

Şizofrenide Bilişsel İşlev Bozuklukları ve Antipsikotik Tedavi

Berna Binnur Akdede¹, Köksal Alptekin²

ÖZET:

Şizofrenide bilişsel işlev bozuklukları ve antipsikotik tedavi

Şizofrenide görülen bilişsel işlev bozuklukları yaygın ya da özgül bilişsel alanları kapsayabilir ve hastaların yaşam kalitesini, psikososyal işlevselliğini belirlemede önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle antipsikotik ilaçların tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesinde bilişsel işlevler üzerine olan etkilerinin de önemi büyüktür. Bu yazının amacı, öncelikle şizofrenide görülen bilişsel bozuklukları ve özelliklerini tanımlamak, ardından şizofrenide görülen bilişsel bozukluklarda antipsikotik ilaçların tedavi etkinliklerini araştıran çalışmaları gözden geçirmektir.

Anahtar sözcükler: şizofreni, bilişsel işlevler, tedavi, antipsikotik

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;14:178-184

ABSTRACT:

Cognitive impairment and antipsychotic treatment in schizophrenia

The cognitive impairment in schizophrenia might involve broad or selective cognitive domains and has major importance in predicting the quality of life and psychosocial functioning of patients. For this reason, in the evaluation of the efficacy of treatment with antipsychotic drugs, their effects on cognition are very important. The aim of the present paper is to describe the features of the cognitive impairments in schizophrenia and to review the studies investigating the effects of antipsychotic drugs on the cognitive disorders in schizophrenia.

Key words: schizophrenia, cognitive functions, treatment, antipsychotic

Bull Clin Psychopharmacol 2004;14:178-184

Giriş

Son yıllarda şizofrenide görülen bilişsel işlev bozuklukları, hastalığın pozitif ve negatif belirtileri gibi temel özellikleri arasında ele alınmaktadır. Şizofrenide görülen bilişsel bozukluklar bir dizi çalışmada gösterilmiştir (1,2). Bu çalışmaların bir kısmı yaygın bir bilişsel bozukluğa (1-4) işaret ederken, bir bölümü seçici bir bilişsel bozukluğa ait veriler sunmaktadır (5). Dikkat, bellek ve yürütücü işlevler beyinde ilişkili oldukları frontal, temporo-limbik bölgeler nedeniyle de özellikle araştırılan bilişsel işlev alanlarıdır.

Şizofreni hastalarının psikososyal işlevselliklerinin ve yaşam kalitelerinin öngörülmesinde bilişsel işlevlerin belirleyici etkileri vurgulanmaktadır (6-8). Bu nedenle de tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde bilişsel işlevlerin ele alınması gittikçe önem kazanmaktadır. Bu yazıda öncelikle şizofrenide görülen bilişsel işlev bozuklukları ve özellikleri ta-

nımlanacak, ardından şizofrenide görülen bilişsel işlev bozukluklarında antipsikotik ilaçların tedavi etkinliklerini araştıran çalışmalar gözden geçirilecektir.

Şizofrenide Görülen Bilişsel İşlev Bozukluklarının Tanımlanması ve Özellikleri

Şizofrenide yürütücü işlevler, dikkat, algısal/motor işleme, vijilans (dikkati sürdürme), sözel öğrenme ve bellek, sözel ve uzamsal işleyen bellek, sözel akıcılık gibi bilişsel işlevlerin pek çok alanında yaygın bozukluk olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (1-3). Böylesi yaygın bilişsel bozukluğun şizofrenide kortiko-serebellar-talamik-kortikal döngüleri içine alan bir etkilenmenin göstergesi olabileceği bildirilmiştir (4). Bilişsel işlevlerin dikkat gibi bazı özgün alanlarında bozukluk olduğunu vurgulayan çalışmalar da vardır (5). Vijilansın (dikkati odaklama ve sürdürebilme işlevi) şizofrenide daha şiddetli oranda bozulması ve ataklar arasında bozukluğun

