

Şizofrenide Gözlenen Bilişsel Bozukluklar ve Değerlendirilmesi: Bir Gözden Geçirme

Nurper Erberk ÖZEN*

ÖZET

Kraepelin zamanından bu yana araştırmacılar, şizofrenik hastalardaki özgül, bölgesel beyin lezyonlarını ve işlevsel bozukluğu anlamaya çalışmışlardır. Nöropsikolojik testleri kullanan araştırmacılar bazılarını şizofrenik hastalarda göreceli olarak daha büyük sol hemisferik defisit olduğunu bildirirken, diğer bir grup araştırmacı ise nörobilişsel işlev bozukluğuna özgü, daha yaygın ve özgül olmayan değişiklikler olduğundan söz ederler. Nöropsikolojik ve görüntüleme yöntemleri ile insanlarda ve deneysel amaçlı olarak hayvanlarda yapılan çalışmalar, şizofrenide görülen dikkate ait bozuklukların, frontal lob ile işlevsel olarak karşılıklı bağlantıları nedeniyle subkortikal mezolimbik dopamin etkisinde artış ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) (Wisconsin Card Sorting Test), frontal lob hasarını gösteren başka testler de olmakla birlikte, özellikle dorsolateral prefrontal bölgeye özgül hasarı gösterdiği bilinen tek testtir. Nöropsikolojik testler sınıflamasında kavramsallaştırma ya da "yönetici" (executive) işlevi gösterdiğini, yüksek düzeyli problem çözme yetisini gösterdiğini belirten yayınlar vardır.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, bilişsel bozukluklar, WKET.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2001;4:12-24

SUMMARY

Cognitive Dysfunctions Observed in Schizophrenia and Evaluation of this: A Review

Since the days of Kraepelin, many authors have tried to understand local cerebral lesions and dysfunctions characteristic of schizophrenic patients. Although some authors using neuropsy-

chological tests have reported larger left hemispheric deficit, another group of researchers have reported more diffuse and non specific variations seen in neurocognitive dysfunction.

As a result of neuropsychological and imaging studies performed on animals and humans, it was thought that attention deficits may be related to increased subcortical mesolimbic dopaminergic activity in connection with functionally reciprocal connections with the frontal lobe.

Although there are various other tests demonstrating frontal lobe damage, the WCST is the only test known to be specific to the dorsolateral prefrontal area. There is ample literature suggesting that the Wisconsin Card Sorting Test measures conceptual thinking and high level problem solving ability.

Key Words: Schizophrenia, cognitive dysfunctions, WCST.

GİRİŞ

Frontal loblar ile davranış arasındaki ilişkinin belirlenmesinin tarihi oldukça eskidir. Alzheimer, frontal korteksin II ve III. tabakalarındaki nöropatolojik değişikliklerin hastalığı oluşturan neden olduğunu açıklamıştır. Hem Kraepelin hem de Bleuler şizofrenideki patolojik değişikliklerin olasılıkla frontal lobdan kaynaklandığını belirtmişlerdir. Bunun yanı sıra, şizofreninin psikoanalitik formülasyonları da frontal lob işlevleri vurgulanarak açıklanmaktadır. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda frontal lob işlevselliğinde bozulmanın temel patojenik önemi olmasa bile, en azından şizofreni ile ilgili kimi klinik görünümleri açıklayabileceği gösterilmiştir. Örneğin; defekt ya da negatif belirtiler, frontal lob hastalıklarındaki moti-

* Uz. Dr., Devlet Demiryolları Hastanesi Psikiyatri Kliniği, ANKARA

vasyon bozukluğu, yüzeysel affekt, düşünce içeriğinde sıklık ve diğer özellikler ile benzerlik gösterir. Şizofrenideki bilişsel bozukluk modeli de en çok frontal loblar ile ilgilidir. Aynı sonuç şizofrenik hastalarda sıklıkla gözlenen minör ya da silik nörolojik işaretler için de söz konusudur. Şizofrenik hastalarda sıklıkla izlenen düz göz izleme hareketinin bozulmasında da frontal korteks işlevselliğinde bir bozulma olduğu düşünülmektedir (Weinberger ve ark. 1986).

Frontal Bölge: Yapısı ve İşlevleri

Temel olarak medial dorsal talamik nükleustan uzantılar alan prefrontal korteks, insan beynindeki en büyük kortikal bölgedir. Bu büyük assosiyasyon bölgesinin görevleri arasında, neokorteksin tüm alanlarına yönelen uzantılarla kortiko-kortikal bağlantılar kurmak ve bunu bilgiyi bütünleştirme ve uygun yanıt verme kapasitesi ile sağlamak sayılabilir. Yine bu bölge, singulat girus, hipokampus, bazal gangliya ve talamus gibi limbik ve subkortikal bölgelerle bağlantılar açısından da zengindir. Prefrontal korteks, uyarıları önem sırasına göre sıralamak, uyarıları içrelel temsilasyonlarına tanıtmak, dikkati uygun alana yönlendirmek, olayların o andaki bölümlerini kontrol etmek, fikirlerin özetlerini formüle etmek ve diğer "yönetici (executive) işlevleri" düzenlemekle görevlidir. Prefrontal korteks işlevlerini anlamaya yönelik çalışmalar için en alışılmış yöntemler arasında, kafa travmaları, tümörler ya da cerrahi hastaları ile yapılan çalışmalar yer alır. Bu lezyonlar ile ilgili yapılan çalışmalarda prefrontal korteksin bütünleştirici işlevini standardize etmek için geliştirilen testler arasında WKET (Wisconsin Card Sorting Test= Wisconsin Kart Eşleme Testi) ve CPT (Continuous Performance Test= Performans Sürekliliği Testi) sayılabilir (Rezai ve ark. 1993).

Frontal lob işlev bozukluğunun, şizofreninin nöropsikolojik ve psikiyatrik görünümünün temeli olduğu ileri sürülmektedir (Weinberger ve ark. 1994, Mesulam 1986).

Frontal lobun üç segmenti vardır: 1. Motor (rolandik fissürün önünde yer alan dar kortikal yapı), 2. Premotor (motor bölümün önünde yer alan, motor bir assosiyasyon korteksi gibi çalışan daha geniş bir alan; Brodmann 6 ve 8. alanlar), 3. Prefrontal (premotor korteksin önünde yer alan en büyük frontal korteks alanı; önemli miktarda anterior/lateral korteks, medial frontal korteksin tümü ve orbital frontal korteksin iç kısmını içerir). Luria, frontal lobların motor ve premo-

tor alanlarının sensorimotor ayırımı ile, prefrontal korteksin ise düzenleyici işlevler ile ilgili olduğunu bildirmiştir; bu da psikolojide önemlidir. Prefrontal korteksin doğrudan ya da dolaylı olarak karşı taraf kortikal bölgelerle ve kallosal bağlantılarla aynı taraf hemisferle bağlantısı vardır. Önemli subkortikal yapılardan gelen inputlar alır. Bunlar: 1. Limbik sistem, 2. Retiküler sistem, 3. Hipotalamus ve 4. Nörotransmitter sistemler. Prefrontal korteks, güçlü sensorimotor, limbik ve retiküler inputlar alan tek kortikal alandır (Benson ve Miller 1997).

Faal belleğin ve stratejik yönlendirmenin büyük bölümünden prefrontal kortekste yapılar sorumludur. Yapılacak işin karmaşıklığının artması, bu fonksiyonel yapıların, sınırlı dikkat kapasitesinden yararlanmak amacıyla birbiriyle rekabete girmesini gerektirir (Dimasio ve Anderson 1993, Nuechterlein ve Dawson 1984). Frontal lobların dorsolateral bölümü, korteksin en büyük bölgesi olup, Brodman'ın 8, 9, 46 ve 10 no'lu alanlarını içerir. Prefrontal bölge işlevleri, frontal operculum ve dil ile ilgili yapılar kadar iyi anlaşılabilmiş değildir. Dorsolateral prefrontal (DLPF) bölgenin işlevlerinden birisi, işleyen bellek (working memory) ile ilgilidir. İşleyen bellek, dakikalarla ifade edilen, göreceli olarak kısa süreli bir bellektir; bilgilerin "hatta tutulması" ve işlenmesi ile ilişkilidir. "İşleyen bellek" terimi, dil, öğrenme, usa vurma (muhakeme) yetisi gibi karmaşık bilişsel işlevler için gereken bilginin geçici olarak depolanmasının ve yönlendirilmesinin sağlandığı bir beyin sistemini tanımlar (Baddeley 1998a,b, Baddeley 1992, Vander Linden 1998). Wisconsin Card Sorting Test (Wisconsin Kart Eşleme Testi=WKET) gibi yönetici işlevleriyle (executive functions) ilgili laboratuvar testlerinde defisitler (bilişsel alanlar oluşturabilme, sürdürülebilir ve değiştirebilir yetisi, perseverasyona eğilimde artma vb) tespit edilmiştir; ancak bu bozukluklar, bu lezyona özgül değildir (Baddeley 1992). Frontal lob işlevlerindeki bozukluk, WKET performansı ile gösterilmektedir. Bir çalışmada şizofreniklerin dorsolateral prefrontal korteksinde kontrollere kıyasla WKET uygulaması sırasında hipoaktivasyon gözlenmiştir (Weinberger ve ark. 1986) ve bunun dikkatle ilgili işlevsellikte bir bozulma (Berman ve ark. 1986) ya da genel olarak soyutlamadaki bir işlevsel bozuklukta kaynaklanmadığı gösterilmiştir (Berman ve ark. 1988).

