

# Risperidonun Şizofreninin Pozitif ve Negatif Belirtileri ve Bellek İşlevi Üzerine Etkisi

Dr. Yarkın Özcan<sup>1</sup>, Dr. R Işın Özışık<sup>2</sup>, Dr. Süheyla Ünal<sup>1</sup>, Dr. M. Erkan Özcan<sup>1</sup>

## ÖZET:

RİSPERİDONUN ŞİZOFRENİNİN POZİTİF VE NEGATİF BELİRTİLERİ VE BELLEK İŞLEVI ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Şizofreni hastalarında yaygın bilişsel bozukluklar olduğu bilinmektedir. Şizofrenideki bilişsel eksikliklerin premorbid dönemde başladığı ve hastalığın seyri boyunca devam ettiği gösterilmiştir. Bilişsel işlevler hastanın sosyal yeterliliğini belirlediği için tedavide bilişsel işlevlerdeki bozukluğun giderilmesi önem taşımaktadır. Şizofreninin pozitif ve negatif belirtiler üzerindeki etkinliğinin yanında bilişsel işlevler üzerinde de etkili olan ilaçlar şizofreni tedavisinde daha olumlu sonuçlar vaat etmektedir. Bu çalışmada atipik bir nöroleptik olduğu ileri sürülen risperidonun şizofrenili hastalarda bilişsel işlevlerden bellek üzerine etkisi ile pozitif ve negatif belirtiler üzerindeki etkinliği incelenmiştir. Yöntem: Çalışmaya DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konulan 20 hasta alındı. Hastalara ilaç başlanmadan önce BPRS, SAPS, SANS ve bilişsel işlevleri ölçmek amacıyla Wechsler Memory Scale (WMS-R) alt testleri uygulandı. Altı hafta süre ile ortalama 5.60±1.23 mg/gün dozunda risperidon kullanıldı. Altıncı hafta sonunda testler yinelenildi.

Bulgular: Yapılan değerlendirmelere göre tedavi öncesi BPRS, SAPS ve SANS skorları tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştı (tüm testler için: p<0.001). Bellek işlevindeki değişimi ölçmek amacıyla kullanılan WMS-R'nin tüm alt testlerindeki farklılık da istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Değişkenler arasında yaptığımız korelasyon analizinde tedavi öncesi BPRS, SAPS ve mantıksal bellek ile tedavi sonrası zihinsel kontrol arasında negatif korelasyon, tedavi öncesi zihinsel kontrol, şekilsel bellek ve çağrışımsal sözel öğrenme ile tedavi sonrasında aynı şekillerde pozitif korelasyon saptandı. Tartışma: Çalışmamızda yer alan şizofrenili hastalarda pozitif ve negatif belirtilerdeki düzelmeye ile birlikte bellek işlevlerinden özellikle zihinsel kontrol, mantıksal bellek ve görsel reproduksiyon alt testlerinin skorlarındaki tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki belirgin farklılığın da gösterdiği gibi bilişsel düzelmeye gözlenmiştir. Bu sonuçlar risperidonun şizofreninin hem pozitif ve negatif belirtileri üzerinde, hem de bellek işlevi üzerine olumlu etkileri olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: risperidon, bilişsel işlevler, pozitif belirtiler, negatif belirtiler

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000;10:182-188

## SUMMARY:

EFFICACY OF RISPERIDONE ON POSITIVE AND NEGATIVE SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIA AND MEMORY FUNCTIONS

Objectives: Symptoms due to cognitive impairment are common in patients with schizophrenia. Those are present before the onset of schizophrenia and are persistent during the course. It is important to relieve these symptoms as cognition is essential to maintain social functioning. Thus, the drugs which enhance cognitive, positive and negative symptoms of schizophrenia are desirable. In this context, the aim of this study has been to evaluate the efficacy of risperidone, a new atypical antipsychotic.

