



Şizofrenide Eksiklik Sendromu

Ahmet Tiryaki¹, Evrim Özkorumak², İsmail Ak³

ÖZET:

Şizofrenide eksiklik sendromu

İlk tanımlanmasından bu yana şizofrenide ciddi işlev ve motivasyon kaybı ile giden sendromlar tanımlanmıştır. Bu belirtilerin uzunlamasına ve kesitsel değerlendirmelerinde, diğer şizofreni belirtilerinden bağımsız oldukları gösterilmiştir. Bu belirtiler hastalığın başlangıcından itibaren ya da hastalığa özgü olarak ortaya çıkıyorsa birincil idiopatik; pozitif belirtiler, ilaç yan etkileri veya depresyona bağlı olarak ortaya çıkıyorsa ikincil olarak isimlendirilmektedir. Negatif belirtilerin birincil veya ikincil olup olmasına göre tedavi yaklaşımları da değişmektedir. Eksiklik sendromu hastalığın başından beri var olan, kendiliğinden ortaya çıkan ve hastalığın seyrinde değişiklik göstermeyen birincil negatif belirtilerle kendini gösterir. Yapılan son çalışmalarda eksiklik sendromu olan hastaların hastalığın seyri, nörobilişsel ölçümler, işlevsellik ve yapısal görüntüleme açısından farklı oldukları bildirilmiştir. Bu gözden geçirme yazısı ile negatif belirtilerin tanımı, klinik özellikleri, biyolojik göstergeleri, yaşam kalitesi, tedaviye yanıt gibi çeşitli boyutlardan ele alınarak şizofreninin klinik çeşitliliği içindeki yerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Eksiklik sendromu, negatif belirtiler, nörobilişsel işlevler, nörogörüntüleme

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:75-86

ABSTRACT:

Deficit syndrome in schizophrenia

From the earliest description of schizophrenia, amotivational syndrome associated with severe functional impairment is recognised. These symptoms are found to be independent from other symptoms in longitudinal and cross-sectional assessments. The negative symptoms are named as primary or idiopathic if they are present at beginning of the disease or if it is specific to the disease. If they are due to positive symptoms, drug adverse effects or depression they are named as secondary negative symptoms. Treatment approach depends on whether negative symptoms are primary or secondary. Deficit syndrome is described by primary negative symptoms presenting at the beginning of disease, emerging spontaneously and staying stable during the disease course. Recent reports showed that deficit syndrome differ on disease course based on neurocognitive measures, functioning, and structural imaging. The role of negative symptoms in clinical diversity of schizophrenia was aimed to be evaluated in this paper by elaborating negative symptoms in various dimensions such as clinical features, biological measures, quality of life, and response to treatment.

Key words: Deficit syndrome, negative symptoms, neuropsychological functioning, neuroimaging

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:75-86

¹Yrd. Doç. Dr., ²Prof. Dr., KTÜ Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Trabzon-Türkiye
³Uzm. Dr., Rize Devlet Hastanesi, Rize-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Tiryaki, KTÜ Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Trabzon-Türkiye

Telefon / Phone: +90-462-377-5391

Elektronik posta adresi / E-mail address:
ahmettiryaki@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
1 Mart 2008 / March 1, 2008

Bağınıt beyanı:
A.T.; E.Ö. ve İ.A.: yok.

Declaration of interest:
A.T.; E.Ö. and İ.A.: none.

GİRİŞ

Şizofreni klinik görünüm, ek belirtiler, hastalık seyri ve sonlanım açısından farklılıklar gösteren bir hastalıktır. (1). Şizofreni konusunda yürütülen çalışmalarda karşılaşılan en önemli güçlüklerden biri bozukluğun farklı klinik görüntülerle ortaya çıkmasıdır (1). Şizofrenide hastalığın başlangıç yaşı ve özellikleri, hastalık öncesi uyum özellikleri, belirti ve bulgu dağılımları, hastalık seyir özellikleri, tedaviye yanıt gibi birçok değişken bakımından çeşitlilik söz konusudur. Bu nedenle bozukluğun geçerli alt tiplerinin belirlenmesi gereklidir. Eksiklik sendromu (ES), şizofrenide psikopatoloji boyutları yaklaşımına dayanan

göreceli olarak yeni bir kavramdır. Araştırmacılar, negatif belirtiler alanındaki incelemelerin geçici ve/veya ikincil negatif belirtilerden çok, kalıcı/değişmeyen veya birincil negatif belirtileri olan hastalar üzerinde yoğunlaştırılması gerektiğini vurgulamışlardır. Kalıcı negatif belirtilere dayalı bir ayrım, ortak patolojik süreçlerin daha iyi ortaya konabileceğini bildirmişlerdir (2). Bu amaçla, şizofrenide ES, belirtiler, nöropsikolojik işlevler, aile öyküsü, hastalık süreci, tedaviye cevap, yapısal ve işlevsel nörobiyoloji açısından ele alınacaktır. Şizofreni, ES, negatif belirti, nörobilişsel işlevler, nörogörüntüleme, nörolojik silik bulgu-

lar anahtar kelimeleri ile 1980-2007 yılları arasını kapsayan literatür taraması yapılmıştır.

Şizofrenide Klinik Çeşitlilik

Kraepelin ve Bleuler, şizofreni kavramını oluştururken farklı psikopatolojik süreçlerin varlığına işaret etmişlerdir. Buna rağmen bütünüleyici açıklamalara yaptıkları vurgu, şizofreni çalışmalarını tek hastalık kavramı üzerine yoğunlaştırmıştır. Ancak hastalar arasında belirginleşen farklı klinik görüntüler ve bulgular, bu kavramın tek hastalık modeli ile anlaşılıp açıklanmasını güçleştirmektedir (3).

Geçen yüzyılın başında, Kraepelin'in dementia praecox tanımı içinde yer verdiği amotivasyonel sendrom birçok değişime uğrayarak, şizofreni psikopatolojisinde yer alan negatif özelliklerin anlaşılmasına kaynaklık etmiştir (4). Günümüzde, şizofreni kavramı farklı belirti kümelerine vurgu yapar şekilde değişikliğe uğramıştır. Bunlardan ilki, dementia praecox tanımı içinde yer alan istem azalması (avolition) bileşenidir. "... iradenin kaynaklarını oluşturan duygusal işlevlerin zayıflaması..." olarak açıklanan bu bileşen birincil, süregelen negatif belirtiler ya da "eksiklik (deficit) belirtileri" olarak adlandırılmaktadır (5).

Şizofrenide Belirti Boyutlarının Tanımlanması

Şizofrenide alt tipleri tanımlama çabasının en önemli sonuçlardan biri, bozukluğun belirtilerinin negatif ve pozitif belirtiler olarak ayrılmasıdır. Şizofrenide negatif belirtiler işlevlerde kayıp, bilişsel ve toplumsal yetilerde genel bir fakirleşmeyi temsil eder. Pozitif belirtiler ise, normalin dışında fazlalık, aşırılık ve sapmalar olarak nitelenen bozulmuş garip algılar, varsanı, sanrı, biçimsel düşünce bozukluğu gibi belirtileri tanımlar (6). Ancak belirtinin türü ile doku düzeyindeki kayıp, yıkım veya işlevsel değişikliğin doğası açık değildir. Ayrıca pozitif ve negatif belirtilerin ortaya çıkış zamanları farklıdır.

