T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ESRAR KULLANAN VE KULLANMAYAN ŞİZOFRENİ HASTALARINDA NÖROLOJİK SİLİK BELİRTİLER VE BİLİŞSEL FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Eda TAYFUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2017

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ESRAR KULLANAN VE KULLANMAYAN ŞİZOFRENİ HASTALARINDA NÖROLOJİK SİLİK BELİRTİLER VE BİLİŞSEL FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Eda TAYFUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet Cemal KAYA

DİYARBAKIR-2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde bilgi ve becerilerimi geliştirmede ve eğtimime katkısı bulunan hocalarıma, Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Mustafa ÖZKAN'a teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi, deneyim ve klinik yaklaşımlarından yararlandığım, hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Cemal KAYA'ya, şimdiye kadar birlikte eğitim aldığım kliniğimizin tüm doktorlarına, hemşire ve personellerine, istatistik çalışmasındaki emeklerinden dolayı hocam Doç.Dr. Mahmut BULUT'a teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde bana en büyük desteği sağlayan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Eda TAYFUR

ÖZET

Amaç: Esrar, sağlıklı bireylerde şizofreni başlangıcı için olası bir risk faktörüdür ve nörobilişsel, davranışsal ve motor koordinasyon değişikliklerine neden olur. Ortaya çıkardığı etkiler; başlangıç yaşı, kullanılan süre ve doz ile ilişkili olarak farklılık gösterir. Şizofreni hastalarında esrar kullanım komorbiditesi yüksek olmakla birlikte psikotik bulguları arttırdığı gözlenir, kognitif fonksiyon ve nörolojik silik belirti üzerine ise daha farklı sonuçlara neden olduğu görülmüştür. Kognitif belirtiler ve SNB ile ilgili veri sonuçları çelişkili olup çalışmamızda esrar kullanan hastalarda bu iki alan ile ilgili yapılan değerlendirme verilerinin güvenirliğini arttırmak, esrar kullanımının şizofrenide kognitif fonksiyonlar ve nörolojik silik belirti üzerindeki etkisini araştırmak, farklılıkları incelemek ve literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya DSM-V'e göre şizofreni tanısı almış esrar kullanım öyküsü olan 33 şizofreni hastası, esrar kullanım öyküsü olmayan 40 şizofreni hastası ve 40 sağlıklı birey alındı. Esrar kullanım öyküsü olan kadın şizofreni hasta başvurusu olmadığı için tüm gruplar erkek cinsiyetinden oluşmaktadır. Klinik görüşme ile sosyodemografik veri formu, PANSS ve CGI hastalık şiddeti ölçeği dolduruldu. Frontal Assessment Batary (FAB), Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT), Çizgi Yönünü Belirleme Testi, Stroop testi ve Nörolojik Değerlendirme Ölçeği kontrol ve hasta gruplarına uygulandı. Bulunan sonuçlar grup içi ve gruplar arasında karşılaştırıldı. İstatistiksel veri analizinde SPSS 18.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda sosyodemografik değişkenler açısından kontrol ve hasta grupları arasında yaş ve eğitim süresi açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Çalışma durumu ($p<0,001$) ve çalışma süresi ($p=0,015$) kontrol grubunda hasta gruplarına göre daha fazlaydı, şizofreni grupları arasında ise esrar kullanım öyküsü olmayan şizofreni grubunda çalışma durumu ve süresi daha fazlaydı. Medeni durum ($p=0,003$), esrar kullanım öyküsü olan şizofreni grubunda bekâr olma durumu en fazla olan grup oldu. Kontrol ve hasta grupları arasında adli öykü ($p<0,001$) ve ailede psikiyatri öykü varlığı ($p=0,002$) en fazla esrar kullanım öyküsü olan şizofreni

grubunda oldu. Gruplar ailede psikoz öyküsü varlığı açısından karşılaştırıldı, yine esrar kullanımı olan şizofreni hastalarında oran daha fazla bulundu ve bu karşılaştırma anlamlı farklılık gösterdi (x^2=6,011 p=0,05). Ailede psikoz öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında PANSS, CGI-S, hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, tedavisiz geçen süre, kognitif testler ve nörolojik silik belirtiler arasındaki korelasyon açısından karşılaştırma yapıldı. Sadece STP 1 DÜSA (t=2,307 p=0,024) ve ÇYBT (t=2,068 p=0,042) arasında anlamlı ilişki saptandı. Diğer itemlerle herhagi bir ilişki saptanmadı.

Sigara kullanımı (p=0,001) gruplar arasında anlamlı olarak farklılık gösterdi. Şizofreni hasta gruplarında sigara kullanımı daha fazlaydı, şizofreni gruplarında ise esrar kulanım öyküsü olan şizofreni grubunda sigara kullanımı fazla olduğu görüldü. Sigara kullanım miktarı kontrol ve hasta grupları için yine anlamlı farklılık gösterip hasta grubunda sigara kullanım miktarı daha fazlaydı (p<0,05). Esrar kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında sigara kullanım miktarının kognitif fonksiyonlar ile nörolojik silik belirtiler üzerine etkisi değerlendirildi. Esrar kullanım öyküsü olmayan hasta grubunda sigara kullanım miktarı ile kognitif fonksiyonlar ve nörolojik silik belirtiler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Esrar kullanım öyküsü olan hasta grubunda ise sigara kullanım miktarı ile STP 1 HATA, STP 1 DÜSA, STP 3 SÜRE, STP 3 HATA, STP 4 SÜRE arasında pozitif korelasyon gözlendi (p<0,05). Sigara kullanım miktarı ile nörolojik silik belirti arasında ise sadece SNB 'diğer' alt puanı arasında negatif korelasyon saptandı (p=0,042).

Şizofreni grupları kontrol grubuna göre kognitif fonksiyon testlerinde kötü performans gösterdi, özellikle STP 1SÜRE, STP 2 SÜRE, STP 3 SÜRE, STP 4 SÜRE, STP 5 SÜRE, ÇYBT, SDÖT, SDÖT Tekrar sayısı ve FAB anlamlı farklılık gösterdi (p<0,05). Şizofreni gruplarının kendi içinde karşılaştırmasında esrar kullanım öyküsü olan şizofreni grubunda daha iyi performans görüldü, ancak istatistiksel analizde kognitif testler arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Nörolojik değerlendirme ölçeğiyle, kontrol grubunda şizofreni gruplarına kıyasla tüm SNB alt puan ve total puanlarda en az nörolojik silik belirti gözlendi, anlamlı farklılık saptandı(p<0,001). Şizofreni grupları arasında ise esrar kullanım öyküsü olan şizofreni grubunda daha az nörolojik silik belirti olduğu bulundu, özellikle SNB motor koordinasyon (p=0,009), SNB karmaşık motor (p=0,004), SNB total (p=0,027)

puanları arasında anlamlı farklılık saptandı. Hasta grupları arasında PANSS pozitif, negatif, genel ve total puanları arasında farklılık gözlenmedi, CGI-S esrar kullanan şizofreni grubunda daha yüksek oldu (p=0,030). Hastalık süresinin ise esrar kullanımı olmayan şizofreni grubunda daha uzun olduğu görüldü (p=0,035). Hastalık belirtileri yönünden PANSS, kognitif testler ile kıyaslandı, özellikle negatif alt puan ile testler arasında korelasyon saptandı (p<0,05). PANSS ile SNB arasında ilişki ise anlamlılık gösterdi; Esrar kullanımı olmayan şizofreni hasta grubunda, PANSS pozitif, negatif, genel ve total punları ile SNB motor koordinasyon, duyusal bütünleştirme, karmaşık motor, diğer ve total puanları arasında pozitif korelasyon bulundu. Sadece PANSS pozitif ile SNB duyusal bütünleştirme arasında ilişki saptanmadı (p>0,05). Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubunda ise, PANSS pozitif belirti ile SNB 'diğer' alt puanı arasında pozitif korelasyon bulundu (p=,027). PANSS negatif belirti ile tüm SNB alt skorları ve total skor arasında pozitif korelasyon saptandı (p<0,05). PANSS genel belirti ve total puanı, SNB karmaşık motor alt puanı hariç diğer tüm SNB punlarıyla pozitif korelasyon gösterdi (p<0,05). SCH hasta grubunda SNB motor koordinasyon ve SNB total puanı STP 1 SÜRE, STP 2 SÜRE, STP 3 SÜRE, STP 3 HATA, STP 4 SÜRE, STP 4 HATA, STP 4 DÜSA, STP 5 SÜRE, STP 5 HATA, SDÖT Tekrar sayısı ile pozitif korelasyon saptandı; ÇYBT, SDÖT, FAB ile negatif korelasyon saptandı (p<0,05). SNB duyusal bütünleştirme ile STP 2 SÜRE, STP 3 SÜRE, STP 3 HATA, STP 4 SÜRE, STP 4 HATA, STP 4 DÜSA, STP 5 SÜRE, STP 5 HATA arasında pozitif korelasyon saptandı; ÇYBT, SDÖT, FAB ile negatif korelasyon saptandı (p<0,05). SNB karmaşık motor ile STP 1 SÜRE, STP 2 SÜRE, STP 3 SÜRE, STP 3 HATA, STP 3 DÜSA, STP 4 SÜRE, STP 4 HATA, STP 4 DÜSA, STP 5 SÜRE, STP 5 HATA, SDÖT Tekrar sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı; ÇYBT, SDÖT, FAB ile negatif korelasyon saptandı (p<0,05). SNB 'diğer' ile STP 3 SÜRE, STP 4 SÜRE, STP 4 HATA, STP 4 DÜSA, STP 5 SÜRE, STP 5 HATA, SDÖT Tekrar sayısında pozitif korelaston saptandı; ÇYBT, SDÖT, FAB ile negatif korelasyon saptandı (p<0,05).

SCH/kannabis hasta grubunda SNB motor koordinasyon ile STP 1 SÜRE, STP 1 HATA, STP 1 DÜSA, STP 2 SÜRE, STP 3 SÜRE, STP 3 HATA, STP 4 SÜRE, STP 4 HATA, STP 5 SÜRE, STP 5 HATA karşılaştırmasında pozitif

korelasyon saptandı; ÇYBT ve FAB ile negatif korelasyon saptandı. SNB duyusal bütünleştirme ile STP 3 SÜRE, STP 4 SÜRE, STP 4 HATA, STP 5 HATA, SDÖT Tekrar sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı; ÇYBT, SDÖT, FAB ile negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$). SNB karmaşık motor ve SNB total STP 1 SÜRE, STP 1 HATA, STP 1 DÜSA, STP 2 SÜRE, STP 3 SÜRE, STP 3 HATA, STP 4 SÜRE, STP 4 HATA, STP 5 SÜRE, STP 5 HATA, SDÖT Tekrar sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı; ÇYBT, SDÖT, FAB ile negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$). SNB 'diğer' ile STP 1 SÜRE, STP 2 SÜRE, STP 3 SÜRE, STP 3 HATA, STP 4 SÜRE, STP 5 SÜRE, STP 5 HATA, SDÖT Tekrar sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı; ÇYBT, SDÖT, FAB ile negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$).

Hasta gruplarında yaş ve eğitim süresi ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişki değerlendirildi. SCH hasta grubunda yaş ile kognitif testler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı, eğitim süresi ile Stroop testi arasında negatif korelasyon saptanırken ÇYBT, SDÖT, FAB arasında pozitif korelasyon saptandı. SCH/kannabis hasta grubunda yaş ile Stroop testi arasında pozitif korelasyon gözlendi; eğitim süresi ile Stroop testi arasında negatif korelasyon saptanırken ÇYBT, SDÖT, FAB arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$).

Hasta gruplarında yaş ve eğitim süresi ile nörolojik silik belirti arasındaki ilişki değerlendirildi. SCH hasta grubunda, yaş ile nörolojik silik belirtiler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Eğitim süresi ile SNB tüm alt skorları ve total skoru arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulundu ($p<0,05$). SCH/kannabis yaş ile nörolojik silik belirtiler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Eğitim süresi ile SNB motor koordinasyon, duyusal bütünleştirme, 'diğer' ve total skorlar arasında negatif korelasyon bulundu ($p<0,05$).

Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubunda esrar başlama yaşı ile esrar kullanım süresinin kognitif fonksiyon testleri arasındaki korelasyona bakıldı. Esrar başlama yaşı ile STP 1 HATA ($r=,378^{*}$ $p=0,03$), STP 1 DÜSA ($r=,378^{*}$ $p=0,03$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Diğer kognitif testler ile herhangi bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ancak kesme noktası olarak 17 yaş belirlendiğinde 17 yaşından önce ve sonrasında esrara başlamış olmak kognitif performans üzerinde bir etkiye neden olmadı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Esrar kullanım süresi ile STP 2 SÜRE ($r=,486^{**}$ $p=0,004$), STP 3 SÜRE ($r=,480^{**}$ $p=0,005$), STP 3

DÜSA (r=,437* p=0,011), STP 4 SÜRE (r=,471** p=0,006), STP 5 SÜRE (r=,502** p=0,003) ve STP 5 HATA (r=,599** p<0,001) arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubunda esrar başlama yaşı ile esrar kullanım süresinin nörolojik silik belirti ile arasındaki ilişkiye bakıldı. Esrar başlama yaşı ile SNB tüm alt skorları ve totoal skor arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Esrar kullanım süresi ile SNB Karmaşık motor (r=,385* p=0,027), SNB 'diğer' (r=,455** p=0,008) ve SNB total (r=,425* p=0,014) puanlar arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubunda esrar kullanım sıklığı değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastalarda 'hergün', 'haftada bir', 'düzensiz' şeklinde kullanım sıklığı saptandı. Esrar kullanım öyküsü olan 33 hastanın 14'ü 'hergün'(%43), 11'i 'haftada bir'(%33), 8'i 'düzensiz' (%24) esrar kullanımı vardı. Esrar kullanım sıklığının hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, tedavisiz geçen süre, PANSS, CGI-S, kognitif fonksiyon testleri (Stroop, ÇYBT, SDÖT, FAB), nörolojik silik belirtiler üzerine etkisi olup olmadığına bakıldı ve sadece SNB motor koordinasyon ile korelasyon saptandı (p=0,04). Diğer parametreler üzerinde herhangi bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

Sonuç: Çalışmamızda Kontrol ve Şizofreni grupları karşılaştırıldığında tüm kognitif fonksiyonlar, yürütücü işlev, dikkat ve tepki inhibisyonu, öğrenme ve bellek işlevlerinde şizofreni grubu daha kötü performans gösterdi, nörolojik silik belirtiler hasta grubunda daha fazla bulunmuştur. Bununla birlikte hasta grupları kendi içinde karşılaştırıldığında esrar kullanım öyküsü olan şizofreni grubu esrar kullanmayan şizofreni grubuna göre daha iyi kognitif fonksiyon performansı gösterdi ancak istatistiksel analizde anlamlı farklılık saptanmadı. Nörolojik silik belirtiler ise esrar kullanım öyksü olan şizofreni grubunda daha az saptandı. Eğitim düzeyi, kognitif fonksiyonları ve nörolojik silik belirtiyi etkileyen faktör oldu. Eğitim düzeyinin artması kognitif test performansını artırırken daha az nörolojik silik belirti varlığına neden oldu. Yaş ile kognitif fonksiyon ve nörolojik silik belirti arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ailede psikoz öyküsünün varlığı benzer şekilde kognitif fonksiyon ve nörolojik silik belirti üzerinde bir etkisi olmadığı bulundu. Sigara kullanım miktarı, esrar kullanım öyküsü olan şizofreni grubunda kognitif fonksiyon ve

nörolojik silik belirtiler üzerinde ilişkili olduğu saptandı, sigara kullanım miktarının artması özellikle dikkat performansını azaltırken daha az nörolojik silik belirti saptanmasına neden oldu. Esrar kullanımına başlama yaşının kognitif fonksiyonlar üzerine anlamlı bir etkisi bulunmazken, esrar kullanım süresinin artması korele bir şekilde kognitif performansı etkiledi. Stroop testi tamamlama süresi daha uzun oldu. Esrar kullanım süresinin artması ile daha fazla nörolojik silik belirti olduğu gözlendi.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, kannabis, nörolojik silik belirti, kognitif fonksiyonlar

ABSTRACT

Objectives: Cannabis is a possible risk factor for the onset of schizophrenia in healthy individuals and causes neurocognitive, behavioral and motor coordination changes. The effects that it uncovered; shows difference of age at start, time used and in relation to dose. It has been observed that in patients with schizophrenia, the use of cannabis increases comorbidity and psychotic symptoms, while cognitive function and neurological manifestation are different. In this study, we aimed to investigate the effects of cannabis use on schizophrenia cognitive functions and neurological soft signs.

Material and Methods: 33 schizophrenic patients with cannabis use and 40 schizophrenic patients without cannabis use who were diagnosed with schizophrenia according to DSM-V, 40 healthy individuals were included. Since female schizophrenia, which is a narrative of cannabis use, is not a reference to a patient, all groups are composed of male genders. Sociodemographic data form, PANSS and CGI severity scale were filled with clinical interview. Frontal Assement Batary (FAB), Number Series Learning Test (SDLT), Line Orientation Test, Stoop Test and Neurological Assessment Scale were administered to the control and patient groups. Results were compared between groups and between groups. SPSS 18.0 program was used for statistical data analysis.

Results: In our work sociodemographic variables did not differ between control and patient groups in terms of age and duration of education ($p>0,05$). Study status ($p<0,001$) and duration of study ($p=0,015$) were greater in the control group than in the patient groups, among the schizophrenia groups, the working status and duration were higher in the group of schizophrenia without a history of cannabis use. The marital status ($p=0,003$) was the group with the highest number of single victims in the group of schizophrenia with narrative of cannabis use. There was a forensic history between control and patient groups ($p<0,001$) and a family history of psychiatric history ($p=0,002$) in schizophrenia group with the most cannabis use history. The groups were compared in terms of family history of psychosis, and the

proportion of schizophrenic patients with cannabis use was significantly higher (x2=6,011 p=0,05). A comparison was made between PANSS, CGI-S, age at onset of illness, duration of illness, time without treatment, cognitive tests and neurological soft signs between patients with and without family history of psychosis in the family. Only significant relationship was found between STP 1 DÜSA (t=2,307 p=0,024) and ÇYBT (t=2,068 p=0,042). No other relationship was found with other items.