Method: This study included twenty patients with schizophrenia. Diagnoses were made according to DSM-IV. Prior to institution, scores for BPRS, SANS, SAPS and Wechsler Memory Scale WMS-R were obtained. The patients received risperidone orally at a mean dosage of 5.60±1.23 mg daily. The scores obtained again at the end of week 6.

Results: The differences between pretreatment and post treatment scores of BPRS, SAPS and SANS were statistically significant (p<0.001). All sub test scores in Wechsler Memory Scale (WMS-R) test were also statistically significant (p<0.001). Correlation analysis among variables showed negative correlation between BPRS, SAPS and logical memory and post treatment memory control and positive correlation between pretreatment mental control, figural memory and verbal paired associates and the same variables.

Conclusions: The patients who were treated with risperidone in this study showed statistically significant improvement in positive and negative symptoms and cognitive functions. Improved cognitive functions were mental control, logical memory and visual reproductions. These results suggest an important role in both relieving positive and negative symptoms and improving cognitive functions for risperidone in patients with schizophrenia.

Key words: risperidone, cognitive functions, positive symptoms, negative symptoms

Bull Clin Psychopharmacol 2000;10:182-188

## GİRİŞ

Şizofrenili hastalarda yaygın bilişsel bozukluklar olduğu Kraepelin'in dementia praecox'u ilk kez

tanımlamasından bu yana bilinmekle birlikte; beyin görüntüleme yöntemlerinin, nörobilişsel testlerin ve atipik antipsikotiklerin kullanılmaya başlanması ile son yıllarda şizofrenide bilişsel işlevlerin

<sup>1</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD , <sup>2</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD Malatya

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd.Doç.Dr. Yarkın Özcan, Turgut Özal Tıp Merkezi Psikiyatri Anabilim Dalı 44069 Malatya

Tel 0-422-3410660/5405 Fax: 0-422-3410728

E-rruül: hamdio@betim.com.tr

araştırılmasına olan ilgi artmıştır. Şizofreni tedavisinde yeni bir çığır açan atipik antipsikotikler negatif belirtiler ve bilişsel işlev bozuklukları üzerine yaptıkları olumlu etkileriyle bu alandaki çalışmalara yeni bir boyut kazandırmışlardır.

Geniş serilerde yapılan araştırmalarda şizofrenili hastaların normal kontrollerle karşılaştırıldığında; bilişsel işlevlerden özellikle dikkat, algı, sözel bellek, karar alma yetisi, sorun çözme yetisi, uzaysal görüş yetisi, ince motor beceriler alanlarında düşük performans gösterdikleri bulunmuştur (1,2). Planlama, kavram oluşturma, girişim, kendini denetleme, dikkati yöneltme ve bellek gibi yönetsel işlev bozuklukları hastaların %40-95'ini etkiler ve arka plandaki yaygın bilişsel bozukluklardan daha çok dikkati çekerler (3).

Şizofrenili hastalar ile yapılan beyin işlevlerine ilişkin çalışmalarda, bilişsel görevler sırasında pre-frontal kortikal alanlarda aktivasyon azlığı olduğu gösterilmektedir. Prefrontal kortekste dopaminerjik etkinliğin azalması apati ve sosyal geri çekilme gibi negatif belirtilerle ilişkili görülmektedir. Striatal bölgedeki dopaminerjik etkinlik artışı ise varsam ve sanrı gibi pozitif belirtilerle ilişkilendirilmektedir (4). Negatif belirtilerin bilişsel testlerde özellikle frontal işlevlerde performans azlığı ile ilişkili olduğu, özellikle işitsel tipte olmak üzere dikkat azlığı ile ilişkili görülen pozitif belirtilerin ise dikkati ilgilendiren daha yaygın beyin alanları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (5). Pozitif belirtiler, özellikle bilgi içeriğinin işlenmesi sürecinde oluşan formal düşünce ve bellek bozukluğu ile bağlantılandırılmaktadır (6, 7). Bu bozukluklar temporal lobun işlevleri ile ilgili görülmektedir (8, 9). Bilişsel işlev bozukluklarının genel olarak fronto-temporal ve limbik yapılar arasındaki bağlantı sorunuyla ilgili olduğu ileri sürülmektedir (10).

