemektedir.

Serebellum

Serebellar hastalığı olanlarda görsel-uzaysal, dil ve bellek işlevlerinde *frontal lob benzeri* bozukluk görülmektedir.⁴⁶ İşlevsel görüntüleme yöntemi ile yapılan çalışmada şizofren hastaların serebellar metabolizmasında normallere göre azalma saptanmıştır.^{47,48}

Şizofreni nörogelişimsel bir sürecin sonucu mudur?

Nöroanatomi bulgulara dayanarak şizofreninin statik lezyonlar sonucu gelişen nörogelişimsel bir bozukluk olduğu ileri sürülmektedir.⁴⁹⁻⁵¹ Nöronların erken dönemdeki göçleri sırasında bir düzen bozulmasının, uygun yere yerleşemeyen hücrelerin anormal işlev görmesine ya da ölmelerine neden olabileceği belirtilmektedir.⁵² Crow,⁴⁹ sol hemisferin sağ hemisfere göre daha uzun sürede geliştiğini, bu nedenle nöron göçünü aksatan çevresel etmenlerin sol hemisferi etkileme olasılığının daha fazla olduğunu söylemektedir. Şizofrenideki bilişsel işlev bozukluklarının özellikle bellek sorunlarının hastalık ortaya çıkmadan önce varolması, hastalık ortaya çıktıktan sonra da stabil bir şekilde seyretmesi göz önüne alınarak, şizofrenideki bilişsel bulgulardan nörogelişimsel bir defektin sorumlu olabileceği belirtilmektedir.^{50,52-55}

ŞİZOFRENİDE NÖROKİMYASAL BULGULAR

Şizofreni nörokimyası ile ilgili son çalışmaların bulguları subkortikal dopamin nörotransmisyonunda presinaptik değişiklikler ile kortikal, glutamaterjik ve GABAerjik sistem değişiklikleri olduğu yönündedir.⁵⁶

Ortabeyin dopamin sistemi duygusal ve motivasyonel davranışlarda önemli bir işleve sahiptir. Dopamin yolları limbik bağlantı alanlarından girdi alır, korteks ve striatuma projekte olur. Bu projeksiyonlar aracılığı ile limbik sistem dopaminerjik çıktılar dolayısıyla davranışın duygusal ve motivasyonel yönü üzerinde etkili olur.⁵⁷ Şizofrenide dopaminerjik siste-

min rolü konusunda yapılan çalışmaların sonuçlar mezolimbik hiperdopaminerji, mezo kortikal hipodopaminerji olduğunu göstermektedir.

Şizofreni patofizyolojisinde 5HT/DA etkileşimlerinin olası rolü söz konusudur. 5HT₂/D₂ antagonistleri psikotik belirtiler, negatif belirtiler ve bilişsel işlevler üzerine olumlu etki göstermektedirler. Serotonin antagonistleri ile birlikte düşük dozda bir D₂ antagonisti uygulanması, prefrontal dopaminerjik projeksiyon alanlarındaki dopamin üretim ve salınımını belirgin bir şekilde artırmaktadır.⁵⁸

Şizofreni glutamaterjik nörotransmisyon azlığı, özellikle NMDA alt tip glutamat reseptörlerinde aktivite azalması ile ilişkili bulunmaktadır.⁵⁹ Glutamaterjik projeksiyonlar frontal korteksten, nukleus akkumbens, striatum ve hipokampusu kadar uzanmaktadır. Carlsson ve Carlsson⁶⁰ hipokampus ve diğer limbik yapılardan ventral striatuma glutamaterjik girdilerin azalmasının psikoz ve düşüncede dezorganizasyon gibi klinik belirtilere yol açtığını ileri sürmüşlerdir. L-glutamatı birincil nörotransmitter olarak kullanan bağlantı yollarının şizofren hastalarda bozulduğu saptanan dil, kompleks sorun çözme gibi yüksek bilişsel işlevlerin sürdürülmesinde görev aldıkları bildirilmiştir.⁵⁸ L-glutamat aktivitesi için mutlak olarak gerekli olan glisin, NMDA reseptör etkinliği için bir ko-agonist olarak görev yapmaktadır. NMDA aracılı sinir iletimini glisinle potansiyalize etme, özellikle negatif şizofreninin tedavisinde olumlu sonuçlar vermektedir.^{61,62}