¹Yrd. Doç. Dr., ²Prof. Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Balçova, 35340, İzmir-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Yrd. Doç. Dr. Berna Binnur Akdede, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Balçova, 35340, İzmir-Türkiye

Telefon / Phone: +90-232-412-4158
Faks / Fax: +90-232-412-4169

Elektronik posta adresi / E-mail address:
binnur.kivircik@deu.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance:
25 Mayıs 2004 / May 25, 2004

sürmesine karşılık uçlu duygudurum bozukluğunda remisyonunda kaybolması nedeniyle, vijilanstaki bozulmanın şizofreniyi diğer psikotik bozukluklardan ayırt edebileceği ileri sürülmüştür (9). Bellek ve yürütücü işlev bozuklukları da şizofreni hastalarında gerçekleştirilen bilişsel işlev çalışmalarında sık rastlanan bulgulardır. Bellek bireyin karşılaştığı bir olay ya da tecrübeye ait bilgiyi kaydettiği, depoladığı ve geri çağırdığı kompleks bir sistemdir (10). Bellek işlevlerinin temporal ve hipokampal bölgelerin işlevselliği ile ilgili olduğu kabul edilmektedir (10). Yetmiş araştırmacının gözden geçirildiği bir meta-analiz çalışması şizofreni tanısı almış olan hastalarda bellek işlevlerinde sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında yaş, tedavi ve pozitif belirtilerden bağımsız ancak negatif belirtilerle ilişkili olabilecek belirgin bir bozulma olduğunu göstermiştir (11). Yürütücü işlevler ise kişinin planlama, amaçlı etkinlikleri yürütebilme ve bu amaçlı davranışlarda etkin performans gösterebilme yetisini gösterir (10). Özellikle prefrontal bölge olmak üzere frontal lobun etkilenmesi ile yürütücü işlevler bozulur (10). Yürütücü işlevlerin ele alındığı bir meta-analiz çalışmasında sağlıklı bireyler ve diğer psikiyatrik hastalıklarla karşılaştırıldığında, şizofreni hastalarında yürütücü işlevlerde bozukluk olduğu ve bu bozukluğun hastalık süresi ile ilişkili olmayıp; pozitif ve negatif belirtilerle ilişkili olabileceği saptanmıştır (12).

Şizofrenide görülen bilişsel işlev bozuklukları sadece kronik şizofreni hastaları (1,5) ile sınırlı olmayıp, ilk epizod hastalarında da gösterilmiştir (3,4,13). Bilişsel işlevlerdeki bozulma ile hastalığın diğer belirtileri arasındaki ilişki zayıf ya da daha çok negatif belirtilerle ilişkili görülümekte ve bu nedenlerle bilişsel işlevlerde görülen bozukluğun birincil bir bozukluk olup, kronik hastalık sürecinden ve diğer psikopatolojik belirtilerden bağımsız olduğu düşünülmektedir (3,4).

Şizofrenide görülen bilişsel bozuklukların gidişi ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Birkaç istisna dışında (13,15) kesitsel çalışmalar şizofrenide görülen bilişsel bozukluklarda yaşlanmayla artış olduğuna dair bir kanıt sunmamaktadır (16-18). Onbeş izlem çalışmasının gözden geçirildiği bir makalede (19), şizofrenide görülen bilişsel bozuklukların hastalığın seyri boyunca değişmediği bildirilmiştir. Yaşlanmayla bilişsel işlevlerde bozulma olduğunu bildiren araştırmaların ise sürekli hastanede tedavi altında olan ve işlevselliği düşük olan şizofreni hastalarında gerçekleştirilmiş olması

dikkat çekicidir (20,21). Kliniğimizde yürütülen kesitsel bir çalışma ise şizofreni hastalarında yaşla sadece dikkat işlevleri, sağlıklı gönüllülerde ise yaş ile bellek ve sözel akıcılık işlevleri arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (22).