Şizofrenide çoğu kez yeni bilgilerin öğrenilmesinde güçlük olduğu bildirilmektedir (11,12). Bilişsel görevler sırasında bilginin kullanılması ve geçici olarak depolanmasından çalışma belleği (working memory) sorumludur. Sözel kısa süreli bellek çalışma belleğinin bir işlevidir. Çalışma belleği bozukluğu şizofrenide bilişsel performans bozukluğunun merkezinde yer alır ve frontal lob işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Semantik bellek ise dünya ile ilgili tüm bilgileri ve sosyal yaşama ilişkin kuralları tanımayı kapsar (13). Tanıma belleği ile ilgili bozukluk ise medial-temporal işlev bozukluğu ile ilişkilidir (14, 15, 16). Şizofrenide bellek bozukluğu ile ilgili 70 çalışmanın

bir meta-analizinde pozitif belirtiler ve hastalığın şiddetinin bellekle daha çok ilişkili olduğu saptanmıştır (17). Sanrisal belirtiler tanımada gecikme, negatif belirtiler hatırlamada gecikme ile, dezorga-nize tip şizofreni ise nörolojik silik belirtiler ve anlık bellek performansında azalma ile ilişkili bulunmuştur (18).

Şizofrenideki bilişsel eksikliklerin pozitif belirtilerin ortaya çıkmasından önceki dönemde başladığı ve hastalığın seyri boyunca devam ettiği gösterilmiştir (19, 20). Bilişsel işlevler hastanın sosyal yeterliliğini belirlediği için tedavide bilişsel işlevlerdeki bozukluğun giderilmesi büyük önem taşımaktadır (21).

Atipik antipsikotik ilaçların prefrontal bölgede dopamin azlığı yaratarak ve EPS bulguları oluşturarak negatif belirtileri ve bilişsel bozukluğu artırdığı yönünde görüşlerin (22) tersine, haloperidolün dikkat ve diğer bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkileri olduğu da ileri sürülmektedir (23, 24, 25, 26). Atipik antipsikotiklerin hayvan modellerinde frontal dopaminerjik etkinliği artırdığı gösterilmiştir (22). Bu ilaçlar pozitif ve negatif belirtilerin yanında nörobilişsel defisitler üzerine de etkilidir (2). Risperidonun pozitif (27), negatif belirtiler (28), bilişsel işlevlerden seçici dikkat, çalışma belleği ve uyanıklılık (1, 22, 29, 30, 31) ile affektif belirtiler (32) üzerine olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada atipik antipsikotiklerden risperidonun şizofreni hastalarında pozitif ve negatif belirtiler ile bilişsel işlevlerden bellek üzerindeki etkinliği incelenmiştir.

## YÖNTEM

### Hastalar

Çalışmaya Ağustos 1999-Nisan 2000 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğine başvuran ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre Şizofreni tanısı alan 20 ayaktan hasta alındı. Hastalara ve hasta yakınlarına çalışma ile ilgili bilgi verilerek onayları alındı. Hasta seçiminde testleri yanıtlayabilme koşulu göz önünde tutuldu. Hastalar son bir aydır herhangi bir psikotrop ilaç almıyordu. Özellikle bilişsel işlevleri etkileyecek olan alkol / madde bağımlılığı ile fizik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

## Araçlar

Hastalara tedavi başlanmadan önce BPRS, SAPS, SANS ve bellek işlevlerini ölçmek amacıyla WMS-R alt testleri uygulandı.

**Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS):** Psikiyatrik hasta gruplarında kullanılan, asıl hedefi farmakolojik tedavi sırasında değişikliği ölçmek olan bir ölçektir. 18 maddeden oluşan yedili likert tipi ölçüm sağlar. Ölçek Overall ve Gorham tarafından geliştirilmiştir (33). Türkçe formunun geçerliliği ve güvenilirliği yapılmamıştır.

**Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS):** Şizofreni pozitif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla Andreasen tarafından geliştirilmiştir (34). Toplam dört alt ölçek ve 34 madde içermektedir. Türkçe formunun geçerliliğinde ölçeğin iç tutarlılığına sahip bulunması gösterge olarak alınmıştır (35).

**Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS):** Şizofreni negatif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla Andreasen tarafından geliştirilmiştir (34). Toplam 5 alt ölçek 25 madde içermektedir. Türkçe formunun geçerliliğinde ölçeğin iç tutarlılığına sahip bulunması gösterge olarak alınmıştır (36).

**Wechsler Memory Scale (WMS-R):** Görsel, sözel öğrenme ve belleği değerlendirir. 9 alt testten oluşmaktadır. Bu testin ülkemizdeki standardizasyonunun yapılmasına ilişkin proje sürmektedir (37). Bu çalışmada aktüel bilgi ve oryantasyon, zihinsel kontrol, şekilsel bellek, mantıksal bellek, çağrışımlarla sözel öğrenme, görsel reproduksiyon alt testleri kullanılmıştır.

Hastalar 6 hafta süre ile ortalama 5.60±1.23 mg/gün dozunda risperidon kullandı. Altı haftanın sonunda tüm testler tekrarlandı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS for windows (version 6.01) programında eşleştirilmiş t testi ve Pearson korelasyon analizi ile yapıldı.

## BULGULAR

Şizofreni tanısı konulan 20 hastanın yaşları 19-38 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması 27.25±5.51 olarak belirlendi. Olguların 15'i erkek (%75), 5'i kadın (%25) idi. Olguların eğitim düzeyi 5-15 yıl arasında olup, ortalaması 10.75± 2.63 idi. Olguların tedavi öncesi BPRS, SAPS, SANS skorları sırasıyla 57.80±9.18, 75.95±15.79, 72.80±13.05 olarak bulundu. Tedavi sonrası skorlar da sırasıyla 16.35±12.91, 16.60±12.17, 23.95±19.29 olarak saptandı. Bu sonuçlara göre tedavi sonrası tüm ölçeklerde gözlenen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001) (Tablo 1).

**Tablo 1. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası BPRS, SAPS ve SANS sonuçları.**

|      | N  | Tedavi öncesi | Tedavi sonrası | P      |
|------|----|---------------|----------------|--------|
| BPRS | 20 | 57.80±9.18    | 16.35±12.91    | <0.001 |
| SAPS | 20 | 75.95±15.79   | 16.60±12.17    | <0.001 |
| SANS | 20 | 72.80±13.05   | 23.95±19.29    | <0.001 |

**Tablo 1. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası BPRS, SAPS ve SANS sonuçları.**

|      | N  | Tedavi öncesi | Tedavi sonrası | P      |
|------|----|---------------|----------------|--------|
| BPRS | 20 | 57.80±9.18    | 16.35±12.91    | <0.001 |
| SAPS | 20 | 75.95±15.79   | 16.60±12.17    | <0.001 |
| SANS | 20 | 72.80±13.05   | 23.95±19.29    | <0.001 |

Tedavi öncesi WMS-R alt testlerinin sonuçları; genel bilgi ve yönelim 5.80±0.95, zihinsel kontrol 2.95±1.05, şekil belleği 3.20±0.70, mantıksal bellek 2.55±0.51, çağrışımlarla sözel öğrenme 4.50±1.70, görsel üretim 5.40±1.14 olarak bulundu.

Tedavi sonrası WMS-R alt testlerinin sonuçları; genel bilgi ve yönelim 6.70±0.47, zihinsel kontrol 5.20±0.83, şekil belleği 3.60±0.50, mantıksal bellek 4.55±0.60, çağrışımlarla sözel öğrenme 5.70±2.18, görsel üretim 7.40±0.94 olarak bulundu. Elde edilen sonuçlara göre tüm alt testlerde fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 2).