Frontal lob lezyonlarından sonra iki tip kişilik değişikliği görülür:

1. Psödoretarde ya da psödodeprese tip: Apati, letarji, spontan davranışta azalma, cinsel ilgi ve istekte azalma, duygusal dışı vurumda azalma ve plan yapabilmekte azalma görülür. Hastaların IQ'ları normaldir ya da normale yakındır.

2. Psödopsikopatik tip: Uygunsuz sosyal davranış, ilgi azlığı, motor aktivitede artış, cinsel disinhibisyon, witzelsucht (şakacılık), uygunsuz çocuksu, espirilli davranışlar. Birinci grubun dorsolateral, ikinci grubun ise orbitofrontal lezyonlar olduğu ileri sürülmektedir. Yine de hastalarda sıklıkla her iki grubun paradoks bir karışımı görülmektedir (Buchanan ve ark. 1994, 137).

Frontal Bölge İşlevlerinin Değerlendirilmesi: WKET

Genel olarak prefrontal nöropsikolojik testler, primer sensorimotor işlevlerdeki bozuklukları gösterir. Prefrontal hasarı gösteren testler arasında WKET, Stroop testi, sözel akıcılık (verbal fluency) gibi testler sayılabilir. Frontal lob işlevleri ile ilgili teorilerden birisi işleyen bellek (working memory) ile ilgilidir. İşleyen bellek, bir çeşit kısa süreli bellektir. İlk kez Fuster tarafından prefrontal işleyişle ilgisi üzerinde durulmuştur. Prefrontal korteksin dağınık halde bulunan bilgileri toplama görevinden söz ederek, bunun kısmen kısa süreli işleyen bellekle ilgili olan karmaşık bir süreç olduğundan söz etmiştir. Goldman-Rakic prefrontal korteks ve işleyen bellek arasındaki bağlantının, prefrontal korteksi etkileyen fokal olmayan lezyonlardan çok, şizofreni, Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı gibi fokal frontal lezyonlardan sonra görülen bilişsel bozukluklarda önemi olduğunu belirtmişlerdir. Prefrontal hasarı gösteren testlerin işleyen bellekle ilişkisi üzerinde durulmuştur (Benson ve Miller 1997).

Bellek defisiti şizofrenlerde gözlenen önemli bir bilişsel defisittir ve hasarın subkortikal bir patoloji olduğunu düşündürmesi açısından da önemlidir (Heaton ve ark. 1994, Paulsen ve ark. 1995). Beyin görüntüleme teknikleri ile şizofrenide bellek kusuru ile ilgili olanın sadece frontal loblar değil bazal gangliya ve temporal loblar da olduğu gösterilmiştir (Buchsbau 1990, Gur ve Pearlson 1993). MRI incelemelerinde sağ frontal lob volümünde azalmanın (Turetsky ve ark. 1995) yanı sıra, sol temporal lob volümünde de azalma olduğu (Turetsky ve ark. 1995, Barta ve ark. 1990) gösterilmiştir. PET ile yapılan metabolik çalışmalarda, frontal lob işlev bozukluğu ile ilgili çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, daha yeni bir çalışmada ya sol hemisferin aşırı aktif olduğu ve/ya da sağ hemisferin daha az

aktif olduğu gösterilmiştir (Turetsky ve ark. 1995). Ayrıca, şizofrenide çeşitli nöroanatomik bölgeler arasında etkileşim olduğu gibi bir spekülasyon da vardır. Örneğin; WKET'de başlangıçta frontal loblarda gözlenen hipoaktivasyon, mezial temporal lob patolojisi ile ilişkilidir (Weinberger ve ark. 1992). Bir başka çalışmada şizofrenik hastalar, bazal gangliya gibi subkortikal alanlar üzerinden frontal lob işlev bozukluğu olduğu düşünülen OKB (obsesif-kompulsif bozukluk) olan hastalar ve sağlıklı gönüllüler karşılaştırılmıştır (Abbruzzese ve ark. 1995). Frontal lob ile ilgili görevlerde şizofrenler ve OKB olanlar arasında farklılıklar görülmüştür. Şizofrenik hastalar diğer gruplara kıyasla perseverasyonda göreceli olarak daha bozuk sonuçlar vermişlerdir. Buna göre şizofrenide WKET ile ölçülen frontal işlev bozukluğu, temporal lob epilepsi ya da OKB'de gözlenen mesial temporal lob ya da bazal gangliya işlev bozukluğu ile tek başına açıklanamamaktadır (Abbruzzese ve ark. 1995). Yine, düşük gradeli sağ frontal lob tümörlü hastalar ile şizofrenik hastaların WKET performansları aynı düzeyde bulunmuş olup, sağ frontalde lezyonu olanlar, frontal lezyonu olmayanlara ve sol frontalde lezyonu olanlara kıyasla WKET'de daha kötü performans göstermişlerdir (Weinberger ve ark. 1994).

Temporal lob epilepsisi gibi temporal lob hastalıklarında (Herman ve Seidenberg 1995) ve Parkinson hastalığı gibi bazal gangliya hastalıklarında (Troster ve ark. 1995) WKET performansı etkilenir. Ancak daha önceki çalışmalarda, bu bozukluğun derecesi, frontal lob hasarı olanlar ve şizofreniklerle aynı derecede bulunmamıştır. Temporal lob epilepsisi olan hastaların WKET'de şizofrenik hastalardan farklı bir performans gösterdikleri (Gold ve ark. 1994) ve Huntington hastalığı olanların da WKET sırasında şizofreniklere kıyasla farklı bölgesel beyin kan akımı örüntüsü oluşturdukları saptanmıştır (Goldberg ve ark. 1990). WKET'deki defisit frontal loblara özgül olmakla birlikte (Arnett ve ark. 1994), lateralizasyonla ilgili etkilerden de söz eden çalışmalar (Drewe 1974) ve WKET performansı ile frontal lob lezyonları arasında ilişki olmadığını savunan çalışmalar da vardır (Anderson ve ark. 1991).

Şizofrenide Gözlenen Bilişsel Bozukluklar

Şizofrenide mezolimbik dopamin sistemi ile ilgili bilgiler eski olmakla beraber, araştırmacılar frontal-kortikal bölgelerdeki bozukluklardan da söz etmeye başlamışlardır (Butler ve ark. 1992). Weinberger'e göre avolasyon ve içe çekilme gibi negatif belirtilerin çoğu

hipofrontalite ile ilgiliyken, varsanılar ve düşünce bozuklukları gibi pozitif belirtiler ise daha çok subkortikal kökenlidir (Weinberger 1987).

Yapılan çok sayıda çalışma, *şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunun erken dönemde başladığını ve hastalık ilerledikçe buna paralel bir artma olmadığını göstermiştir* (Waddington ve ark. 1990, Heaton ve ark. 1994, Mochler ve ark. 1997). Gerçekten de yaş ilerledikçe bilişsel işlev bozukluğu sabitleşmekte ve bu bozukluklarda daha fazla anormal bir artış olmamaktadır (Nelson ve ark. 1990). Az sayıda çalışma ise bilişsel bozukluğun zaman içinde arttığı şeklinde sonuçlanmıştır (Bilder ve ark. 1992). Bilişsel bozukluk, şizofreni belirtilerinden bağımsız, birincil ve yaygın bir defisittir ve belirtiler düzeldiğinde de sürer (Myung ve ark. 1994, Laws ve McKenna 1997). Bilişsel işlevler, birbirleriyle ilişkili, karmaşık ve geniş dağılımlı bir sinir ağının faaliyetine bağlıdır ve karmaşık işlerin yeterince tanımlanması ve yerine getirilmesi yeteneğini tanımlar (Sharma ve Mockler 1998). Şizofrenide psikotik belirtilerin azalmasıyla prognoz arasında bağlantı kurulduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur (Green 1996, Jaeger ve Douglas 1992). Yine bilişsel işlev bozukluğunun tedaviden bağımsız olması ve ilaçlarla belirtiler düzeldikten sonra da sürmesi, hastanın etkili bir şekilde yeniden topluma kazandırılmasını engelliyor olabilir (Sharma ve Mockler 1998). Şizofreni hastalarındaki bilişsel işlev bozukluğunun gerek sosyal gerekse mesleki yetenekleri (Delahunty ve ark. 1993), ayrıca da yaşam kalitesini olumsuz yönde ve önemli derecede etkilediği gösterilmiştir (Davidson ve Keefe 1995).