Şizofrenide Bilişsel İşlev Bozukluklarının Tedavisinde Antipsikotik İlaçların Etkinlikleri

Şizofrenide Geleneksel Antipsikotiklerin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkileri

Temel antipsikotik etkilerini D₂ tipi dopamin reseptörleri üzerinden gösteren geleneksel antipsikotiklerin bilişsel işlevler üzerine belirgin olumlu etkisi olmadığı sıklıkla kabul gören bir görüştür (23,24). Geleneksel antipsikotiklerin şizofreni hastalarında bilişsel işlevler üzerine etkilerini araştıran çalışmaların gözden geçirildiği bir derlemede; bilişsel işlevlerde özellikle akut kullanımda olumsuz etkilerin ortaya çıkabileceği, uzun süreli kullanımda tolerans geliştiği ya da belirgin bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (23). Geleneksel antipsikotiklerin ve antikolinergik ilaçların dozu ile şizofreni hastalarının özellikle dikkat ve psikomotor hız gibi bilişsel alanlarda gösterdikleri performans arasında negatif ilişki olduğu bildirilmiştir (25). Geleneksel antipsikotiklerin ve antikolinergik ilaçların dozu arttıkça hastaların bilişsel performansları kötüleşmektedir. Geleneksel antipsikotiklerle birlikte kullanılan antikolinergik ilaçların ve geleneksel antipsikotiklerin kendi antikolinergik etkilerinin bellek başta olmak üzere bilişsel işlevleri olumsuz etkileyebileceği vurgulanmaktadır (24).

Şizofrenide Atipik Antipsikotiklerin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkileri

Antipsikotik etkinlik oluşturdıkları dozlarda minimal ekstrapiramidal yan etki oluşturan antipsikotikler olarak tanımlanabilecek olan atipik antipsikotiklerin bilişsel işlevler üzerine olumlu etkileri bildirilmektedir (26). Atipik antipsikotiklerin prototipi olan klozapin bu alanda en çok çalışılan ilaç gibi görünmektedir. Bu çalışmaların bir bölümü açık uçlu (27-29), bir bölümü ise geleneksel antipsikotiklerle (30,31) ya da risperidonla karşılaştırmalı çalışmalardır (32,33). Tedavi takip sürele-

ri, örneklem büyüklükleri ve kullanılan ilaç dozları değişmekle birlikte klopapinin en sık olarak sözel akıcılık ve dikkat, yürütücü işlevlerin bazı tipleri, sözel öğrenme ve bellek üzerine etkili iken işleyen bellek üzerine ise sınırlı etkili olduğu bildirilmiştir (34). Altı aylık klopapin tedavisi sonrasında bilişsel işlevlerin, psikososyal işlevler ve yaşam kalitesi ile pozitif ve negatif belirtilere oranla daha güçlü bir ilişki içinde olduğu saptanmıştır (35). Geleneksel antipsikotiklere iyi yanıt veren olgular-da klopapin kullanımı ile bilişsel işlevlerdeki düzelmenin daha belirgin olduğu düşünülmüştür (36).

Risperidon, klopapinden sonra klinik kullanıma giren ikinci atipik antipsikotik olma özelliği nedeniyle bilişsel işlevler üzerine etkileri en fazla incelenen ilaçlardan birisidir. Bu çalışmaların yine bir bölümü açık uçlu (37,38), bir bölümü ise geleneksel antipsikotiklerle yapılan karşılaştırmalı çalışmalardır (39,40). Şizofreni hastalarında gerçekleştirilen bu çalışmalarda, risperidonun algısal/ motor işleme, yürütücü işlevler, sözel öğrenme ve bellek ve özellikle de işleyen bellek üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir.

Olanzapinin bilişsel işlevler üzerine etkilerinin incelendiği açık uçlu bir çalışmada sözel öğrenme ve bellek, sözel akıcılık ve yürütücü işlevler üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (34). Olanzapin alan 21 ve geleneksel antipsikotik ya da risperidon alan 17 şizofreni hastasında bilişsel işlevlerin araştırıldığı bir çalışmada ise olanzapinin özellikle sözel bellekte olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (41).