Smoking (p=0,001) significantly differed between the groups. Smoking was more common in patients with schizophrenia, in schizophrenia groups it was seen that smoking with schizophrenia, which is a trait of cannabis use, was more common. The amount of smoking was also significantly different for the control and patient groups and the amount of smoking was higher in the patient group (p<0,05). The effects of cigarette use on cognitive functions and neurological manifestations were evaluated in cannabis use and nonuse groups. There was no relationship between cigarette use and cognitive functions and neurological manifestations in the group of patients without cannabis use. There was a positive correlation between the amount of cigarette consumption and STP 1 HATA, STP 1 DÜSA, STP 3 SÜRE, STP 3 HATA, STP 4 SÜRE (p<0,05) in patients with cannabis use narrative. There was a negative correlation between smoking cessation and neurological soft signs only SNB 'other' subscore (p=0,042).

The schizophrenia groups performed poorly in the cognitive function tests compared to the control group, there was a significant difference STP 1, STP 2, STP 3, STP 4, STP 5 SÜRE, ÇYBT, SDÖT, SDÖT in the number of repetitions and FAB (p<0,05). In the comparison of schizophrenia groups, the performance of schizophrenia with cannabis use was better, but statistical analysis showed no significant difference between cognitive tests (p>0,05).

According to neurological evaluation scale, there was a significant difference between the control group and the schizophrenia groups in all NSS subscale scores and total scores (p<0,001). Among the schizophrenia groups, schizophrenia group with trait history of cannabis use had less neurological deficits, significant differences were found especially between SNB motor coordination (p=0,009), SNB complex motor (p=0,004) and SNB total (p=0,027) scores.

There was no difference between PANSS positive, negative, general, and total scores among the patient groups, and CGI-S was higher in the group of schizophrenia using cannabis (p=0,030). The duration of illness was longer in the group of schizophrenia without cannabis use (p=0,035). PANSS was compared with cognitive tests, especially negative subscale scores (p<0,05). The relationship between PANSS and SNB was significant; In the schizophrenic group without cannabis use, there was a positive correlation between PANSS positive, negative, general and total paired SNB motor coordination, sensory integration, complex motor, other and total puans. There was no correlation between PANSS positive and SNB sensory integration only (p>0,05). In the schizophrenic patient group with cannabis use narrative, there was a positive correlation between PANSS positive symptom and SNB 'other' subscale (p=0,027). There was a positive correlation between PANSS negative symptom and all SNB subscores and total score (p<0,05). PANSS general symptom and total score were positively correlated with all other SNB scores except for the complex motor subscore (p<0,05).

In SCH patient group in SNB motor coordination and SNB total score with STP 1 SÜRE, STP 2 SÜRE, STP 3 SÜRE, STP 3 HATA, STP 4 SÜRE, STP 4 HATA, STP 4 DÜSA, STP 5 SÜRE, STP 5 HATA, SDÖT in the number of repetitions was detected positive correlation. Negative correlation was detected between MDCT, SDLT and FAB (p<0,05). There was a positive correlation between SNB sensory integration and STP 2 SÜRE, STP 3 SÜRE, STP 3 HATA, STP 4 SÜRE, STP 4 HATA, STP 4 DÜSA, STP 5 SÜRE, STP 5 HATA; Negative correlation was detected between ÇYBT, SDÖT and FAB (p<0,05). Positive correlation between SNB complex motor and STP 1 SÜRE, STP 2 SÜRE, STP 3 SÜRE, STP 3 HATA, STP 3 DÜSA, STP 4 SÜRE, STP 4 HATA, STP 4 DÜSA, STP 5 HATA, STP 5 HATA; Negative correlations were detected with ÇYBT, SDÖT, FAB (p<0,05). STP 3 SÜRE, STP 4 SÜRE, STP 4 HATA, STP 4 DÜSA, STP 5 SÜRE, STP 5 HATA, SDÖT in the number of repetitions positive correlation was detected with SNB 'other'; Negative correlations were detected with ÇYBT, SDÖT, FAB (p<0,05).

In the SCH/cannabis patient group, the SNB in motor coordination compared to STP 1 SÜRE, STP 1 HATA, STP 1 DÜSA, STP 2 SÜRE, STP 3 SÜRE, STP 3

HATA, STP 4 SÜRE, STP 4 HATA, STP 5 SÜRE, STP 5 HATA positive correlation was detected; Negative correlation was detected with ÇYBT and FAB. Positive correlation was found between SNB sensory integration and STP 3 SÜRE, STP 4 SÜRE, STP 4 HATA, STP 5 HATA, SDÖT repeat number; Negative correlations were detected with ÇYBT, SDÖT, FAB ($p<0,05$). SNB complex motor and SNB total compared to STP 1 SÜRE, STP 1 HATA, STP 1 DÜSA, STP 2 SÜRE, STP 3 SÜRE, STP 3 HATA, STP 4 SÜRE, STP 4 HATA, STP 5 SÜRE, STP 5 HATA, SDÖT repeat number positive correlation was detected; Negative correlations were detected with STI, SDLT, FAB ($p<0,05$). Positive correlation was found between SNB 'other' and STP 1, STP 2, STP 3, STP 4, STP 5 SÜRE, STP 3 and STP 5 HATA, SDÖT repeat number; Negative correlations were detected with ÇYBT, SDÖT, FAB ($p<0,05$).

The relationship between age and duration of education and cognitive functions was evaluated in the patient groups. There was no correlation between age and cognitive tests in the SCH group, and there was a negative correlation between the duration of training and the Stroop test, and a positive correlation was found between ÇYBT, SDÖT and FAB. A positive correlation between age and Stroop test was observed in the SCH/cannabis patient group; There was a negative correlation between the duration of training and Stroop test, there was a positive correlation between ÇYBT, SDÖT and FAB ($p<0,05$).

The relationship between age and duration of education and neurological soft symptom was evaluated in the patient groups. In the SCH group, there was no relationship between age and neurological manifestations. There was a significant negative correlation between the duration of training and all subscores and total score of SNB ($p<0,05$). There was no correlation between SCH/cannabis age and neurological manifestations. There was a negative correlation between duration of training and SNB motor coordination, sensory integration, 'other' and total scores ($p<0,05$).

The correlation between the cannabis initiation age and the cognitive function tests of the cannabis use period was examined in the schizophrenia group of cannabis use narratives. There was a positive correlation between cannabis initiation age and STP 1 HATA ($r=,378^*$ $p=0,03$), STP 1 DÜSA ($r=,378^*$ $p=0,03$). There was no

correlation with other cognitive tests (p>0,05). However, when the age of 17 was determined as the cut-off point, having started before and after the age of 17 did not cause any effect on the cognitive performance. No statistically significant difference was observed. With the duration of cannabis use and between STP 2 SÜRE (r=, 486** p=0,004), STP 3 SÜRE (r=,480** p=0,005), STP 3 DÜSA (r=,437* p=0,011), STP 4 SÜRE (r=,47** p=0,006), STP 5 HATA (r=,502** p=0,003) and STP 5 HATA (r=,599** p<0,001) a significant positive correlation was detected.

In the schizophrenic patient group, which is a trait of cannabis use, the relationship between the cannabis initiation age and the neurological manifestation period of the cannabis use period was examined. There was no correlation between cannabis initiation age and all subscores of SNB and totoal score. The cannabis use period was significantly correlated with the SNB complex motor (r=,385* p=0,027), SNB 'other' (r=,455** p=0,008) and SNB total (r=,425* p=0,014) positive correlation was detected. The incidence of cannabis use was assessed in the schizophrenic patient group with cannabis use. The incidence of 'daily', 'weekly', 'irregular' usage was found in the patients who were taken to work. Of the 33 patients with cannabis use history, 14 were using 'everyday' (43%), 11 using 'once a week' (33%) and 8 using 'irregular' (24%) cannabis. The frequency of cannabis use was assessed as age of onset, duration of illness, duration without treatment, Panss, CGI-S, cognitive function tests (Stroop, SDBT, SDLT, FAB) and neurological soft signs and only correlation with SNB motor coordination was detected (p=0,04). There was no correlation between the other parameters (p>0,05).

Conclusion: In our study, schizophrenia group performed poorly in all cognitive functions, executive function, attention and response inhibition, learning and memory functions when compared with control and schizophrenia groups, neurological faintness was found more in the patient group. However, compared to the schizophrenia group, the group of schizophrenia with cannabis use narrative showed better cognitive function than the group without schizophrenia, but no significant difference was found in the statistical analysis. Neurological symptoms were less frequent in schizophrenia group with cannabis use. Educational level was the factor that affected cognitive function and neurologicalsoft signs. The increased

level of education increased the cognitive test performance and resulted in the presence of fewer neurologicalsoft signs. There was no significant relationship between age, cognitive function, and neurological symptoms. The presence of family history of psychosis was similarly found to have no effect on cognitive function and neurological manifestation. Smoking cessation was associated with cognitive function and neurological manifestations in the schizophrenia group, which is a history of cannabis use. Especially attention has been given to the increase in the amount of cigarette use, which reduced cognitive performance and caused less neurological manifestation. While the age at onset of cannabis use did not have a significant effect on cognitive function, the increase in the duration of cannabis influenced cognitive performance in a significant manner. Stroop test completion time was longer. With the increase in the duration of cannabis use, more neurological deficits were observed.

Key Words: Schizophrenia, cannabis, neurological soft signs, cognitive functions.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR i
ÖZET ii
ABSTRACT viii
İÇİNDEKİLER xiv
TABLOLAR xvi
SİMGELER VE KISALTMALAR xviii
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 5
2.1. Şizofreni Tanımı 5
2.2. Şizofreni Tarihçe 6
2.3. Şizofreni İçin Tanı Ölçütleri 8
2.4. Şizofreni Epidemiyolojisi 9
2.5. Şizofreni Gelişiminde Risk Etkenleri ve Etyoloji 11
2.6. Kognitif Fonksiyonlar 18
2.6.1. Şizofrenide Kognitif Fonksiyonun Genetiği 24
2.6.2. Şizofrenide Kognitif Bozukluğun Nörobiyolojisi 26
2.7. Şizofrenide Gözlenen Bilişsel Bozukluklar 28
2.8. Nörolojik Silik Belirtiler ve Şizofreni 35
2.9. Kannabinoid ve Şizofreni 41
2.9.1. Kannabis (Esrar) ve Kognitif Fonksiyonlar 57
2.9.2. Şizofreni Hastalarında Kannabis (Esrar) Kullanımının Kognitif Fonksyonlar Üzerine Etkisi 65
2.10. Şizofrenide Kannabis ile Nörolojik Silik Belirtiler 74
3. GEREÇ VE YÖNTEM 78
3.1. Araştırmaya Dâhil Edilme Ölçütleri 78
3.2. Araştırmadan Dâhil Edilmeme (Hariç Bırakılma) Ölçütleri 78
3.3. Araştırmanın Yürütülmesi 78
3.4. Veri Toplama Araçları 79
3.5. İstatistiksel Analiz 83

4. BULGULAR 84
5. TARTIŞMA 108
6. SONUÇ 129
7. KAYNAKLAR 132
8.EKLER 190
EK 1. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU 190
EK 2. SİLİK NÖROLOJİK BULGULARI DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ 192
EK 3. FRONTAL DEĞERLENDİRME BATARYASI (FDB) 200
EK 4. KLİNİK GLOBAL İZLEM ÖLÇEĞİ (CGI) 203
EK 5. POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS) 204
EK 6. ETİK KURUL ONAYI 205

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1 ve 2: Hasta ve kontrol grubuna ait sosyodemografik bulgular ve alışkanlıkların karşılaştırılması 84-85

Tablo 3: Kontrol ve Hasta grupları arasında kognitif fonksiyonların karşılaştırılması 88

Tablo 4: Kontrol ve hasta gruplarının silik nörolojik belirti puanlarının karşılaştırılması 90

Tablo 5: Hasta grupları arasında klinik belirtiler ve hastalık şiddetinin karşılaştırılması 91

Tablo 6: Hasta gruplarında hastalık şiddeti ile kognitif fonksiyon testleri arasındaki korelasyon 94

Tablo 7: Hasta gruplarında hastalık şiddeti ile silik nörolojik belirtiler arasındaki korelasyon 95

Tablo 8a: SCH hasta grubunda hastalık belirti düzeyi ile kognitif fonksiyonları arasındaki ilişki 96

Tablo 8b: SCH/kannabis hasta grubunda hastalık belirti düzeyi ile kognitif fonksiyonları arasındaki ilişki 97

Tablo 9: Hastalık Belirtileri ile silik nörolojik belirtiler arasındaki Pearson korelasyon katsayıları ve önemlilikleri 98

Tablo 10: Hastalık belirtileri ile silik nörolojik belirtiler arasındaki Pearson korelasyon katsayılarının SCH ile SCH/kannabis hasta grupları için ayrı ayrı değerlendirilmesi..... 99

Tablo 11a: SCH hasta grubunda kognitif fonksiyonlar ile silik nörolojik belirti arasındaki korelasyonu 100

Tablo 11b: SCH/kannabis hasta grubunda kognitif fonksiyonlar ile silik nörolojik belirti arasındaki korelasyonu 101

Tablo 12: Hasta gruplarında kognitif fonksiyonların, yaş ve eğitim süresi ile korelasyonu 103

Tablo 13: Hasta gruplarında silik nörolojik belirtilerin, yaş ve eğitim süresi ile korelasyonu 104

Tablo 14: Esrar başlama yaşı ve esrar kullanım süresinin kognitif fonksiyon testler arasındaki ilişkisi 105
Tablo 15: Esrar başlama yaşı ve kullanım süresinin silik nörolojik belirti ile korelasyonu 106

SİMGELER VE KISALTMALAR

bBKA : Bölgesel Beyin Kan Akımı
BDNF : Brain-derived neurotrophic factor
BPRS : The Brief Psychiatric Rating
CBD : Kannabidiol
CGİ : Klinik Global İzlenim Ölçeği
CGİ-S : Klinik Global İzlenim Ölçeği-Hastalık Şiddeti Maddesi
ÇYBT : Çizgi Yönünü Belirleme Testi
DLPFK : Dorsolateral Prefrontal Korteks
DSCT : Digit Symbol Coding test
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI : Diffüsion Tensor Imaging
eCB : Endokannabinoid sistem
FAB : Frontal Değerlendirme Bataryası
FDR : First Degree Relative
FEP : First-episode psychosis
FH : Family history
GABA : Gaba-Aminobutirik Asid
GAD67 : Glutamic acid decarboxylase
MKB : Madde kullanım bozukluğu
MK-801 : Dizocilpine (NMDA reseptör antagonisti)
NART-R : National Adult Reading test-Revized
NDÖ : Nörolojik Değerlendirme Ölçeği
NES : Neurological Evaluation Scale
NGF : Neurotrophin growth factor
NMDA : N-Methyl D-aspartat
NOR : New Object Recognition
NSS : Neurological Soft Signs
PANSS : Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
PET : Pozitron Emisyon Tomografi
PFC : Prefrontal korteks

RAS **:** Reküler Aktive Edici Sistem

SDÖT **:** Sayı Dizisi Öğrenme Testi

SEIFA **:** Socio-Economic Index for Areas

SNB **:** Silik Nörolojik Belirtiler

SPECT **:** Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi

SPT **:** Sürekli Performans Testi

STP **:** Stroop testi

THC **:** Tetrahidrokannabinol

VTA **:** Ventral Tegmental Alan

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni sıklıkla halüsinasyon ya da hezeyan gibi psikotik belirtilerle giden, davranışın kognitif, emosyonel ve diğer fonksiyonel bozulmalarla değişkenlik gösteren, kronik ve sıklıkla relapslarla seyreden bir klinik sendromdur. "Erken bunama" diye bilinen bu hastalık, genç yaşta başlayan, bireyin kişilerarası ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaşarak, kendine özgü bir biçimde içe kapandığı, sosyal geri çekilmenin yaşandığı; düşünce, duygu ve davranışlarda önemli bozulmaların görüldüğü ağır bir ruhsal bozukluktur (1). Şizofreni, populasyonun yaklaşık %1'ini etkiler, genellikle 25 yaşından önce başlar, yaşam boyu devam eder. Heterojen etiyolojili bir grup bozukluğu içerir ve kapsadığı hastaların klinik görünümü, tedaviye yanıtları ve gidişleri farklıdır (2).

Şizofreni tek başına psikotik bulgularla seyreden bir hastalık değildir. İşlevselliği önemli düzeyde etkileyen kognitif defisitler de görülür. Bu nedenle şizofreni ve bilişsel işlevlerle ilgi araştırmalar belirgin artış göstermiştir. Bununla birlikte şizofrenide bilişsel bozukluk olduğunun anlaşılması ve hatta özgül bozukluk alanlarının belirlenmesi 19. yüzyıl sonlarında şizofreninin tanımlandığı döneme dayanmaktadır (3).

Şizofreni öncelikle bilişsel bozukluk olarak düşünülmüş ve erken erişkinlikte başlayıp birçok vakada ilerleyici işlevsel ve entelektüel yıkıma yol açtığı belirtilmiştir. Pozitif ve negatif belirtiler ile birlikte bilişsel bozukluk belirti kümesi tanımlanmıştır. Remisyonda sayılan ve psikotik belirtilerin en az düzeyde olduğu şizofreni hastalarında sanrı ve varsanıların prevalansı %20-40 arasında değişirken, bilişsel bozuklukların %85 oranında olması bilişsel bozukluğun şizofrenideki yaygınlığını ve en önemli belirti kümesi olduğunu gösterir (4, 5). Bilişsel bozulma olarak adlandırılan bu belirti kümesinde; özellikle dikkat, hafıza ve icra işlevlerinde (problem çözme, planlama, organize etme) bozulma vardır (6).

Şizofreni hastalarındaki bilişsel bozukluk gerek sosyal gerekse mesleki yetenekleri yaşam kalitesini olumsuz yönde önemli derecede etkilemekte ve hastalığın uzun süreli gidişinde en iyi öngördürücü olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle şizofrenide bilişsel bozuklukların değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır (7).