ŞİZOFRENİDE BİLİŞSEL İŞLEVLER

Kraepelin'in 'dementia praecox'u serebral kortekste kısmi bir hasara bağlı olarak iç yaşantıların geçici bozukluğu olarak tarif etmesinden ve Bleuler'in şizofrenide çağrışım bozukluğunu tanımlamasından bu yana şizofrenide bilişsel işlevlerin bozulduğunu biliyoruz.⁶³ Ancak bilişsel işlevlerin şizofreni belirtileri ile ilişkisinin araştırma alanı olması son yıllarda gerçekleşmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen bilgilere göre şizofreni hastaları dikkat, algı, sözel bellek, karar alma, sorun çözme, uzaysal görüş, soyutlama, planlama yetileri ve ince motor beceri alanlarında düşük performans gösterirler.^{64,65} Dış uyaranların taranması, inhibe edilmesi, filtrelenebilir ya da 'kapılma'sında yetersizlik, dış ve iç uyaranlar tarafından aşırı yüklenmeye yol açarak, şizofreni hastalarının bilişsel bütünlüklerinin bozulmasına neden olmaktadır.⁶⁶

Bilgi işleme sürecinin bütün aşamalarında işlevi olan bellek şizofrenide sağlıklı işlememektedir. Şizofrenide geçici bellek depolama sistemlerinin işlevlerini yerine getirememesi nedeniyle davranışa rehber olacak kısa süreli bellek izlerini kullanma yetisi bozulmaktadır.⁶⁷ Geçici bellek sistemleri içinde en önemlisi olan işlem belleği, bilginin bir görev ya da sorun çözümü sırasında kullanılması ve geçici olarak depolanmasından sorumludur. İşlem belleği duyuşal sistemin

işleyişi ve algılamının yanında bilincinde olduğumuz şu an ve yakın geçmişle ilgili işlemler hatta geleceği planlama için de gereklidir.^{68,69}

Yönetici işlevler işlem belleği ile yakından ilişkilidir.⁷⁰ Planlama, kavram oluşturma, girişim, kendini denetleme, dikkati yöneltme ve bellek gibi yönetici işlev bozuklukları hastaların %40-95'ini etkiler ve psikotik düşünce bozukluğuna temel oluşturur.⁷¹⁻⁷³ Şizofrenide bozulan seçici dikkat, sözel bellek, görsel tarama, duyguların algılanması gibi bilgi işlem sürecinin erken basamakları ise sosyal becerilerle yakından ilişkilidir.⁷⁴

ŞİZOFRENİDE BELİRTİLERİN OLUŞUMU

Şizofreni belirtilerinin faktör analizinde Liddle⁷⁵ belirtilerin üç grupta toplanmasını önermiştir: 1) Gerçekliğin çarpıtılması-pozitif belirtiler ile ilişkili 2) Psikomotor yoksulluk-negatif belirtiler ile ilişkili 3) Dezorganizasyon-dikkat bozukluğu ve düşünce bozukluğu ile ilişkili.

Pozitif belirtiler özellikle işitsel bilgi içeriğinin işlenmesi sırasında oluşan oluşturma formal düşünce, bellek bozuklukları^{76,77} ile birlikte otomatik süreçler, kendini denetleme sorunları⁷⁸ ile de ilişkilidir. Pozitif belirtiler sol hipokampal formation and parahipokampal girus-taki yapısal ve işlevsel bozuklukla açıklanmaktadır.⁷⁹ Sanrı ve varsanılar sol mesiotemporal yapılarda ve ventral striatuma aktivite artışı ile ilişkili bulunmaktadır.^{75,80}