Şizofreniklerde bilişsel işlev bozukluğu ile cinsiyet arasındaki ilişkiye bakan çalışmaların çelişkili sonuçları vardır. Bir çalışmada erkek şizofreniklerin WKET'de kadınlardan daha bozuk olduğu görülmüş ve erkeklerde daha yaygın bir prefrontal işlev bozukluğu olup olmadığı sorusu tartışılmıştır (Seidman ve ark. 1997). Bunu destekleyen bir yayında kadınlarda WKET uygulandığı sırada PET ile ölçülen kan akımında erkeklere göre artış olduğu belirtilmiştir (Esposito ve ark. 1996). Ancak cinsiyet farkı olmadığını belirten bir başka çalışmada yaş, eğitim, çalışma yaşantısının güçlüğü ile WKET skorları arasında ilişki bulunmuş ve demografik verilerin değil, ancak bireysel değişikliklerin bilişsel işlevleri ileri yaşta özellikle etkilediği belirtilmiştir (Mejia ve ark. 1998). Şizofreninin prognozu ile ilgili yapılan bir çalışmada belirtilerinde remisyon elde edilen kadın hasta oranı erkeklerden

daha fazla bulunmuş; kadınların başkalarına bağımlı olmadan yaşayabilme süresi erkeklerinkinden uzun olarak saptanmış; kadınların kazanç getiren bir işte çalışma olasılığının da daha yüksek olduğu belirtilmiş ve dolayısıyla kadınlarda prognoz da daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır (Murray ve Van Os 1998). Bu çalışma sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, kadınlardaki daha iyi prognoz, daha iyi bilişsel işleve bağlı olabileceği düşünülebilir.

Şizofrenide pozitif belirtilerin ve dezorganizasyon belirtilerinin daha başlangıcındayken bilişsel işlev bozukluğu bulunmakta (Bilder ve ark. 1992, Hoff ve ark. 1992) ve psikotik belirtilerdeki akut alevlenme azaldıktan sonra bile sürmektedir. Nitekim remisyon-daki şizofrenlerde de dikkat ve diğer bilişsel işlev bozuklukları izlenir (Sharma ve Mockler 1998). Şizofreniklerin yüksek risk altında bulunan birinci derece akrabalarında da hafif bilişsel bozukluklar vardır (Roxborough ve ark. 1993). Bunlar bilişsel işlev bozukluğunun şizofreniye yatkınlığın bir göstergesi olduğu şeklindeki görüşü destekleyen bulgulardır. İlk atağın geliştiği, henüz nöroleptik ilaç tedavileri kullanmamış hastaların incelendiği çalışmalar, bilişsel bozukluğun çoğu zaman diğer belirtilerin çıkmasından daha önce bulunduğunu ortaya koymaktadırlar. İlk atağın geliştiği hastalardan bazılarında görülen zihinsel bozukluğun daha kronik vakalara kıyasla hafif oluşu, zihinsel işlevin zaman içerisinde kötüleştiğini düşündürmektedir (Nelson ve ark. 1990, Bilder ve ark. 1992). Şizofrenide nöropsikolojik test performansı, psikotik belirtilerin şiddetinden, depresyon ve/ya da anksiyetenin varlığından, kullanılan ilaçlardan etkileniyor olabilir; ancak şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunun nedeni, pozitif belirtilerin etkisi ya da motivasyon veya kooperasyon eksikliği değildir (Goldberg ve ark. 1993).

Şizofrenide bilişsel bozukluklar dikkat, bellek ve yönetici işlevi olmak üzere kabaca üç gruba ayrılabilir (Gold ve Harvey 1993). Bunların beynin farklı anatomik bölgelerinden kaynaklanması, şizofrenideki beyin işlevi bozukluğunun bölgesel değil, yaygın olduğu izlenimini vermektedir (Kenny ve Meltzer 1991, Saykin ve ark. 1994). Şizofrenide dikkat işlevinin bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır (Kenny ve Meltzer 1991, Oltmans ve Neale 1985). Ancak bellek bozukluğu, dikkate gereksinim derecesi farklı olan durumlarda görüldüğünden, dikkat yetersizliğine bağlanamaz. Bu nedenle şizofreni hastalarında, dikkat ve bellek yetersizlikleri birbirinden nisbeten bağımsızdır (Gold ve ark. 1992, Gold ve Harvey 1993).

Klinik belirtiler ile ilişki açısından yapılan çalışmalarda, şizofreninin daha çok negatif belirtileri ile nöropsikolojik defisitler arasında bağlantı bulunmuştur (Bilder ve ark. 1985, Buchanan ve ark. 1994, Chen ve ark. 1996, Green ve Walker 1985, Liddle 1987, McGlashan ve Fenton 1992, Velligan ve ark. 1997, Zalewski ve ark. 1998).

Nöropsikolojik Değerlendirme ve WKET

Genel olarak prefrontal nöropsikolojik testler, primer sensorimotor işlevlerdeki bozuklukları gösterir. Prefrontal hasarı gösteren testler arasında WKET, Stroop testi, sözel akıcılık (verbal fluency) gibi testler sayılabilir. Frontal lob işlevleri ile ilgili teorilerden birisi işleyen bellek (working memory) ile ilgilidir. İşleyen bellek, bir çeşit kısa süreli bellektir. İlk kez Fuster tarafından prefrontal işleyişle ilgisi üzerinde durulmuştur. Prefrontal korteksin dağınık halde bulunan bilgileri toplama görevinden söz ederek, bunun kısmen kısa süreli işleyen bellekle ilgili olan karmaşık bir süreç olduğundan söz etmiştir. Goldman-Rakic prefrontal korteks ve işleyen bellek arasındaki bağlantının, prefrontal korteksi etkileyen fokal olmayan lezyonlardan çok, şizofreni, Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı gibi fokal frontal lezyonlardan sonra görülen bilişsel bozukluklarda önemi olduğunu belirtmişlerdir. Prefrontal hasarı gösteren testlerin işleyen bellekle ilişkisi üzerinde durulmuştur (Benson ve Miller 1997).

WKET, problem çözümünde esneklik ve performans hataları ile ilgili minimal yol gösterici direktiflerden yararlanabilme yeteneğini değerlendiren nöropsikolojik bir ölçümdür. Sonradan yapılan çalışmalar, WKET'deki perseveratif yanıtların, patognomonik olmamakla birlikte, frontal lob işlev bozukluğunu değerlendirdiğini göstermişlerdir (Butler ve ark. 1992). Yine de gözlenen bu defisit, göreceli olarak frontal loba özgü bir işlev bozukluğundan çok, yaygın bir performans defisiti olabileceği de söylenmektedir (Goldberg ve ark. 1987).

WKET, 1948 yılında Grant ve Berg tarafından düşüncedeki esneklik ve soyutlama yetisini değerlendirebilmek amacıyla geliştirilmiş, daha sonra Milner tarafından modifiye edilmiş, ileri teknoloji gerektirmeyen bir nöropsikolojik testtir. Daha sonraları ise sağlıklı kontrollerden şizofrenik bireyleri ayırmak için kullanılan değerli bir nöropsikolojik test haline gelmiştir. Grant ve Berg'in WKET ile ilgili çalışmaları, Weigley (1941) ve diğerlerine ait insanın sınıflandırma

davranışlarının niteliksel analizleri üzerine yaptıkları çalışmalar ve Harlow laboratuvarında beyin lezyonu olan maymun çalışmalarındaki bazı yöntemlere dayanmaktadır. WKET'in bu ilk versiyonu 8 geçişi olan toplam 9 kategoriye içermekteydi; test tamamlandığında deneklere testin amacı soruluyordu. 51 üniversite öğrencisi ile yapılan bu çalışmada, öğrencilerden %29'unun belirgin perseveratif eğilimleri olduğu görülmüştür (Heaton 1981).

Loranger ve Misiak (1960) daha yaşlı normal olgular da WKET performansı üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışmada deneklerin WKET'de tamamladıkları kategori gibi performansları düşük olmakla beraber, yaş ile test skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Eğitim süreleri yönünden geniş bir aralığa sahip (0-19 yıl) olan grupla yaptıkları çalışmada ise, eğitim süresi ile WKET performansı arasında belirgin bir ilişki bulunamamışlardır. WKET kavramlarının (renk, şekil, miktar) göreceli olarak zorluklarını belirlemeye yönelik çalışmalar vardır. Bu alanda ilk çalışmaları yapan Heidbreder, miktarın en güç kavram olduğunu, bunu renk ve şeklin izlediğini bildirmiştir. Buna karşın Grant ve arkadaşları (1949), üniversite öğrencileri ile yaptıkları çalışmada rengin en güç WKET kavramı, miktarın ise en kolay olduğunu bulmuşlardır. Değişik denek gruplarına kavram sırası ile ilgili olası tüm seçenekler uygulandığında kavram sırasının karıştırıcı bir etken olmadığı anlaşıldı. Sonuç olarak miktar kavramının sanıldığından daha kolay olabileceği düşünülmüştür (Heaton 1981).