Şizofreni belirtilerinin faktör analizinde Liddle, belirtilerin üç grupta toplanmasını önermiştir: 1) Gerçekliğin çarpıtılması-pozitif belirtiler ile ilişkili 2) Psikomotor yoksulluk-negatif belirtiler ile ilişkili 3) Dezorganizasyon-dikkat bozukluğu ve düşünce bozukluğu ile ilişkili (8).

Pozitif belirtiler özellikle işitsel bilgi içeriğinin işlenmesi sırasında oluşan formal düşünce, bellek bozuklukları (9, 10) ile birlikte otomatik süreçler, kendini denetleme sorunları (11) ile de ilişkilidir. Şizofrenide bellek bozukluğu ile ilgili yapılan 70 çalışmanın meta-analizi, pozitif belirtiler ve hastalık şiddetinin bellekle daha çok ilişkili olduğunu saptamıştır (12).

Şizofreninin negatif alt tipindeki bulgular; prefrontal lobun yönetici işlevlerindeki bozuklukla ilişkili olduğu görülmektedir. Dorsolateral prefrontal korteksin projeksiyonlarının büyük çoğunluğu sensorimotor bütünleştirme ve motor planlama gibi görevleri olan kaudat nükleusa olmaktadır, bu bölgenin defisitinde eylemin planlanmasında bozukluk ortaya çıkmaktadır (13).

Şizofrenide dezorganizasyon ise pozitif ve negatif belirtilerden daha yüksek oranda bilişsel belirtilerle ilişkili bulunmuştur (14). Basso ve arkadaşları nöropsikolojik testlerle yaptıkları çalışmalarında dezorganize belirtileri dikkatte ve yönetici işlevlerdeki bozukluklarla ilintili bulmuşlardır (15). Dezorganizasyondan sorumlu tutulan kortikal devreler arasındaki koordinasyon kaybı, talamusun filtreleme işlevinde, seçici dikkatte bozulmaya neden olmaktadır (16).

Yapılan çalışmalarda şizofrenide bilişsel bozukluklar, belirtilerden ziyade daha fazla işlev kayıplarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (17). Belirtiler, hastalık süreci boyunca değişkenlik gösterdiği halde bilişsel bozuklukların süreğen olduğu görülmüş (18) ve tedavi ile belirtilerde sağlanan düzelme bilişsel bozukluğa yansımamaktadır (19).

Şizofreni hastalarında kognitif fonksiyon bozukluğu ile birlikte nörolojik muayene sonucu elde edilen daha önemsiz, süreklilik arz etmeyen, müphem, belli bir lokalizasyonu işaret etmeyen silik nörolojik belirtiler (SNB) tespit edilmiştir. Şizofren hastalarda SNB'in yüksek oranda bulunduğunun saptanması üzerine, bu konu ilgi odağı haline gelmiştir. Araştırmaların hemen hepsinde, şizofreni hastalarında SNB'ler, kontrollere göre anlamlı olarak yüksek oranda tespit edilmiştir.

Hatta daha ileri olarak SNB, şizofren hastaların birinci derecede yakınlarında kontrollere oranla daha fazla bulunduğu gösterilmiştir (20).

Bu belirtiler daha çok duyusal bütünlük, motor koordinasyon ve takiben motor eylemler alanındaki işlevlerde yoğunlaşmıştır. Bu işlevsel sistemler de limbik sistem ve beyin sapı gibi subkortikal yapılar ile ilişkilidir ve bütün şizofren hasta gruplarında aynı düzeyde bulunmamıştır. Negatif belirtilerin, kronik gidişin ve tedaviye direncin hâkim olduğu, kognitif işlevlerde bozulmanın görüldüğü şizofren hastalarda, diğerlerine göre daha fazla oranda SNB tespit edilmiştir (21).

Şizofreni hastalarında kognitif fonksiyon bozukluğu ve silik nörolojik belirtilerin sık görülmesi gibi madde kullanım bozuklukları da diğer psikiyatrik rahatsızlıklara göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Şizofrenide sigaradan sonra en sık kötüye kullanılan yasadışı madde esrar(kannabis)'dır. Şizofrenide esrar kullanımı öyküsü, normal popülasyona göre daha yaygındır (22) ve yaşam boyu esrar kullanımı %64,4 gibi yüksek bir oranda olduğu bildirilmiştir (23).

Esrar maddesinin şizofreni hastaları tarafından en sık kötüye kullanılan yasadışı maddelerden biri olması ve esrar ile şizofreni arasındaki olası nedensel bir ilişki olduğununun düşünülmesi, her iki açıdan da ilgi çekici olmuştur (24).

Çoğu araştırmada, kannabis kullanımının psikotik hasta örneklerinde semptom belirtileri, hastalık seyri ve sonuç üzerine etkileri araştırılmıştır (25). Esrar kullanımının şizofreni tablosu ve doğası üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu Linszen ve ark tarafından rapor edildiği gibi birçok araştırmada gözlenmiştir (26). Solowij ve ark, sağlıklı bireylerde esrar kullanımının şizofreniye benzeyen bilişsel bozukluk oluşturabildiğini ileri sürmüştür (27).

Løberg ve ark'nın yaptığı araştırmada ise esrarın, tipik bilişsel bir güvenlik defisitini taklit eden daha geçici bilişsel değişimlere neden olduğu, bazı bireyler için psikoza neden olabildiği, ancak normal şizofrenide görülen karakteristik kalıcı bilişsel bozukluklara neden olmadığı belirtilmiştir (28). Benzer şekilde esrar; özellikle sözel öğrenme, kısa süreli bellek, çalışma belleği, yürütücü işlev ve dikkat alanlarında geçici ve dozla ilgili bilişsel bozukluklar ürettiği öne sürülmüştür (25).

Esrar kullanımının kognitif fonksiyonlar üzerine görülen etkileri çelişkilidir. Kronik esrar kullanımının olduğu bazı çalışmalarda, çalışma belleği üzerinde hiçbir etkiye sahip olmadığı ve diğer kognitif işlevleri bozduğu tespit edilmiştir (29).

Mata ve ark tarafından, esrar kullanımı olan şizofreni hastaları ve sağlıklı bireyler arasında bilişsel performansta benzerlikler olabileceği göz önüne alındığında, esrar kullanımının şizofreni hastalarında bu bilişsel süreç performansını daha da azalttığı ileri sürülmektedir (30). Öte yandan yapılan bir ön çalışmada şizofreni hastalarında bilişsel işlevler üzerine esrarın belirgin paradoksal olumlu etkileri olduğu ifade edilmiş (31).

Esrar kullanımının şizofrenide kognitif belirtiler üzerine çeşitli etkilere neden olduğu görülmüştür. Benzer şekilde nörolojik silik belirtiler üzerine de olası sonuçlar olduğu gözlemlenmiştir, ancak bu durumu değerlendiren az sayıda çalışma vardır;

Bersani ve ark'nın yaptığı bir çalışmada tutarlı olarak, az sayıda nörolojik silik işaretler, esrar kullanan şizofreni hastalarında da gösterilmiştir (32). Joyal ve ark ise, bir adli hastaneden taburcu edilen şizofrenili erkek hastalar üzerine yaptığı bir araştırmada, komorbid madde bağımlılığı veya kötüye kullanımı olan 16 denekte, olmayan 14 denekten daha az yumuşak işaret buldu (33).

Yapılmış olan çeşitli çalışmalarda esrar kullanımının kognitif fonksiyonlar ve silik nörolojik belirtiler üzerindeki etkisine göre farklı sonuçlara varılmıştır. Şizofreni hastalarında SNB ve kogntif işlevler ayrı ayrı incelenmiştir, ancak esrar kullanımı olan şizofreni hastalarında silik nörolojik belirtiler ve kognitif işlevler birlikte değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte SNB ve kognitif belirtilerle ilgili veri sonuçları çelişkili olup çalışmamızda esrar kullanan hastalarda bu iki alan ile ilgili yapılan değerlendirme verilerinin güvenirliğini arttırmak, şizofreni hastalarında esrar kullanım öyküsü olan hastalar ile esrar kullanım öyküsü olmayan şizofreni hastalarında farklılıkları incelemek ve literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni Tanımı

Şizofreni; halüsinasyon, delüzyon, negativizm ve bilişsel fonksiyon bozuklukları gibi psikososyal semptomları kapsayan, kronik bir seyir gösteren ve toplumda yaygın görülen önemli bir psikiyatrik hastalıktır. Genellikle birlikte görülen belirgin pozitif, negatif ve bilişsel semptomları içerir (34, 35).

Davranışın bilişsel, emosyonel, algısal ve diğer yönlerini kapsayan, klinik görünümü değişkenlik gösteren bir sendromdur. Görünümü hastadan hastaya ve zaman içerisinde izlemde değişkenlik gösterir. Hastalığın etkisi uzun süreli ve ağırdır (36).

Kişi alışılagelen algılama ve yorumlama biçimlerine yabancılaşır, kendine özgü bir içe kapanma gösterir. Genç yaşlardan itibaren kişinin üretkenliği etkilenir ve çevresiyle önemli uyumsuzluk ve çatışmalar yaşamasına yol açabilir, dolayısıyla topluma maliyeti oldukça yüksektir (37).

Şizofreni tek bir hastalık olarak tartışılmış olsa da heterojen bir grup bozukluğu içerir. Genellikle 25 yaşından önce başlayıp yaşam boyu devam eder. Şizofreni, ciddi ruhsal bozuklukların en yaygın olanlarından birisidir, bazen şizofreni grubu şeklinde bir sendrom olarak adlandırılır veya DSM-V'de olduğu gibi şizofreni spektrumu olarak tanımlanır (38).

Hastaların uzun süreli izlendiği çalışmalarda şizofreni hastalarının zaman içinde pozitif belirtilerinde azalma izlenirken, negatif belirtilerinde ise artma olduğu tespit edilmiştir. Negatif belirtilerin daha iyi anlaşılması yönünde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda şizofreninin temelinde negatif belirtiler olduğu kadar bilişsel işlevlerin kaybının da önemli bir yer tuttuğu anlaşılmıştır. Bilişsel işlev terimi dikkat, bellek, algılama, sıralama, planlama, bilgi işleme ve problem çözme gibi birçok zihinsel işlevi kapsamaktadır. Şizofrenide bilişsel işlevlerle ilgili çalışmalar 90'ların başında bilimsel yayınların çok az bir kısmını (%7) oluştururken, bu konuya ilginin artmasıyla daha fazla çalışma yapılmıştır (17).

2.2. Şizofreni Tarihçe

Tarihte M.Ö. 15. yüzyılda yazılan metinlerde şizofreni belirtilerine rastlanmaktadır. 18. yüzyıla gelinceye kadar akıl hastaları toplum içinde şeytani varlıklar olarak değerlendirilmiş ve bu sebebe bağlı olarak çeşitli işkencelere maruz kaldıkları gözlenmiştir. 18. yüzyılda şizofreni araştırılmaya ve tedavi edilmeye değer tıbbi bir durum olarak ortaya çıkmış, bununla birlikte psikotik bozuklukların bazıları delilik olarak nitelenmiştir (37).

İlk Yunan hekimleri grandiyöz hezeyanları, paranoyayı, bilişsel fonksiyonlar ve kişilikte bozulmayı tanımlamışlardr. Ancak şizofreninin incelenmesi ve tedavi edimesi gereken tıbbi bir hastalık olduğu 19. yy'a kadar mümkün olmamıştır (38).

Şizofreniyle ilgili tanımlamalardan en bilineni 19. yüzyılın ilk yıllarında Fransa'da Phillippe Pinel tarafından yapılmıştır. Phillippe Pinel hastalıkları beş kategori ile tanımlamış, hastaların çoğunu 'düşünme yeteneğinin ortadan kalkması ya da bozulması (demans)' diye adlandırdığı bir grubun içine sokmuştur. 1810 yılında İngiltere'de John Haslam 'Deliliğe Dair İllüstrasyonlar' adlı kitabında psikotik bir hastanın renkli görünümünü sunmuştur. Bu hastalığın gençlik çağında başlayıp, içe kapanma ve düşünce bozukluğu ile seyrettiğini belirtmiş, ancak bu durumu adlandıramamıştır. Halen İngiliz psikiyatristlerin bir kısmı şizofreniyi 'Pinel-Haslam hastalığı' olarak nitelendirmektedir (39, 40).

Almanya'da Karl Kahlbaum katı postür ve mutizm ile karakterize bir durum olarak 'katatoni' tanımını yapmıştır. Öğrencisi olan Ewald Hecker ise uygunsuz, saçma manyerizmler, aşırı derecede regresif davranışlar ve anlamsız saçma düşünceyle seyreden psikotik tabloları 'hebefreni' olarak adlandırmıştır (39).

Fransız bir psikiyatrist olan Benedict Morel, ergenlik döneminde başlayan yıkıma uğramış hastalar için 'démence précoce' terimini kullanmıştır (38).

Emil Kraepelin 1898 yılında demans precox, katatoni ve hebefreni olarak adlandırılan durumların aynı hastalık sürecinin alt tipleri olabileceğini ileri sürmüş, paranoid ve basit alttiplerini de ekleyerek 'erken demans (dementia precox)' terimini önermiş (39, 41). Kraepelin bu terimle, bozukluğun bilişsel süreci ile erken başlaması arasındaki farkı vurgulamıştır. 'Dementia precox'lu hastalar uzun dönemde yıkımlı bir gidişe sahip olduğunu, sanrı ve varsanıların klinik belirtileri olduğunu ifade etmiştir. Kraepelin normal işlevsellik dönemi ve ataklarla giden hastalığı manik-

depresif psikoz olarak sınıflayarak, bu hastaların ayrımını yapmıştır. Paranoya diye adlandırılan diğer durum ise ısrarlı persekütuar sanrılar ile karakterizeydi (38).

Eugen Bleuler, literatürde erken bunamanın yerini alan şizofreni terimini kullanmıştır. Erken bunama kavramından farklı olarak, şizofreninin yıkımlı bir gidişe sahip olmasının gerekli olmadığını vurgulamıştır (38). Eugen Bleuler 'Dementia Praecox ve Şizofreniler Grubu' adlı kitabını 1911'de yayınlamıştır. Bu kitaptata kişinin ruhsal hayatındaki yarılmanın önemli olduğunu vurgulayarak; Yunanca aklın bölünmesi anlamına gelen 'Schizophrenia' adını önermiş ve temel belirtilerini 4A olarak tanımladığı;

1-affect, 2-autism, 3-ambivalance, 4-assosiation (çağrışım bozukluğu, otizm, ambivalans, duygulanım bozukluğu) olduğunu söylemiştir. Bunların yanında bilinç, oryantasyon ve bellekte temel bozuklukların olmaması, hezeyan, halüsinasyon ve davranış bozuklukları ikincil belirtiler olarak değerlendirilir (39, 42).

Kurt Schneider 20. yüzyıl ortalarında şizofreni için 'birincil belirtileri' tanımlamıştır. Schneider'in bu belirtileri şizofreni tanısı konulurken yaygın biçimde kullanılmıştır (39, 43). Schneider, birinci sıra belirtisi olmayan hastalarda tanının ikincil sıra belirtiler ile o da olmzasa tipik klinik görünüm ile konulabileceğini vurguladı (38).

Karl Jaspers, varoluşsal psikanalizin gelişmesinde ana görev üstlenmiştir. Ruhsal hastalıkların fenomenolojisi ve ruhsal hastalığı olan hastaların öznel duyguları ile ilgilenmiştir. Yaptığı çalışmalar ile sanrı ve varsanı gibi şizofreni belirti ve bulguların psikolojik anlamlarını anlamaya çalışma yolunu açmıştır (38).

Adolf Meyer, psikobiyolojinin kurucusu olup şizofreniyi yaşam streslerine karşı bir reaksiyon olarak görmüştür. Meyer'a göre şizofreni, hastanın yaşam deneyimleri ile anlaşılabilecek davranışsal uyum sorunlarıdır. Meyer'in görüşü 1950'de şizofrenik reaksiyon olarak terminolojide yerini alsa da, DSM'nin diğer baskılarında reaksiyon terimi kullanılmamıştır (38).

2.3. Şizofreni İçin Tanı Ölçütleri

A. Karakteristik Semptomlar: Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğunu) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunların en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

1.Sanrılar

2.Varsanılar

3.Dezorganize konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma),

4.İleri derecede dezorganize davranış ya da katatoni davranışı.

5.Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama)

B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi gereken düzeye erişmez).

C. Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az 6 ay sürer. Bu altı aylık sürenin, en az bir aylık (ya da başarı ile tedavi edilmişse daha kısa süreli) dönemi A tanı kriterlerini kapsamaktadır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, prodromal ya da rezidüel evreler sırasında, yalnızca negatif belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşikaltı biçimleriyle (örn. yadırganacak düzeyde olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun Dışlanması: Şizoaffektif bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon ve bipolar bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak majör depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2) açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve rezidüel dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Madde kullanımının/genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla olan ilişkisi: Otizm spektrum bozukluğu ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konulabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık bir süreyle varsa (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), ayrıca şizofreni tanısı da konur (38).

Şizofreni Alt Gruplarda Tanı Ölçütleri

DSM-4-TR'de şizofreninin "Paranoid Tip", "Dezorganize (Hebefrenik) Tip", "Katatonik Tip", "Farklılaşmamış Tip", "Ardakalan (Rezidüel) Tip" olmak üzere beş alt tipi tanımlanmıştır. DSM-5'te artık bu alt tiplere itibar edilmemektedir. Bu nedenle DSM-5'te "Şizofreni"nin alt tipleri tamamen kaldırılmıştır.

Değişikliğin gerekçesi; Klinikte hasta zaten bu alt grupların biri içerisine güvenilir bir biçimde yerleştirilememesiydi. Bu değişiklik de tanıda güvenilirliği (reliability) ve geçerliliği (validity) artırmak için yapılmıştır. Ayrıca DSM-4-TR'deki bu alt tiplerin tedavi konusunda önemli bir ipucu vermediği de düşünülmektedir. Onun yerine DSM-5'te "belirtilerin ağırlığının" ayrıca belirtilmesi öngörülmüştür. Belirti ağırlığının tedavi planı için daha fazla anlamı vardır.

2.4. Şizofreni Epidemiyolojisi

Şizofreninin toplumsal yaygınlığı; tanı ölçütleri zaman içinde değişmiştir, ancak dünya çapında belirgin farklılıklar göstermemektedir. Yaşam boyu prevalansı %0,5 ile %1,5 civarındadır (39, 44, 45).