Bellekten prefrontal bölgeye gelen bilgilerde yanlışlık varsa ki, pozitif belirtiler böyledir, prefrontal bölge sağlıklı işleyemez. Şizofrenide bellek bozukluğu ile ilgili 70 çalışmanın meta-analizinde pozitif belirtiler ve hastalığın şiddetinin bellekle daha çok ilişkili olduğu saptanmıştır.⁸¹ Bir hastada işlev bozukluğu gösteren limbik sistemden yanlış bilgi alıp işleyen prefrontal korteksin bilişsel işlevlerinde hasta limbik bölgenin çıkarılmasından sonra düzelme olduğunu gözlenmiştir.⁸² Bu durum prefrontal işlevler açısından prefrontal bölgeye bilgi gelmemesinin yanlış bilgi gelmesinden daha iyi olacağını düşündürmektedir.⁸³

Şizofreninin negatif alt tipindeki bulgular prefrontal lobun yönetici işlevlerindeki bozuklukla ilişkili görülmektedir. Prefrontal lob özellikle diğer bölgelerle bağlantılarını yitirmekte, bu alanlardan girdi alamamaktadır. Dış ortamdan gelen bilgiyi bazı standartlara göre değerlendirebilmesi için iç yapılardan bilgi almak durumundadır. Nörogelişimsel bir sorun nedeniyle bu bağlantıların yeterince kurulmamış olması özellikle yönetici bilişsel işlevlerde yetersizliğe yol açmaktadır. Entellektüel bir yıkım olmasa bile hasta günlük yaşamını sürdürmek için gerekli sosyal etkinlikleri gerçekleştirememektedir. Bu belki de değişimden etkilenmeyen, plastisitesini yitirmiş sinir sistemi devrelerinin çokluğu ile ilişkili bir durumdur. Negatif belirtiler orbitofrontal bölgede ağırlıklı olmak üzere prefrontal bölgede, beyaz madde kaybı ile ilişkili

bulunmuştur.⁸⁴ Görsel/motor bilgi işlem süreçleri negatif semptomatolojiyi yaratmaktadır.⁷⁸ Potkin ve arkadaşları⁸⁵ PET çalışmasında negatif bulguların sağ hemisferde, özellikle temporal ve ventral prefrontal kortekste azalmış, serebellar korteks ve derin serebellar yapılarda artmış glukoz metabolizması ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Kaudat nükleus, talamus, dorsolateral prefrontal kortekste kan akımında azalma birçok çalışmada tekrarlanan bulgular olmuştur. Dorsolateral prefrontal korteksin projeksiyonlarının büyük çoğunluğu sensorimotor bütünleştirme ve motor planlama gibi görevleri olan kaudat nükleusa olduğu için, bu bölgenin defisitinde eylemin planlanmasında bozukluk ortaya çıkmaktadır.¹⁰

Dezorganizasyon pozitif ve negatif belirtilerden daha yüksek oranda bilişsel belirtilerle ilişkilidir.⁸⁶ Kortikal devreler arasında koordinasyon kaybı, talamusun filtreleme işlevinde, seçici dikkatte bozulma dezorganizasyondan sorumlu tutulmaktadır.⁸⁷ Basso ve arkadaşları⁸⁸ nöropsikolojik testlerle yaptıkları çalışmalarında dezorganize belirtileri dikkatte ve yönetici işlevlerdeki bozukluklarla ilgili bulmuşlardır. Liddle ve arkadaşları⁷⁵ ise dezorganizasyon belirtilerini sağ anterior singulat korteks, sol superior temporal girus,

dorsomedial talamusta artmış rCBF ile ilişkilendirmişlerdir.

Son yıllarda bilişsel bozuklukların şizofreninin belirtilerinden çok işlev kayıplarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir.⁷¹ Belirtiler hastalık süreci boyunca değişkenlik gösterdiği halde bilişsel bozukluklar süregidir.⁵³ Tedavi ile belirtilerde sağlanan düzelme bilişsel bozukluğa yansımamaktadır.⁸⁹

SONUÇ

Şizofrenide bilişsel işlevlerdeki bozulma hastanın sosyal yeterliğini belirlemektedir.⁹⁰ Bu nedenle bilişsel bozukluğun düzeltilmesine yönelik tedaviler büyük önem taşımaktadır. Bilişsel işlevler üzerine etkili atipik nöroleptiklerin kullanılması, NMDA reseptörleri üzerinden etkili ajanların örneğin, glisin tedavisi eklenmesi, psikososyal rehabilitasyon ve bilişsel yenilenme (cognitive remediation) programlarının uygulanması bu yaklaşımların öncüleridir. Bilişsel bozukluklar üzerine etkili yöntemlerin yaygın olarak kullanımı ile oldukça önemli bir toplumsal sağlık sorunu olan şizofreni, belki de tarihe karışma olanağı bulacaktır.