Robinson ve arkadaşları (1980) WKET değerleri ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada eğitim düzeyinin belirgin bir etkisi olmadığı görülürken, zeka düzeyi ile anlamlı bir ilişki olması gerektiği düşünülmüş, ancak böyle bir ilişki bulunamamıştır. WKET performansı ile sosyodemografik veriler arasında da bir ilişki bulunamamıştır. Yaş, nöropsikolojik performansı belirlemede kritik bir rol oynamakla birlikte, hastalık için risk altındaki çocukların frontal lob işlevlerini değerlendirecek bir nöropsikolojik test yoktur. Yine, yeni çalışmalardan bazılarında diğer beyin bölgelerinin de hastalıkta önemli rolü olduğu belirtilmektedir (Saykin ve ark. 1994). Heinrichs (1990) WKET değişkenleri ile zeka düzeyi arasında güçlü bir ilişki bulunmuş olmasına karşın (Heinrichs 1997, Heinrichs 1990), diğer pek çok çalışmada vakaların IQ düzeyi ile WKET'deki perseveratif yanıtlar arasında bir ilişki olmadığı (Morice 1990, Williamson ve ark. 1989) bildirilmiştir. Rosse ve

arkadaşları (1991), şizofrenik hastaların WKET performansındaki bozulma ile beyin tomografisinde (CT) sulkus genişlemesi oranları arasında ilişki saptamıştır.

Çalışmalar, şizofrenik bireylerin WKET'de hem perseveratif, hem de perseveratif olmayan yanıtlarda artışla birlikte "yaygın bir defisit" gösterdiklerini öne sürerken (Franke ve ark. 1993, Yüksel 1995), bu durumun şizofreniklerin daha sonra gelen kuşaklarında da aynı şekilde olduğunu (Pogue-Geile 1990, Scarone ve ark. 1993); nöropsikolojik performansın ilk atak şizofrenlerde tedaviye yanıtı belirlemede kullanılabileceğini (Robinson ve ark. 1999); test performansının duyarlılık göstergesi olarak sonradan gelen kuşaklara uygulanabileceği (Steinhauer ve ark. 1991, Franke ve ark. 1993) ileri sürmektedirler. Bu yaygın defisit hipotezi ışığı altında, kimi çalışmalarda WKET performansındaki bozuklukla şizofreninin negatif ve pozitif belirtileri arasında bir ilişki saptanamamıştır; yine hastalık süresi ile perseveratif yanıtlar arasında ilişki bulamayan çalışmalar da vardır. Ancak pek çok çalışmada, negatif belirtiler ile performans arasında negatif bir ilişki (daha ağır belirtiler, daha kötü performans) ve pozitif belirtiler ile performans arasında pozitif bir ilişki (daha ağır belirtiler, daha iyi performans) olduğundan söz edilmektedir (Franke ve ark. 1993).

WKET'in frontal işlevlerin ölçümü için özgül olduğu ileri sürülmektedir (Green ve ark. 1992). *WKET bilinen nöropsikolojik testler içinde, özellikle DLPPK işlevlerine duyarlı olan tek testtir* (Sullivan ve ark. 1993). Bu görüşü destekleyen iki araştırma yöntemi vardır: 1. Lezyon çalışmaları 2. Aktivasyon çalışmaları. Nörolojik hastalarla yapılan pek çok çalışmada, prefrontal korteksteki lezyonların test performansını bozduğu gösterilmiştir. Buna karşın kimi çalışmalarda ise dorsolateral değil, orbitofrontal bölgede lezyon olduğunu gösteren bulgular yer alırken, kiminde de kart eşleme ile frontal lezyonlar arasında bir ilişki olmadığı savunulmaktadır (Green ve ark. 1992). *Aktivasyon çalışmalarında, WKET uygulaması sırasında DLPPK bölgesinde metabolik aktivitede artış saptanırken, şizofrenik bireylerde bu artış izlenmemiştir* (Berman ve ark. 1993, Berman ve ark. 1986, Weinberger ve ark. 1986). Ayrıca, DLPPK'de metabolik aktivitesi daha fazla olan şizofrenik hastalar, WKET'de daha iyi performans göstermişlerdir (Berman ve ark. 1986, Weinberger ve ark. 1986). Beyindeki diğer bölgelerin işlevsel bozukluğu da WKET performansını olumsuz yönde etkilemekle birlikte, bu bulgular, prefrontal bir defektin şizofrenik bir hastada WKET per-

formansını bozduğu yönündeki hipotezi desteklemektedir (Gelder ve ark. 1996, Haut ve ark. 1996, Weinberger ve ark. 1986). Burada akla gelebilecek olan soru, şizofrenik hastaların muhtemelen prefrontal kortekslerini aktive ederek test performansını bozup bozmadıkları olmalıdır.

Pek çok çalışmada WKET performansı ile dikkat ve/ya da belleğe ait mekanizmalar arasında ilişki olduğundan söz edilmiştir. Bir çalışmada hastalara WKET standart yönergesi verildikten sonra hastalara eşlemeye başlamadan önce karşılaştırma yapacakları kriterleri de sözel olarak ifade etmeleri bildirilmiştir. Bu şekilde hastaların dikkat ve uyanıklık düzeylerini artırarak yapacakları eylemin planını oluşturma bilincine ulaşmış oldukları düşünülmüştür. Meichenbaum ve Cameron, şizofrenik hastaların bir davranış stratejisini sözel olarak ifade etmekle dikkat dağınıklıklarını azalttıklarını göstermişlerdir. Hastaların bu şekilde işleyen belleklerini de güçlendirdikleri düşünülmektedir. İşleyen bellek, kavram oluşumu için önemli bir komponenttir. Son yıllarda kısa süreli/primer bellek, işleyen bellek içinde ele alınmakta ve anlama, öğrenme ve usa vurma (muhakeme) yetisi için gereken bilginin geçici olarak tutulması ve yönlendirilmesi için etkileşen sistemleri engellediği düşünülmektedir (Stratta ve ark. 1997). Bir çalışmada ise hastalara testin kurallarını söyledikten sonra performanslarının daha fazla bozulduğu bildirilmiştir (Stuss ve ark. 1983). Pek çok çalışma, *WKET'in başarılı biçimde tamamlanması için işleyen belleğin önemli olduğunda hemfikir*dir (Rossell ve David 1997). Sözel ifade ile test performansında düzelmenin normal kontrollerde de izlenmesi, bunlarda da işleyen belleğin bozuk mu? olduğu sorusunu akla getirmesi açısından ilginçtir (Rossell ve David 1997). Kimi çalışmalarda yaş ilerledikçe işleyen bellek performansının azaldığı bildirilmektedir (Vander ve ark. 1994).

Şizofreniklerin sonradan gelen kuşaklarında da WKET performansında bozulma ve perseveratif yanıtlarda artış olduğunun saptanması, *WKET perseveratif yanıtlarının "gerçek bir duyarlılık belirleyicisi" olduğunu* düşündürmektedir. DLPPK işlev bozukluğunun bilişsel geçişlerdeki engele neden olduğunun gösterilmesi, şizofreninin psikopatolojisinin anlaşılmasına da ışık tutarken, bir yandan da WKET'de perseveratif yanıtı yol açtığı düşünülen bu patofizyolojik mekanizma göz önüne alındığında, yaşlı bireylerde de WKET'de perseveratif yanıtlarda artış beklenmektedir.

Sacuzzo ve Braff (1980) yaşlılarda ve şizofrenik bireylerdeki assosiyasyon fonksiyon bozukluğunda büyük oranda benzerlik olduğunu göstermişlerdir. Bu ilişkinin daha az belirgin olduğundan (yaş-WKET performansı) söz eden çalışmalar da vardır (Franke ve ark. 1992). WKET performansı ile sosyodemografik veriler arasında pek çok çalışmada bir ilişki bulunamamıştır. Yaş, nöropsikolojik performansı belirlemede kritik bir rol oynamakla birlikte, hastalık için risk altındaki çocukların frontal lob işlevlerini değerlendirecek bir nöropsikolojik test yoktur. Yine, yeni çalışmalardan bazılarında diğer beyin bölgelerinin de hastalıkta önemli rolü olduğu belirtilmektedir. *Şizofrenik hastaların çocukları, sağlıklı kontrollere ve şizofreniklerin kendi kardeşlerine kıyasla daha bozuk WKET profili göstermişlerdir* (Scarone ve ark. 1993).