Herhangi bir yılda tüm popülasyonun %0,025-0,05'i şizofreni tedavisi görmektedir (36). Bir yılda ortaya çıkan yeni olgu sayısı (insidans) ise şizofreni için binde 0,11-0,7 arasında değişmektedir (42).

Şizofreni, genellikle 45 yaşın altında ortaya çıkar (37). Erkek ve kadınlarda eşit yaygınlıktadır. Her iki cinsiyette başlama yaşı ve gidiş farklılık göstermektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşlarda başlar. Şizofren erkeklerin yarısından

daha fazlası, ancak kadınların sadece üçte biri 25 yaşından önce ilk kez bir psikiyatri hastahanesinde yatırılır (38).

Hastalığın tepe başlama yaşı erkeklerde 10-25 iken kadınlarda 25-35 yaştır. Erkeklerden farklı olarak kadınlarda orta yaşlarda ikinci bir hastalık başlangıç tepe yaşı ile bimodal bir yaş dağılımı göstermektedir. Kadınların yaklaşık %3 ile 10'unda hastalık 40 yaşından sonra başlamaktadır. Hastalık 45 yaşından sonra başladığında, geç başlangıçlı şizofreni olarak tanımlanır (38). Bununla birlikte otuzlu yaşların ortalarına kadar erkeklerde daha sık gözlenirken, 40 yaşından sonra kadın erkek oranı kadınların aleyhine yükselmektedir (44, 46).

Bazı çalışmalarda, erkeklerde negatif belirtilerle etkilenmemenin kadınlara oranla daha büyük bir olasılık olduğu ve hastalık başlamadan önce kadınların sosyal ilişkilerinin erkeklere göre daha iyi olduğu belirtilmiştir. Kadın hastalarda tedavinin gidişi de erkek hastalara göre daha iyidir (38).

Şizofreni hastalarında sıklıkla hiç evlenmeme, boşanma ve ayrı yaşama oranlarının ise arttığı gözlenmiştir. Yapılan izlem çalışmaları bekâr olmanın erkeklerde 12-50 kat, kadınlarda ise 3-15 kat şizofreni gelişimiyle daha fazla ilişkili olduğunu göstermiştir. Hiç evlenmemiş şizofreni hastalarının premorbid işlevselliğinin daha bozuk olduğu, psikozun daha erken yaşta başladığı ve hastalığın daha kötü bir gidiş gösterdiği izlenmektedir (39, 45, 47, 48).

Şizofreni hastalarında özkıyım, sık görülen bir ölüm sebebidir. Şizofrenlerin %50'si yaşamlarında bir kez özkıyım girişiminde bulunurlar, bunun %10-15'i ise özkıyım sonucu ölür. Kadın ve erkek hastalar arasında özkıyım açısından fark olmayıp, özkıyım açısından genç yaş, hastalık öncesi yüksek öğrenim, depresyon risk faktörleri arasında yer alır (36).

Şizofreni hastalarında madde kullanımı, maddeye bağlı bozuklukların komorbiditesi sıktır. Madde kullanımı, depresyon ve anksiyete semptomlarını azaltmak için yaygındır ve komorbid madde kullanımı kötü prognoz göstergesidir (36).

Şizofreni hastalarında sigara hariç yaşam boyu madde kullanım prevalansı %50'den fazladır. Maddelerin kötüye kullanımı daha kötü işlevsellik ile ilişkilidir. Esrar ve şizofreni arasındaki ilişki özellikle ilgi çekmektedir. Şizofreni hastalarında

yüksek seviyede esrar kullanımı (50 kerden fazla) kullanıcı olmayanlara göre 6 kat artmıştır (38).

Şizofreni hastalarında %90'a varan nikotin bağımlılığı bulunabilmektedir. Nikotin bazı antipsikotiklerin kan konsantrasyon düzeyini azaltmaktadır. Şizofrenideki sigara içme ile ilgili yüksek prevalansın nikotinik reseptörlerdeki beyin anormalliklerine bağlı olabileceğine yönelik görüşler mevcuttur (38).

2.5. Şizofreni Gelişiminde Risk Etkenleri ve Etyoloji

Şizofreniye neden olan etiyolojik faktörler tam olarak bilinmemekle beraber kanıtlar genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar, gebelik ve doğum komplikasyonları, erken çocukluk yaşantılarının önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Şizofreni oluşumunda suçlanan çevresel faktörler arasında özellikle kış aylarında doğum, gebelik sırasında inflüenza enfeksiyonuna maruziyet, gebelik ve doğum komplikasyonları, çok sayıda doğum, gebelikte alkol alımı, sigara kullanımı, gebelikte açlık, preeklampsi, Rh uyuşmazlığı yer almaktadır (36).

Prenatal, enfeksiyon ve obstetrik etkenler: (1) Kanama, diyabet, preeklampsi, Rh uyuşmazlığı gibi gebelik komplikasyonları, (2) Düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyonlar, küçük kafa çevresi gibi anormal fötal gelişim, (3) Asfiksi, acil sezeryan, uterus anomalisi gibi doğum komplikasyonları (36), (4) ikinci trimesterde özellikle santral sinir sistemine etkisi olan viral enfeksiyonların geçirilmesi, şizofreni etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (49).

Beyin gelişiminin bu çok erken dönemlerinde ortaya çıkan, çeşitli komplikasyonlarla oluşan ve korteksde bulunan sinapslardaki azalmanın, şizofreni ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (39, 40, 50).

Şizofreni gelişme olasılığı geç kış ya da bahar aylarında doğanlarda %5-8 oranında daha fazla olduğu bildirilirken (39, 51, 52), baharın geç dönemi ve yaz mevsiminde doğanlarda daha düşük olduğu belirtilmiş. Bu durum, virüs veya beslenmedeki mevsimsel değişiklikler gibi mevsime özgü risk etmenlerinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Bir diğer hipoteze göre, şizofreni için bir genetik yatkınlığı bulunan insanlar mevsime özgü olumsuzluklar için düşük biyolojik avantaja sahiptirler (38).

Perinatal viral enfeksiyonların, gestasyon dönemi geç kış ya da erken bahar dönemi olan ve 2. trimestrda geçirilmesi ile ilişkisi bulunmaktadır. Özelikle HSV tip 1 ve 6; sitomegalovirüs, varisella-zoster, epstein barr virüsü, influenza A ve B, mumps ve retro virüs enfeksiyonları ile polio, nadiren rubella gibi enfeksiyonların etkilerinden de söz edilmektedir (39, 50, 52, 53). İntrauterin geçirilen viral enfeksiyonlar, merkezi sinir sisteminde harabiyet yapabilen virüslerin hücre içine girip, genetik yapıları etkileyebildikleri ileri sürülmektedir (39, 50, 54).

Epidemiyolojik veriler, çeşitli salgın hastalıklar esnasında influenzaya maruziyet sonrası şizofreni hastaları insidansında bir artış olduğunu göstermektedir. Viral hipotezi destekleyen diğer bir kanıt; doğumda gözlenen fiziksel anomalilerin gittikçe artması, gebelik ve doğum komplikasyonlarındaki artış oranları, viral enfeksiyon ile uyumlu doğumun mevsimselliği, erişkin olguların coğrafik kümelenmeleri ve hastaneye yatışların mevsimselliğidir (38).

Şizofrenide, etkilenmiş olduğu düşünülen serebral kortex, limbik sistem ve bazal ganglionlar hipoksiye en duyarlı beyin bölgeleridir. İntrauterin hipoksi, asfiksi, toksemi gibi perinatal anomalilerin şizofreni için risk faktörü olabileceği ve bu komplikasyon ve anomalilerin şizofreninin ortaya çıkma riskini 1.3 ile 2 kat arttırdığı düşünülmektedir. Hipoksi sonucu ortaya çıkabilecek iskemi nedeniyle gelişebilecek ventriküler kanamaların şizofrenideki ventriküler genişlemelere neden olabileceği düşünülmüştür. Hipoksiye eşlik eden sitotoksik hasarın şizofreni oluşumunda rolü olduğu düşünülen glutamaterjik işlevleri olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir (39, 40, 42).

Sosyoekonomik ve kültürel etkenler, kişilik özelliği: Sosyal yönden yoksun ailede doğmak, şizofrenide bir risk etkeni olabileceği öne sürülmektedir. Kırsal kesimlerde doğup, büyüyen ya da çocukluk döneminin büyük bölümünü kırsal kesimlerde geçiren kişilerde şizofreni olma riski şehirde doğup büyüyenlerden daha fazla olduğu; bu durum üzerinde gebelik ile ilgili risklerin, beslenme yetersizliklerinin, enfeksiyonların ya da toksik etkenlerin rolü olabileceği düşünülmektedir. Ancak halen kesin veriler elde edilememektedir. Düşük ekonomik koşullar ya da sosyal ortamlarda yaşayanlarda şizofreni riskinin daha fazla olduğu yönünde yapılan çalışmalarda bunu doğrulayan veriler elde edilmiştir (39, 50, 55).

Şizofreni için risk etkenleri arasında erken çocukluk özellikleri ve kişilik yapısı incelenmiş, birçok şizofreni hastası sosyal yönden izole, fazla arkadaş edinemeyen, kendi başına yaşamayı tercih eden içe dönük bir yaşam biçimi gösterir. Bu izolasyonun hastalığın oluşmasından çok önce, hatta çocukluk döneminde başladığı ve bunun da hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir (39, 50, 56).

Genetik etkenler: Genetik faktörler, şizofrenide iyi tanımlanmış etiyolojik belirleyicilerdir (57) ve kalıtsallık oranı %41-87 ile kanıtlanmıştır (58).

Şizofreni kalıtsallığı konusundaki karşı konulmaz kanıtlara rağmen (58, 59) bu yıkıcı bozukluğun etiyolojisi ve genetik temelleri belirsizliğini koruyor. Hastalığın asemptomatik evresi sırasında ortaya çıkan endofenotipik savunmasızlık belirteçleri, davranış semptomlarından daha komplike olan genetik olarak güvenilir özellikleri sağlayarak duyarlılık genlerinin etkisinin karakterize edilmesine yardımcı olabilir (60).

Birçok şizofreni formunda genetik etkenlerin katkısı ve şizofreniye yatkınlıkta varyansın yüksek oranda olması genetik etkiler nedeniyledir. Şizofreni ve şizofreni ile ilgili bozukluklar hastaların biyolojik akrabalarında daha yüksek oranda görülür ve bir kişinin şizofren olma olasılığı, hasta olan akrabasının yakınlığı ile bağlantılıdır (38). Şizofreni başlama yaşı azaldıkça genetik belirleyiciliğin arttığına dair çalışmalar vardır. Başlangıç yaşı küçüldükçe akrabalardaki şizofreni riski artmaktadır (39, 42).

Genetik olarak, monozigot ikizlerde hastalık konkordansı %33-78 oranında değişirken, dizigot ikizlerde oran %8-28 arasında değişir. Şizofreni hastalarının birinci derecede akrabalarında şizofreni gelişme riski normal kişilerin akrabalarına oranla 5 kat daha yüksektir. Hem anne hem babanın şizofren olduğu durumda ise çocuklarda şizofreni gelişme riski %40'dır (42).

Tek ve çift yumurta ikizi çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde konkordansın %100 olmaması genetik olmayan faktörlerin de şizofreni patogenezinde önemli rolleri olacağını ortaya koymaktadır (37). Evlat edinme çalışmalarında elde edilen bulgular şizofreni tanısı almış evlatlıkların biyolojik akrabalarında şizofreni bozuklukların kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur (49).

Bazı veriler, babanın yaşı ile şizofreni gelişimi arasında bağıntı olduğunu göstermiştir. Anne ve baba tarafından hastalık öyküsü olmayan şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarada, 60 yaş üstü babalardan doğan çocuklarda şizofreni gelişimi açısından daha fazla yatkınlık olduğu bulunmuştur (38).

Biyokimsyasal etkenler: Şizofreni gelişiminde biyokimyasal etkenlerin de rol aldığı düşünülmektedir.

Dopamin: Bu hipoteze göre şizofreni dopaminerjik aktivite sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu teori iki gözleme dayanmaktadır:

1. Birçok antipsikotik ilacın (yani, dopamin reseptör antagonisti) etkisi ve gücü dopamin D2 reseptörlerine antagonist etki edebilme yetenekleriyle ilişkilidir.

2. Kokain ve amfetamin gibi dopaminerjik aktiviteyi arttıran ilaçlar psikomimetiktir.

Bu temel teori dopaminerjik hiperaktivitenin dopamin fazla salımına mı, çok sayıda dopamin reseptörüne mi, dopamine karşı dopamin reseptörlerinin hipersensitivitesine mi veya bu mekanizmaların hepsine birden mi bağlı olduğunu açıklayamamaktadır (38).

Pek çok kanıt şizofreniden sorumlu olaylar zincirinde dopaminerjik aktivasyon artışının rolü olduğunu desteklemektedir. Ancak negatif ve bilişsel belirtilerin, dopaminerjik aktiviteyi azaltan antipsikotiklere yeterince yanıt vermemesi, hatta kimi zaman negatif belirtilerin şiddetlenmesine yol açması; bu varsayımı yetersiz hale getirmekte ve şizofrenide dopaminerjik aktivite artışında başka faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir.

Dopamin varsayımına göre; mezensefalondan limbik sisteme uzanan dopaminerjik yolaklardaki aktivite artışı pozitif psikotik belirtilere, mezensefalondan prefrontal kortekse uzanan dopaminerjik yolaklardaki aktivite eksikliği ise negatif belirtiler ve bilişsel bozukluğa neden olmaktadır (61).

Nörogelişimsel yaklaşıma uygun olan bir görüşe göre; prefrontal korteksteki dopaminerjik yetersizliği kompanse etmek üzere, işlevsel olarak ve yaygın bir şekilde limbik alanlarda dopaminerjik aktivite artmakta ve bu durum pozitif belirtilere neden olmaktadır (39, 62).

Şizofreni hastalarında artmış dopamin salınımı pozitif psikotik belirtilerin ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir. İlaç kullanmayan şizofreni hastalarında yapılan dopamin reseptörleri ile ilgili pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmalarında, hastaların kaudat nukleustaki D2 reseptörlerinde artış belirlenmiştir. Ayrıca amigdalada artmış dopamin konsantrasyonu, entorhinal kortekste dopamin taşıyıcı yoğunluğunda azalma ile dopamin tip 4 reseptör sayısında artış bildirilmiştir (38).

Serotonin: Merkezi sinir sisteminde bulunup triptofandan sentezlenen bir nörotransmitterdir. Dopamin ile güçlü bir etkileşimi vardır ve dopamini inhibe eden düzenekleri ayarlamaktadır. Güncel teoriler, şizofrenide hem negatif hem de pozitif belirtilerin nedenini, serotonin fazlalığına bağlamaktadır. Klozapinin güçlü serotonin antagonist aktivitesi ve diğer ikinci kuşak antipsikotiklerin klozapin etkinliği ile birleştirildiğinde kronik hastalarda pozitif belirtilerin azaldığının gözlenmesi bu önermenin geçerliliğine katkıda bulunmaktadır (38).

Glutamat: Dopaminerjik nörotransmisyondaki bozukluklar araştırılırken, son zamanlarda yapılan çalışmalarda şizofrenide glutamaterjik disfonksiyon ve özellikle NMDA reseptör aracılı nöroiletim üzerinde durulmaktadır. Glutamat, merkezi sinir sisteminin başlıca eksitatör nörotransmitteridir. Glutamatın, dopamin ve diğer nörotransmisyon yolakları ile bağlantıları nedeniyle, şizofreni oluşumundaki olası rolü üzerinde durulmaktadır. Şizofrenide beynin belirli bölgelerinde glutamaterjik nöronal iletim anomalileri olabileceği, NMDA reseptör düzeyinin düşmesi ve reseptör aktivitesinin azalması sonucu ortaya çıkan "azalmış glutamaterjik aktivite" ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (39, 63).

Glutamat antagonisti olan fensiklidinin akut alınmasıyla şizofreni benzeri bir sendromun ortaya çıkmasından yola çıkarak şizofreni etyolojinde glutamatın da etkisi olduğu düşünülmüştür. Öne sürülen hipotezlerde glutamatın hipo aktivitesi, hiperaktivitesi ve glutamatın yol açtığı nörotoksisite üzerinde durulmaktadır (40).

GABA: Merkezi sinir sisteminin ana inhibitör nörotransmitteridir. GABA nöronlarının dopaminerjik ve glutaminerjik nöronlar üzerine potent inhibitör etkisi

olduğu için, prefrontal kortekste bulunan GABA'erjik değişikliklerin şizofrenide rolü olabileceği düşünülmektedir (42, 61).

Benzer şekilde bazı şizofreni hastaların hipokampusta azalmış GABA'erjik nöronlara sahip olduğu bulguları, GABA'nın şizofreni patofizyolojisi içine alınmasına temel olmuştur. GABA'nın dopamin aktivitesi üzerinde düzenleyici etkisi vardır ve ihibitör GABA'erjik nöron kaybı dopaminerjik nöronlarda hiperaktiviteye yol açmaktadır (38).

Nöroanatomik değişiklikler: 19. yüzyılda, şizofreninin nöropatolojik temeli bulunamadığı için şizofreni işlevsel bir bozukluk olarak değerlendirildi. 20. yüzyılın sonunda araştırmacılar, primer olarak limbik sistem ve bazal gangliada olmak üzere, serebral korteks, talamus ve beyin sapındaki nöropatolojik veya nörokimyasal anormallikleri içeren, şizofreninin potansiyel nöropatolojik temellerini ortaya çıkarmaya yönelik adımlar atıldı (38).

Şizofreni hastalarında nöroanotomik değişikliklerin saptanması ile hastalığın etyolojisinde bu değişikliklerin de rol oynayabileceğini düşündürmüştür. En sık bildirilen nöroanatomik bulgu; sağlıklı kontrollere göre, lateral ve üçüncü ventriküllerde genişlemedir. Ayrıca sulkuslarda genişleme ve serebellumda atrofi de bildirilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılan çalışmalarda beynin frontal lob hacminde azalma bildirilmiştir. Bu bulgular dejeneratif bir süreçten çok gelişimsel bir bozukluğun olduğunu düşündürmektedir.