Belirtilerin farklı kümelerde tanımlanmasının şizofreninin çerçevesini kurmaya, fizyopatolojiyi ve etiyolojiyi araştırmaya katkı sağlayacağını belirten ilk araştırmacılar, pozitif-negatif belirti ayrımını iki tip şizofreniyi tanımlamakta kullanmışlardır (7). Tip 1 şizofreni ani başlangıçlı, genelde normal entelektüel işlev düzeyinde, normal beyin

yapısı özellikleri taşıyan, antipsikotik tedaviye iyi yanıt veren ve pozitif belirtilerin ön planda olduğu alt tip olarak tanımlanmıştır. Sinsi başlangıçlı, entelektüel yıkımla seyreden, artmış beyin ventrikül hacmi özellikleri taşıyan, antipsikotik tedaviye kötü yanıt veren ve negatif belirtilerin ön planda olduğu alt tip, Tip 2 şizofreni olarak adlandırılmıştır (7). Şizofrenide duygulanım ve düşünce bozukluklarının incelenmesi sonucu kesitsel üç alt tip tanımlanmıştır. Bu çerçevede pozitif şizofreni belirgin varsanılar, sanrılar, pozitif biçimsel düşünce bozukluğu, tuhaf davranışlarla; negatif şizofreni, duygulanımda küntlük, düşünce ve konuşma fakirliği, istek ve enerjide azalma, haz almama ve dikkatte bozulma ile tanımlanmıştır. Karışık tip şizofreni pozitif ve negatif şizofreni ölçütlerini karşılamayan veya her iki tip şizofreni ölçütlerini de karşılayan alt tip olarak tanımlanmıştır.

Pozitif ve negatif belirtiler arasında orta şiddette bağıntı olduğunu gösteren sonuçlar bildirilmektedir. Böylece pozitif ve negatif belirtiler yelpazenin iki ucu olarak yorumlanmaktadır (8). Pozitif ve negatif belirtiler arasında bağıntı olmadığını, her iki belirti kümesinin bağımsız olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (9).

Öte yandan başka çalışmalarla negatif belirti kümesinin depresyondan bağımsız olduğu, duygulanım boyutu içinde açıklanamayacağını vurgulayan çalışmalar söz konusudur. Ayrıca, negatif belirtilerin entelektüel kayıplarla ilişkili olduğunu, pozitif belirtilerle ise benzer ilişkinin söz konusu olmadığını gösterilmiştir. Başka araştırmacılar pozitif, negatif, dezorganizasyon belirti kümelerinden oluşan üç boyutlu farklı bir model öne sürmüşlerdir. Üç boyutlu modele depresyon-anksiyete ve bilişsel yetilerden oluşan iki faktör daha eklenerek psikotik olmayan belirti kümelerini ayrı boyutlar olarak ele almayı öneren yaklaşımlar söz konusudur (6,10,11). Alt tiplerin tanımlanması konusuna artan ilgi, bu alanda terminolojinin netleştirilmesi gereğini doğurmuştur. Çeşitli çalışmalarda farklı sayılarda belirti boyutlarını içeren şizofreni modelleri öne sürülmektedir. Psikopatolojinin çoğul sayıda boyutlarını tanımlayan modeller, şizofreninin daha kesin çizgilerle tanımlanmasına katkıda bulunmaktadır (12-15).

Negatif Belirtilere Dayalı Bir Alt Tipi Tanımlarken

Eksiklik sendromu tanısı, negatif belirtilerin ayırıcı tanısını gerektirir (16). Örneğin; sosyal içe çekilmenin var-

lığı negatif belirtinin doğrudan ölçütü olarak kabul edilmez. Pozitif, negatif veya karışık şizofreni belirtilerinin sonucunda ortaya çıkmış olabilir. Sosyal ilgi azlığı, paranoid toplumsal kaçınmanın sonucu meydana gelebilirken; dezorganizasyon belirtileri uyaranların azaltılmasına yönelik bir savunma olarak görülebilir (16). Klinisyen, negatif belirtileri tanımlarken duygulanımda küntleşme, istem kaybı, zevk alamama, enerji azlığı gibi belirtilerin ilaç yan etkisine, disforik duyguduruma, pozitif psikotik belirtilere veya sosyal uyaran azlığı gibi nedenlere ikincil bir durum olup olmadığını ayırt etmek durumundadır. Bu durumların varlığında belirlenen negatif belirtilere ikincil negatif belirtiler denir (2). İkincil negatif belirtilerin tedaviye daha iyi yanıt verdiği, etkene müdahale edilebildiğinde düzeldiği kabul edilmektedir (17). Birincil negatif belirtilerin tedavilere veya durum değişikliklerine daha düşük başarı ile yanıt verdiği gösterilmiştir (18,19). Negatif belirtileri birincil-ikincil olarak ayırmak zaman içinde tedaviye verecekleri yanıt açısından önemlidir.

Negatif belirtiler terimi, psikiyatri dilinde yaygın kullanılan tanımlayıcı bir terim olmasına rağmen belirtilerin nedeni, süresi, kalıcılığı ile ilgili bir yan anlam taşımamaktadır. Eksiklik belirtileri terimi birincil, süregelen, kalıcı nitelikte olan negatif belirtileri ifade etmektedir (16). Bu nedenle eksiklik belirtilerinin kesitsel değil, en az 12 aylık uzunlamasına bir gözlem ve değerlendirmeye dayanması gerektiği ileri sürülmüştür (2,3).

1950-1975 yılları arasında Chestnut Lodge psikiyatri hastanesine başvuran hastalarla oluşturulan Chestnut Lodge verileri üzerinde yapılan incelemelerde, eksiklik sendromu olan (ES) ve eksiklik sendromu olmayan (ESO) şizofreni ayrımının, geçerli ve güvenilir bir ayrım olduğu ileri sürülmüştür (20). Bu ayrımın, hastalık öncesi uyum özellikleri, hastalık seyir özellikleri, nöropsikolojik testler, görüntüleme teknikleri ile elde edilen bulgular açısından yapı ve öngörü geçerliliği taşıdığı bildirilmiştir (21).

Eksiklik Sendromunun Klinik Özellikleri

Eksiklik sendromunun en belirgin özelliği canlılık ve ilgi kaybıdır. ES hastalar insanlara ve nesnelere olan ilgilerini kaybederler. Bu ilgi kaybı şüphecilik, depresyon ya da ilaç yan etkisi gibi durumlara bağlı değildir (22).

Eksiklik sendromu 6 adet temel negatif belirtiyeye dayanarak tanımlanmaktadır. Bu belirtiler; kısıtlı duygulanım, azalmış duygusal erim, konuşmanın yoksulluğu, ilgilerin

frenlenmesi, azalmış amaç duygusu, azalmış sosyal dürtü olarak sıralanmıştır. Sıralanan negatif belirtilerden en az ikisinin son 12 ay boyunca mevcut olması istenmektedir. Tanımlanan negatif belirtiler birincil ya da idiyopattir. Hastalık süreci içinde belirlenebilecek herhangi bir etkene ikincil olarak meydana gelmedikleri düşünülür. Bu etkenler arasında şunlar yer alır:

- Anksiyete
- İlaç etkisi
- Şüphecilik (ve diğer psikotik belirtiler)
- Zekâ geriliği
- Depresyon

Hastaların DSM-IV şizofreni ölçütlerini karşılamaları beklenir. Eksiklik sendromunun yalnızca şizofrenide görülmesinin gerekmediğini, şizotipal kişilik bozukluğunun ya da duygudurum bozukluklarının kronik, düzelmeyen şekilleri gibi diğer tanı kümelerinde de görülebileceğini belirtmişlerdir (23). Bazı yazarlar bu kavramın, gelecekte psikotik bozuklukların sınıflandırılmasına temel oluşturabileceğini ileri sürmüşlerdir (23,21). Birincil, kalıcı negatif belirtilerin şizofreni dışı diğer psikotik bozukluklarda var olduğunu gösteren çalışmalara rağmen eksiklik sendromu ilk tanımlandığından bu yana şizofreni içinde yer alan özgül ve ayrı bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (24-28). Eksiklik sendromunun şizofreni içinde ayrı bir alt tip olduğu kabul edilse de, negatif belirtilerin birincil/ikincil olarak ayrımından çok geçici/kalıcı ayrımının daha geçerli olduğuna işaret eden sonuçlar bildirilmektedir. Bu bakış açısına dayalı olarak ES şizofreni sınırları dışında da yer alabilen bir hastalık durumu olduğu değerlendirilmektedir (29).

Şizofrenide negatif belirtileri değerlendirmek kolay ancak esas kaynağını belirleyebilmek zordur. İlaçlara bağlı yan etkileri, birincil ve diğer ikincil negatif belirtilerden ayırt etmek zordur (2,22). Ancak sağlıklı bireylerde haloperidol ve risperidon ile tek doz antipsikotik kullanımına dayalı yapılan yeni bir çalışmada negatif belirtilerin ilaçların ekstrapiramidal yan etkilerinden bağımsız ortaya çıktığı ve risperidon için sedasyon yan etkisinden de bağımsız olduğu gösterilmiştir (30).