Perseveratif yanıtlar, bilişsel geçişlerin yapılamaması ile ilgili olup, bunun dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) işlevselliğinde bozulma ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Şizofrenik hastalara kategoriler arası geçişler ile ilgili bilgi verilmesine karşın (Nelson versiyonu), normal bireylere kıyasla bir kategoriden diğerine geçişte zorlanmaktadırlar (Franke ve ark. 1993, Rossell ve David 1997). WKET'in yapılışı ile ilgili bilgi verildikten sonra hastaların performansında düzelme olduğunu bildiren çalışmalar da vardır; burada bilgi veren uygulayıcı bireyin frontal lobu gibi görev yapmaktadır (Goldberg ve ark. 1987). İlginç olan, bir kez bilgi verdikten sonra yapılan uygulamalarda da, hasta tekrar eski bozuk performansını göstermektedir. Bu da, şizofrenik hastaların WKET'de düzeltilemeyen bir defisitleri olduğunu gösterir. Bir çalışmada hastaların kimi özelliklerinin, performans etkisi olabileceğini ileri sürmektedir. Buna göre, ayaktan hastaların WKET defisitleri göreceli olarak daha orta derecededir (Braff ve ark. 1991). Test ile ilgili bilgi vermenin yanı sıra her doğru yanıtta 2- 10 sent ödül verilerek, her yanlış yanıtta da bir kısmını geri alarak desteklenen şizofrenlerle yapılan çalışmalar vardır. Bunlardan kiminde daha iyi sonuçlar alındığı görülmüştür. Buradan yola çıkarak da, test performansını düzeltici yönde bir desteğin nöroanatomik olarak sadece prefrontal değil, limbik bölgeleri de içermesi gerektiğidir (Green ve ark. 1992).

Şizofrenik hastalara WKET ile ilgili bilgiler verilmesine karşın performanslarının düzelmemesi, buradaki bozukluğun dikkat ya da motivasyon ile değil, doğrudan frontal lob bölgelerindeki hasarın yansımaları ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Hastalara test ile

ilgili bilgiler verdikten kısa ve uzun süre sonra yeniden test uygulayan bir çalışmada, her iki durumda da performansın arttığını göstermiş ve şizofrenik hastalardaki mekanizmanın, frontal lob lezyonu olanlardan farklı olduğunu göstermiştir (Metz ve ark. 1994).

Bir çalışmada araştırmacılar WKET ile ilgili hastalara bilgi verdikten sonra oluşan sonucu kaydetmişlerdir. Eğitim almalarına karşın hastaların WKET performansında düzelme olmazken, sözel öğrenme testi ile yapılan karşılaştırmada, bu testin performansında artış saptanmıştır (Goldberg ve ark. 1987). Böylece, araştırmacıların söylediği gibi, *WKET perseveratif yanıtlarında artma, şizofreninin bir karakteristiğidir* (Butler ve ark. 1992). Şizofrenide dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) işlevindeki bozukluk, tedaviden bağımsızdır (Berman ve ark. 1986).

Bu bulguların genelde hastanede yatan, orta ile ağır hastalardan alınan sonuçlar olduğu unutulmamalıdır; ancak hafif ile orta derecede hastalıkları olan ayaktan şizofrenik hastalarla yapılan çalışmalar da vardır. Bunlardan birinde, performans bozukluğu ve perseveratif yanıtlarda artış tesbit edilmiştir. Bu hastalara Halstead-Reitan Bataryası da uygulanmış; hastaların performansının burada da belirgin olarak bozulduğu gözlenmiştir. Bu da bize kronik şizofrenik hastaların olasılıkla frontal lob hasarına ikincil olarak WKET'de bozuk performans gösterdiklerini, ancak bu hastalarda başka pek çok nöropsikolojik defisitleri de olduğunu düşündürmektedir (Braff ve ark. 1991).

Yazın bilgisine göre tüm şizofrenik hastalar WKET'de zorlanmamaktadırlar. Bu nedenle perseveratif yanıtta görülen artışın, hastalığın işlevsellik derecesi ile ya da genel semptomatolojinin ciddiyeti ile ilgili olabileceği düşünülmektedir; dolayısıyla WKET performansı bozuk olan bir alt gruptan söz edilebileceği düşünülmektedir. Eğer böyle bir alt grubun varlığından söz ediliyorsa bu hastaların demografik değişkenler, belirtiler, hastalıkla ilişkili ve diğer bilişsel ve nöropsikolojik değişkenler açısından farklı olup olmadıklarının tanımlanması önemlidir (Butler ve ark. 1992). Yapılan bir çalışmada WKET bozukluğunun yaşa ya da genel performanstaki bozukluğa bağlı olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada WKET'de daha başarısız olanın (perseveratif yanıt sayısı 30'un üzerinde olanlar) sağdan çok sol frontal hemisferik işlev bozukluğu gösterenler olmasından yola çıkarak, WKET'in lateralizasyon gösterdiğinden söz edilmiştir. Buna karşılık, sağ frontal hasar ile WKET performans bozukluğunun daha kuvvetle bağlantılı olduğunu

gösteren çalışmalar da vardır (Butler ve ark. 1992). Psikotik belirtiler ile WKET performansı arasında ilişki bulunamamıştır; yani WKET'de perseveratif yanıtı daha fazla olan grubun daha psikotik ya da daha dezorganize olduğu gösterilememiştir. Ancak negatif belirtiler ile WKET performansı arasındaki ilişki daha ince ve daha karmaşıktır. Yapılan bir çalışmada WKET defisiti ile negatif belirtiler arasında doğrudan bir ilişki gösterilememiştir. Öte yandan önceki hastaneye yatış sayısı, tepki verme süresinde uzama gibi negatif belirtilerin çoklu göstergelerinin, WKET perseveratif yanıtında artma ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Fazla sayıda negatif belirti olması, önceki hastaneye yatış öyküsünün daha çok olması ve tepki verme süresinde uzama, Kraepelin'in daha fazla yıkıma uğramış olan birey için yaptığı tanıma uyar. Eğer perseveratif yanıtlar frontal beyin hasarından kaynaklanıyorsa, prefrontal korteks ve mesolimbik bölgeler arasındaki dengesizliğin pozitif ve negatif belirtilerin karışık bir biçimde bulunmasına neden olduğu şeklindeki Weinberger'in hipotezi doğrulanmış olur. Böylece, prefrontal bölgelerdeki birincil bir işlevsel bozukluk, negatif belirtilere neden olurken, subkortikal işlevsel bozukluk da pozitif belirtilerle bağlantılı olabilir (Butler ve ark. 1992, Liddle ve Morris 1991). Crow'a göre, paranoid şizofrenik hastalar nöropsikolojik olarak paranoid olmayanlara kıyasla daha sağlıklıdır (Crow 1980). Bir başka çalışmada paranoid olmayan şizofrenik hastalarda negatif belirti sıklığı daha fazla bulunmuştur (Braff ve ark. 1991).

Yine de *WKET her ne kadar frontal lob bozukluğuna özgül ise de bu, frontal lob hasarına özgü demek değildir*. Ancak beyin aktivitesi ölçümleri ile böyle bir özgülükten ve eğer varsa ne derecede olduğundan, WKET performansı bozuk olanların gerçekten bir alt grup olup olmadığından söz edilebilir. İstatistik olarak çok anlamlı olmamakla birlikte, WKET performansı bozuk olan grupta frontal-mesolimbik hassas dengeyi bozan nöroleptik medikasyon oranı daha fazla bulunmuş. Şizofrenik hastaların bazılarında görülen perseveratif yanıtta artışın, hastalığın şiddeti, yaş, eğitim ve sözel zeka değerlendirmeleri ile ilgisi olmadığı görülmüştür. Hastalığın süresi (kroniklik) ile ilgili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Yine hastaneye yatış sayısı ile de istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir fark bulunmuştur. Dolayısı ile gözlenen WKET defisitinin kronikliğe ikincil bir genel performans defisiti olup olmadığı tartışmalıdır (Butler ve ark. 1992). Paranoid şizofreni, belirtilerin zaman içinde sabit seyrettiği, emosyonel geri çekilmenin daha az

olduğu ve kişisel/sosyal ilişkilerin göreceli olarak korunduğu bir alt tip olarak tanımlanmaktayken (McGlashan ve Hoffman 1995), bu çalışma, bunun tüm paranoid şizofrenler için doğru olmadığını düşündürmektedir (Butler ve ark. 1992). Eğer WKET performansı düşük olan alt grup, paranoid olmayan ya da tip II (Drewe 1974) gruba daha yakın ise, subkortikal dopaminerjik blokaj yapan antipsikotik medikasyondan daha az yararlanacaktır ve WKET performansı daha iyi olan gruba kıyasla Kraepelin'in yıkıma uğrayan tipine daha kolay ilerleyeceklerdir (Butler ve ark. 1992).