Şizofrenide işlevsel ve metabolik bozuklukları saptamak için Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme kullanılan çalışmalarda; frontal bölge kan akımında ve glukoz metabolizmasında azalma olduğu gözlenmiştir (37, 39, 64). Şizofreni hastalarında temporal, frontal, oksipital lobu içerecek şekilde birçok beyin bölgesinde simetride azalma olmaktadır. Azalmış simetrinin fetal yaşamda başladığı ve nörogelişim esnasında beyin lateralizasyonunda bozulmanın belirteci olduğuna inanılmaktadır (38).

Duygu kontrolünde rolü olan limbik sistemin de şizofrenide etkisi olduğu varsayılmıştır. Postmortem iyi kontrollü birçok çalışmada amigdala, hipokampus, parahipokampal girusu içeren bölgelerde hacim azalması olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca şizofreni hastalarının beyin dokusunda hipokampüste bulunan nöronlarda dezorganizasyon gözlenmiştir. Yapılan postmortem çalışmalarda prefrontal korteksin anatomik anormalliklerini destekleyen önemli deliller elde edilmiştir, işlevsel defisitler gösterilmiştir. Talamus ile ilgili bazı çalışmalarda ise, özellikle subnukleuslarda olmak üzere hacim küçülmesi veya nöronal kayıp olduğuyla ilgili deliller elde edilmiştir. Bazal ganglia ve serebellum, hareket kontrolü ile ilişkili olup bu bölgelerdeki hastalıklar şizofreninin patofizyolojisinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bazal gabgliayı kapsayan hareket bozuklukları (örn: huntighton, parkinson) psikozla en fazla ilişkili olanlardır. Bununla birlikte, kaudat, putamen ve nukleus akumbenste D2 reseptör sayısında artış da gösterilmiştir. Ancak, bu artışın antipsikotik ilaç alımına sekonder olup olmadığı sorusuna henüz yanıt bulunamamıştır (38).

Nörogelişimsel hipotez: Kraepelin, bazı şizofreni olgularının erken serebral hakaretlerden kaynaklandığını ve daha sonra beyinde hatalı gelişme olduğunu belirtti (65). Nörogelişimsel hipotezin modern biçimi, nöronal büyüme ve gelişimde kritik erken dönemlerde genetik ve çevresel olaylar arasında bir etkileşim olduğunu önermektedir, bu nöronların yol açma biçimini negatif yönde etkilemekte, farklılaştırılmakta ve daha sonra apoptoz ile seçilerek yok edilmektedir (66). Çünkü serebral gelişim önceki süreçlere oldukça bağımlıdır, herhangi bir noktadaki bozulma, sonraki süreçlerin gelişimsel yörüngesini değiştirebilir. Bu yolla, tekrarlayan ince beyinsel hatalar zamanla birikebilir, hayatın sonraki zamanlarında, genellikle ergenlik ya da erken erişkinlikte, şizofreni olarak ifade edilebilir.

Bu hipotezin savunucularının; şizofrenide perinatal komplikasyonların sıklığının artması, küçük fiziksel anomalilerin varlığı, hastalık başlangıcından çok önce nörolojik, bilişsel ve davranışsal bozukluk varlığı ve post-mortem şizofreni beyinlerinde gliozisin yokluğu, kanıtlarıdır (67).

Kortekste azaltılmış GABAerjik nöron hücre sayıları, atipik kortikal hücre mimarisi, mezokortikal dopaminerjik projeksiyonların yoğunluğunun PFC'ye ve değişmiş NMDA altbirim ekspresyonuna indirgenmesi, bu hipotezi desteklemek için gösterilmiştir (68, 69).

Bununla birlikte, şizofreninin seyri ve sonucu tamamen dejeneratif bir hastalıkla bağdaşmadığı düşünülmektedir (70).

2.6. Kognitif Fonksiyonlar

Kognitif fonksiyonlar bilinç, dikkat, oryantasyon, algı, bellek, yürütücü işlevler, dil, yargılama, gereçeği değerlendirme, zekâ, düşünme yetilerini kapsayan zihinsel süreçleri içerir (71).

Bilişsel işlevler bir bütünlük içinde ele alınmalıdır. Bu işlevlerin ilk adımı olan algının başlaması ve tamamlanması için bilincin açık olması gerekmektedir. Algının bir sonraki aşaması, alınan bilginin işlenmesi ve belleğe yerleştirilmesidir. Bu süreçte başta talamus olmak üzere subkortikal bölgelerdeki sinaptik etkileşimin rolü büyüktür. Sistemik aktivasyonun sürdürülmesinde başta asetilkolin ve norepinefrin olmak üzere çeşitli nörotransmitterler rol oynamaktadır (72).

Biliş; duyum ve algılardan gelen veriler üzerinde plan ve stratejiler uygulanarak elde edilen dil, problem çözme ve düşünme gibi karmaşık süreçlere verilen addır. Bilgi işleme; bilginin duyumsanıp algılanması, seçilmesi, özümsenerek kodlanması (encoding), depolanması (storage), geri çağırılması (retrieval) ve davranışın oluşturulması işlemlerini kapsar (73).

Bilinç: Bilinç, kişinin kendisinin ve çevresinin farkında olma durumudur. Zihin ile dış dünya arasındaki ilişkiyi gösterir. Klinik uygulamada bilinç uyanıklık düzeyi olarak da değerlendirilir. Dalgınlık, konfüzyon, stupor, yarı koma ve koma hafif derece bilinç değişimden ağır bilinç yitimine kadar uzanan bilinç durumlarıdır.

Ruhsal hastalıklarda bilinç çoğunlukla açıktır. Dissosiyatif bozukluklarda çeşitli düzeylerde bilinç değişiklikleri görülebilir. Deliryumda gün boyu dalgalanmalar gösteren bilinç bulanıklığı gözlenebilir (71).

Nörolojik açıdan bilinçlilik durumu dışında bilincin içeriği de önemlidir. Bilincin içeriği duyular, emosyonlar, anılar ve tasarımlardır. Bunlar serebral korteks ve talamus aktivitesine dayanmaktadır. Bu yapılardaki lezyonlar, bilinçlilik durumuna dokunmadan içeriğini değiştirirler. Oysa beyin sapında yer alan retiküler aktivatör sistem (RAS) doğrudan doğruya bilinci etkilemektedir. RAS uyku-

uyanıklılık ve komaların oluşumunda rol oynayan başlıca anatomik bölgedir. Bilinçle ilgili en önemli nörotransmitter ise asetilkolindir (72).

Yönelim: Kişinin bulunduğu yeri, çevresini, zamanı ve kendisiyle ilgili durumları gerçeğe uygun bir biçimde değerlendirme, farkına varma, uzaydaki konumunu belirleyebilme yeteneğidir. Oryantasyon yetisi zaman, yer ve kimlik olmak üzere üç bölümde incelenir. Oryantasyonu normal bir insan o anda nerede bulunduğunu, saati, günü, haftayı, ayı, mevsimi, yılı ve kendisinin ne durumda olduğunu belirtebilir. Bu bilgilerde eksiklikler, yanılmalar, gerçeğe uygun olmayan cevaplar alınıyorsa o kişinin oryantasyonunda bozukluklar olduğu kanısına varılır. Deliryum ve demansı bulunan hastalarda oryantasyon bozulabilir. Öncelikle zamana daha sonra yere karşı oryantasyon bozulur. Kişiye oryantasyonun bozulması nadir olup, bu durum çok ağır olgularda ortaya çıkar (72, 74).

Algı: Dış ve iç uyaranların farkına varılıp değerlendirilmesidir. Çevre ile ilişkilerin temelini algılar oluşturmaktadır. Algı normalde objeden gelen etkinin beş duyu organında stimülasyon yaşatması, duyu organından çıkan iletim yollarıyla beyindeki her duyuya spesifik alanlara ulaşması ve burda oluşan sembollerin önceki bilgilerle birleşerek bir anlam kazanmasıyla oluşmaktadır. Bellek, dikkat gibi kognitif fonksiyonlarla birlikte işlev görmektedir. Algı bozuklukları organik ve ruhsal kökenli olabilmektedir (72).

Bellek: Bellek, uyaranların algı aracılığı ile oluşturduğu simgeleri depolama, saklama, yenileri ile birleştirme, hatırlama işlevlerini yerine getiren bir fonksiyondur. Algılama, dikkat, emosyonel durum, uyaranın içeriği ve süresi gibi faktörlere bağlıdır. Yeni bilginin öğrenilmesi, o bilginin belleğe kaydedilmesi sürecini de başlatır. Hatırlama ise bilince çıkarabilme ve sözel olarak ifade edebilme yeteneğini gösterir (75).

Anlama ve dikkatteki bir bozukluk bellek bozukluğuna neden olur. Mesulam, belleğin hiyerarşik olarak dizilmiş belli beyin bölgelerinin fonksiyonundan çok, beyinde daha yaygın ve birbirleriyle ilişkili bir ağ sisteminde işleyen bir süreçler bütünü olduğunu ileri sürmüştür. Geri çağırma becerisi için, frontal yönetici

işlevlerin normal fonksiyon görmesi gerekmektedir. Frontal işlevlerin bozulduğu durumlarda kendiliğinden hatırlamanın bozulduğu saptanırken, kayıt süreci sağlam olduğundan tanıyarak hatırlama normal olarak bulunur (76).

Bilgi işleme sürecinde ilk olarak uyaran ya da bilgi, duyu organları yoluyla merkezi sinir sistemine ulaşır. Daha sonra bu bilgi tanımlanır ve ilişkilendirilir yani kodlanır. Kodlanan bilgi daha sonra kullanılmak amacıyla depolanır. Bu kodlama ve depolama süreci bellek işlevleri olarak tanımlanabilir (76).

Bellek içeriğine göre 2'ye ayrılabilir: Açık (explicit, ifade edilen, declarative) bellek, Örtük (implicit, ifade edilemeyen, non-declarative) bellek. Açık bellek; "bilgi" ile, örtük bellek ise "beceriler" ile ilgilidir. Açık bellek; bireyin bilgiyi edinme ve anımsama sürecinin farkında olduğunu belirten bir terimdir; insanlar, yerler, şeyler hakkıda gerçek bilgi ve bunların ne anlama geldiğini bilmeyi anlatır. Örtük bellek; bireyin bilgiyi edinme sürecinin, hatta böyle bir bilgiye sahip olduğunun bile farkında olmaması anlamındadır.

Epizodik (olaysal) bellek, kişisel bilgiler ve olaylara ait, sözel olmayan bilgiler içerir ve aktif olarak anımsanır; semantik (anlamsal) bellek ise sözel ve genel gerçeklerle ilgili bilgiler içerir ve bilinir (76).

19. yüzyıl sonlarında Hering, Ebbimglıaus ve ardından Atkinson ve Shiffrin tarafından belleğin zamansal sınıflandırılması yapılmış ve çok kısa süreli (anlık), kısa süreli (çalışma belleği) ve uzun süreli bellek olarak üç grup tanımlanmıştır. Sonradan duyusal bellek, yani duysal kanallardaki girdiye dayanan bilginin milisaniyeler içinde depolanması da sınıflamaya eklenmiştir (76).

Kimi araştırmacılar çalışma belleği ve kısa süreli bellek terimlerini aynı anlama gelecek şekilde kullanırken bazı araştırmacılar için çalışma belleği, bellek temsillerinin depolandığı ve manipüle edildiği bileşen olarak, temsillerin yalnızca depolandığı kısa süreli bellekten farklılık gösterir (77).

Çalışma Belleği- kısa süreli bellek: Çalışma belleği ve kısa süreli bellek bilgi işlemedeki bir diğer işlem aşamasıdır. Bu belleklerin işlevleri arasında bilgiyi depolamak ve depolanmış bilgilerin üzerinde işlemler yapmaktır. Depolama için öncelikle işleme tabi tutulacak bilgiye karar vermek gerekmektedir. Çünkü kısa süreli belleğin kapasitesi sınırlıdır (78).

Bilişsel işleyişte, çalışma belleği seçici dikkat ve uyanıklık durumundan bir sonraki adımdır. Çalışma belleği, diğer mental işlevleri desteklemek için kullanılan, önemli olayların ve hatırlama deneyimlerinin geçici temsillerinin oluşturulması olarak tanımlanır (79).

Çalışma belleği, özellikle kişilerden yeni ve zor görevleri yerine getirmeleri istendiğinde ya da eşzamanlı olarak birkaç şey birden yapmaları istendiğinde aktive olur. Çalışma belleğinin iki işlevi vardır; bilginin çevrim içi tutulması ve aktif olarak kullanılması (80).

Yapılan çalışmalarda çalışma belleğinin yürütücü fonksiyonuyla ilgili olarak prefrontal dorsolateral korteksin aktive olduğu, bilginin çevrim içi tutulmasına dayanan görevlerde ise hem prefrontal korteks hem de posterior pariyetal korteksin aktive olduğu gösterilmiştir, bu alanlar bilgiyi güncel tutan yapılardır. Bilginin kodlanması ve pekiştirilmesi limbik sistemle, depolanması beyin korteksiyle, bilginin geri çağrılması ise prefrontotemporopolar ağ ile ilişkilidir (76).

Prefrontal korteksin çalışma belleği ile arasındaki bağlantı, bilgi erişimini yalnız bir noktayı esas alan sıralı işlemeden aynı anda birçok noktanın erişilebilir hale geldiği bağlantılı bir şekle getirebileceğini düşündürmektedir. Birçok dış dünya olayının temsilleri ve iç fenomenler çalışma belleği yardımıyla beraber ortaya çıkarılabilir ve dolayısıyla dikkat odağı birinden diğerine kaydırılabilir. Aynı anda anlaşılabilecek faktör ve değişkenlerin sayısında meydana gelen artış, görünümü anlamlılıktan ayırma, bağlam farklılıklarını kavrama, birden çok bakış açısı oluşturma, bir zihinsel olgudan diğerine geçme ve tasarlanmış faaliyetlerin olası sonuçlarını karşılaştırma için temel önemdedir. Ancak zihinsel işlevlerin bileşenlerindeki bu düzensizlikler, öngörü, stratejik düşünme ve risk değerlendirmede bozukluklara yol açabilmektedir (76).

Dikkat: Dikkat, bilincin tam olarak açık olduğu durumlarda algılama, düşünce, kavrama gibi zihinsel becerileri, diğer uyaranları göz ardı ederek belli bir uyaran üzerinde toplayabilme becerisidir. Dikkatin organizasyonunda bu yoğunlaşma gücü hangi uyaran üzerine ise bu duyu ile ilgili kortikal alanlar önemli rol oynar.
Dikkati, bellek ve algılama işlevleri ile birlikte ele almak gerekir. Her üçü de birbirine sıkı bir şekilde bağlı olan süreçlerdir. Mezensefalon ve ponsta bulunan

retiküler aktive edici sistem (RAS) genel uyanıklık durumunu sağlar ve dikkati kontrol eder. Temel uyanıklık durumu sağlandıktan sonra çevresel uyaranlar algılanabilir ve bu uyaranlar talamusun retiküler çekirdeğinin kontrolü ile serebral kortekse iletilir. Serebral kortekse iletilen bu duyusal uyaranlar odaklanma, diğer uyaranlara yönelme ve bazı uyaranları göz ardı etme korteksin belirli bazı alanları tarafından sağlanır.

Dikkat yanıtlarının modülasyonunu parietal, limbik ve özellikle de prefrontal korteks; içerik, motivasyon, kazanılmış önem ve bilinçli isteğe duyarlı bir şekilde sürdürürler. Prefrontal ve posterior parietal korteks ise hemen hemen tüm dikkat işlevlerinin ortak korelatıdır (76).

Bunların yanında lateral serebellar hemisfer ve foliuma doğru olan medial uzantısının dikkatin yön değiştirmesinde önemli olduğu ileri sürülmüştür. Vermis ise dikkatin etkinliğinin artmasında ve hızında rol oynamaktadır (81).

Dikkat; odaklanma, sürdürülme ve yönelim (oryantasyon) tepkisi olmak üzere üç temel bileşenden oluşur. Dikkat, odak ve bilgi işleme akışını kontrol eden bir süreçtir. Seçici dikkat; dikkatin bir yönünün dışsal uyaran ya da içsel ruhsal temsiller üzerine odaklanmasıdır. Sürdürülen dikkat (sustained attention); sürdürülen dikkat yeteneği "vijilans" olarak adlandırılır ve birkaç dakikalık bir periyottan l saate kadar uzanan uyanıklık ve konsantrasyon gerektiren görevler ile test edilebilir (82).
"Kısa süreli bellek" ve " çalışma belleği", dikkatin pozitif yönlerini oluşturmaktadır. Dikkat bilginin sadece çevrim içi tutulmasını sağlarken; yürütücü fonksiyonlar ise manipülasyonunu sağlarlar. Dikkat matrisindeki bozukluklar, sebatsızlık, perseverasyon, çelinebilirlik, enterferansa yatkınlık ve anlık fakat uygunsuz cevap eğilimlerini baskılamada yetersizlik şeklinde ortaya çıkar (76).

Yürütücü işlevler: Yürütücü işlevler; kişinin planlama, amaçlı etkinlikleri yürütebilme ve bu amaçlı davranışlarda etkin performans gösterebilme yetisini gösterir (83). Bu işlevleri başarı ile gerçekleştirebilmek için dış dünyayı sürekli olarak gözlemlemek, gerekli olan bilgilere dikkati yönlendirebilmek, uzun dönemli bellekten ilişkili bilgiyi çağırabilmek, alınan bilgileri birleştirebilmek, işleyebilmek ve uygun yanıtı ortaya çıkarabilmek gerekir. Bu işlevlerin tümüne yürütücü işlevler adı verilmektedir (84).

Yürütücü kontrolün merkezi prefontal korteks olmakla birlikte, yürütücü işlevlerin altında yatan devre çok sayıda subkortikal çekirdeği de içermektedir. Yürütücü işlevlerin uygun şekilde işlev görebilmesi için PFK ve subkortikal çekirdekleri içine alan doğrudan ve dolaylı yolakların bir denge içinde çalışıyor olması gerekmektedir. Doğrudan yolak dorsolateral prefrontal korteks'ten (DLPFK) çıkıp kaudat çekirdeğe, oradan globus pallidusun internal kısmı substansia nigranın pars retikulataya gider ve talamusun mediadorsal kısmından DLPFK'e geri döner. Dolaylı yolak ise sırası ile kaudat nukleus, external globus pallidus, subtalamik çekirdek, internal globus pallidus/substansia nigra pars retikulata ve mediadorsal talamusa uğrar ve kortekse geri döner (84).