Ketiapinin, haloperidolle karşılaştırıldığı çift kör kontrollü çalışmalarda kronik şizofreni hastalarında sözel akıcılık, sözel öğrenme ve yürütücü işlevlerde düzelme sağladığı saptanmıştır (42,43). İlk epizod psikotik bozukluk hastalarında yapılan açık uçlu bir çalışmada ise dikkat, sözel akıcılık ve yürütücü işlevlerde düzelme bildirilmiştir (44). Kliniğimizde bir grup şizofreni hastasında ketiapinin bilişsel işlevler üzerine olan etkilerinin incelendiği bir çalışmada (45) daha önceki açık uçlu çalışmalara (46,47) benzer olarak dikkat, motor ve bazı yürütücü işlev testlerinde olumlu etkileri olduğu saptandı.

Şizofrenide kullanılan farklı atipik antipsikotik ilaçlar bilişsel işlevlerin farklı alanlarını etkiliyor gibi görünmektedir. Olanzapin, risperidon ve haloperidolün bilişsel işlevler üzerine etkilerini araştırarak bir çalışma, genel bilişsel gösterge ele alındığında olanzapinin risperidona göre bilişsel işlevler yönünden üstünlüğünü gös-

terirken (48), daha büyük örneklemli bir çalışma iki atipik antipsikotik arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (49). Daha yakın zamanda klopapin, olanzapin, risperidon ve haloperidolün bilişsel işlevler üzerine etkilerini araştırarak bir çalışmada ise olanzapin ve risperidonun haloperidole oranla üstün oldukları, ancak birbirlerinden ya da klopapinden genel bilişsel gösterge yönünden anlamlı fark göstermedikleri bulunmuştur (50). Bilişsel işlevlerde atipik antipsikotiklerin etkinliklerini saptamaya yönelik daha büyük örneklemelerde ve daha çok sayıda kontrollü çalışmaya ihtiyaç var gibi görünmektedir.

Atipik antipsikotiklerin bilişsel işlevler üzerine üstünlüklerinin nörotransmitterlere doğrudan etkileriyle mi, yoksa geleneksel antipsikotiklere oranla daha az ekstrapiramidal yan etki oluşturmalarıyla mı ilişkili olduğu sık sorulan bir sorudur. Bu soruya cevap oluşturabilecek bir çalışma ise yakın zamanda yayınlanmıştır (51). İki yıllık bir izlemle risperidon (ortalama 6 mg/gün doz) ve düşük doz haloperidolün (ortalama 5 mg/gün doz) karşılaştırıldığı bir çalışmada bilişsel işlevlerdeki bozulma üzerine olan tedavi etkinlikleri arasında belirgin fark olmadığı saptanmıştır. Araştırmacılar, haloperidol alan grupta tedavinin başlangıcından itibaren bilişsel işlevlerde düzelmeye eğilim olduğuna ve daha sonra fazla değişme olmadığına, risperidon alan grupta ise bilişsel işlevlerde tedricen bir düzelmenin olduğuna dikkat çekmektedirler. Başka bir çalışmada ise haloperidol, olanzapin ve risperidon kullanan hastalarda oluşan ekstrapiramidal yan etkilerin şiddeti ile görsel-motor işlevlerdeki performansları arasındaki ilişki araştırılmıştır (52). Çalışmanın sonucunda risperidon alan hastaların haloperidol alan hastalara benzer şiddette ekstrapiramidal yan etki geliştirdiğini, ancak bilişsel işlevlerdeki performanslarının olanzapin alan hastalar kadar iyi olduğunu göstermiştir. Yazarlar bu sonuçları risperidon ve olanzapinin bilişsel işlevlerde sağladıkları düzelmenin, ekstrapiramidal yan etkilerle bir ilişkisinin olmadığı şeklinde yorumlamışlardır.