KAYNAKLAR

1. Saccuzzo DP, Braff DL: Early information processing deficit in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 1981; 38:175-179.
2. Damasio A: *Descartes' Error: Emotion, Reason and the Human Brain*. New York, Bard, An Avon Books, 1994.
3. Quintana J, Wong T, Ortiz-Portillo E, Kovalik E, Davidson T ve ark: Prefrontal-posterior parietal networks in schizophrenia: primary dysfunctions and secondary compensations. *Biol Psychiatry* 2003; 53:12-24.
4. Gray JA: Integrating schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998; 23:249-256.
5. Seidman LJ, Yurgelun-Todd D, Kremen SK ve ark: Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 35:235-246.
6. Gold JM, Weinberger DR: Cognitive deficits and the neurobiology of schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5:225-230.
7. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS: "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 1998; 24:203-218.
8. Pantelis C, Barnes TRE, Nelson HE, Tanner S, Weatherley L ve ark: Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain* 1997; 120:1823-1843.
9. Csernansky JG, Bardgett ME: Limbic-cortical neuronal damage and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998; 24:231-248.
10. O'Donnell P, Grace AA: Dysfunctions in multiple inter-related systems as the neurobiological bases of schizophrenic symptom clusters. *Schizophr Bull* 1998; 24:267-283.
11. Hawkins KA, Sullivan TE, Choi EJ: Memory deficits in schizophrenia: inadequate assimilation or true amnesia? Findings from the Wechsler Memory Scale-revised. *J Psychiatry Neurosci* 1997; 22:169-179.
12. Rushe TM, Woodruff PWR, Murray RM, Morris RG: Episodic memory and learning in patient with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 1999; 35:85-96.
13. Chambers RA, Moore J, McEvoy JP, Levin ED: Cognitive effects of neonatal hippocampal lesions in a rat model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 1996; 15:587-594.
14. Bachevalier J, Alvarado MC, Malkova L: Memory and socioemotional behavior in monkeys after hippocampal damage incurred in infancy or in adulthood. *Biol Psychiatry* 1999; 46:329-339.
15. Falkai P, Bogerts B: Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry and Neur Sci* 1986; 236:154-161.
16. Jeste DV, Lohr JB: Hippocampal pathologic findings in chronic schizophrenia: a morphometric study. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:1019-1024.
17. Benes FM, Sorensen I, Bird ED: Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1991; 17:597-608.
18. Conrad AJ, AbebeT, Austin R, Forsythe S, Scheeibel AB: Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:413-417.