Çeşitli tipte ortaya çıkan hatalar bulunmakla birlikte, frontal lob işlev bozukluğunu yansıtan en duyarlı yanıt, perseveratif yanıtlardır; bireylerin teste strateji değiştirmedeki güçlüklerini ya da bilişsel engellemeleri yansıttığı için önemlidirler (Heaton 1981, Braff ve ark. 1991). WKET perseveratif yanıt skoru çeşitli nedenlerle oluşan beyin hasarı olan olgularda da bozuk olmakla birlikte, frontal lob işlev bozukluğuna özellikle duyarlı olduğu gösterilmiştir. Kimi araştırmacılar ise, bu ölçümlerde şizofrenide daha ön planda olan frontal lob işlevsel bozukluğu gösterilmekle birlikte, aslında bu defisitlerin daha yaygın ve özgül olmayan bir beyin işlev bozukluğu sonucu olduğunu ileri sürmektedirler (Braff ve ark. 1991). Yine, WKET frontal lob işlev bozukluğuna duyarlı olsa da (Gur ve ark. 1994), WKET'deki defisitlerin daha yaygın bilişsel defisitler nedeniyle oluştuğu ileri sürülmektedir. Semptomlar açısından değerlendirildiğinde, özellikle SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms - negatif belirtileri değerlendirme ölçeği) değerlerinde istatistiksel ilişki bulunmuş ve şizofrenik belirtiler ile bilişsel yetiler arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (Braff ve ark. 1991). Şizofrenik hastalar aktif (pozitif) ya da geri çekilme (negatif) belirtilerin fazlalığına göre ayrıldığında, sol hemisfer aktif olarak baskın olduğunda aktif sendrom, sağ hemisfer baskınsa geri çekilme sendromundan sözedileceği ve karşı taraf hemisferde işlev kaybı olduğu ileri sürülmektedir (Carpenter ve ark. 1988, Liddle ve Barnes 1990, McGlashan ve Fenton 1992). WKET skorları daha çok SANS skorları ile korelasyon göstermiştir (Franke ve ark. 1993).

Nöropsikolojik değerlendirmede, beyin hasarı, hastalık ya da normal dışı beyin gelişimi sonucu oluşan bilişsel ve davranışsal bozuklukları analiz etmek için çeşitli deneysel ve klinik psikolojik yöntemler kullanılır. Nörolojik muayenin de bir parçası olan davranışsal ve zihinsel yetiler (örneğin; bellek, dikkat, dil işlevi ve

yönelim gibi) nöropsikolojik değerlendirme ile daha nesnel ve kesin olarak belirlenebilir. Yakın zamana dek, bu nöropsikolojik yöntemler ile psikiyatrik hastalıklar hakkında kesin bir sonuç elde etmek zor olmasına karşın, daha sonraki gelişmelerle hastalıkların yerleşim yeri hakkında fikir elde edilebilmeye başlanmıştır. Bu hastalıkların davranışsal özellikleri ile ilgili olan morfolojik, nörofizyolojik ve nörokimyasal özelliklerin gösterilebilmesi büyük bir zorluktur. Görüntüleme yöntemleri, nörofarmakoloji ve nörofizyolojideki gelişmeler psikiyatrik hastalıklardaki beyin bozukluklarının tanınmasına ve bu bozuklukların nörofizyolojik işlev bozukluğu ile ilişkisinin anlaşılmasına olanak vermiştir (Howieson ve Lezak 1997, Rao 1996).

Tedavinin Bilişsel İşlevlere Etkisi

Antipsikotik ilaçların bilişsel işlevler üzerindeki etkisi uzun zamandır tartışılmaktadır. Bazı yazarlar antipsikotiklerin WKET'de perseverasyon yoğunluğunu sabitleştirdiğini öne sürerken, kimi de bu ilaçların DLPPK'deki yanıtlarının göreceli olarak düşük olması nedeniyle böyle bir etkinin fazla olmadığını öne sürmektedirler (Franke ve ark. 1993).

Klasik antipsikotiklerle tedavi edilen şizofreni hastalarındaki psikotik belirtiler azalmakla birlikte bilişsel bozuklukların sürdüğü belirtilmiştir (King 1994). Hatta klasik nöroleptiklerle akut tedavi, dikkatin ve motor davranışların bazı yönlerinin kötüleşmesine bile yol açabilir (Cassens ve ark. 1990). Klasik nöroleptiklerin bu etkileri, bu ilaçlarla oluşan ekstrapiramidal yan etkilere, optimalden daha düşük dozların kullanılmasına, bilişsel işlevin değerlendirilmesinden önceki tedavi süresine, hastaya ait özelliklere, nöropsikolojik testin özelliklerine de bağlı olabilir şeklinde tartışmalar vardır; ekstrapiramidal belirtilerin tedavisi amacıyla hastalara antikolinergik ilaç verilmesi de, sonucu etkileyen önemli bir faktör olabilir (Bilder ve ark. 1992); bilindiği gibi kolinerjik sistem bellek işlevi için önemli olduğu düşünülen bir sistemdir (Spohn ve Strauss 1989, Tune ve ark. 1980).

Nörokimyasal çalışmalar, şizofrenide serotonin, dopamin ve glutamatın hastalığa ait bulgular ile ilişkisini göstermektedir (Tollefson 1996). Genel olarak sedatif fenotiyazinler psikomotor işlevleri ve dikkati sürdürmeyi deprese eder; ancak daha yüksek bilişsel işlevler göreceli olarak etkilenmez. Şizofrenik hastalar ile yapılan klinik çalışmaların çoğunda, nöroleptik tedavi ile klinik düzelmeye paralel olarak bilişsel

işlevler ve dikkatin de düzeldiği bulunmuştur. Nöroleptiklerin hangi mekanizma ile bu düzelmeyi sağladığı net olarak bilinmemekle birlikte, bu konuda 3 hipotez ileri sürülmüştür: 1. Serbestleşen limbik DA hiperaktivitesini baskılayarak dolaylı yoldan dikkati normale döndürmek; 2. Asimetrik temporohipokampal işlevi normale döndürmek; 3. Dikkati doğrudan düzeltmek (King 1990). Atipik antipsikotiklerden risperidonun bilişsel defisitler üzerine olumlu etkileri ile ilgili yayınlar (Green ve ark. 1997, Rossi ve ark. 1997); WKET'de klozapine kıyasla daha iyi sonuç verdiği şeklinde bir çalışma (Daniel 1994); klozapinle ilgili antikolinergik etkisi nedeniyle kimi bellek işlevlerinde azalma yapmakla birlikte genel olarak bilişsel işlevlere olumlu etkisi olduğu yolunda (Galletly ve ark. 1997, Goldberg ve ark. 1993, Hagger ve ark. 1993); bilişsel işlevlere herhangi bir etkisi olmadığı şeklinde (Goldberg ve ark. 1993) ve yine olanzapinle ilgili olumlu yayınlara rastlanmaktadır (Gerlach ve Peacock 1995, Tollefson 1996). Bir başka çalışmada şizofreniklerin aldıkları nöroleptiğin, hastaların bilişsel işlevlerine olumsuz bir etkisi olmadığı (Verdoux ve ark. 1995); tersine, klozapinin yaşam kalitesi ve uzun süreli tedavi sonrası bilişsel işlevlere olumlu katkısı olduğu tesbit edilmiştir (Buchanan ve ark. 1994).

200 mg ve üstü klorpromazin eş değeri doz genelde düşük-orta düzeyde bir dozaj olarak kabul edilebilir. Nöropsikolojik test performansına ilaç tedavisinin etkisinin ne olduğu sorusunun yanıtı henüz net değildir. Bir çalışmada yüksek nöroleptik dozu ile nöropsikolojik test performansının bozulduğu bildirilmiştir (Sweeny ve ark. 1991). *Ancak genel kanı, WKET performansının tedaviden etkilenmediği ve şizofrenide dorsolateral prefrontal korteks (DLPPK) işlevindeki bozukluğun tedaviden bağımsız olduğu şeklindedir* (Berman ve ark. 1986).