**Tablo 2. WMR-S alt test sonuçları.**

|                           | N  | Tedavi öncesi | Tedavi sonrası | p      |
|---------------------------|----|---------------|----------------|--------|
| Genel bilgi ve yönelim    | 20 | 5.80±0.95     | 6.70±0.47      | <0.001 |
| Zihinsel kontrol          | 20 | 2.95±1.05     | 5.20±0.83      | <0.000 |
| Şekil belleği             | 20 | 3.20±0.70     | 3.60±0.50      | <0.005 |
| Mantıksal bellek          | 20 | 2.55±0.51     | 4.55±0.60      | <0.000 |
| Çağrışımsal sözel öğrenme | 20 | 4.50±1.70     | 5.70±2.18      | <0.002 |
| Görsel üretim             | 20 | 5.40±1.14     | 7.40±0.94      | <0.000 |

Tablo 2'de de görüldüğü gibi özellikle zihinsel kontrol, mantıksal bellek, görsel üretim alt testlerinde fark daha belirgindi.

Tedavi öncesi psikotik belirtiler (BPRS), mantıksal bellek ve pozitif belirtiler, tedavi sonrası zihinsel kontrol değerleri ile negatif korelasyon göstermektedir. Zihinsel kontrol, şekil belleği ve çağrışımsal sözel öğrenme tedavi öncesi ve sonrasında pozitif korelasyon göstermektedir. Tedavi öncesi yönelim ile tedavi sonrası çağrışımsal sözel öğrenme arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (Tablo 3).

**Tablo 3. SANS, SAPS, BPRS, WMR-S alt skorları arasında korelasyon analizi.**

| Tedavi öncesi             | Tedavi sonrası            | R      | P    |
|---------------------------|---------------------------|--------|------|
| BPRS                      | Zihinsel kontrol          | -.4829 | .031 |
| Zihinsel kontrol          | Zihinsel kontrol          | .6134  | .004 |
| Mantıksal bellek          | Zihinsel kontrol          | -.5196 | .019 |
| SAPS                      | Zihinsel kontrol          | -.4671 | .038 |
| BPRS                      | Görsel üretim             | .4975  | .026 |
| Şekilsel bellek           | Şekil belleği             | .5417  | .014 |
| Yönelim                   | Çağrışımsal sözel öğrenme | .5789  | .007 |
| Çağrışımsal sözel öğrenme | Çağrışımsal sözel öğrenme | .7241  | .000 |

## TARTIŞMA

Araştırmadan elde ettiğimiz sonuçlar literatürde risperidon ile yapılan benzeri çalışmaların sonuçları ile uygunluk göstermektedir. Risperidonun pozitif ve negatif belirtiler üzerine etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir (27, 28). Çalışmamızda risperidonun hem pozitif, hem de negatif belirtilere etkili olduğunu gözledik. Lindstorm ve von Knorring (38) 88 kronik şizofrenili hastada haloperidol ile risperidonun pozitif ve negatif belirtiler, eksitasyon, anksiyete/depresyon ve bilişsel işlevler üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında haloperidolün negatif belirtiler, eksitasyon ve anksiyete/depresyon belirtileri üzerine etkili olduğunu, risperidonun ise bu beş alanın tümü üzerinde etkili olduğunu saptamışlardır.