Eksiklik Sendromunun Süreci

Eksiklik sendromu hastaneye ilk yatışta %10 oranında tespit edilebilirken, 5 yıllık seyir içinde yaygınlığı %25'e kadar çıkmaktadır. ES şizofreni grubunda hastalık başla-

madan önce evlenme oranları %6, ESO şizofreni grubunda %28'dir. Bununla birlikte, hastalık öncesi dönemde her iki grupta da kendini toplumdaki uzaklaştırma mevcuttur. Eksiklik sendromu sinsi başlangıçlı şizofreni hastalarında daha sık görülmektedir. Negatif belirtiler genel olarak hastalığın başlangıcından itibaren tespit edilebilir ve ilk 5 yıllık seyirde belirtilerin şiddeti artarak belirginleşir (31).

Hastalık başlangıç yaşları göz önünde tutulduğunda, ES grubun erken başlangıçlı olduğunu gösteren tek bir çalışma vardır (32). Ancak yaygın olan görüş gruplar arasında hastalık başlangıç yaşı açısından fark olmadığı yönündedir (33-42). Eksiklik sendromunun erkek şizofreni hastalarında daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (28,40). Öte yandan birçok çalışmada bu ilişkinin zayıf bir bağlantı gösterdiği vurgulanmıştır. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında ise, erkek cinsiyeti ve eksiklik sendromu arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. (20,34,35,40,41,43,44,45).

İntiharın ES grubunda %1,5 oranında, ESO grubunda %8 oranında meydana geldiği bildirilmiştir. Yüksek oranda intiharın görüldüğü grupta şüphecilik ve sanrıların belirgin olduğu bildirilmektedir. Klasik ayrıma göre, paranoide tip şizofreni tanısı konan hastalarda diğer altiplere oranla 2.5 kat fazla, ES grubunda ESO grubuna oranla 6 kat az

düzeyi ölçeklerinin kullanıldığı çalışmalarda, benzer olarak ES şizofreni grubunun düşük toplumsal işlev düzeyine sahip olduğu sonucu ortaya konmuştur (20,32,33,37, 38,39).

ES grubunda, depresyon ve intihar oranlarının düşük olduğu gösterilmiştir. Uzun dönemde yetiyitimi ve kötü sonlanımla ilişkili olduğu vurgulanan sendromun, bu verilerden yola çıkarak görece farklı doğada bir şizofreni alt türü olduğu öne sürülmektedir (20).

Risk Etmenleri

Şizofreni tanısı konmuş birden çok bireyin olduğu ailelerde yapılan bir çalışmada, ailevi etmenlerin ES gelişimini belirlediği gösterilmiştir (4). Eksiklik sendromunun gelişimini belirleyen risk etmenlerinin incelendiği başka bir çalışmada, pozitif aile öyküsü olan ve yaz doğumlu olan şizofreni hastalarının yüksek riskli grubu oluşturdukları belirlenmiştir (47). Şizofreni gelişiminde risk etmeni olarak daha önce ortaya konan kış doğumlu olma özelliğinin ESO şizofreni grubu ile uyumlu olduğunu; ES şizofreni grubunun daha çok yaz doğumlu olduğunu gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (49). Bu bulgu, kış doğumlu şizofrenlerin hastalıklarının daha hafif seyrettiğini gösteren önceki çalışmalarla da desteklenmektedir (49) (Tablo 1).

Tablo 1: Doğum ayının ES ve ESO şizofreni hastaları arasında karşılaştırılması

Çalışma	Katılımcı sayısı	Sonuç
Dollfus ve ark, 1999	53 ES 158 ESO	ES ve ESO arasında doğum ayı açısından anlamlı fark bulunmamıştır
Kirkpatrick B ve ark, 2000	104 ES 102 ESO	ES ve ESO arasında doğum ayı açısından Mayıs ayından Ağustos ayına kadar anlamlı fark bulunmuştur.
Kirkpatrick ve ark, 1998.	32 ES 52 ESO	Şizofreni ES yaz aylarında doğumla ilişkili bulunurken, negatif belirtilerle ilişkili bulunmamıştır.
Kirkpatrick ve ark, 2002.	22 ES 55 ESO	Şizofrenide ES olan şizofreni hastaları yüksek oranda yaz aylarında (Mayıstan ağustosa kadar) doğmuştur.

ES: Eksiklik Sendromu olan ; ESO: Eksiklik sendromu olmayan

tamamlanmış intihar tespit edilmiştir (46).

ES şizofreni grubunda, hastalık öncesi uyumun ESO şizofreni grubundan daha kötü olduğu ayrı çalışmalarda gösterilmiştir (20,33,38). Hastalık öncesi uyumun dolaylı bir göstergesi kabul edilebilecek eğitim seviyesinin değerlendirildiği çalışmalarda, ES şizofreni grubunun daha düşük eğitim seviyesine sahip olduğu bildirilmiştir (35,41,43).

Farklı örneklem yöntemlerinin, farklı toplumsal işlev

ES şizofreni hastalarının ailelerinde şizofreni yaygınlığının daha yüksek ve intihar yaygınlığının anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir (50). Buna rağmen ailede ES şizofreni tanısı sıklığının, eksiklik sendromunun yaygınlığını artırdığına işaret eden herhangi bir veri yoktur (4). Ailede şizofreni öyküsü varlığının şiddetli ve tedaviye dirençli negatif belirtilerle ilişkili olduğunu ancak ES tanısı ile ilişkili olmadığını gösteren sonuçlar da bildirilmiştir (51).

Biyolojik Göstergeler

Şizofreni ile ilgili genetik çalışmalarda, geçerli bir fenotip olarak kabul edilen yumuşak göz takibi hareketlerinde (smooth pursuit eye tracking) bozukluğun, eksiklik sendromu ile anlamlı düzeyde bağlantılı olduğunu gösteren sonuçlar bildirilmiştir. Her iki fenomenin altta yatan tek bir fizyopatolojik mekanizmayı paylaştığı düşünülmektedir. Bu değerlendirme, şizofreni sendromu içinde ayrı bir alt tipin var olduğu düşüncesini güçlendirmektedir (52-54). P300 işitsel uyarılmış potansiyellerin incelendiği bir çalışmada şizofreni ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşıldığı halde ES/ESO gruplar arasında fark gösterilmemiştir (45). Eksiklik sendromu gibi subsendromal klinik fenotiplerin belirlenebilmesi için, nörofizyolojik açıdan yapılan anlamlı ölçümler klinik fenotiplerin sınırlarını çizmede ve ilişkili yatkınlık genlerini belirlemede etkin sonuçlar sunabilir (55). Hastalığın heterojenitesini en aza indirmek amacıyla değerlendirmeye alınan biyolojik belirteçlerden bazıları gözyakalama, duyuşsal kapılama eksiklikleridir. Yumuşak göz takibi hareketlerinin, ES olan ve olmayan tüm hastalarda öngörücü niteliğinin ötesinde, hareketi başlatma hızındaki geriliğin ES ile daha özgül bağlantısı olduğuna işaret sonuçlar bildirilmektedir (56). Şizofreni hastalarında göz takibi hareketlerini başlatmada gerilik birçok başka çalışmada da gösterilmiştir (57-60). Ancak, bu sonuçların örneklemelerde yer alan ES olan hastalardan kaynaklanmış olabileceği değerlendirilmiştir (56). Yumuşak göz takibi hareketlerinin sürdürümünde belirlenen bozuklukları ES ile güçlü biçimde ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (52,53,56), bu görüşü desteklemeyen sonuçlar da bildirilmiştir (61) (Tablo 2).

Biyolojik karşılıkların değerlendirildiği bir çalışmada,

ES şizofreni hastalarında dopamin metaboliti olan homovallinik asit (HVA) plazma düzeylerinin düşük, noradrenalin metaboliti 3-metoksi-4-hidroksi-feniletillenglikol (MHPG) düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur (62). Başka bir çalışmada ise plazma HVA düzeyleri açısından tam aksi sonuçlar bildirilmiştir (37). Bu açıdan henüz ES / ESO ayrımına işaret eden tutarlı bir bulgu elde edilememiştir.