SONUÇ

Şizofrenide frontal lob hasarı ile ilgili bilgiler oldukça eskiye dayanmakla birlikte, ilerleyen beyin görüntüleme teknikleri ve bunların nöropsikolojik testler ile birlikte kullanılabilirdiği ileri teknolojiler ile, hem hastalığın psikopatolojisinin aydınlatılması, hem de yeni tedavi olanaklarının sunulabilmesi amacıyla bu bilgilerin kullanılması olanağı olabilecek ve diğer yandan da kullanılmakta olan nöroleptikler ile ilgili bilinmeyenler (etki yerleri, mekanizmaları, olası yan etkileri vb) açığa kavuşabilecektir. Ayrıca eldeki kimi verilerin ışığı altında, bu testlerin duyarlılığı gösterebileceği ve gelecek kuşaklar için kullanılabilirdiği umudu

KAYNAKLAR

- Abbruzzese M, Bellodi L, Ferri S ve ark. (1995) Frontal lobe dysfunction in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: A neuropsychological study. *Brain Cogn*, 27: 202-212.
- Anderson SW, Damasio H, Jones RD ve ark. (1991) Wisconsin Card Sorting Test performance as a measure of frontal lobe damage. *J Clin Exp Neuropsychol*, 13: 909-922.
- Arnett PA, Rao SM, Bernardin L ve ark. (1994) Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 44: 420-425.
- Baddeley A (1992) Working memory. *Science*, 31:556-559.
- Baddeley A (1998a) Recent developments in working memory. *Curr Opin Neurobiol*, 8: 234-238.
- Baddeley A (1998b) Working memory. *C R Acad Sci*, III 321: 167-173.
- Barta PE, Pearlson GD, Powers RE ve ark. (1990) Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 147: 1457-1462.
- Benson DF, Miller BL (1997) Frontal lobes: Clinical and anatomic aspects. *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. TE Feinberg, MJ Farah (Ed), USA, The McGraw-Hill Companies, Inc., s.401-418.
- Berman KF, Zec RF, Weinberger DR (1986) Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: II. Role of neuroleptic treatment, attention and mental effort. *Arch Gen Psychiatry*, 43: 126-135.
- Berman KF, Illowsky BP, Weinberger DR (1988) Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: IV. Further evidence for regional and behavioral specificity. *Arch Gen Psychiatry*, 45: 616-622.
- Berman KF, Doran AR, Pickar D ve ark. (1993) Is the mechanism of prefrontal hypofunction in depression the same as schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 162: 183-192.
- Bilder RM, Mukherjee S, Rieder RO ve ark. (1985) Symptomatic and neuropsychological components of defect states. *Schizophr Bull*, 11: 409-419.
- Bilder RM, Apschutz-Broch L, Reiter G ve ark. (1992) Intellectual deficits in first-episode schizophrenia: Evidence for progressive deterioration. *Schizophr Bull*, 18: 437-448.
- Braff DL, Heaton R, Kuch J ve ark. (1991) The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Arch Gen Psychiatry*, 48: 891-898.
- Buchsbaum MS (1990) The frontal lobes, basal ganglia and temporal lobes as sites for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 16: 379-389.
- Buchanan RW, Holstein C, Breier A (1994) The comparative efficacy and longterm effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biol Psychiatry*, 1(36): 717-725.
- Buchanan RW, Strauss ME, Kirkpatrick B ve ark. (1994) Neuropsychological impairments in deficit v nondeficit forms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 51:804-811.
- Butler RW, Jenkins MA, Sprock J ve ark. (1992) Wisconsin Card Sorting Test deficits in chronic paranoid schizophrenia. Evidence for a relatively discrete subgroup. *Schizophr Res*, 7: 169-176.
- Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AMI (1988) Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: The concept. *Am J Psychiatry*, 145: 578-583.
- Cassens G, Inglis A, Appelbaum PS ve ark. (1990) Neuroleptics: Effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophr Bull*, 16: 477-499.
- Chen EYH, Lam LCW, Chen RYL ve ark. (1996) Negative symptoms, neurological signs and neuropsychological impairments in 204 Hong Kong Chinese patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 168: 227-233.
- Crow TJ (1980) Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process. *Br Med J*, 280: 66-68.
- Daniel DG (1994) Comparison of risperidone and clozapine on clinical cognitive functions in psychotic disorders (abstract). *Biol Psychiatry*, 35: 667.
- Davidson M, Keefe RS (1995) Cognitive impairment as a target for pharmacological treatment in schizophrenia. *Schizophr Res*, 17: 123-129.
- Delahunty A, Morice R, Frost B (1993) Specific cognitive flexibility rehabilitation in schizophrenia. *Psychol Med*, 23: 221-227.
- Dimasio A, Anderson SW (1993) The frontal lobes. *Clinical Neuropsychology*, KM Helman, E Valenstein (Ed), New York, Oxford University Press, s.409-460.
- Drewe EA (1974) The effect of type and area of brain lesion on Wisconsin Card Sorting Test performance. *Cortex*, 10: 159-170.
- Esposito G, Van Horn JD, Weinberger DR ve ark. (1996) Gender differences in cerebral blood flow as a function of cognitive state with PET. *J Nucl Med*, 37: 559-564.
- Franke P, Maier W, Hain C ve ark. (1992) Wisconsin Card Sorting Test: an indicator of vulnerability to schizophrenia. *Schizophr Res*, 6: 243-249.
- Franke P, Maier W, Hardt J ve ark. (1993) Assessment of frontal lobe functioning in schizophrenia and unipolar major depression. *Psychopathology*, 26: 76-84.
- Galletly CA, Clark CR, McFarlane AC ve ark. (1997) Relationships between changes in symptom ratings, neuropsychological test performance and quality of life in schizophrenic patients treated with clozapine. *Psychiatry Res*, 72: 161-166.
- Gelder M, Gath D, Maou R ve ark. (1996) Schizophrenia and schizophrenia-like disorders. *Oxford Textbook of psychiatry*. 3. Baskı. Oxford University Press, s.246-293.
- Gerlach J, Peacock L (1995) New antipsychotics the present status. *Int Clin Psychopharmacol*, 10(Suppl): 39-48.
- Gold JM, Randolph C, Carpenter CJ ve ark. (1992) Forms of memory failure in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 101: 487-494.

- Gold JM, Harvey PD (1993) Cognitive deficits in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*, 16: 295-312.
- Gold JM, Hermann BP, Randolph C ve ark. (1994) Schizophrenia and temporal lobe epilepsy: A neuropsychological analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 51:265-272.
- Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF ve ark. (1987) Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry*, 44: 1008-1014.
- Goldberg TE, Kelsoe JR, Weinberger DR ve ark. (1988) Performance of schizophrenic patients on putative neuropsychological tests of frontal lobe function. *Int J Neurosci*, 42: 51-58.
- Goldberg TE, Berman KF, Mohr E ve ark. (1990) Regional cerebral blood flow and cognitive function in Huntington's Disease and schizophrenia: A comparison of patients matched for performance on a prefrontal type task. *Arch Neurol*, 47: 418-422.
- Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ ve ark. (1993) The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 162: 43-48.
- Green MF, Walker E (1985) Neuropsychological performance and positive and negative symptoms in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 94: 460-469.
- Green MF, Satz P, Ganzel S ve ark. (1992) Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: Remediation of a stubborn deficit. *Am J Psychiatry*, 149: 62-67.
- Green MF (1996) What are functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153: 321-330.
- Green MF, Marshall BD, Wirshing MD ve ark. (1997) Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154: 799-804.
- Green MF, Nuechterlein KH (1999) Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder. *Schizophr Bull*, 25(2): 309-319.
- Gur RE, Pearlson GD (1993) Neuroimaging in schizophrenia research. *Schizophr Bull*, 19: 337-353.
- Gur RC, Saykin AJ, Gur RE (1994) Brain function in schizophrenia. Application of neurobehavioral studies. *Schizophrenia: From Mind to Molecule*. NC Andreasen (Ed), American Psychiatric Press, Inc., s.93-104.
- Hagger C, Buckley P, Kenny JT ve ark. (1993) Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry*, 34: 702-712.
- Haut MW, Cahill J, Cutlip WD ve ark. (1996) On the nature of Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 65: 15-22.
- Heaton RK (1981) Wisconsin Card Sorting Test Manual. Psychological Assessment Resources inc. Odessa - Florida.
- Heaton R, Paulsen JS, McAdams LA ve ark. (1994) Neuropsychological deficits in schizophrenics. Relationship to age, chronicity, and dementia. *Arch Gen Psychiatry*, 51: 469-476.
- Heinrichs RW (1990) Variabls associated with Wisconsin Card Sorting Test performance in neuropsychiatric patients referred for assessment. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 3: 107-112.
- Heinrichs RW (1997) Parsing schizophrenia with neurocognitive tests: evidence of stability and validity. *Brain Cogn*, 35: 207-224.
- Herman B, Seidenberg M (1995) Executive system dysfunction in temporal lobe epilepsy: Effects of nociferous cortex versus hippocampal pathology. *J Clin Exp Neuropsychol*, 17: 809-819.
- Hoff AL, Riordan H, O'Donnell DW ve ark. (1992) Neuropsychological functioning of first episode schizophreniform patients. *Am J Psychiatry*, 149: 898-903.
- Howieson DB, Lezak MD (1997) The Neuropsychological Evaluation. *Textbook of Neuropsychiatry*, 3. Baskı, SC Yudofsky, RE Hales (Ed), Washington, The American Psychiatric Press, s.181-204.
- Jaeger J, Douglas E (1992) Neuropsychiatric rehabilitation for persistent mental illness. *Psychiatr Q*, 63: 71-94.
- Keefe RS, Silva SG, Perkins DO ve ark. (1999) The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and metaanalysis. *Schizophr Bull*, 25(2): 201-222.
- Kenny JT, Meltzer HY (1991) Attention and higher cortical functions in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 13: 269-275.
- King DJ (1990) The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. *Br J Psychiatry*, 157: 799-811.
- King DJ (1994) Psychomotor impairment and cognitive diatribances induced by neuroleptics. *Acta Psychiatr Scand*, 38(Suppl): 53-58.
- Laws RL, McKenna PJ (1997) Psychotic symptoms and cognitive deficits: what relationship. *Neurocase*, 3:41-49.
- Levin HS, Soukup VM, Benton AL ve ark. (1995) Neuropsychological and intellectual assessment of adults: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 6. Baskı, HI Kaplan, BJ Sadock (Ed), Baltimore, Williams & Wilkins, s.562-581.
- Liddle PF (1987) Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychol Med*, 17:49-57.
- Liddle PF, Barnes TRE (1990) Syndromes of chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 157: 558-561.
- Liddle PF, Morris DL (1991) Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br J Psychiatry*, 158: 340-345.
- Martin DJ, Oren Z, Boone K (1991) Major depressives' and dysthymics' performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *J Clin Psychol*, 47: 684-690.
- McGlashan TH, Fenton WS (1992) The positive-negative distinction in schizophrenia. Review of natural history validators. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 63-72.
- McGlashan TH, Hoffman RE (1995) Schizophrenia: Psychodynamic to neurodynamic theories. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6. Baskı, HI Kaplan, BJ Sadock (Ed), Baltimore, Williams & Wilkins, s.957-968.