Öte yandan atipik antipsikotiklerin bilişsel bozukluklardaki iyileştirici etkilerinin nörotransmitterlerle olan ilişkisi çok açık değildir. Özellikle asetilkolin, serotonin ve dopaminin bilişsel işlevler üzerine çeşitli etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bir hayvan çalışmasında olanzapin ve klopapinin hipokampüste asetil kolini anlamlı düzeyde artırırken; tiyoridazin, klorproma-

zin, risperidon ve ziprasidonun daha orta düzeylerde artışa sebep olduğu bildirilmiştir (53). Aynı çalışmada 5-HT_{2A}, 5HT_{2C} ve D₂ reseptör antagonistlerinin asetil kolini orta düzeyde artırırken; 5HT_{1A} reseptör agonistleri ile asetil kolin düzeylerinin daha yüksek oranda arttığı bildirilmiştir. Başka bir hayvan çalışmasında ise klozapinle medial prefrontal kortekste asetil kolin artışı üzerine 5HT_{1A} agonisti ve 5HT_{2A} antagonistlerinin ve dopamin salınımının minimal etkisi olabileceği bildirilmiştir (54). Atipik antipsikotiklerin bilişsel bozukluklardaki etkilerinin nörotransmitterlerle ilişkisine kesin bir açıklama getirmek mümkün görünmemektedir.

Yeni Tedavi Stratejileri

Muskarinik ve nikotinik reseptörlerde kolinerjik aktiviteyi artırarak şizofreni ile ilişkili bazı bilişsel bozuklukların düzelebileceği olasılığı araştırmaları özellikle atipik antipsikotiklere kolinerjik ajanların eklendiği araştırmalara yönlendirmiştir. Nikotinik ve muskarinik reseptörlerdeki aktiviteyi artırmak üzere kolinesteraz inhibitörleri kullanılmıştır. Risperidona 5 ve 10 mg dozlarda donepezil eklenerek plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada test edilen dikkat ve sözel bellek işlevlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (55). Bir başka benzer çalışmada ise, olanzapine donepezil eklendiğinde sözel ve görsel bellekte düzelme olduğu bildirilmiştir (56).

Şizofrenide bilişsel işlevlerin tedavisi ile ilgili sınırlılıkları aşmak üzere test edilen bir başka tedavi seçeneği ise antipsikotiklere 5-HT_{1A} agonistlerinin eklenmesidir. Son dönemdeki çalışmalarda 5-HT_{1A} agonistlerinin kortikal asetilkolini artırdığının gösterilmesi göz önünde bulundurularak antipsikotiklere bu ajanların eklenmesinin şizofreni hastalarında bazı bilişsel alanlardaki bozuklukları düzeltebileceği düşünülmüştür (57). Haloperidol almakta olan 11 şizofreni tanısı almış olan hastada tedaviye bir 5-HT_{1A} agonisti olan tandospironun eklendiği açık uçlu bir çalışmada sözel bellekte düzelme saptanmıştır (58). Daha yakın bir zamanda gerçekleştirilmiş olan başka bir çalışmada ise atipik antipsikotiklere yine 5-HT_{1A} agonistik özellikleri olan buspironun etkileri çift kör olarak plasebo ile karşılaştırılmış ve uzamsal bellek ve sözel akıcılıkta düzelme olduğu bildirilmiştir (59).

Tüm bu araştırmaların sonuçlarına bakıldığında şizofrenide bilişsel bozuklukların tedavisinde özellikle atipik antipsikotiklerin farklı bilişsel alanları etkilediği

düşünülebilir. Atipik antipsikotiklerin birlikte kullanımı ile bilişsel işlevler üzerinde birbirlerinin etkilerini arttırabileceği düşünülebilir. Bu görüşten hareketle atipiklerin birlikte kullanımı şizofrenide bilişsel işlevlerin tedavisinde yeni bir seçeneği oluşturabilir. Kliniğimizin, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği ile ortak yürüttüğü çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada bu hipotez test edilmeye çalışılmıştır. Klozapin tedavisine kısmi yanıt veren şizofreni olgularında bilişsel işlevler üzerine risperidonun etkileri plasebo ile karşılaştırılmıştır. Altı haftalık bir izlem sonunda, tek başına klozapin almaya devam eden plasebo grubunda risperidon eklenen grupla karşılaştırıldığında sözel öğrenme, bellek ve motor işlevlerde istatistiksel anlamlılık gösteren, sözel akıcılıkta ve dikkatte istatistiksel anlamlılığa yakın bir düzelme olduğu saptandı (60). Bu çalışma atipik antipsikotiklerin birlikte kullanımı ile bilişsel işlevler üzerine olan etkilerinin artabileceği görüşünü desteklememektedir. Benzer çalışmaların tekrarı bu görüşe ait yeni kanıtlar oluşturabilecek ve şizofrenide bilişsel bozuklukların temelinde yatan mekanizmaları ilaç etkilerinden hareketle açıklayıcı olabilecek sonuçlar sunacaktır.