Risperidonun bilişsel işlevler üzerine olumlu etkisi başka çalışmalarda da bildirilmektedir. Özellikle uyanıklık ve çalışma belleği üzerine olan etkileri dikkat çekmektedir. Rossi ve ark. (30) 25 şizofrenili hastada 4 haftalık risperidon tedavisinden sonra pozitif ve negatif belirtiler ve çalışma belleğinde düzelme saptamışlardır. Wisconsin Card Sorting Test ile ölçtükleri yönetsel işlevlerin tedavi öncesi ve sonrası negatif belirtilerle korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Green ve ark. (1) ise risperidon ve haloperidol ile yaptıkları çift kör çalışmada risperidonun çalışma belleği üzerine haloperidolden anlamlı düzeyde fazla olumlu etki gösterdiğini belirlemişlerdir. Honey ve ark. (22) ise tipik antipsikotikler yerine risperidon verilen hastalarda çalışma belleğiyle ilgili görev sırasında fonksiyonel MRI ile prefrontal korteks ve posterior parietal kortekste işlevsel etkinlik artışı saptamışlardır. Earnst ve ark (39) risperidonun sözel bellek üzerinde klozapinden daha etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Stip ve Lussier (29) de risperidonun bellek üzerine olumlu etkisi olduğunu

bildirmişlerdir.

Çalışmamızda 6 haftalık risperidon tedavisinden önce ve sonra Weschler Memory Scale alt testleri ile yaptığımız bellek ölçümlerinde her alt kategoride anlamlı düzeyde iyileşme saptadık. Bellek alt testleri ile psikotik belirtiler arasındaki ilişkiye baktığımızda tedavi öncesindeki BPRS değerleri ve SAPS skorları ile tedavi sonrasında zihinsel kontrol arasında negatif bir korelasyon bulduk. Bu durum tedavi öncesindeki psikotik belirtilerin, özellikle pozitif belirtilerin zihinsel kontrolü güçleştirdiğini, tedavi ile bu durumun düzelme gösterebildiğini düşündürmektedir. Bu bulgular Aleman ve arkadaşlarının (17) meta-analitik çalışmalarında saptadıkları pozitif belirtiler ve hastalığın şiddetinin bellekle ilişkili olduğu bulgusu ile benzerlik göstermektedir. Aksaray ve ark (40) 23 pozitif belirtili 14 negatif belirtili şizofreni hastasının kısa kognitif muayene skorları arasında önemli bir fark bulmazken, pozitif belirtili hastaların genel işlevselliğinin negatif belirtililere göre daha bozuk olduğunu saptamışlardır. Benzeri bir çalışmada Sarman ve ark. (41) her iki grubun KKM puanları arasında fark saptamamışlardır.

Addington ve ark. (42)'nin 6 aylık izleme çalışmalarında ve Hoff ve ark. (43)'nin daha uzun süreli izleme çalışmalarından elde ettiği bulgularda olduğu gibi pozitif belirtilerdeki iyileşme, bilişsellikte-ki iyileşme ile paralellik göstermektedir. Pozitif belirtiler üzerindeki etkinliği kabul edilen haloperidolün otistik hastalarda davranışsal uyumu geliştirerek öğrenmeyi arttırdığı da bildirilmektedir (44). Pozitif belirtilerin temporal lob ile ilişkisi gözönünde bulundurulduğunda, risperidonun bellek üzerine olumlu etkilerinin prefrontal bölgedeki etkisiyle sınırlı olmadığı, temporal bölgeyi de içerdiği düşünülebilir. Zihinsel kontrol, çağrışımsal sözel öğrenme ve şekil belleğinin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin pozitif korelasyon göstermesi risperidonun bu işlevler üzerine özellikle etkili olduğunu düşündürmektedir. Bu işlevlerin temporal lobla ilgili olduğu ileri sürülmektedir (45). Bellekle ilgili bozukluklar ise hem prefrontal hem de temporolimbik sorunları yansıtmaktadır (46).

Prefrontal korteksin en önemli işlevi sorun çözme ile ilişkili olan yönetsel işlevidir. Yeni gelen uyarıyı eski bilgilerin ışığında değerlendirip, duygusal süreçlerin de katılımı ile karar verme sürecini bu işlev aracılığı ile gerçekleştirir. Bu işlevi yerine getirirken çalışma belleği ile birlikte çalışır. Bellekten gelen bilgilerde yanlışlık varsa -ki pozitif belirtiler

böyledir-prefrontal bölge sağlıklı işleyemez. İşlevsel bozukluk gösteren limbik döngüden yanlış bilgi alıp işleyen prefrontal korteksin, hasta limbik bölgenin çıkarılmasından sonra bilişsel işlevinde düzelme olduğunun gözlenmiştir (47). Bu durum prefrontal işlevler açısından prefrontal bölgeye bilgi gelmemesinin yanlış bilgi gelmesinden daha iyi olacağını düşündürmektedir (48). Başka bir deyişle pozitif belirtiler de bilişsel işlevleri olumsuz etkilemektedir.