- Mejia S, Pineda D, Alvarez LM ve ark. (1998) Individual differences in memory and executive function abilities during normal aging. *Int J Neurosci*, 95: 271-284.
- Mesulam MM (1986) Frontal cortex and behaviour. *Ann Neurol*, 19: 320-325.
- Metz JT, Johnson MD, Pliskin NH ve ark. (1994) Maintenance of training effects on the Wisconsin Card Sorting Test by patients with schizophrenia or affective disorders. *Am J Psychiatry*, 151: 120-122.
- Milner B, Petrides M, Smith ML (1985) Frontal lobes and the temporal organization of memory. *Human Neurobiology*, 4: 137-142.
- Milner B, Corsi P, Leonard G (1991) Frontal lobe contribution to recency judgments. *Neuropsychologia*, 29: 601-618.
- Mochler D, Riordan J, Sharma T (1997) Memory and intellectual deficits do not decline with age in schizophrenia. *Schizophr Res*, 26:1-7.
- Morice R (1990) Cognitive inflexibility and prefrontal dysfunction in schizophrenia and mania. *Br J Psychiatry*, 157: 50-54.
- Murray RM, Van Os J (1998) Predictors of outcome in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 18(2 Suppl 1): 2-4.
- Myung AL, Thompson PA, Meltzer HY (1994) Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 55(Suppl): 82-87.
- Nelson HE, Pantelis C, Carruthers K ve ark. (1990) Cognitive functioning and symptomatology in chronic schizophrenia. *Psychol Med*, 26: 357-365.
- Nuechterlein KH, Dawson ME (1984) Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull*, 119: 160-203.
- Oltmans TF, Neale JM (1985) Schizophrenic performance when distractors are present: attentional deficit of differential task difficulty. *J Abnorm Psychol*, 84: 205-209.
- Paulsen JS, Heaton RK, Sadek JR ve ark. (1995) The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*, 1: 88-89.
- Pogue-Geile M (1990) Siblings of schizophrenic probands: presence of neuropsychological impairments. *Schizophr Res*, 3: 62-69.
- Rao SM (1996) Neuropsychological assessment. *Neuropsychiatry*, BS Fogel, RB Schiffer (Ed), Williams &Wilkins, USA. s.29-45.
- Rezaei K, Andreasen NC, Alliger R ve ark. (1993) The neuropsychology of the prefrontal cortex. *Arch Neurol*, 50: 636-642.
- Robinson DG, Woerner MG, Alvir JMJ ve ark. (1999) Predictors of treatment response from a first episode schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 156: 544-549.
- Rosse RB, Schwartz BL, Mastropaolo J ve ark. (1991) Subtype diagnosis in schizophrenia and its relation to neuropsychological and computerized tomography measures. *Biol Psychiatry*, 30: 63-72.
- Rossell SL, David AS (1997) Improving performance on the WCST: variations on the original procedure. *Schizophr Res*, 28: 63-76.
- Rossi A, Mancini F, Stratta P ve ark. (1997) Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatr Scand*, 95: 40-43.
- Roxborough H, Muir WJ, Blackwood DHR ve ark. (1993) Neuropsychological and P300 abnormalities in schizophrenics and their relatives. *Psychol Med*, 23: 305-314.
- Saykin AJ, Shatsel DL, Gur RE ve ark. (1994) Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 51: 124-131.
- Scarone S, Abbruzzese M, Gambini O (1993) The Wisconsin Card Sorting Test discriminates schizophrenic patients and their siblings. *Schizophr Res*, 10: 103-107.
- Seidman LJ, Goldstein JM, Goodman JM ve ark. (1997) Sex differences in olfactory identification and Wisconsin card sorting performance in schizophrenia: relationship to attention and verbal ability. *Biol Psychiatry*, 15:42(2): 104-115.
- Sharma T, Mockler D (1998) The cognitive efficacy of atypical antipsychotics in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 18(2 Suppl 1): 125-195.
- Spohn HE, Strauss ME (1989) Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 98: 367-380.
- Stratta P, Mancini F, Mattei P ve ark. (1997) Remediation of Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Psychopathology*, 30: 59-66.
- Stuss DT, Benson DF, Kaplan EF ve ark. (1983) The involvement of orbitofrontal cerebrum in cognitive tasks. *Neuropsychologia*, 21: 235-248.
- Sullivan EV, Mathalon DH, Zipursky RB ve ark. (1993) Factors of the Wisconsin Card Sorting Test as measures of frontal-lobe function in schizophrenia and in chronic alcoholism. *Psychiatry Res*, 46:175-199.
- Sweeny JA, Keilip JG, Haas GL ve ark. (1991) Relationship between medication treatments and neuropsychological test performances in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 37: 297-308.
- Tollefson GD (1996) Cognitive function in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 57, (Suppl): 31-39.
- Troster AI, Stalp LD, Paolo AM ve ark. (1995) Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression. *Arch Neurol*, 52: 1164-1169.
- Tune LE, Strauss ME, Lew MF ve ark. (1980) Serum levels of anticholinergic drugs and impaired recent memory in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 139: 1460-1462.
- Turetsky B, Cowell PE, Gur RC (1995) Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia: Relationship to symptoms and clinical subtype. *Arch Gen Psychiatry*, 52: 1061-1070.
- Vander Linden M, Bredart S, Beerten A (1994) Age related differences in updating working memory. *Br J Psychol*, 85: 145-152.
- Vander Linden M (1998) The relationship between working memory and long-term memory. *C R Acad Sci*, III 321: 175-177.

Velligan DI, Mahurin RK, Diamond PL ve ark. (1997) The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res*, 25:21-31.

Verdoux H, Magnin E, Bourgeois M (1995) Neuroleptic effects on neuropsychological test performance in schizophrenia. *Schizophr Res*, 14:133-139.

Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A (1990) Cognitive dysfunction in schizophrenia followed up over 5 years and it's longitudinal relationship to the emergence of tardive dyskinesia. *Psychol Med*, 20:835-842.

Weinberger DR, Berman KF, Zec RF (1986) Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry*, 43:114-124.

Weinberger DR (1987) Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44: 660-669.

Weinberger DR, Berman KF, Suddath RL ve ark. (1992) Evidence for dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: An MRI and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am J Psychiatry*, 149: 890-897.

Weinberger DR, Alola MS, Goldberg TE ve ark. (1994) The frontal lobes and schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6: 419- 427.

Williamson PC, Kutcher SP, Cooper PW ve ark. (1989) Psychological, topographic EEG, and CT scan correlates of frontal lobe function in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 29: 137-149.

Yüksel N (1995) Şizofrenik Bozukluklar. Ruhsal Hastalıklar. Ankara, Hatipoğlu Yayınevi, s.229.

Zalewski C, Johnson-Selfridge MT, Ohriner S ve ark. (1998) A review of neuropsychological differences between paranoid and nonparanoid schizophrenia patients. *Schizophr Bull*, 24: 127-145.

III. ULUSAL B YOLOJ K PS K YATR KONGRES

18-21 Haziran 2001

Resort Dedeman, Kapadokya - NEV EH R

Ba vuru:

Yard. Do . Dr. Ertu rul E EL

Erciyes niversitesi T p Fak ltesi Psikiyatri Anabilim Dal , KAYSER

Tel/Faks: 0352 437 57 02

e-mail: kongre2001@kaynet.net.tr, yaban@erciyes.edu.tr

B YOLOJ K PS K YATR DERNE— &
ERC YES N VERS TES TIP FAK LTES PS K YATR ANAB L M DALI

doğmaktadır.