Sonuç

Şizofrenide ortaya çıkan bilişsel bozukluklar uzun süredir bilinmekle birlikte antipsikotik ilaçların bilişsel bozukluklar üzerindeki etkileri ile ilgili bilgiler oldukça yenidir. Son yıllarda atipik antipsikotiklerin sayılarının artması ile bu alandaki çalışmalar da artmıştır. Bu çalışmalar gözden geçirildiğinde atipik antipsikotiklerin geleneksel antipsikotiklere üstünlükleri göze çarpmaktadır. Öte yandan örneklem büyüklüğü, kullanılan bilişsel testler, bilişsel testlerin başlangıçta ilaçlı ya da ilaçsız dönemde uygulanışı, test edilen ilaçların kullanım süreleri ve dozlarındaki farklılıklar ve eşlik eden ek ilaçlar tüm bu çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılmalarını zorlaştırmaktadır. Örneğin, düşük doz geleneksel antipsikotiklerin bir atipik antipsikotikle karşılaştırılmasının getirdiği sonuçlar bu alandaki çalışmaların henüz sınırlı kanıt oluşturabildiğinin göstergesidir. Bu nedenle, ileriye dönük çift-kör geleneksel antipsikotiklerin ve atipik antipsikotiklerin büyük örneklemelerde ve değişik dozlarda karşılaştırıldığı çalışmalar, bu ilaçların bilişsel işlevler üzerine olan etkileri ile ilişkili olarak daha fazla kanıt sunabilir.

Kaynaklar:

1. Braff DL, Heaton R, Kuck J, Cullum M, Moranville J, Grant I, Zisook S. The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 891-898
2. Kenny JT, Meltzer HY. Attention and higher cortical functions in schizophrenia. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1991; 3: 269-275
3. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, Gur RC. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 124-131
4. Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 749-754
5. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, Kester B, Stafiniak P. Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 618-624
6. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153: 321-330
7. Fujii DE, Wylie AM, Nathan JH. Neurocognition and long-term prediction of quality of life in outpatients with severe and persistent mental illness. *Schizophr Res* 2004; 69: 67-73
8. 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 (Supp 23): 25-28
9. Liu SK, Chiu CH, Chang CJ, Hwang TJ, Hwu HG, Chen WJ. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-department markers. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 975-982
10. Lezak M.D. 1995. Neuropsychological assessment, Third ed., New York: Oxford University Press, 1995: 335-680
11. Aleman A, Hijman R, De Haan EHF, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1358-1366
12. Johnson-Selfridge M, Zalewski C. Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr Bull* 2001; 2: 305-316
13. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates J, Pappadopulos E, Wilson DF, Alvir JMJ, Woerner M, Geisler S, Kane J, Lieberman JA. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 549-559
14. Davidson M, Haroutunian V. Cognitive impairment in geriatric schizophrenic patients: In *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Bloom FE, Kupfer DJ (Editors), New York. NY: Raven Press Ltd., 1995: 1447-1549
15. O'Donnell BF, Faux SF, McCarley RW, Kimble MO, Salisbury DF, Nestor PG, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME. Increased rate of P300 latency prolongation with age in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 544-549
16. Goldberg TE, Hyde TM, Kleinman JE, Weinberger DR. Course of schizophrenia: neuropsychological evidence for a static encephalopathy. *Schizophr Bull* 1993; 19: 797-804
17. Hyde TM, Nawroz S, Goldberg TE, Bigelow LB, Strong D, Ostrem JL. Is there cognitive decline in schizophrenia? a cross-sectional study. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 594-500
18. Mockler D, Riordan J, Sharma T. Memory and intellectual deficits do not decline with age in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 26: 1-7
19. Rund BR. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1998; 24: 425-435
20. Waddington J, Youssef HA. Cognitive dysfunction in chronic schizophrenia followed respectively over 10 years and its longitudinal relationship to emergence of tardive dyskinesia. *Psychol Med* 1996; 26: 681-688
21. Harvey PD, Silverman JM, Mohs RC, Parella M, White L, Powchik P, Davidson M, Davis KL. Cognitive decline in late-life schizophrenia: a longitudinal study of geriatric chronically hospitalized patients. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 32-40
22. Alptekin K, Kıvrık BB, Kitiş A, Akvardar Y. Age related decline of severity of positive symptoms with a stable course of cognitive impairment in schizophrenia. IXth International Congress on Schizophrenia Research, Suppl, 2003: 122
23. King DJ. The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 799-811
24. Mortimer AM. Cognitive function in schizophrenia-Do neuroleptics make a difference? *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56: 789-795
25. Sweeney JA, Keilp JG, Haas GL, Hill J, Weiden PJ. Relationships between medication treatments and neuropsychological test performance in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1991; 37: 297-308
26. Meltzer HY. The concept of antipsychotic drugs. In: *Advances in the neurobiology of schizophrenia*, den Boer JA, Westenberg HGM, van Praag HM (editors). London: Wiley & Sons, 1995: 265-273
27. Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ, Gold JM, Kleinman JE, Pickar D, Shulz SC, Weinberger DR. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 43-48
28. Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubogy D, Meltzer HY. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 702-712
29. Hoff AL, Faustman WO, Wieneke M, Espinoza S, Costa M, Wolkowitz O, Csernansky JC. The effects of clozapine on symptom reduction, neurocognitive function, and clinical management in treatment refractory state hospital schizophrenic inpatients. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 361-369
30. Buchanan RW, Holstein C, Breier A. The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 717-725