ES şizofreni hastaları alkol-madde kullanım bozuklukları açısından incelendiğinde, yaşam boyu kullanımın bütün maddelerde düşük olduğu tespit edilmiştir. Şimdiki kullanımda esrar açısından gruplar arasında fark bulunmazken, alkol ve diğer madde kullanım bozukluklarının ES şizofreni grubunda düşük olduğu gösterilmiştir (38,61).

Eksiklik Sendromunda Silik Nörolojik Bulgular

Eksiklik sendromu olan şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada, bu hastaların ESO hastalara göre duyuşsal ve işitsel-görsel entegrasyon alanlarında daha fazla bozukluk gösterdikleri ortaya konmuştur (5). Şizofreni hastalarının, sağlıklı bireylere göre belirgin olarak duyuşsal entegrasyonda bozukluk gösterdiklerini ortaya koyan bir çalışma da mevcuttur (64). Başka bir çalışmada, yukarıda bildirilen çalışmanın aksine psikotik belirtiler, dağınıklık belirtileri ve negatif belirtilere dayanan üç sendrom boyutunun, çeşitli türde silik nörolojik bulgularla farklı örüntüler içinde bağlantılar gösterdiğini bildirmişlerdir. Çalışmada, hastalar defisit sendromu ölçeği ile ES/ESO olarak kategorize edildiğinde, negatif belirtilerin nörolojik silik bulgularla anlamlı bir ilişki içinde bulunmuştur. Ancak negatif belirtiler BPRS temel alınarak değerlendirildiğinde, negatif belirtilerle silik nörolojik belirtiler arasındaki ilişkinin kaybolduğu gösterilmiştir. Bu sonuç BPRS ve

Tablo 2: ES ve ESO şizofreni hastalarında yumuşak göz takibi hareketleri

Çalışma	Katılımcı sayısı	Sonuç
Ross ve ark, 1996	24 sağlıklı kontrol 32 ESO'lu şizofreni 11 ES'li şizofreni	Şizofreni hastalarında kapalı akım hızlanmasında anormal düşüklük, kapalı akım hızlanmasında düşük hız. ES'DA hem açık hem kapalı akım hızlanmasında düşük performans
Hong ve ark, 2003	37 sağlıklı kontrol 32 ESO'lu şizofreni 18 ES'li şizofreni	ESO ve ES şizofreni hastalarında takipte eksiklikler ES'de düşük başlangıç hızlanması
Nkam ve ark, 2001	34 sağlıklı kontrol 55 ESO'lu şizofreni 16 ES'li şizofreni	Yumuşak göz takip kazanımı şizofreni hastalarında düşüktür fakat ES ve ESO arasında fark yoktur.

ES: Eksiklik Sendromu olan ; ESO: Eksiklik sendromu olmayan

SANS gibi belirti ölçeklerinin ikincil negatif belirtileri değerlendirilmeye katmış olmaları ile açıklanmaktadır (65).

Şizofreni hastalarında anormal nörolojik işaretlerin var olduğunu gösteren bulgular mevcuttur. Bunlar, merkezi sinir sisteminde sınırlandırılmayan işlev bozukluklarını yansıttıkları için nörolojik silik bulgular olarak isimlendirilir (66). Şizofreni hastalarının etkilenmemiş biyolojik yakınlarında da daha az şiddette olmakla birlikte silik nörolojik bulgular bulunmuştur (67). Genel olarak bu eksiklikler, bazal ganglia ve serebellumda gri madde hacmindeki azalma ile ilişkilidir ve duyuşal entegrasyon kayıpları özgül olarak frontal ve temporal kortikal hacim azalması ile ilişkilendirilmiştir (68,69). Eksiklik sendromunda duyuşal entegrasyon bozukluğuna işaret eden ilk kanıtlara rağmen, son çalışmalar karmaşık motor hareketlerin sıralanmasında bozulmanın varlığını da göstermektedirler. Bütün bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, nörolojik kusurun daha yaygın olabileceği düşüncesini doğurmuştur (5,65,70). Ancak, görme-karşıtlık duyarlılığını esas alarak silik nörolojik bulguları inceleyen bir başka çalışmada, azalmış duyarlılığın genelleşmiş nörolojik bir kusurdan çok, duyuşal entegrasyondaki bozulma ile özgül olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (71). Sonuç olarak, ES'da anormal nörolojik bulgular olduğuna dair veriler olmasına rağmen hangi işlevsel alanlarla ilişkili olduğuna dair kesin yargı şu an için yoktur.

Eksiklik Sendromunda Yapısal ve İşlevsel Beyin Bozukluğu

Beynin yapısal bozukluklarını inceleyen çalışmalarda, artmış ventrikül/beyin hacim oranlarının negatif belirtilerle anlamlı ilişkisi olduğu öne sürülmektedir (72-74), ancak bu ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da vardır (75-78). Frontal kortekste azalmış metabolik aktivitenin (79), özellikle prefrontal korteksin negatif belirtilerle ilişkisini ortaya koyan çalışmalar yayımlanmıştır (80,81). Prefrontal lob atrofisinin negatif belirtilerle ilişkili olduğunu gösteren sonuçlar frontal lob, beyin ve kraniyum ölçümleri ile ilgili çalışmalar ile desteklenmiştir.

Prefrontal bölgedeki yapısal değişikliklerin, eksiklik belirtilerinin ortaya çıkmasından sorumlu olmadığı ancak özellikle sağ kaudat nukleus hacimlerinin ES grupta büyük olduğu ve belirtilerle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (35). ES olan hastalar ESO'larla kıyaslandığında sol frontal korteks, sağ frontal korteks ve sağ temporal

korteks SPECT görüntüleme ile elde edilen kan akımında, gruba göre anlamlı derecede azalma olduğu bildirilmiştir (82).

Eksiklik Sendromunda Bilişsel İşlevler

Negatif sendromla nöropsikolojik işlevlerin ilişkisini gösteren bulgular tutarlı sonuçlar sunmamaktadır. Negatif sendromun yeniden kavramlaştırılmasına dayanan ES, bu karmaşıklığı azaltmaya yönelik bir yaklaşımdır. Nöropsikolojik testlerle yapılan çalışmalarda eksiklik belirtilerinin frontopariyetal sistem bozuklukları ile ortaya çıktıkları öne sürülmektedir (20). İleri nörofizyolojik araştırmalarda göz hareketleri bozukluklarını, frontopariyetal alanda glukoz kullanımını ve frontal lob kan akımında azalmayı gösteren sonuçlarla bu hipotez desteklenmektedir (83,84,55).

Eksiklik sendromu ile ilgili fizyopatolojik mekanizmayı değerlendirirken, Koku Tanıma Eksiklikleri'nin (KTE) değerlendirilmesi sendromla ilişkili nöral yapılara ışık tutmaktadır. Şizofreniyi de içeren bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda KTE mevcuttur. Koku tanıma sırasında şizofreni hastaları ile kontrol grubu arasında bölgesel kan akımına bakıldığı çalışmada, koku tanıma ödevi ile inferior pariyetal lobun, özellikle Brodman'ın 40. alanında bölgesel metabolizmada belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (85). Eksiklik sendromu ve KTE arasında açık bir ilişki olduğu takip eden bir çalışma ile ortaya konmuştur (86). ES şizofreni hastalarının frontal nörobilişsel bozukluklar dışında, pariyetal bölge işlevlerini değerlendiren ödevlerde düşük performans gösterdiklerine işaret eden ön sonuçlar KTE ile ilgili sonuçlarla uyumludur (87). Ayrıca, KTE ile ES ile ilişkili olabilecek toplumsal işlev kayıplarının bağıntılı olduğunu gösteren sonuçlar da bildirilmiştir (84).