19. Altshuler LL, Casanova MF, Goldberg TE, Kleinman JE: The hippocampus and parahippocampus in schizophrenics, suicide and control brains. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1024-1034.
20. Benes FM, Vincent SL, Alsterberg G ve ark: Increased GABA_A receptor binding in superficial layers of cingulate cortex in schizophrenics. *J Neurosci* 1992; 12:924-929.
21. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW ve ark: Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:16-25.
22. Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan JH: Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:433-440.
23. Gur RE, Turetsky BI, Cowell PE, Finkelman C ve ark: Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:769-775.
24. Bilder RM, Bogerts B, Ashtari M ve ark: Anterior hippocampal volume reductions predict frontal lobe dysfunction in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 1995; 17:47-58.
25. Weinberger DR: Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45:395-402.
26. Lipska BK, Aultman JM, Verma A, Weinberger DR, Moghaddam B: Neonatal damage of the ventral hippocampus impairs working memory in the rat. *Neuropsychopharmacol* 2002; 27:47-54.
27. Yeo RA, Hodde-Vargas J, Hendren RL ve ark: Brain abnormalities in schizophrenia-spectrum children: implications for a neurodevelopmental perspective. *Psychiatry Res* 1997; 76:1-13.
28. Benes FM, Berretta S: Amygdalo-entorhinal inputs to the hippocampal formation in relation to schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 911:293-304.
29. Andreasen NC, Nasrallah HA, Dunn V ve ark: Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia: A magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:136-144.
30. Zipursky RB, Lim KO, Sullivan EV ve ark: Widespread cerebral gray volume deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:195-205.
31. Breier A, Buchanan RW, Elkashef A ve ark: Brain morphology and schizophrenia: A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex and caudate structures. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:921-926.
32. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS: Abnormally high neuronal density in schizophrenic cortex. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:805-818.
33. Weinberger DR, Berman KF, Suddath R, Torrey EF: Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am J Psychiatry* 1992; 149:890-897.
34. Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R, Swayze VW ve ark: Hypofrontality in neuroleptic-naïve and chronic schizophrenic patients: assessment with Xenon-133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:943-958.
35. Hazlett EA, Buchsbaum MS, Jern J ve ark: Hypofrontality in unmedicated schizophrenia patients studied with PET during performance of a serial verbal learning task. *Schizophr Res* 2000; 43:33-46.
36. Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J ve ark: Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex* 2000; 10:1078-1092.
37. Serper MR, Bergman RL ve Harvey PD: Medication may be required for the development of automatic processing in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1990; 32:281-288.
38. Manschreck TC: Clinical and experimental analysis of motor phenomena in schizophrenia. M Spitzer, FA Uehlein, MA Schwartz, C Mundt (eds): *Phenomenology, Language and Schizophrenia*'de, New York, Springer, 1992, s.258-273.
39. O'Donnell P, Grace AA: Synaptic interactions among excitatory afferents to nucleus accumbens neurons: Hippocampal gating of prefrontal cortical input. *J Neuroscience* 1995; 15:3622-3639.
40. Johansson O, and Hökfelt T: Nucleus accumbens: transmitter histochemistry with special reference to peptide-containing neurons. RB Chronister, JF DeFrance (eds): *The Neurobiology of the Nucleus Accumbens*'de, Brunswick, ME: Haver Institute, 1981, s.147-171.
41. Pakkenberg B.: Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1023-1028.
42. Pakkenberg B: Stereological quantitation of human brains from normal and schizophrenic individuals. *Acta Neurol Scandinavica* 1992; 137:20-33.
43. Bogerts B: Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19:431-445.
44. Silbersweig DA, Stern E, Frith CD, Cahill C ve ark: A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995; 378:176-179.
45. Buchsbaum MS, Someya T, Teng CY, Abel L ve ark: PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153:191-199.
46. Daum I, Ackermann H: Cerebellar contributions to cognition. *Behav Brain Res* 1995; 67:201-210.
47. Volkow ND, Levy A, Brodie JD ve ark: Low cerebellar metabolism in medicated patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149:686-688.
48. Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC ve ark: Recalling word lists reveals "cognitive dysmetria" in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 1999; 156:386-392.
49. Crow TJ: Temporal lobe asymmetries as the key to the etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990; 16:433-443.
50. Asarnow RF: Neurocognitive impairments in schizophrenia: a piece of the epigenetic puzzle. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1999; 8(Suppl.1):I/5-I/8.
51. McGlashan TH, Hoffman RE: Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:637-648.