Görsel-uzamsal süreçler: Görsel-uzamsal süreçler; görselleştirme, yöneliım, görsel-uzamsal tarama, tepki hızı, aceleci tepkilerin ketlenmesi ve görsel uzamsal dikkati içermektedir. Sağ hemisferin özellikle sağ parietal lobun hasarı sonucunda görsel-uzamsal işlevlerde yetersizlikler oluşmaktadır. Primat görme sisteminde nesnel algılama ve görsel uzamsal algılamaya eşlik eden iki işlevsel yol bulunmaktadır. Bunların her ikisi de primer görme korteksinden başlayan oksipitotemporal (ventral) yolak ve oksipitoparietal (dorsal) yolaktır. Dorsal yol nesnenin "nerede" olduğuyla, ventral yol ise nesnenin "ne" olduğuyla ilgilidir. "Ne" ve "nerede" bilgisi birlikte kullanılmaktadır ve bu birleştirici işlevi prefrontal korteks üstlenmiştir (73).

Görsel-Uzamsal Tarama: Görsel-uzamsal tarama, mekândaki görsel uyarıcının aranması, taranması ve bulunması davranışlarını içermektedir (85). Görsel-uzamsal tarama görsel uzamsal süreçlerin motor bileşenini vurgulamakta olup frontal göz alanlarının aktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır (73, 86).

Uyarıcı maddeleri hızlı olarak algılama yeteneğini, tarama yeterliliğini ve hızlı tepkide bulunma yeteneği 'tepki hızı' olarak ifade eder. Uyarıcı özelliklerinin benzediği koşullarda tarama süresi şaşırtıcı uyarıcının sayısının artmasına paralel olarak uzamaktadır (73).

Görsel-Uzamsal Dikkat: Görme sistemi, görme alanı içerisinde bulunan birçok nesneyi algılamakla birlikte görme sisteminin bilgi algılama kapasitesiyle sınırlıdır. Görme sistemi, görme alanı içerisinde bulunan birden fazla nesneye yada uyarıcıya dikkat etmek için rekabete girmektedir ve görsel seçici dikkat hangi nesneye dikkat edileceğini belirlemektedir. Görsel-uzamsal algılama görevlerinde başarılı bir performans sergileyebilmek için, hedef uyarıcının şaşırtıcı uyarıcılardan ayırt edilmesi yani dikkatin hedef uyarıcıya odaklanması (odaklanmış dikkat) ve bunun görev boyunca sürdürülmesi (sürdürülen dikkat) gerekmektedir (73).

Görsel-uzamsal dikkat beyindeki farklı alanların iş birliğiyle ortaya çıkmaktadır. Görsel-uzamsal dikkatin bilinen en yaygın patolojisi görsel-uzamsal ihmal sendromudur. Görsel-uzamsal ihmal, beyin hasarının karşıt yarı alanında bulunan görsel uyarıcılara tepkide bulunmama ya da hatalı tepki verme eğilimini ifade etmektedir (87).

Yargılama ve içgörü: Kognitif fonksiyonların en üst öğesi olan yargılama; olayları ve fikirleri birbiriyle kıyaslayarak ilişkilerini anlama, onlardan doğru ve gerçeğe uygun sonuçlar çıkarma yeteneğidir. Yargılama objektif ve subjektif yargılama alanları şeklinde incelenmektedir. Objektif yargılama kişinin dış çevrede olup bitenleri doğru olarak kavrayabilmesidir. Subjektif yargılamaya içgörüde denilmektedir, kişinin kendi gözlemini yapabilmesi, kendisini anlaması olarak tanımlanmaktadır. Zeka geriliklerinde, ağır depresyonda, şizofreni, mani, delüzyonel bozukluklarda ve çeşitli organik ruhsal tepkilerde yargılama bozulmaktadır (72).

2.6.1. Şizofrenide Kognitif Fonksiyonun Genetiği

Şizofrenideki kognitif bozuklukların, genetik bileşenleri oldukça araştırılan konulardan biridir. Şizofrenide etkili olabileceği düşünülen pek çok gen odağı üzerinde durulmuş fakat bunların eşik altı düzeyde, yatkınlık yaratan genetik miras olduğu, çevresel stresörlerin etkisi ile aktive olup, nörogelişimsel bir süreçle şizofreniye yol açtığı düşünülmektedir. Bu fenotipik çeşitliliği daha iyi anlamak için eşik-altı yatkınlık belirleyicileri olarak tanımlanabilecek endofenotipler, yani kalıtsal nörofizyolojik, nöropsikolojik, kognitif, nöroanatomik, biyokimyasal ya da endokrinolojik özellikler araştırılmaktadır. Bu nedenle çalışma belleği ve yürütücü

işlevlerde görevli frontal lob sistemleri; epizodik bellek, işitsel algılama ve dil süreçlerinde görevli temporal lob sistemleri ile düzgün göz takip hareketi ve sensorimotor baskılamaya aracılık eden kortikal ve subkortikal sistemlerin yapısında ve işlevlerinde, genetik etkinin önemli olduğu ve şizofreni hastalarında değişikliğe uğradıkları saptanmıştır (4). Şizofreni için kognitif fonksiyon defisitleri arasından çalışma belleği ve yürütücü işlev bozukluklarının iyi bir endofenotip olabileceği düşünülmüştür (88).

Şizofreniye yatkınlık belirleyicileri; DISC1, COMT, neuregulin, dysbindin ve α-7 nikotinik reseptör genlerini içeren bazı genetik lokuslar olabilir. COMT geni prefrontal dopamin işlevi üzerinde önemlidir, hasta ve hastaların ailelerinde de kognitif problemler üzerindeki etkisi gösterilmiştir (89).

Özellikle COMT geninin Val(158)Met poliformizmi, defisit belirtilerin olduğu şizofreni hastalarında, yürütücü işlevlerle ilişkili saptanmıştır (90). Hatta COMT val/met genotipinin antipsikotik tedavisine kognitif performans yanıtını da etkilediği düşünülmektedir (91).

Bu bulgulara rağmen, yayınlanan bir araştırma ise COMT Val(158)Met polimorfizmi ile daha geniş kognitif alan testleri arasında bir ilişki saptamadı fakat bu sonuç yürütücü işlev, çalışma belleği ve COMT Val(158)Met polimorfizmini dışlayamıyor (92).

Üçok ve ark, serotonin reseptor 2A gen polimorfizmi ve dikkat ve çalışma belleği gibi bazı kognitif alanlarda ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (93). Güçlü 5HT-2A inhibisyonu yapan atipik antipsikotik ilaçların, bilişsel bozulmada olumlu etkilerinin olması bilişsel işlevlerde serotoninin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Bir diğer ilgi odağı DISC1 ise; şizofreni hastalarında 1. kromozomda translokasyon ile bozulmuş bir gen odağıdır. DISC1'in bağlandığı çeşitli proteinlerin nöronal migrasyon, akson ve dendrit gelişmesi, nöron hücre iskeletinin değişimi, sinyal transdüksüyonu gibi pek çok kritik nöronal işlemde yer alması şizofreni patogenezini daha önceki bulgulara göre daha net açıklamaktadır. Çalışma belleği, kognitif yaşlanma, prefrontal korteks gri madde hacmi, hipokampüs anormallikleri, P300 değişiklikleri gibi diğer değişkenler ile DISC1 ilişkisinin gösterilmesi, DISC1'in doğru bir hedef olduğu görüşünü desteklemektedir (94).

2.6.2. Şizofrenide Kognitif Bozukluğun Nörobiyolojisi

Çeşitli araştırmalarla şizofrenide; yürütücü işlevler, dikkat, algısal/motor işlemleme, vijilans (dikkati sürdürme), sözel öğrenme ve bellek, sözel ve uzamsal çalışma belleği, sözel akıcılık gibi bilişsel işlevlerin özgün alanlarında yaygın bozukluk olduğu gösterilmiştir (95, 96). Böylesi yaygın bilişsel bozukluğun şizofrenide kortiko-serebellar-talamik-kortikal döngüleri içine alan bir etkilenmenin göstergesi olabileceği bildirilmiştir (97).

Şizofrenide kognitif bozukluklarla birlikte bazı anatomik değişiklikler de saptanınca, bu parelel bulguları lokalize edip, patofizyolojiyi aydınlatmak ve etiyolojik hipotezleri ispatlamak için çok sayıda araştırma yapılmıştır.

Sağlıklı kişilerde olmayan prefrontal morfolojik değişikliklerin, genel olarak şizofreni hastalarında davranışın bozulmuş kontrolü ile ilişkili olduğu düşünülür. Şizofreni hastalarında kognitif bozukluklar ve beyin morfolojileri arasında ilişkiyi araştıran çalışmalar, genel zekâ düzeyi ve tüm beyin hacmi arasında kadın hastalarda ilişkili bulurken, erkek hastalarda bu gösterilememiş. Bu cinsiyet farkı, kognisyon ve şizofreninin kadın ve erkek beyninde farklı yollar izlemesinden kaynaklanıyor olabileceği düşündürmüştür (98).

Frontal lobun özellikle dorsolateral prefrontal korteksi (DLPFC), yürütücü işlevler, dikkat, bellek ve bu işlevlerin de davranış kontrolünde özelleştiği ve şizofreni hastalarındaki hacim azalmasının, bütün bu işlevleri bozduğu düşünülebilir. Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, DLPFK 'in kognisyonda özellikle de çalışma belleğinde önemi büyüktür. İnhibitör gama aminobütirik asit ve eksitatör glutamat nörotransmisyonunda değişiklikler, piramidal nöronların inhibitör regülasyonunda bozulmaya ve bu da çalışma belleği için gerekli senkronize nöronal aktivitenin azalmasına neden olarak, şizofrenide kognisyon patolojisinde etkili olmaktadır (4). Çalışmalarda prefrontal kortikal lezyonu olan bireylerde yargılama, karar verme ve planlama becerilerinin azaldığı gösterilmiştir (99).

Temporal lob, işitsel-görsel kognitif işlevler, bellek ve emosyon işlevlerinin merkezidir. Limbik bölge ve diğer temporal lob alt bölgeleri ile birlikte öğrenme ve hatırlamadan sorumludur. Sol temporal lob hacmi, sözel bellek ile ilişkili iken, sağ temporal lob hacminin ise sözel olmayan bellek ile doğrusal ilişkisi saptanmıştır

(100, 101). Bu nedenle temporal lob ve hipokampus, parahipokampal girus ve amigdala hacimlerinin şizofrenide değişikliğe uğradığı ve bunun da kognitif bozulmayla ilişkili olduğu pek çok araştırmada gösterilmiştir (4).

Kognitif fonksiyonlarla direk ilişkili olmasa da sol anterior superior temporal girus hacminin pozitif semptomların şiddeti ile ters orantılı olduğu, sağ posterior superior temporal girusun ise negatif semptomlarla ilişkili olduğu vurgulamaktadır. Posterior superior temporal girusun Wernicke alanını kuşatması, semantik işlev, dil ve yorumlama ile ilişkisini açıklar ve bu bölge hacmi ile sözel bellek, kelime akıcılığı ilişkisi de aynı şekilde düşünülebilir (102).

Parahipokampal bölge hacmi ile şizofreni hastalarında, semantik sistem, soyutlama, kategorize etme, yüksek sözel zekâ arasında doğrudan ilişki bulunmuş (103). Amigdala hacminin azalması ise şizofrenide emosyonel öğrenme ve diğer emosyonel anormalliklerle ilişkilidir. Şizofrenide amigdalanın hacminde bilateral azalma olduğu, özellikle sağ amigdala hacim azalmasınınn emosyonel öğrenme bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (104).

Bazal ganglion ve ilişkili yapılarla ilgili şöyle bulgular saptanmıştır; striatum (kaudat nükleus, putamen ve nükleus akumbens) bazal gangliyon talamo-kortikal döngü aracılığı ile kognisyon ve motor işlevlerde önemli rol oynar. Hastalığın erken dönemlerinde kaudat nükleus hacmi ve kognisyon arasında bağlantı görünmemekte, fakat tüm striatum hacmi ile amaca yönelik davranış organizasyonu ve yürütücü işlevler arasında doğrusal ilişkili görünmektedir (105).

Üçüncü ventrikül genişlemesi ile dikkat/konsantrasyon ve frontal yürütücü işlevlerde kötü performans ile ilişkisi uzun süre önce bildirilmiştir. Crespo-Facorro ve ark'nın yaptığı gözden geçirmede üçüncü ventrikülde belirgin genişleme, bozulmuş soyutlama, düşüncede esneklik, dil ve dikkat-konsantrasyonla ilişkili bulunurken, büyük lateral ventriküller, kadınlarda kötü psikomotor hız, dikkat-konsantrasyonla ilişkili bulunurken erkek hastalarda bu ilişki bulunamamış. Temporal lob, hipokampus ve parahipokampal girus ise sırasıyla performans hızı ve doğruluğu, bellek ve yürütücü işlevler, sözel yetenek/soyutlama/kategorizasyon ile ilişkili bulunmuş. Daha büyük serebellumu olan sağlıklı denekler ve kadın hastaların daha yüksek IQ'ya sahip olduğu fakat bu ilişkinin erkek hastalarda olmadığı

saptanmış. Striatum hacmi ise hedefe odaklı davranışla ilişkili olup, perseverasyonla ilişkisiz saptanmış (103).

2.7. Şizofrenide Gözlenen Bilişsel Bozukluklar

Şizofreni, kognitif fonksiyon bozukluğu ile giden bir hastalık olduğu ve hatta spesifik bozukluk alanlarının varlığının anlaşılması 19. yy sonlarında, şizofreninin tanımlandığı döneme dayanmaktadır (3).

Bilindiği tanımıyla şizofreni, kökenini Kraepelin ve Bleuler'in klinik tanımlarından alır. "Dementia praecox" Kraepelin'in, hastalığın gelişimsel teorisini de kapsayan, şizofreninin tanımlayıcı formülasyonudur (65, 106).

Demans gibi şizofreni de öncelikle bilişsel bozukluk olarak düşünülmüş ve erken erişkinlikte başlayıp birçok vakada ilerleyici işlevsel ve entellektüel yıkıma yol açtığı belirtilmiştir. Kraepelin dikkat, motivasyon, öğrenme, problem çözme ve diğer bilişsel becerilerde bozukluk tanımlamıştır. Kraepelin'in öğrencileri ise şizofreni ve bilişsel işlevler konusundaki ilk çalışmaları yapmışlardır. Bu çalışmalarda, sözel beceriler ve motor beceri öğrenme (motor skill learning) (işlemsel öğrenme-procedural learning), yaygın çalışma konusu olmuştur (3).

Şizofrenide görülen nöropsikolojik bozukluklar, hastalığın pozitif ve negatif belirtilerden ayrılabilir temel bir özelliktir. Ayrıca bu defisitler hastaların işlevselliklerinin en önemli belirleyicisidir. Hastaların günlük yaşamlarını idame etme ve problem çözme yeteneklerini objektif şekilde yansıttığı düşünüldüğünde, bu bozuklukların önemi daha da artmaktadır (107). Şizofreni hastalarının bilişsel bozuklukları, hastalığın kilit özelliği olarak görülür ve hastalar için daha yoksul topluluk, sosyal ve mesleki sonuçlarla ilişkileri nedeniyle dikkate değerdir (108).
Şizofreni hastalarında bilişsel işlev bozukluğunun şiddeti daha erken hastalık başlangıcı ile korelasyon gösterdiğinden diğer semptom alanlarına göre prognostik bir belirteç olabilir (109), klinik seyri ve gelecekteki fonksiyonel sonuçları önceden tahmin edebilir (17). Semptomların ortaya çıkmasından önce bilişsel defisitlerin görülmesi, hem ilk atak psikozda nüks için daha yüksek eğilime hem de kötü ilaç uyumuna neden olur (35, 110).

Bir dizi uluslararası çalışma, çeşitli bilişsel işlevler yönünden şizofreni hastalarında belirgin yaygın kognitif bozukluk bildirmiştir (108, 111). Bilişsel

işlevlerle ilgili yapılan araştırmaların ilk yıllarında, şizofrenide görülen bilişsel işlevlerin pozitif, negatif veya dezorganize semptomlar veya fonksiyonel defisit, bilişsel performansla ilişkisiz olduğu bulunmuştur (3). Kronik şizofreni hastalarının, nöropsikolojik performans açısından ilk psikotik atak hastalarıyla karşılaştırıldığı çalışmada; dikkat, bellek ve icra işlevlerindeki defisitler her iki grupta da eşit oranda tespit edilmiştir ve kognitif defisitin premorbid dönemde başladığı, hastalığın seyri boyunca da durağan biçimde kaldığı gözlenmiştir (112-114).

Kognitif defisitin ilk epizod şizofreni hastalarında gösterilmesi (115, 116), hastalık belirtilerinin başlamadığı premorbid dönemden beri varolması (117) ve hatta hastalık belirtilerinin görülmediği aile bireylerinde olması (118), hastalıkla ilgili patofizyoloji çalışmalarının önemli bir kısmının kognitif alana yönlendirmiştir. Bulgular kognitif belirtilerin fenotipik bir marker olabileceği (119), hastalık gidişinde de işlevsellikle ilgili bir öngörücü olabileceği düşüncelerini haklı çıkarmıştır (17).

Kognitif fonksiyonların fenotipik göstergesi olduğunu destekleyen kesitsel bir çalışmada, eşit sayıda sağlıklı kontrol ile şizofreni hastalarının 40 etkilenmemiş 1. derece akrabalarında (FDR) nörokognitif fonksiyonelliği değerlendirildi. FDR şizofreni grubunda kontrol grubu ile kısa süreli bellek, sözel çalışma belleği, anında hatırlama ve tanıma endekslerindeki işitsel sözel bellek, görsel uzamsal çalışma belleği, görsel dikkat ve yürütücü işlevleri karşılaştırıldı. Çalışmada, FDR şizofrenisinin görsel dikkat dışındaki tüm test edilmiş nörokognitif ölçme testlerinde zayıf puan aldığı bulunmuştur (120).