Proton manyetik rezonans spektroskopisi ile ES ve ESO şizofreni hastalarını sağlıklı kontrollerle sağ ve sol medial prefrontal korteks işlevleri bakımından karşılaştıran çalışmada, düşük N-asetil aspartat/kreatin (NAA/Kr) oranları ES şizofreni hastalarında frontal bölgede nöronal disfonksiyona işaret etmektedir (89). ES/ESO şizofreni hastalarında Stroop testinden alınan puanların medial prefrontal kortekste NAA/Kr düzeyleri ile bağıntısı bakımından sağlıklı kontrollerle karşılaştıran çalışmada, sağ tarafı NAA/Kr düzeylerinin Stroop puanları ile ES olan hastalarda ilişkili olduğu gösterilmiştir (90).

Özgül bilişsel bozukluklarla ES şizofreni arasındaki

ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, frontal lob işlevlerine yönelik testlerden İz Sürme B Testi (Trail-Making B Test) ve Stroop Testi'nde; pariyetal lob işlevlerine yönelik testlerden ise Mooney Yüz Kapama Testi'nde ES grubun daha kötü sonuçlar aldığı gösterilmiştir (36,41). Dikkat ve bilgi işleme bozuklukları açısından da benzer bir fark ortaya konmuştur (41). Yüksek bilişsel işlevlerin değerlendirildiği başka bir çalışmada, ES şizofreni grubu duygulanım tanımada daha kötü sonuçlar elde etmiştir (91). Başka bir çalışmada tedavileri uzun süreli olarak bir kurumda yürütülen yaşlı (65 yaş üstü) ve yaşlı olmayan şizofreni hastaları, kalıcı negatif belirtilere göre gruplandırıldıktan sonra bilişsel kayıplar açısından incelenmiştir. Sonuçlar kalıcı negatif belirtileri olan grupta, daha genç hasta grupları ile yapılan önceki çalışmalarla benzer olarak, kognitif ölçümlerde genel kayıptan çok frontal ve pariyetal işlevleri değerlendiren testlerde bozukluk olduğuna işaret etmektedir. Bu veriler, uzun süreli kurum tedavisine rağmen kalıcı negatif belirtilerin şizofrenide bir alt grubu temsil ettiği yönünde değerlendirilmektedir (92).

Karar-verme bakımından değerlendirildiğinde şizofreni hastalarının karar verme sürecinde belirgin ayarsızlık sergiledikleri gösterilmiştir. Bu amaçla kullanılan iki-seçenekli ödev tekniğinde, aynı oturumda hastalar kolayca öngörülebilir ve öngörülemez seçenekler arasında yüksek bir salınım sergilemektedirler (93-95). Bu sonuçlar şizofreni hastalarının karar verirken öngörülebilir, katı ve öngörülemez, değişken kurallar arasında sıklıkla gidip geldikleri görüşünü desteklemektedir. Şizofreni hastalarında karar verme sürecinde aralıklı bir düzende, sık olmayan, öngörülemez yanıtların; perseveratif, otistik bir düşünce biçiminin ES ile bağıntılı olduğuna işaret eden anlamlı sonuçlar, bu özelliğin ESO hastalarında normallerden farklılaşmadığını gösteren sonuçlarla ortaya konmuştur (96).

Dikkat süreçlerini inceleyen testlere dayalı araştırma sonuçları eksiklik belirtileri şiddetinin belli dikkat süreçleri ile ilişkili ve bazıları ile ilişkisiz olduğuna işaret etmektedir. Bunun yanında bu sonuçlar eğilim düzeyinde de olsa negatif ve defisit sendromlarının altta yatan nöropsikolojik işlevlerle gerçekten farklı bağıntılara sahip olduğunu düşündürmektedir (97).

Yaşam Kalitesi

Şizofrenide yaşam kalitesi hastaların tıbbi, ekonomik toplumsal ihtiyaçlarının kendileri tarafından da değeren-

dirilmesine dayandırılır. Şizofrenide yaşam kalitesinin pozitif belirtilerden çok negatif belirtilerle bozulduğu gösterilmiştir (98,99). Pozitif ve negatif belirtiler şiddetinin öznel yaşam kalitesi düzeyi ile ilişkili olmadığını gösteren sonuçlar yanında birincil ve ikincil negatif belirtilere odaklanan bir çalışmada ES olan hastalarda yaşam kalitesinin, toplumsal ve mesleki işlevselliğin daha düşük olduğu bildirilmiştir (100). Öte yandan daha yeni bir çalışmada birincil negatif belirtilerin öznel yaşam kalitesi üzerinde etkisi olmadığını bildirilmiştir (101).

Eksiklik sendromu olan şizofreni hastaları ile yapılan yaşam kalitesi çalışmalarında, bu grubun yaşama kalitesinin daha kötü olduğu gösteren sonuçlar mevcuttur. Öte yandan yaşam kalitesinin ölçümünde sıkça kullanılan araçlardan Yaşam Niteliği Ölçeği psikopatoloji ile sıkı ilişkide maddelere dayanmakta ve negatif belirtilerle örtüşme göstermektedir. Kullanılan araçların davranışsal farklara odaklandığı durumlarda yaşam kalitesi bakımından ES/ESO ayrımının azaldığı vurgulanmaktadır. Yaşam kalitesi ölçümlerinde kullanılan araçların uygun olmayan en azından özgül olmayan araçlar olabileceği akılda tutulmalıdır (102).

Eksiklik Sendromunda Antipsikotik Tedavi

Negatif belirtilerde tedavi ile ilişkili oluşturulan çalışma deseni ES'da tedavinin çalışılması için yeterli değildir. Bir ilacın veya psikososyal girişimin ES'da etkili olup olmadığının test edilmesi için hasta grubunun ES ve ESO olarak sınıflandırılması gereklidir. Negatif belirtilerde etkin olduğu bulunan bir ilaca ESO grubun cevabı ES grubundaki etkinliği açısından da çerçeve sunar. Yinede böyle bir desen bile belirsiz yorumlara yol açabilir. Tanımlama olarak ES'da birincil negatif belirtiler bulunur fakat ikincil negatif belirtilere de açıktırlar. Nöroleptiklerle birlikte d-sikloserin ES'da negatif belirtilerin tedavisinde plasebodan üstün bulunmuştur (103). Sosyal beceri eğitimi ESO'da negatif belirtilerde etkili bulunurken ES'de etkili bulunmamıştır (104). ES ve ESO grubu negatif belirtiler açısından eşleştirilmiştir. Benzer bir desende klozapin etkinliği denenmiştir (18).

Negatif belirtilerde etkili olduğu bildirilen tedavilerin ES'de etkili olacağını göstermeyebilir. Antipsikotik tedavi uygun bir isimlendirme ile ilaçların psikotik özellikler üzerinde gösterdiği olumlu sonuçları karşılamaktadır. Bi-

lişsel kayıplar ve birincil negatif belirtilerin antipsikotik tedavilere yanıt vermediği gibi, dopamin antagonistleri negatif belirtilere ve hayvan ve insan modellerinde bilişsel kayıplara yol açmaktadırlar. Antipsikotik tedaviler işlevsel sonlanım ya da yaşam kalitesi üzerinde bir etki göstermezken, güncel tedavilerin anti-şizofrenik olmadığına işaret etmektedir. Şizofreni ile ilgili olmayan psikotik durumların tedavisinde kullanılır olmaları ilaçların daha çok ortak son yollarla ya da bunların sonucu değiştiği kabul edilebilir nörotransmitter/reseptör miktarlarında düzenleme ile ilişkili fizyopatolojik mekanizmalar üzerinde etki ettikleri görüşünü desteklemektedir. Antipsikotik ilaçların etki mekanizmaları proksimal fizyopatolojik değişiklikleri anlamaya ışık tutmamaktadır. Birincil negatif belirtiler daha çok gen düzeyinde fizyopatolojik değişikliklerle ilişkilendirilmektedir. Anti-negatif belirti ilaçların mekanizmalarını ortaya koymak bu bakımdan önem kazanmaktadır (105).