52. Russell AJ, Munro JC, Jones PB ve ark: Schizophrenia and the myth of intellectual decline. *Am J Psychiatry* 1997; 154:635-639.
53. Rund BR: A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 1998; 24:425-435.
54. Velligan DI, Miller AL: Cognitive dysfunction in schizophrenia and its importance to outcome: the place of atypical antipsychotics in treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl.23):25-28.
55. Marenco S, Weinberger DR: The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev Psychopathol* 2000; 12:501-527.
56. Egan MF, Weinberger DR: Neurobiology of schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7:701-707.
57. Haber SN, Fudge JL: The interface between dopamine neurons and the amygdala: implications for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997; 23:471-482.
58. Önder ME: Şizofreni ve serotonin. Ş Erkoç, T Oral (eds): Şizofreni'de, İstanbul, SUS Yayın, 2000, s.144-152.
59. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M ve ark: Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1996; 169:610-617.
60. Carlsson M, Carlsson A: Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia- implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 1990; 13:272-276.
61. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M ve ark: Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:29-36.
62. Javitt DC, Sershen H, Hashim A, Lajtha A: Inhibition of striatal dopamine release by glycine and glycyldodecylamide. *Brain Res Bull* 2000; 52:213-216.
63. McCarley RW, Niznikiewicz MA, Salisbury DF ve ark: Cognitive dysfunction in schizophrenia: unifying basic research and clinical aspects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249(Suppl.4):69-82.
64. Green MF, Marshall Jr BD, Wirshing WC ve ark: Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997; 154:799-804.
65. Purdon SE: Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:249-260.
66. Perry W, Geyer MA, Braff DL: Sensorimotor gating and thought disturbance measured in close temporal proximity in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:277-281.
67. Javitt DC, Liederman E, Cienfuegos A, Shelley AM: Panmodal processing imprecision as a basis for dysfunction of transient memory storage systems in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1999; 25:763-775.
68. Karakaş S, Kafadar H, Eski R: Wechsler Bellek ölçeği geliştirilmiş formunun test-tekrar test güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1996; 11:46-52.
69. Cangöz (Tavat) B: Çalışma koşulu türünün farklı bellek ölçümleri üzerindeki etkileri. *3P Dergisi*, 1999; 7:106-115.
70. Goldman-Rakic PS: The prefrontal landscape: Implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philosophical Transactions of Royal Society of London*, 1996; 351:1445-1453.
71. Green MF: What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153: 321-330.
72. Velligan DI, Bow-Thomas CC: Executive function in schizophrenia. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1999; 4:24-33.
73. Hoff AL, Kremen WS: Is there a cognitive phenotype for schizophrenia: the nature and course of the disturbance in cognition? *Curr Opin Psychiatry* 2002; 15:43-48.
74. Penn DI, Mueser KT, Spaulding WD ve ark: Information processing and social competence in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21:269-281.
75. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Frackowiak RSJ: Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. *J Royal Soc Med* 1992; 85:224-227.
76. Servan-Schreiber D, Cohen JD, Steingard S: Schizophrenic deficits in the processing of context. A test of a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:1105-1112.
77. Kerns JG, Berenbaum H, Barch DM ve ark: Word production in schizophrenia and its relationship to positive symptoms. *Psychiatry Res* 1999; 87:29-37.
78. Strauss ME: Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19:215-231.
79. Bogerts B: The temporo-limbic system theory of positive schizophrenic symptoms. *Schizophr Bull* 1997; 23:423-435.
80. Epstein J, Stern E, Silbersweig: Mesolimbic activity associated with psychosis in schizophrenia. Symptom-specific PET studies. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 29:562-574.
81. Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS: Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1358-1366.
82. Hermann BP, Wyler AR, Richey ET; Wisconsin Card Sorting Test performance in patient with complex partial seizures of temporal-lobe origin. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988; 10:467-476.
83. Weinberger DR: A connectionist approach to the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience* 1993; 5:241-253.
84. Sanfilippo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L ve ark: Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:471-480.
85. Potkin SG, Gustavo A, Kirsten F, Ravi A, David K ve ark: PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159:227-237.
86. Ngan ETC, Liddle PF: Reaction time, symptom profiles and course of illness in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000; 46:195-201.

-
87. Barch DM, Carter CS, Hachten PC ve ark: The "benefits" of distractibility: mechanics underlying increased stroop effects in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25:749-762.
88. Basso MR, Nasrallah HA, Olson S, Bornstein R: Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 99-111.
89. Hughes C, Kumari V, Soni W, Das M, Binneman B ve ark: Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 59:137-146.
90. Liddle PF: Cognitive impairment in schizophrenia: its impact on social functioning. *Acta Psychiatr Scand* 2000; (Suppl.400):11-16.