Şizofreni hastalarında, hastalık belirtileri ile kognitif fonksiyonların karşılaştırıldığı çalışmalarda, pozitif belirti şiddetinin çeşitli nöropsikolojik testlerle ölçülen bilişsel işlevlerdeki bozukluğun şiddeti ile korele olmadığı bulunmuştur (121, 122). Negatif semptomların hâkim olduğu vakalarda ise kognitif disfonksiyonun daha belirgin olduğu tespit edilmiş (123). Bunun bir açıklaması bilişsel testlerdeki düşük performansın negatif belirtilerin bir işlevi olması ve ikisinin birbirinden tam olarak ayırt edilememesi, bilişsel belirtiler ve negatif belirtilerin tanımında örtüşme olmasıdır. Çalışmalarda affektif düzleşme bilişsel performans ile en az korele bulunurken (124), aloji, sosyal ve mesleki defisitlerin daha fazla korele olduğu görülmüş (125, 126). Aynı zamanda hastalar uzun süreli psikiyatrik tedaviden sonra sosyal hayata döndüklerinde negatif belirtileri düzelmekte veya değişmemekte,

fakat bilişsel işlevleri değişmemekte veya kötüleşmektedir (127). Bu da negatif belirtilerin çevresel ve sosyal durumlara ikincil olabileceğini, bilişsel işlevlerin ise bunlardan etkilenmediğini göstermektedir (3).

Nöropsikolojik testler, psikiyatrik derecelendirme skalaları ve nörogörüntüleme ile yapılan çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, şizofrenideki negatif belirtiler ve nörokognitif bozuklukların altında, frontal subkortikal alanların yattığı gösterilmiştir (128). Bu veriyi destekler nitelikte kronik şizofreni hasta örneklemini iyi temsil ettiği düşünülen CATIE çalışmasında, ilaç tedavisi başlamadan önceki nörokognisyon sonuçlarına göre 1493 şizofreni hastasının belirgin ve yaygın kognitif alanlarda bozulmalar görülmüştür. Faktör analizi yapıldığında kognitif alan sayısının beşte (sözel bellek, vijilans, işlem hızı, muhakeme ve problem çözme, çalışma belleği) toplamak uygun bulunmuş. Yine bu araştırmada kognitif testler, negatif semptomlarla orta derecede ilişkili bulunurken, pozitif semptomlarla ilişkisiz bulunmuştur (129).

Bu alanda yapılan çok sayıda çalışmada hasta örneklemlerinin ilaç tedavisi almış ya da almamış, ilk epizod, kronik remisyonda olan, olmayan, paronoid semptomlarla ya da negatif semptomlarla giden hasta grupları gibi çok çeşitli olması sonuçları etkiler. Ancak çalışma belleği, frontal yürütücü işlevler, dikkat gibi kognitif alanların hemen her hastada bozuk olduğu görülmüştür. Şizofreni hastalarında kognitif fonksiyonların bu kadar önemli olmasının önemli nedenlerinden biri de; dikkat, çalışma belleği, sözel bellek ve problem çözme gibi kognitif işlev bozukluklarının, bozulmuş sosyal davranışlar, iş yaşamı performansı gibi günlük yaşam aktiviteleri ile de doğrudan ilişkili olmasıdır (4).

Şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunun yaygınlığı, işlevsellik ve sosyal davranışlar üzerindeki etkisi nedeniyle tedavilerle iyileştirilmesine yönelik çalışmalar da yapılmıştır. Uluslararası çalışmalarda şizofreni hastalarına yaygın olarak verilen yüksek antipsikotik ve antikolinerjik ilaç dozlarının, bu grupta zayıf bilişsel performans ile ilişkili olduğu gösterilmektedir (130-132). Ancak son zamanlarda görülen ve kognitif defisitlerin dayandırıldığı şizofreninin nörogelişimsel modelleri; giderek kötüleşen kognitif işlevsellik ile nörodejeneratif bir faz tanımlamaktadır (133). 'Nörotoksik Hipotez' ise (134), yeterli antipsikotik tedavinin yokluğunda tekrarlanan psikotik ataklara uzun süreli maruz kalınmasının beyne zarar verdiğini

ileri sürmektedir. Bazı çalışmalar, hastalık süresi veya tedavisiz geçen süre arttıkça (135, 136) bilişsel performansın kötüleştiğine dair kanıtlar bulmuşken diğerleri böyle bir ilişki bulamamıştır (111, 134, 137).

Şizofrenide bilişsel işlev bozukluğuna değinmek için Şizofrenide Bilişsel Gelişmeyi Ölçme ve Tedavi Araştırması (MATRICS) insiyatifinde geliştirilen, şizofreni tedavisi için 7 primer bilişsel alan tanımlanmıştır. Bu alanlar; işlem hızı, sözel öğrenme ve bellek, dikkat ve uyanıklık, mantık ve problem çözme, görsel öğrenme ve hafıza, sosyal biliş ve çalışma belleğini içerir (109).

Şizofrenide nöropsikolojik bozukluklara yönelik çalışmalar ise; dikkat, bellek ve yürütücü işlevler alanlarında yoğunlaşmaktadır (138).

Dikkat: Dikkat, geçerli bilginin saptanması, bu uyaranlar üzerine odaklanmanın devamı ve bunlarla yarışan geçersiz uyaranların göz ardı edilmesi süreçlerini kapsar.

İnsan beyni ihtiyacı olan duyusal uyaranlara odaklanabilmek için ihtiyacı olmayan uyaranları süzme kapasitesine sahiptir. Bu işlemden sorumlu yapı talamustur. Şizofrenide talamusu içine alan yolaklarda yapısal ve işlevsel bozukluklar gösterilmiş olup, dikkat bozuklukları talamik süzme bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Bu görüşe göre uyaranları süzme işleminde bozukluk olması nedeniyle yoğun bir uyaran altında kalınmakta ve dikkati odaklama ve sürdürme yetisi bozulmaktadır (139).

Nöropsikolojik testler ve modern deneysel psikolojinin gelişiminden önce Kraepelin ve Bleuler tarafından dikkat bozukluğu, şizofreninin temel özelliklerinden biri olarak tarif edilmiştir. Kraepelin, şizofreni hastalarında iki farklı dikkat alanında sorun olduğunu gözlemiştir. Bunlardan ilki "aktif dikkat" olarak isimlendirdiği, kişinin kendi inisiyatifi ile dikkatini uzun süreli odaklaması ile ilgili süreçtir. Diğeri ise, çevreden gelen uyaranlardan yoğun olarak etkilenen "pasif dikkat"tir. Kraepelin bu iki dikkat alanından pasif dikkat ile ilgili sorunların, hastalığın akut olarak alevlendiği dönemler ile kronikleşme sonrası dönemlerinde belirgin olduğunu fark etmiştir. "Aktif dikkat" ile ilgili sorunlar hastalığın bütün evrelerinde izlenmektedir. Bu tanımlamalar bugün kullandığımız "sürekli-sustained-dikkat" ve "seçici-

selective-dikkat" tanımlamalarına uymaktadır. Kraepelin'in tespit ettiği şizofreni hastalarındaki dikkat sorunları, modern testlerde aynı şekilde gösterilmiştir (42).

Şizofrenide dikkatle ilgili çalışmalarda kullanılan Stroop testi ve sayı dizisi öğrenme testi dışında diğer iki test; "Reaksiyon Zamanı" ve "Sürekli Performans Testi (SPT)"dir. SPT'deki performans bozukluğu şizofreni hastalarında literatürde en sık tekrar eden bulgulardan biridir (140). SPT'deki performans düşüklüğü hastalığın dönemlerinden bağımsızdır. Klinik olarak remisyonda olduğu düşünülen hastalarda da düşük performans izlenmektedir. 'Reaksiyon zamanı'nda şizofreni hastalarının büyük oranda tepki verme süreleri uzamış, bir ön hazırlayıcı uyaranı kullanım yetenekleri bozulmuştur. Ve hastalar en çok dikkatin "kontrollü" bileşeninde bozulma gösterirler (124, 141).

Diğer bilişsel bozukluklardan farklı olarak dikkat bozuklukları, negatif semptomlardan çok, formal düşünce bozukluğu gibi dezorganizasyon semptomları ile daha sıkı bağlantı göstermektedir. Dikkat bozuklukları, diğer bilişsel bozukluklar gibi akut psikotik epizodun remisyonundan sonra da devam etmektedir. Bu kalıcı dikkat bozuklukların antipsikotik tedavinin bir sonucu olmadığı düşünülmüştür, çünkü bilişsel bozuklukların diğer alanlarından farklı olarak konvansiyonel antipsikotikler bile bazı dikkat bozukluklarını azaltmaktadır (142, 143). Ayrıca dikkat bozuklukları tedavi edilmeyen hastalarda da açıkça gözlenmektedir (144).

Bellek ve öğrenme: Şizofreni hastalarında çok sayıda bellek işlevlerinde geniş ve ağır defisitler vardır ve şizofrenide bilişsel işlevlerin en yaygın çalışılan konusudur. Bellek, şizofrenide en ağır bozukluk gösteren bilişsel alan olmakla birlikte belleğin bazı bölümleri nispeten korunmuştur ve/veya hafif düzeyde bozukluk göstermektedir. Şizofreni hastaları hikâye veya kelime listesi okuduklarında sağlıklı kişilerden daha az öğrenirler (145). Kelime listesi veya hikâye tekrarlanırsa, sağlıklı kişilerden yine daha az bilgi elde ederler ve böylece daha düşük "öğrenme eğrisi" gösterirler (146). Aynı zamanda sağlıklı kişilere göre, hatırlamayı kolaylaştırmak için bilginin anlamsal yapısını (semantic structure of information) daha az kullanabilirler (147).

Yetmiş araştırmanın gözden geçirildiği bir meta-analiz çalışması, bellek işlevlerini şizofreni tanısı almış olan hastalarla sağlıklı bireyleri karşılaştırdığında

yaş, tedavi ve pozitif belirtilerden bağımsız ancak negatif belirtilerle ilişkili olabilecek belirgin bir bozulma olduğunu göstermiştir (12). Şizofrenide epizodik ve semantik bellek, klasik amnezik sendroma uyan bir patern gösterirken, örtük (implisit, non decleratif) belleğin ve prosedüral öğrenmenin korunduğunu (148) gösterir orantısız bulgular saptanmıştır (149, 150).

Şizofrenide görsel bellek bozuklukları da görülebilmesine rağmen sözel bellek bozukluklarına daha sık rastlanır. Şizofrenideki en tutarlı ve şiddetli nöropsikolojik bulgulardan biri olan sözel bellek bozukluğunun, yeni ardışık bilgiyi öğrenme stratejilerindeki yetersizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. Şizofreni hastaları meyveler, giysiler gibi birbiri ile ilişkilendirilerek geri getirmede kolaylık sağlamak gibi yöntemleri kullanamada yetersizdir (145, 151).

Şizofreninin temel endofenotiplerinden biri, çalışma belleği defisiti olarak tanımlanmaktadır (152). Hem şizofren hastalar hem de hasta olmayan akrabaları işlem belleğini değerlendiren testlerde başarısız oldukları görülmüştür (153). Şizofrenide çalışma belleği bozukluğu, diğer bilişsel bozukluklarda olduğu gibi hastalık süreci boyunca varolduğu, hiç ilaç almamış, tedavi alan veya tedavisi kesilen hastalardada görülebildiği belirtilmiştir (154).

Keefe ve arkadaşları kendi mental yaratıcılıklarını kaybeden şizofreni hastalarında düşünce sokulması ve işitsel hallüsinasyonlar gibi ciddi sanrı ve varsanıların, düşüncelerin kendilerinden veya diğerlerinden kaynaklandığını ayrıt edememeleri ile ilişkili olduğunu bunun da çalışma belleği bozukluğu olarak düşünülebileceğini ortaya atmıştır (155). Bu alanda yapılan çalışmalar; şizofrenide çalışma belleğinin bilgileri kullanabilme becerisinin, depolama becerisine göre daha fazla etkilendiğini göstermektedir. Şizofrenide çalışma belleği bozukluğu, dezorganize davranıştan sanrılı düşüncelere kadar değişen farklı şizofreni belirtilerinin oluşmasına katkıda bulunduğu düşüncesi yinelemiştir (107).

Yürütücü işlevler: Yürütücü işlevler strateji oluşturma, onların uygunluğunu test etme, en iyi stratejiyi seçme, ilgisiz bilgilerin etkisinden kaçınma ve uygunluğunu kaybeden stratejileri ortadan kaldırmayı kapsayan problem çözme yeteneğini içermektedir. Yürütücü işlevler aynı zamanda yarışan istekler arasında dönüşümü ve bunun için gerekli adaptif kayma çabasını da kapsamaktadır. Yürütücü

işlevler, problemi çözemeyecek kadar küçük ve diğer devam eden aktiviteleri engelleyecek kadar büyük olmayan çabayla, farklı bilişsel becerileri ve kaynakları yönetme becerisini de kapsamaktadır.

Yürütücü işlevlerdeki bozukluklar, çalışma belleği bozukluğu gibi şizofreninin temel endofenotiplerinden biri olarak tanımlanmaktadır (152) ve şizofrenide yürütücü 'frontal' işleve ilişkin testlerde performans bozukluğu, birçok çalışmada bulunmuştur (156, 157).

Yürütücü işlevlerin prototip testi Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'dir (WCST). 1940'ların sonlarında kavramsal işlevleri değerlendirmek için geliştirilen bu test (158) beş dekad boyunca şizofreni hastalarını değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu testin saf bir yürütücü işlev testi olmadığı, çesitli bilişsel işlevleri de ölçen bir test olduğu bilinmektedir. WCST için soyutlama, gruplandırma ve sıralama gibi işlevlere gereksinim duyulur; ayrıca kişinin kendi tepkisini takip etmesi gerekmektedir (159). Şizofreni hastalarının bu testte belirgin sorunları vardır ve birçoğu çok sayıda denemeye rağmen bu testi nasıl yapacaklarını öğrenememektedir (156, 160). Çalışma belleği bozuklukları, son yanıt veya o anki sınıflama kategorisini hatırlama problemleri nedeniyle, bu testteki performansı güçleştirmektedir ve şizofreni hastaları sağlıklılara göre daha fazla perseverasyon gösterir.

Yürütücü işlevlerde bozukluk gösteren şizofreni hastaları, çevrelerinde hızla değişen dünyaya da uyum sağlamada zorlanırlar. Ağır yürütücü işlev bozukluğu gösteren hastaların içgörü yokluğu gösterme ve hastalıklarının farkında olmama olasılığının daha yüksek olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Hastalığın farkında olmama ise zayıf tedavi uyumu, kendini yaralayıcı tutum (self-injurious behavior) ve başkalarına yönelik şiddet riski ile korele bulunmuştur. Bazı çalışmalar hastalığın farkında olmamanın dikkat ve bellek bozuklukları gibi diğer kognitif bozukluklarla değil, spesifik olarak yürütücü işlev bozuklukları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (161). Sonuç olarak yürütücü işlev bozuklukları, tedaviye uyumsuzluk ve tehlikeliliği içeren kötü sonuç için risk faktörleri ile ilişkili olabileceği kanısına varılabilir.

2.8. Nörolojik Silik Belirtiler ve Şizofreni

Geleneksel olarak nörolojik belirti (sign), 'organizmadaki bir hastalık ya da bozulmuş fonksiyona işaret eden objektif bulgu' olarak tanımlanır. Tespit edilebilen böyle bir belirti lokalizasyon göstermeye; özgül bir çekirdek, yolak veya sinir lezyonuna gönderme yapmaya olanak sağlar (21, 162).

Ancak bazı durumlarda nörolojik muayene sonucu elde edilen, özgül beyin bölgesindeki bozuklukla ilişkili olmayan veya iyi tanımlanmış herhangi bir nörolojik sendromun bir parçası olmadığına inanılan, lokalize edilemeyen nörolojik anormallikler tanımlanır (163), ve bunlar silik nörolojik belirti olarak adlandırılır.
Silik nörolojik belirti (SNB), nörolojik muayenede tespit edilip normal dışı motor ya da duyusal bulgulardır. Bir bütün olarak ele alındıklarında organik bir patolojinin varlığını düşündürebilir ve bunların da klinik önemi olabileceği ortaya çıkmıştır (21, 113, 162).

Kesin ve silik nörolojik işaretlerin ayrımındaki belirsizlik nörolojik belirtilerin kategorize edilmesinde farklılıklara yol açsa da bir bütün olarak ele alındığında kesin nörolojik belirtilerden ziyade silik nörolojik belirtilerin şizofreni varlığıyla daha güçlü ilişkide olduğu bulunmuştur. Nöromotor sapmalar (örneğin motor koordinasyon güçlükleri, istemsiz hareketler, ayna hareketleri, kas tonusu ve gücünde sapmalar) (164), SNB, şizofreni hastalarında iyi araştırılmış ve bu hastalarda SNB'nin sağlıklı kişiler ve diğer psikiyatrik bozukluk hastaları ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu kabul edilmiştir, ancak şizofreniye özgül değildirler (165). Çalışmaların çoğunda şizofrenide %50-65 prevalans oranı belirtilirken; diğer psikiyatrik bozukluklarda prevalans oranları, şizofreni hastaları ile normal kontroller arasında olduğu görülmüştür (163, 166).

Şizofreni hastalarında sağlıklı kişilere oranla SNB fazlalığı bulunmuş ve şizofreni hastalarında sürekli rapor edilmiş olsa da, klinik önemi ve bu hastalığın işlevsel bozukluğu ve şiddeti ile olan ilişkisi iyi aydınlatılamamıştır. Buna ek olarak şizofreni hastalarının yakınlarındaki SNB varlığı, bunların genetik sorumlulukla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Şizofreni hastalarında ve etkilenmeyen kardeşlerinde SNB prevalansını ve skorlarını belirlemek için yapılan bir çalışmada, şizofreni hastalarında SNB prevalansı %96,9 iken, etkilenmeyen kardeşlerde %35,5 idi ($p<0,001$). Şizofreni hastalarında SNB toplam puan ve alt ölçekleri kardeşler ve

kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti. Kardeşler grubundaki SNB toplam puan ve altölçekleri, şizofreni hastalarının kontrol puan ortalamaları ile kontrol grubunun katsayıları arasındaydı. Motor koordinasyon, motor entegrasyon ve duyusal entegrasyon skorları şizofreni hastalarında ve etkilenmeyen kardeşlerinde daha yüksekti (167).