Tedavi ile Remisyonun Tanımı

Birçok durumda negatif belirti ölçümleri şizofreninin negatif belirtilerini temsil etmemektedir. Bununla ilgili temel noktalar yapısal geçerlilik ve nedensel ilişkinin değerlendirilmesi sorunlarını kapsar. Yapısal geçerlilikle ilgili öncelikli sorun, bozulmuş dikkat, uygunsuz duygulanım, konfüzyon ve stereotipik davranışlar gibi belirtilerin negatif belirti yapısı içinde yer almaktan çok dezorganizasyon boyutu ile ilişkili görülmesidir. Bu nokta ile ilgili diğer yön iş devamlılığının bozulması, kendine bakımın azalması, toplumsal faaliyetlere katılımın düşmesi negatif belirtilerle ilişkili olabileceği gibi gerçeği değerlendirme bozukluğunun, dezorganizasyon belirtilerinin, ilaç yan etkilerinin veya tüm bunlara toplumsal yanıtın bir sonucu olabilir. Nedensel ilişkinin belirlenmesindeki sorun ise birincil ve ikincil negatif belirtilerin derecelendirme ölçekleri ile ayırt edilememesinden kaynaklanmaktadır. Antipsikotik tedavide azalan pozitif belirtiler klinik çalışmalarda azalan negatif belirti şiddeti ile bağlantılıdır. Hastanın düşünce bozukluğunda sağlanan düzelme toplumsal mesafeyi azaltmakta, hasta bireyin toplumsal faaliyetlerde bulunma sıklığı artmaktadır. Tedavinin doğrudan azalmış toplumsal ilginin düzeltilmesi ile hiçbir ilişkisi bulunmadığı halde bu örnekte bu durumu değerlendirmek imkânsız denecek kadar güçtür.

Tüm bu metodolojik güçlükler Eksiklik Sendromu Çi-

zelgesi'nde değerlendirmeye alınmaktadır. Eksiklik sendromu çizelgesinin geçerlilik güvenilirliği Çıtak tarafından yapılmıştır (106). Bu çizelge ile ilgili bilgiler hastaya ya da gerektiğinde klinisyenler ve aile bireyleri gibi diğer bilgi kaynaklarıyla yapılan görüşmelerden elde edilir.

Negatif belirtiler şizofreninin doğrudan veya birincil görünümü ise ES değerlendirmesi yapılır. ES/ESO ayrımının diğer negatif belirti ölçeklerinden farklı olarak daha güçlü bir tutarlılık taşıdığı gösterilmiştir. Yeni antipsikotiklerin negatif belirtiler üzerindeki olumlu etkileri daha çok ikincil negatif belirtilerle sınırlanmış gözükmemektedir. Klozapin dahil hiçbir antipsikotik ilacın birincil süregen negatif belirtiler üzerinde düzeltici bir etkisi gösterilmemiştir (18). Ayrıca daha güçlü antipsikotik etkiye rağmen negatif belirtiler üzerinde etkili olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (21,105,107). Negatif belirtilerle belirli bir alt grup olarak ES ilaç tedavilerine yanıtlarını inceleyen çalışmalarda klozapin ve diğer yeni antipsikotikler kullanılmaktadır. Birincil, kalıcı negatif belirtilerin bu tedavilerden yarar görmediği, hasta gruplarında pozitif psikotik belirtilerin daha belirgin düzeldiği bildirilmektedir. Klozapinle meydana gelen yaşama kalitesindeki artışın negatif, pozitif veya afektif belirtilerin düzelmesinden çok, bilişsel düzelme ile ilgili olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (19,22).

Birincil negatif belirtilerin tedavisi hakkında en uygun değerlendirme, olası ikincil nedenlerin sabit kaldığı şartlarda yürütülen klinik çalışmalarla ortaya konabilir. Bu ideal desene yakın çalışmalar, kalıcı negatif belirtilerin glisin ile, eksiklik belirtilerinin D-sikloserin ile tedavilerinin deneysel olarak ele alındığı çalışmalarda yakalanmıştır. Hipoglutamaterjik hipoteze dayanan bu ilk çalışma sonuçları, kalıcı ve/veya birincil negatif belirtilerin psikotik durum sabit kaldığı halde gerilediğine işaret etmektedir (103,108). Klozapin'e değil ama klasik antipsikotiklere D-sikloserin eklemesi yapılan diğer iki çalışmada negatif belirtilerde görülen düzelme psikotik durumda gözlenen kıyaslanabilir ölçüdeki iyileşme ile daha karışık bir bulgu sunmaktadır (109,110). Klinik çalışmalarda kullanılan ölçekler kalıcı/birincil negatif belirtileri değerlendirmede özgül bir konum taşımamaktadır. Bugün için, yapılan çalışmalarla bu alanda klinik düzelmeye işaret eden sonuçlardan bahsetmek mümkün gözükmemektedir. Ancak, olası özgül bir etiyofizyopatolojik mekanizmadan bahsedilebilir (105).

SONUÇ

Şizofrenide negatif belirtiler birçok klinik çalışmanın ilgi odağı olmuştur. Şizofrenide negatif belirtilerin ayrı bir kategori olarak ele alınması ancak uzunlamasına seyir ile

sağlanabilir. Bu ayırım uyum özellikleri, hastalık seyri, nöropsikolojik testler ve görüntüleme teknikleri ile elde edilen bulguların süregelen olması ile elde edilir. Böyle bir klinik ayırımın yapılması klinisyenin hastalığa yaklaşımını, tanımlamasını ve tedavi yaklaşımını da özgüleştirebilir.

Kaynaklar:

- Kimhy D, Yale S, Goetz R.R, McFarr Lm, Malaspina D. The Factorial Structure of the Schedule for the Deficit Syndrome in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:274-278
- Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988;145:578-583
- Carpenter WT Jr. The deficit syndrome. *Am J Psychiatry* 1994;151:327-329
- Ross DE, Kirkpatrick B, Karkowski LM, Straub RE, MacLean CJ, O'Neill FA, Compton AD, Murphy B, Walsh D, Kendler KS. Sibling correlation of deficit syndrome in the Irish study of high-density schizophrenia families. *Am J Psychiatry* 2000;157:1071-1076
- Buchanan RW, Kirkpatrick B, Heinrichs DW, Carpenter WT Jr. Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1990;147:290-294
- Arndt S, Alliger RJ, Andreasen NC. The distinction of positive and negative symptoms. The failure of a two-dimensional model. *Br J Psychiatry* 1991;158:317-322
- Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull* 1985; 11:471-478
- Andreasen NC, Flaum M, Swayze VW 2nd, Tyrrell G, Arndt S. Positive and negative symptoms in schizophrenia. A critical reappraisal. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:615-21
- Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process? *BMJ* 1980; 280: 1-9
- Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1987; 151:145-151
- Thompson PA, Meltzer HY. Positive, negative, and disorganization factors from the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia and the Present State Examination. A three-factor solution. *Br J Psychiatry* 1993;163:344-351
- Sommers AA. "Negative symptoms": conceptual and methodological problems. *Schizophr Bull* 1985; 11:364-379
- Bell MD, Lysaker PH, Beam-Goulet JL, Milstein RM, Lindenmayer JP. Five-component model of schizophrenia: assessing the factorial invariance of the positive and negative syndrome scale. *Psychiatry Res* 1994; 52:295-303
- Arora A, Avasthi A, Kulhara P. Subsyndromes of chronic schizophrenia: a phenomenological study. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96:225-229
- Peralta V, Cuesta MJ, de Leon J. An empirical analysis of latent structures underlying schizophrenic symptoms: a four-syndrome model. *Biol Psychiatry* 1994; 36:726-736
- Strauss JS, Carpenter WT Jr, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull*. 1974: 61-69
- Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Alphas LD. Treatment of negative symptoms. *Schizophr Bull* 1985; 11:440-452
- Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B, Ball P, Carpenter WT Jr. Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am J Psychiatry* 1998; 155:751-756
- Rosenheck R, Dunn L, Peszke M, Cramer J, Xu W, Thomas J, Charney D. Impact of clozapine on negative symptoms and on the deficit syndrome in refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:88-93
- Fenton WS, McGlashan TH. Antecedents, symptom progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:351-356
- Amador XF, Kirkpatrick B, Buchanan RW, Carpenter WT, Marcinko L, Yale SA. Stability of the diagnosis of deficit syndrome in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:637-639
- Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, Alphas LD, Carpenter WT Jr. The Schedule for the Deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989; 30:119-123
- Greden JF, Tandon R. Negative schizophrenic symptoms: Pathophysiology and clinical implications, American Psychiatric Press Inc, Washington DC, 1991, s 520
- Gerbaldo H, Fickinger MP, Wetzel H, Helisch A, Philipp M, Benkert O. Primary enduring negative symptoms in schizophrenia and major depression. *J Psychiatr Res* 1995; 29:297-302
- Fennig S, Bromet EJ, Galambos N, Putnam K. Diagnosis and six-month stability of negative symptoms in psychotic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996; 246:63-70
- Edwards J, McGorry PD, Waddell FM, Harrigan SM. Enduring negative symptoms in first-episode psychosis: comparison of six methods using follow-up data. *Schizophr Res* 1999; 30:40:147-158
- Herbener HS, Harrow M. Longitudinal assessment of negative symptoms in schizophrenia/schizoaffective patients, other psychotic patients, and depressed patients. *Schizophr Bull* 2001; 27:527-537
- Carpenter WT Jr, Kirkpatrick B. The heterogeneity of the long-term course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988; 14:645-652
- Peralta V, Cuesta MJ. The deficit syndrome of the psychotic illness. A clinical and nosological study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254:165-171