## SONUÇ

Şizofrenide prefrontal ve temporo limbik bölgelerin psikopatolojisi söz konusudur. Bu iki bölge

### **Kaynaklar:**

1. Green MF; Marshall Jr BD; Wirshing WC; Ames D; Marder SR; McGurk S; Kern RS; Mintz J . Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997; 154:799-804.
2. Purdon SE. Neuropsychological Change in Early Phase Schizophrenia During 12 Months of Treatment With Olanzapine, Risperidone, or Haloperidol. *Arch of Gen Psychiatry*, 2000; 57:249-260.
3. 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):25-8.
4. Fink-Jensen. Novel pharmacological approaches to the treatment of schizophrenia. *Dan Med Bull* 2000;47:151-167.
5. Berman I; Viegner B; Merson A; Allan E; Pappas D; Green AI. Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 3;25:1-10.
6. Servan-Schreiber D; Cohen JD; Steingard S. Schizophrenic deficits in the processing of context. A test of a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1105-12.
7. Kerns JG; Berenbaum H; Barch DM; Banich MT; Stolar N. Word production in schizophrenia and its relationship to positive symptoms. *Psychiatry Res* 1999; 30;87:29-37.
8. Heckers S; Goff D; Schacter DL; Savage CR; Fischman AJ; Alpert NM; Rausch SL. Functional imaging of memory retrieval in deficit vs nondeficit schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1117-23.
9. Gur RE; Jaggi JL; Shtasel DL; Ragland JD; Gür RC. Cerebral blood flow in schizophrenia: effects of memory processing on regional activation. *Biol Psychiatry*; 35:3-15.
10. Gold JM; Weinberger DR. Cognitive deficits and the neurobiology of schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol* 1995;5:225-30.
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;22:169-79.
12. Hawkins KA. Memory deficits in patients with schizophrenia: preliminary data from the Wechsler Memory Scale-Third Edition support earlier findings. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24:341-7.
13. Chen EYH; Wilkins AJ; McKenna PJ. Semantic memory is both impaired and anomalous in schizophrenia. *Psychol Med* 1994;24:193-202.
14. Kareken DA; Moberg PJ; Gur RC. Proactive inhibition and semantic organization: relationship with verbal memory in patients with schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc* 1996;2:486-93.
15. Stone M; Gabrieli JD; Stebbins GT; Sullivan EV. Working and strategic memory deficits in schizophrenia. *Neuropsychology* 1998;1 2:278-88.
16. Kuperberg G; Heckers S. Schizophrenia and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:205-10.
17. Aleman A; Hijman R; de Haan EH; Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999;1 56:1358-66.