31. Potkin SG, Fleming K, Yi J, Gulasekaram B. Clozapine enhances neurocognition and clinical symptomatology more than standard neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 479-483
32. Daniel DG, Goldberg TE, Weinberger DR, Kleinman JE, Pickar D, Lubick LJ, Williams TS. Different side effect profiles of risperidone and clozapine in 20 outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 417-419
33. Lindenmayer JP, Iskander A, Park M, Aperi FS, Czobor P, Smith R, Allen D. Clinical and neurocognitive effects of clozapine and risperidone in treatment-refractory schizophrenics: a prospective study. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 521-527
34. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25: 233-255
35. Meltzer HY, Thompson PA, Lee MA, Ranjan R. Neuropsychological deficits in schizophrenia: relation to social function and effect of antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology* 1996;14: 27-33
36. Lee MA, Jayatilake K, Meltzer HY. A comparison of effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function in neuroleptic-responsive schizophrenia. *Schizophr Res* 1999; 37: 1-11
37. Rossi A, Mancini F, Stratta P, Mattei P, Gismondi R, Pozzi F, Cassachia M. Risperidone, negative symptoms, and cognitive deficit in schizophrenia: an open label study. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 40-43
38. Stip E, Lussier I. The effect of risperidone on cognition in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1996; 41 (Suppl.2): S35-S40
39. Green MF, Marshall BD, Wirshing WC, Ames D, Marder SR, McGurk SR, Kern RS, Mintz J. Does risperidone improve verbal working memory in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997; 154: 799-804
40. Kern RS, Green MF, Marshall BD, Wirshing WC, Wirshing D, McGurk SR, Marder SR, Mints J. Risperidone vs haloperidol on secondary memory: can newer antipsychotic medications aid learning? *Schizophr Bull* 1999; 25: 223-232
41. Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. Effects of olanzapine and other antipsychotic drugs on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res* 2001; 48: 17-28
42. Purdon SE, Malla A, Labella A, Lit W. Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 137-149
43. Velligan DI, Newcomer J, Pultz J, Csernansky J, Hoff AL, Mahurin R, Miller AL. Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophr Res* 2002; 53: 239-248.
44. Good KP, Kiss I, Buiteman C, Woodley H, Rui Q, Whitehorn D, Kopala L. Improvement in cognitive functioning in patients with first-episode psychosis during treatment with quetiapine: an interim analysis. *Br J Psychiatry* 2002; 43: 45-49
45. Kivric BB, Alptekin K, Kitiş A, Arkar H. Effect of quetiapine on cognitive functions in schizophrenia. IXth International Congress on Schizophrenia Research, Suppl, 2003: 288
46. Sax KW, Strakowski SM, Keck PE. Attentional improvement following quetiapine fumarate treatment in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 33: 151-155
47. Fleming K, Thyrum P, Yeh C, Vargo D, Potkin S. Cognitive improvements in psychotic subjects treated with "seroquel" (quetiapine fumarate): an exploratory study. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 527-529
48. Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labella A, Addington D, David SR, Breier A, Tollefson GD. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 249-258
49. Harvey PD. Cognitive effects of risperidone and olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. New Research Programme and Abstracts of the Annual Meeting of the 153rd American Psychiatric Association, Chicago IL, 2000: 149
50. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, Lindenmayer J-P, Citrome L, McEvoy J, Kunz M, Chakos M, Cooper TB, Horowitz TL, Lieberman JA. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1018-1028
51. Green MF, Marder SR, Glynn SM, McGurk SR, Wirshing WC, Wirshing DA, Liberman RP, Mintz J. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 972-978
52. Weiser M, Shneider-Beerli, Nakash N, Brill N, Bawnik O, Shoshana R, Hocherman S, Davidson M. Improvement in cognition associated with novel antipsychotic drugs: a direct drug effect or reduction of EPS? *Schizophr Bull* 2000; 26: 81-89
53. Shirazi-Southall S, Rodriguez DE, Nomikos GG. Effects of typical and atypical antipsychotics and receptor selective compounds on acetylcholine efflux in the hippocampus of the rat. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 583-594
54. Ichikawa J, Dai J, Meltzer HY. 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors minimally contribute to clozapine-induced acetylcholine release in rat medial prefrontal cortex. *Brain Res* 2002; 939: 34-42
55. Friedman JI, Adler DN, Howanitz E, Harvey PD, Brenner GB, Temporini HT, White L, Parrella M, Davis KL. A double blind placebo controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 349-357
56. Buchanan RW, Summerfelt A, Tek C, Gold J. An open-labeled trial of adjunctive donepezil for cognitive impairments in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 59: 29-33
57. Hirano H, Matsuda Y, Watanabe Y, Hirata M. Further experiment regarding the role of 5-HT_{1A} receptors in cortical acetylcholine release: mutual interaction between 5HT_{2A} receptors and 5HT_{1A} receptors. *Soc Neurosci Abstr* 25: 452.
58. Sumiyoshi T, Matsui M, Yamashita I, Nohara S, Kurachi M, Uehara T, Sumiyoshi S, Sumiyoshi C, Meltzer HY. The effect of tandospirone, a serotonin 1A, on memory function in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 861-868

59. Sumiyoshi T, Park S, Ertugrul A, Clemmons FC, Jayathilake K, Meltzer HY. IXth International Congress on Schizophrenia Research, Suppl, 2003: 304
60. Kıvırcık Akdede BB, Yağcıoğlu EA, Tümüklü M, Turgut Tİ, Alptekin K, Yazıcı MK, Tunca Z, Göğüş A, Meltzer HY. Şizofreni hastalarında klopazin tedavisinin risperidonla güçlendirilmesinin bilişsel işlevler üzerine etkisi. 39. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Antalya, Özet Kitabı, 2003: 377-381