30. Artaloytia JF, Arango C, Lahti A, Sanz J, Pascual A, Cubero P, Prieto D, Palomo T. Negative signs and symptoms secondary to antipsychotics: a double-blind, randomized trial of a single dose of placebo, haloperidol, and risperidone in healthy volunteers. *Am J Psychiatry* 2006;163:488-493
31. Roy M. A., Maziade M., Labbé A, Mérette C. Male gender is associated with deficit schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res* 2001; 47:141-147
32. Mayerhoff DI, Loebel AD, Alvir JM, Szymanski SR, Geisler SH, Borenstein M, Lieberman JA. The deficit state in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1417-1422
33. Wagman AM, Heinrichs DW, Carpenter WT Jr. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: neuropsychological evaluation. *Psychiatry Res* 1987;22:319-330
34. Harris MJ, Jeste DV, Krull A, Montague J, Heaton RK. Deficit syndrome in older schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1991; 39:285-292
35. Harris MJ, Jeste DV, Krull A, Montague J, Heaton RK. Deficit syndrome in older schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1991; 39:285-292
36. Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B, Elkashef A, Munson RC, Gellad F, Carpenter WT Jr. Structural abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993; 150:59-65
37. Nibuya M, Kanba S, Sekiya U, Suzuki E, Matsuo Y, Kinoshita N, Shintani F, Yagi G, Asai M. Schizophrenic patients with deficit syndrome have higher plasma homovanillic acid concentrations and ventricular enlargement. *Biol Psychiatry* 1995; 1;38:50-56
38. Kirkpatrick B, Amador XF, Flaum M, Yale SA, Gorman JM, Carpenter WT Jr, Tohen M, McGlashan T. The deficit syndrome in the DSM-IV Field Trial: I. Alcohol and other drug abuse. *Schizophr Res* 1996; 20:69-77
39. Kirkpatrick B, Amador XF, Yale SA, Bustillo JR, Buchanan RW, Tohen M. The deficit syndrome in the DSM-IV Field Trial. Part II. Depressive episodes and persecutory beliefs. *Schizophr Res* 1996; 20:79-90
40. Buchanan RW, Strauss ME, Breier A, Kirkpatrick B, Carpenter WT Jr. Attentional impairments in deficit and nondeficit forms of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154:363-370
41. Bustillo JR, Thaker G, Buchanan RW, Moran M, Kirkpatrick B, Carpenter WT Jr. Visual information-processing impairments in deficit and nondeficit schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154:647-654
42. Spalletta G, Pasini A, De Angelis F, Troisi A. Patients with deficit, nondeficit, and negative symptom schizophrenia: do they differ during episodes of acute psychotic decompensation? *Schizophr Res* 1997; 11;24:341-348
43. Tamminga CA, Thaker GK, Buchanan R, Kirkpatrick B, Alphas LD, Chase TN, Carpenter WT. Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:522-530
44. Buchanan RW, Koeppel P, Breier A. Stability of neurological signs with clozapine treatment. *Biol Psychiatry* 1994; 1;36:198-200
45. Turetsky BI, Colbath EA, Gur RE. P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: I. Physiological evidence for gender and subtype specific differences in regional pathology. *Biol Psychiatry* 1998; 15;43:84-89
46. Fenton WS, McGlashan TH, Victor BJ, Blyler CR. Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Am J Psychiatry* 1997; 154:199-204
47. Kirkpatrick B, Castle D, Murray RM, Carpenter WT Jr. Risk factors for the deficit syndrome of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000; 26:233-242
48. Kirkpatrick B, Ram R, Amador XF, Buchanan RW, McGlashan T, Tohen M, Bromet E. Summer birth and the deficit syndrome of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1221-1226
49. Boyd JH, Pulver AE, Stewart W. Season of birth: schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 1986; 12:173-186
50. Dollfus S, Ribeyre JM, Petit M. Family history and deficit form in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 1996; 16:260-267
51. Malaspina D, Goetz RR, Yale S, Berman A, Friedman JH, Treméau F, Printz D, Amador X, Johnson J, Brown A, Gorman JM. Relation of familial schizophrenia to negative symptoms but not to the deficit syndrome. *Am J Psychiatry* 2000; 157:994-1003
52. Ross DE, Thaker GK, Buchanan RW, Lahti AC, Medoff D, Bartko JJ, Moran M, Hartley J. Association of abnormal smooth pursuit eye movements with the deficit syndrome in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1158-1165.
53. Ross DE, Thaker GK, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Lahti AC, Medoff D, Bartko JJ, Goodman J, Tien A. Eye tracking disorder in schizophrenia is characterized by specific ocular motor defects and is associated with the deficit syndrome. *Biol Psychiatry* 1997; 1;42:781-789
54. Ross DE. The deficit syndrome and eye tracking disorder may reflect a distinct subtype within the syndrome of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000; 26:855-866
55. Thaker GK, Carpenter WT Jr. Advances in schizophrenia. *Nat Med* 2001; 7:667-671
56. Hong LE, Avila MT, Adami H, Elliot A, Thaker GK. Components of the smooth pursuit function in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 1;63:39-48
57. Levin S, Luebke A, Zee DS, Hain TC, Robinson DA, Holzman PS. Smooth pursuit eye movements in schizophrenics: quantitative measurements with the search-coil technique. *J Psychiatr Res* 1988; 22:195-206
58. Clementz BA, McDowell JE. Smooth pursuit in schizophrenia: abnormalities of open- and closed-loop responses. *Psychophysiology* 1994; 31:79-86
59. Sweeney JA, Luna B, Srinivasagam NM, Keshavan MS, Schooler NR, Haas GL, Carl JR. Eye tracking abnormalities in schizophrenia: evidence for dysfunction in the frontal eye fields. *Biol Psychiatry* 1998; 15;44:698-708
60. Chen Y, Nakayama K, Levy DL, Matthysse S, Holzman PS. Psychophysical isolation of a motion-processing deficit in schizophrenics and their relatives and its association with impaired smooth pursuit. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 13;96:4724-4729