18. Schroder J; Tittel A; Stockert A; Karr M. Memory deficits in subsyndromes of chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 1996;21:19-26.
19. Nopoulos P; Flashman L; Flaum M; Arndt S; Andreasen N. Stability of cognitive functioning early in the course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1994;14:29-37.
20. Velligan DJ; Bow-Thomas CC. Executive function in schizophrenia. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1999;4:24-33.
21. Liddle PF. Cognitive impairment in schizophrenia: its impact on social functioning. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;400:11-16.
22. Honey GD; Bullmore ET; Soni W; Varatheesan M; Williams SCR; Sharma T. Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Neurobiology* 1999; 96:23: 13432-13437.
23. Serper MR; Davidson M; Harvey PD. Attentional predictors of clinical change during neuroleptic treatment in schizophrenia. *Schizophr Res* 1994;13:65-71.
24. Palao DJ; Arauzo A; Brunet M; Marquez M; Bernardo M; Ferrer J; Gonzalez-Monclus E. Positive versus negative symptoms in schizophrenia: response to haloperidol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18:155-64.
25. Kalin JP. [Tolerance of neuroleptics, deficit syndrome and cognitive functions]. *Encephale* 1996;22 Spec No 2:49-54.
26. Alien DN; Anastasiou A; Goldstein G; Gilbertson M; van Kammen DP. Influence of haloperidol on the relationship of frontal lobe function to psychomotor poverty and disorganization syndromes. *Psychiatry Res* 2000;14;93(I):33-9.
27. McEvoy JP. Efficacy of risperidone on positive features of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl: 18-21.
28. Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: assessment of the effect of risperidone. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl:22-8.
29. Stip E; Lussier. The effect of risperidone on cognition in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1996;41 (Suppl 2):S35-40.
30. Rossi A; Mancini F; Stratta P; Mattel P; Gismondi R; Pozzi F; Casacchia M. Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:40-3.
31. Meltzer HY; McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25:233-55.
32. Nowakowska E; Chodera A; Kus K; Rybakowski J. Some behavioural effects of risperidone in rats: comparison with haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:421-6.
33. Overall JE; Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological reports* 1962;10:799-812.
34. Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1990;24:73-88.
35. Erkoç Ş Arkonaç O; Ataklı C; Özmen E. Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991 ;4:20-24.
36. Erkoç Ş; Arkonaç O; Ataklı C; Özmen E. Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991 ;4:16-19.
37. Karakaş S; Başar E. Nöropsikolojik testlerin standardizasyon projesi. 30. Ulusal Psikiyatri Kongresi Nöropsikolojik Testlerin Standardizasyon Paneli 1994: 85-89.
38. Lindstrom E; von Knorring L. Changes in single symptoms and separate factors of the schizophrenic syndrome after treatment with risperidone or haloperidol. *Pharmacopsychiatry* 1994;27:108-13.
39. Earnst KS; Taylor SF; Smet 1C; Goldman RS; Tandon R; Berent S. The effects of typical antipsychotics, clozapine, and risperidone on neuropsychological test performance in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999; 21;40:255-6.
40. Aksaray G; Kaptanoğlu C; Önen R; Seber G; Tekin D: Negatif semptomlu ve pozitif semptomlu şizofreni üzerine karşılaştırmalı bir çalışma. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1992; 3:269-271.
41. Sarman C, Soykan A, Soykan Ç ve ark : Negatif ve pozitif semptomlu şizofreni; demografik, organik batarya, kısa kognitif muayene ve silik nörolojik belirtiler açısından karşılaştırılması. XXV. Ulusal Psikiyatri Kongresinde bildiri, 1989:359-365.
42. Addington J; Addington D; Maticka-Tyndale E: Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 1991 ;5:123-134.
43. Hoff AL; Sakuma M; Wieneke M; Horon R; Kushner M; Lynn ED. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;! 56:1336-1341.
44. Volkmar FR: Autism and the pervasive developmental disorders. In: Lewis M, editor. *Child and Adolescent Psychiatry, A Comprehensive Textbook*, 2nd ed, Baltimore: Williams and Wilkins 1996: 489-497.

- 
45. Karakaş S; Kafadar; Eski R: Wechsler bellek ölçeği geliştirilmiş formunun test-tekrar test güvenilirliği. Türk Psikoloji Dergisi 1996; 11:46-52.
46. Seidman U; Yurgelun-Todd D; Kremen SK; Woods BT; Goldstein JM; Faraone SV; Tsuang MT: Relationship of prefrontal and temporal lobe MR] measures to neuropsychological performanve in chronic schizophrenia. 1994; 35:235-246.
47. 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.
48. Weinberger DR: A connectionist approach to the prefrontal cortex.J Neuropsychiatry and Clin Neuroscience 1993;5:241-253.