61. Nkam I, Thibaut F, Denise P, Van Der Elst A, Ségard L, Brazo P, Ménard J, Théry S, Halbeck I, Delamilleure P, Vasse T, Etard O, Dollfus S, Champion D, Levillain D, Petit M. Saccadic and smooth-pursuit eye movements in deficit and non-deficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;48:145-153
62. Thibaut F, Ribeyre JM, Dourmap N, Ménard JF, Dollfus S, Petit M. Plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and homovanillic acid measurements in deficit and nondeficit forms of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 1;43:24-30
63. Hipwell EA, Singh K, Clark A. Substance misuse among clients with severe and enduring mental illness: Service utilisation and implications for clinical management. *The J Ment Health* 2000; 9:37-50
64. Arango C, Bartko JJ, Gold JM, Buchanan RW. Prediction of neuropsychological performance by neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1349-1357
65. Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Neurological signs and the heterogeneity of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:560-565
66. Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989; 27:335-350
67. Yazıcı AH, Demir B, Yazıcı KM, Göğüş A. Neurological soft signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings. *Schizophr Res* 2002;58:241-246
68. Dazzan P, Morgan KD, Orr KG, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, Fearon P, Salvo J, McGuire PK, Mallett RM, Jones PB, Leff J, Murray RM. The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first-episode psychoses study. *Brain* 2004; 127:143-153
69. Keshavan MS, Sanders RD, Sweeney JA, Diwadkar VA, Goldstein G, Pettegrew JW, Schooler NR. Diagnostic specificity and neuroanatomical validity of neurological abnormalities in first-episode psychoses. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1298-1304
70. Tiryaki A, Yazıcı MK, Anıl AE, Kabakçı E, Karaağaoğlu E, Göğüş A. Reexamination of the characteristics of the deficit schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253:221-227
71. Cimmer C, Szendi I, Csifcsák G, Szekeres G, Ambrus Kovács Z, Somogyi I, Benedek G, Janka Z, Kéri S. Abnormal neurological signs, visual contrast sensitivity, and the deficit syndrome of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30:1225-1230
72. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:789-794
73. Pearlson GD, Garbacz DJ, Breakey WR, Ahn HS, DePaulo JR. Lateral ventricular enlargement associated with persistent unemployment and negative symptoms in both schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res* 1984;12:1-9
74. Williams AO, Reveley MA, Kolakowska T, Ardern M, Mandelbrot BM. Schizophrenia with good and poor outcome. II: Cerebral ventricular size and its clinical significance. *Br J Psychiatry* 1985; 146:239-246
75. Luchins DJ, Lewine RR, Meltzer HY. Lateral ventricular size, psychopathology, and medication response in the psychoses. *Biol Psychiatry* 1984; 19:29-44
76. Owens DG, Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Jagoe JR, Kree L. Lateral ventricular size in schizophrenia: relationship to the disease process and its clinical manifestations. *Psychol Med* 1985; 15:27-41
77. Keilp JG, Sweeney JA, Jacobsen P, Solomon C, St Louis L, Deck M, Frances A, Mann JJ. Cognitive impairment in schizophrenia: specific relations to ventricular size and negative symptomatology. *Biol Psychiatry* 1988; 24:47-55
78. Andreasen NC, Swayze VW 2nd, Flaum M, Yates WR, Arndt S, McChesney C. Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with computed tomographic scanning. Effects of gender, age, and stage of illness. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1008-1015
79. Volkow ND, Wolf AP, Van Gelder P, Brodie JD, Overall JE, Cancro R, Gomez-Mont F. Phenomenological correlates of metabolic activity in 18 patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987; 144:151-158
80. Levin S. Frontal lobe dysfunctions in schizophrenia--II. Impairments of psychological and brain functions. *J Psychiatr Res* 1984;18:57-72
81. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987 Jul;44:660-669
82. Yürekli L, Bodur Z, Gülseren L, Mete L. Eksiklik Sendromu Olan ve Olmayan Şizofreni Tanılı Hastalarda Bölgesel Beyin Kan Akımlarının Karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Derg* 2003; 14:255-262
83. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RS. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992 Feb;160:179-186
84. Thaker G, Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ellsberry R, Lahti A, Tamminga C. Oculomotor abnormalities and their clinical correlates in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:491-497
85. Malaspina D, Perera GM, Lignelli A, Marshall RS, Esser PD, Storer S, Furman V, Wray AD, Coleman E, Gorman JM, Van Heertum RL. SPECT imaging of odor identification in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1998; 10;82:53-61
86. Malaspina D, Coleman E, Goetz RR, Harkavy-Friedman J, Corcoran C, Amador X, Yale S, Gorman JM. Odor identification, eye tracking and deficit syndrome schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 15;51:809-815
87. Seckinger RA, Goudsmit N, Coleman E, Harkavy-Friedman J, Yale S, Rosenfield PJ, Malaspina D. Olfactory identification and WAIS-R performance in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 1;69:55-65
88. Goudsmit N, Coleman E, Seckinger RA, Wolitzky R, Stanford AD, Corcoran C, Goetz RR, Malaspina D. A brief smell identification test discriminates between deficit and non-deficit schizophrenia. *Psychiatry Res* 2003; 30;120:155-164
89. Delamilleure P, Fernandez J, Constans JM, Brazo P, Benali K, Abadie P, Vasse T, Thibaut F, Courthéoux P, Petit M, Dollfus S. Proton magnetic resonance spectroscopy of the medial prefrontal cortex in patients with deficit schizophrenia: preliminary report. *Am J Psychiatry* 2000; 157:641-643
90. Delamilleure P, Constans JM, Fernandez J, Brazo P, Dollfus S. Relationship between performance on the Stroop test and N-acetylaspartate in the medial prefrontal cortex in deficit and nondeficit schizophrenia: preliminary results. *Psychiatry Res* 2004; 15;132:87-89

91. Bryson G, Bell M, Kaplan E, Greig T, Lysaker P. Affect recognition in deficit syndrome schizophrenia. *Psychiatry Res* 1998; 9;77:113-120
92. Putnam KM, Harvey PD. Cognitive impairment and enduring negative symptoms: a comparative study of geriatric and nongeriatric schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 2000; 26:867-878
93. Paulus MP, Geyer MA, Braff DL. The assessment of sequential response organization in schizophrenic and control subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18:1169-1185
94. Paulus MP, Geyer MA, Braff DL. Use of methods from chaos theory to quantify a fundamental dysfunction in the behavioral organization of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153:714-717
95. Paulus MP, Geyer MA, Braff DL. Long-range correlations in choice sequences of schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1999; 4;35:69-75
96. Ludewig K, Paulus MP, Vollenweider FX. Behavioural dysregulation of decision-making in deficit but not nondeficit schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2003; 1;119:293-306
97. Cohen AS, Docherty NM. Deficit versus negative syndrome in schizophrenia: prediction of attentional impairment. *Schizophr Bull* 2004; 30:827-835
98. Meltzer HY, Burnett S, Bastani B, Ramirez LF. Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41:892-897
99. Browne S, Roe M, Lane A, Gervin M, Morris M, Kinsella A, Larkin C, Callaghan EO. Quality of life in schizophrenia: relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94:118-124
100. Tek C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. A five-year followup study of deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 30;49:253-260
101. Delamillieure P, Ochoa-Torres D, Vasse T, Brazo P, Gourevitch R, Langlois S, Assouly-Besse F, Van Der Elst A, Morello R, Guelfi J, Petit M, Dollfus S. The subjective quality of life in deficit and nondeficit schizophrenic patients. *Eur Psychiatry* 2005; 20:346-348
102. Gourevitch R, Abbadi S, Guelfi JD. Quality of life in schizophrenics with and without the deficit syndrome. *Eur Psychiatry* 2004; 19:172-174
103. Goff DC, Tsai G, Levitt J, Amico E, Manoach D, Schoenfeld DA, Hayden DL, McCarley R, Coyle JT. A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:21-27
104. Kopelowicz A, Liberman RP, Mintz J, Zarate R. Comparison of efficacy of social skills training for deficit and nondeficit negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154:424-425
105. Arango C, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Carpenter WT. The deficit syndrome in schizophrenia: implications for the treatment of negative symptoms. *Eur Psychiatry* 2004; 19:21-26
106. Çıtak S. Şizofrenide Eksiklik Sendromu Çizelgesi (EŞÇ). Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik ve Demografi Bilim Dalı, Doktora tezi, İstanbul, 2001
107. Kane JM, Marder SR, Schooler NR, Wirshing WC, Umbricht D, Baker RW, Wirshing DA, Safferman A, Ganguli R, McMeniman M, Borenstein M. Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: a 6-month randomized and double blind comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:965-972
108. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G, Lichtenstein M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:29-36
109. Tsai G, Yang P, Chung LC, Lange N, Coyle JT. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 1;44:1081-1089
110. Tsai GE, Yang P, Chung LC, Tsai IC, Tsai CW, Coyle JT. D-serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1822-1825