SNB'nin kalıtımsal olabileceği varsayımı dışında, bu işaretleri taşıyan hastaların, farklı bir nörolojik alt-grup oluşturdukları, bu alt grubun da minimal beyin işlev bozukluğu (disfonksiyonu) ile ilişkili olduğunu ileri süren araştırmacılar bulunmaktadır (168). Şizofreni hastalarında yüksek oranda SNB bulunmasının intrauterin dönemde veya doğum esnasında meydana gelmiş hipoksi veya enfeksiyonlarla ilişkili olabileceğini belirten yazarlar olduğu gibi (169), gelişimsel anormalliklere bağlı olduğu, hastalığın belirtileri ve prognoz ile ilişkili olamayacağı da vurgulanmıştır (170). Diğer yandan; SNB'in, duyusal ve motor sistemler içinde veya arasında bir entegrasyon hatası olarak ortaya çıktığı öne sürülmüştür (171).

Bir meta-analizde, ilk atak şizofreni hastalarında ve kronik şizofrenide SNB'nin yaygın olduğunu (Cohen's d aralığı 0.68-1.53) (Cohen's d aralığı 0.87-1.61 arasında değişmektedir), SNB varlığının ilaç yan etkileri ile karıştırılmadığını ve hastalığın farklı evrelerinde de kararlı olduğunu düşündürmektedir (172, 173).

İlk atak şizofreni hastalarında silik nörolojik bulguların değerlendirildiği çok sayıdaki çalışmada bu bulguların hastalığa sekonder değil hastalıktan önce başladığı; hastalık süresinden, ilaç kullanımından ve kullanılan antipsikotik ilaç dozlarından etkilenmediği benzer şekilde gösterilmiştir (166, 174-176).

Şizofreninin temel patofizyolojik alt katmanları olarak tanımlanan anatomik bağlantıların, aynı zamanda SNB mekanizmasında rolü olabileceği düşünülmüş (177). SNB'in anatomik alt katmanlarını inceleyen çalışmalarda (179) ve SNB'nin negatif belirtilerin predominansıyla ilişkili olduğu belirtilmiş. SNB'nin bütün şizofren hasta gruplarında aynı homojenlikte bulunmamış olması, negatif belirtilerin, kronik gidişin ve tedaviye direncin hâkim olduğu, kognitif işlevlerde bozulmanın görüldüğü şizofren hastalarda diğerlerine göre daha fazla oranda SNB tespit edilmesi, bu işlevsel sistemlerin subkortikal yapılar ile ilişkili olduğunun göstergesi olmuştur (21, 166).

SNB'nin beyindeki lokalizasyonuna yönelik yapılan bazı çalışmaların bulguları şöyledir;

Bir pozitron emisyon tomografi çalışması dezorganize belirtiler, nörolojik belirtiler ve parietal korteks ve motor alandaki hiperaktivite arasında bir ilişki saptamış. Parmak-başparmak opozisyonu sırasında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme kullanarak sensoriomotor korteks ve destekleyici motor alan aktivasyonu karşılaştırılmış. Şizofreni hastalarında normal kontrollere göre her iki alanda da anlamlı derecede azalmış aktivasyon ile birlikte tersine dönmüş lateralizasyon etkisi görülmüş. Bu durum da şizofrenide motor NSS ile birlikte sensorimotor korteks ve destekleyici motor alan hipoaktivitesi arasındaki ilişkiyi düşündürmektedir (179).

Bir MR görüntüleme çalışmasında subkortikal yapıların (putamen, globus pallidus, talamus) gri madde hacmindeki azalma motor ve duyusal NSS ile ilişkili olduğu bulunmuş. Duyusal NSS ise serebral korteksteki hacim azalması ile ilişkili olduğu gözlenmiş (180).

Ersoy ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, DSM-IV kriterlerine göre şizofreni tanısı konmuş 44 hasta SPECT ile incelenmiş ve SNB "Nörolojik Değerlendirme Ölçeği" (NDÖ) ile değerlendirilmiştir. Serebellum ve tüm beyin kan akımına göre normalize edilmiş sağ frontal ve sağ bazal gangliyon bBKA(bölgesel beyin kan akımı)'larının, duyusal entegrasyon alt ölçeğiyle bağlantılı olduğu, sol temporal bBKA'nın ise, NDÖ motor sıralama alt ölçeğiyle bağlantılı olduğu bulunmuştur. Ancak bu ilişki, çeşitli karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmelerine göre kesin bir istatistiksel anlamlılık düzeyi uygulandığında ortadan kalkmıştır (181).

Son yapılan görüntüleme bulguları ile şizofrenide SNB üzerine yapılan yeni bir meta-analiz, SNB'nin esas olarak serebello-talamo-prefrontal alanı içeren belirli beyin yapısal ve fonksiyonel bağlantı değişiklikleri ile ilişkili olduğunu ve negatif belirtilerle ilişkili nöronal substratlarla çakıştığını desteklemektedir (182).

Yapılan bu çalışmalarda daha fazla nörolojik bozukluk daha anormal beyin yapısı ile ilişkili bulunmuştur, ancak bu bulgular özgül değildi. SNB lokalizasyonu hakkında bilgi vermez çünkü sadece nörolojik bozukluk ve özgül olmayan yapısal ölçütler arasındaki ilişkiler bildirilmiştir. Bu ilişki her kronik veya daha kötü prognozlu hastalarda daha sık ortaya çıkması temelinde açıklanabilir. Bu da

şizofrenide SNB'nin kötü prognozu öngörebileceğini gösteren kanıtlardan biri olabilir, bazı çalışmalarda ise SNB'nin psikopatoloji ile daha düşük bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (183).

Genel olarak silik belirtiler motor, duyu, biliş, dikkat, dil, bellek kusurlarını (defisitlerini) kapsayan çeşitliliğe sahiptir (184). Buchanan ve Heinrichs, bütünleyici duyusal işlev bozukluğu, motor inkoordinasyon ve karmaşık motor hareketlerin düzeninde bozulma olmak üzere üç farklı işlevsel sahaya ait belirtileri ve diğerlerini bir ölçek halinde düzenlemişler ve böylece söz konusu belirtilerin derecelendirilmesini de sağlamışlardır (185).

Silik nörolojik belirtiler sıklıkla nöroanatomik lokalizasyon ile ilişkili küme kategorilerine ayırılarak incelenir. En yaygın kullanılan kategori birleştirici duyusal fonksiyon, motor koordinasyon, karmaşık motor davranışların sıralanması ve ilkel refleksleri içeren 'diğer' kategorileridir. Psikiyatrik hastalıklardaki beyin fonksiyon bozukluklarının araştırılmasında silik nörolojik bulguların kullanılması kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntemdir (165). Bu yönde yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında tekrarlayıcı hareketler sırasında (parmak vurma testi gibi) yavaşlama ortaya çıkmakta ve bu yavaşlama motor hareketin zorlaşması ve karmaşıklaşması ile birlikte artmaktadır. Hastalar basit bir motor hareket yaptıkları zaman (butona basma gibi), fiziksel eforları süreklilik gösterememekte ve düzensiz olmaktadır (186).

Silik nörolojik belirtilerin şizofreni hastalarında farklı düzeylerde bulunmasını etkileyen bazı faktörler bulunmaktadır. Örneğin; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, kogninif defisitlerin varlığı ve hastalık belirtilerinin pozitif, negatif ve/veya dezorganize ağırlıklı olması vb.

Sosyodemografik değişkenler ve Nörolojik silik belirti: Sosyodemografik değişkenlerin silik nörolojik belirtilerin prevalansı üzerine olan potansiyel etkisi önemli bir konudur. Özellikle yaş, eğitim düzeyi, cinsiyet önemli özelliklerdendir (166).

Yaş ile nörolojik işaretler arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalarda, herhangi bir ilişki bulunamamış olup bunu destekleyen başka araştırmalar da yapılmış (20, 188, 189).

İleri yaş örneklem kullanılan çalışmalarda ise, ileri yaşın, daha fazla nörolojik bozukluk ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle yaşın, ilerleyici kötüleşmenin olduğu yaşamın ileri dönemlerine kadar nörolojik fonksiyon bozukluğunun şiddetini etkilemediği düşünülmektedir (189). Yakın zamanda yapılan ve ileri yaş ile olan ilişkiyi destekleyen bir başka çalışmada, şizofreni hastalarında yaşın artması ile duyusal bütünleştirme ve motor sıralama alt puanıi, toplam NSS (neurological soft signs-silik nörolojik belirti) puanı arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuş (181).

Cinsiyetin NSS ile korelasyonuna yönelik yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara varılmıştır. Cinsiyetin silik nörolojik belirtilerin varlığında ve şiddetinde değişikliğe yol açmadığı yorumuna ulaşan birden fazla araştırma bulunurken, bir çalışma ailede şizofreni öyküsü olan kadın hastalarda daha fazla silik nörolojik belirti saptamıştır (190). Rochford ve arkadaşları ise psikiyatrik bozukluğu olan erkeklerde daha fazla nörolojik belirti bulurken, Kolakowska ve arkadaşları, böyle bir ilişki saptayamamıştır (191, 170).

Eğitim düzeyinin, sosyodemogrfik değişkenler ile ilgili yapılan çalışmalarda en çok çalışılan konulardan biridir. Rochford ve ark, eğitim düzeyi ile silik nörolojik işaretleri karşılaştıran çalışmasında ilişki bulamamış. Ancak Rossi ve ark, şizofreni olanlarda bu ilişkinin var olduğunu belirtmiştir (191, 192).

Mechri ve arkdaşları tarafından yapılan bir çalışmada, NSS toplam puanı düşük eğitim düzeyi ile anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuş (168). Benzer şekilde bir başka çalışmada, eğitim süresi ile duyusal bütünleştirme, motor koordinasyon, motor sıralama ve toplam NSS punaları arasında anlamlı negatif korelasyon gözlenmiş (181).

Klinik belirtiler ve Nörolojik silik belirti: Belirgin pozitif belirtiler ile alakalı olan akut durumun, silik nörolojik belirtilerin değerlendirilmesi ile karışabileceği ve daha yüksek bir skor oluşturabileceği, bu durumun da psikopatolojinin remisyonu ile paralel olarak nörolojik anormallikte anlamlı bir azalma gösterebileceği, çalışmalarla desteklenmiştir (193, 194).

Silik nörolojik belirtiler ile pozitif belirtiler arasında ilişkiyi destekleyen az sayıda çalışma vardır. Scheffer'in yaptığı çalışmada, başlangıç pozitif ve negatif

belirtilerin sırasıyla NSS motor koordinasyon skoru ve NSS toplam skoruyla ilişkili olduğu, ayrıca altı haftalık izlemde sadece negatif belirti skorlarının NSS toplam ve çoğu alt skala skoru ile ilişkili olduğu saptanmıştır (195).

Negatif belirtileri olan hastalarda, yapılan iki çalışma anlamlı derecede daha fazla NSS duyusal bütünleşme alt skalası olduğunu bildirmiştir (188). Ancak Chen ve ark'nın çalışmasında yaş ve hastalık süresi kontrol edildikten sonra anlamlılık ortadan kalkmıştır (196). Galderisi ve arkadaşları ise; kortikoduyusal nörolojik belirtiler ile apati ve anhedoni arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (197).

Silik nörolojik belirtiler ile dezorganizasyon belirtileri arasındaki ilişkiyi özgül olarak inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (179, 193, 198). Mohr ve ark'nın yaptığı çalışmada, dezorganize belirtiler ile NSS toplam skoru ve tüm alt skala skorları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (199).

Bir başka çalışmada; NSS toplam puanı negatif ve dezorganize belirtileri ve PANSS toplam puanı ile pozitif korelasyon gösteriyordu. PANSS toplam puanı, negatif ve dağınıklık alt ölçeği, NSS'nin lateral bütünlüğü alt bileşenlerinin motor entegrasyonu ve kalitesi ile pozitif korelasyon gösterdi. Aynı zamanda NSS toplam puanı, hastalık şiddeti, düşük eğitim düzeyi ve kötü global işlevsellik ile anlamlı korelasyon gösterdi (167).

Bilişsel Fonksiyonlar ve Nörolojik Silik Belirtiler: NSS araştırmasının bir derlemesinde, Bombin ve arkadaşları (163) şizofreni hastalarının çoğunda nörolojik bulguların demografik ve çoğu ilaç değişkeninden bağımsız olarak oluştuğunu ve negatif belirtiler ve bilişsel bozukluklarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu gözlemlemiştir.

Bilişsel bozukluk şizofreni hastalarında görülen bir özelliktir ve işlevselliği bozabildiği gibi negatif belirtiler ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. Silik nörolojik belirtilerin özgül kısımlarının özgül bilişsel fonksiyonlar ile ilişkisi olup olmadığı ve eğer varsa hangi düzeyde bilişsel fonksiyonlar ve nörolojik belirtilerin kesiştiği vb sorular ise tartışmalıdır.

Yapılan ilk çalışmalar, NSS ve IQ ile ilgili çalışmalardır. Son dönemlerde ise global bilişsel bozukluk ve nörolojik fonksiyon bozukluğu arasında ilişkiler farklı sonuçlar vermiş olup, pozitif korelâsyon sonuçları negatif korelasyondan daha

fazladır. NSS'in en fazla dikkat eksiklikleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (199,-202). Mohr ve ark, NSS " kompleks motor hareketlerin sıralaması'' alt skalasının yürütücü fonksiyonlarla en yüksek ilişkisi olduğunu bulmuş (199).

Negatif belirtilerin nörolojik silik belirti açısından daha fazla olacağını öngören bir çalışmada, belirgin negatif belirtilere sahip hastalar çalışma belleği işlevlerinde negatif belirtileri olmayan hastalardan daha kötü performans gösterdi, ancak diğer fronto-parietal veya fronto-temporal işlevlerde kötü performans göstermediği gözlenmiştir. 1 yıllık NSS'de ve nöropsikolojik işlevlerde genel düzelmeye rağmen belirgin negatif belirtiler grubu hala belirgin negatif semptomları olmayan hastalardan daha zayıf motor koordinasyon ve yüksek NSS seviyeleri ile çalışma belleği açısından daha düşük performans sergiledi (203).

2.9. Kannabinoid ve Şizofreni

Esrar sativa, dünyada en çok kullanılan maddedir ve delta-9-tetrahidrokanabinol (Δ9-THC) ve kanabidiol (CBD) de dâhil olmak üzere 70'den fazla farklı bileşen içerir (204). Esrar kullanımı ile neredeyse tespit edilebilir kan plazması THC seviyelerini hemen üretir ve dakikalar içinde doruk konsantrasyonlara ulaşır (205). Yağda çözüldüğü için, THC uzun bir yarı-ömre sahiptir ve alımından sonra bir günden fazla bir aya kadar idrarda tespit edilebilir (206).

THC, vücuttaki endojen kannabinoid maddelerin (endokannabinoidler) de etkilediği sinir hücreleri üzerindeki CB1 ve CB2 kannabinoid reseptörlerinin aktivitesini değiştirir. Endojen kanabinoid sisteminin esas olarak beyin nöromodulasyonda rol oynadığı düşünülmektedir. Endokannabinoid öncüleri postsinaptik nöronlarin membranlarından sentezlendikten sonra, üzerinde bulunduğu glutamat, dopamin ve Gamaamino butirik asit (GABA) hücresinin aktivasyonuna bağlı olarak aktif hale gelir. Endokannabinoidler retrograd haberci olarak presinaptik CB1 kannabinoid reseptörlerine bağlanarak voltaj-duyarli Ca++ kanal inhibisyonu ve K+ kanal aktivasyonu oluşturarak membran depolarizasyon ve ekzositoz olaylarını engeller. Sonuçta, etkilenen sinir hücresinde nörotransmitter salınımı baskılanır (207).

Esrar içilmeye başlandıktan birkaç dakika içinde kalp hızında artışa, kan basıncında düşmeye ve kaslarda gevşemeye yol açar. Bu etkilere göz kızarıklığı, göz

içi basıncı azalması, ağız kuruluğu, ısı veya soğuk hissi de eşlik eder. Bir süre sonra zaman, dokunma, ses ve görme algılarında bozukluklar ortaya çıkar.

Bellek ve öğrenme zayıflar, düşünme ve problem çözme yavaşlar, koordinasyon kaybı oluşur. Bazen esrar kullanımı, kaygı, korku, güvensizlik veya panik gibi bulgulara da yol açabilir. Bu olayların sıklığı ve büyüklüğü doza bağlı olarak kişisel farklılıklar gösterir.

Esrarın merkezi sinir sistemi etkileri dört ana grupta toplanabilir:

• duygusal (öfori ve sebepsiz gülme)

• duyusal (zamansal ve mekânsal algı ve oryantasyon bozukluğu)

• somatik (uyuşukluk, baş dönmesi ve motor koordinasyon)

• bilişsel (konfüzyon, hafıza sorunları ve konsantrasyon güçlükleri) (207).

Rekreasyonel kullanıcılar, öfori, depersonalizasyon, somnolans, algılanan algı ve zaman hissi ve relaksasyon indüksiyonunu ararlar (204, 205).

Esrar deneyen bireylerin çoğu düzenli olarak kullanmaya devam etmese de (208, 209), bireylerin fiziksel ve zihinsel sağlıklarını olumsuz yönde etkilediği bir gerçektir (209). Düzenli ve uzun süre esrar kullanımına atfedilen negatif sekeller arasında beyin morfolojisinde (210-212) ve fonksiyonunda (212-215) değişiklikler; psikoz riski (216, 217); zayıf psikososyal sonuçlar (25, 208, 218-220); ve özellikle de dikkat, öğrenme ve hafıza eksikliği (27, 221-223), yürütücü işlevler (213, 224) gibi kognitif fonksiyonlar bozulmuştur.

Yüksek miktarda kanabinoid reseptörü (örneğin, hipokampus, prefrontal korteks, serebellum) içeren beyin yapılarındaki morfolojik ve bağlantılı değişiklikler, esrar kullanıcılarında gözlemlenen bilişsel defisitlere aracılık edebilir (209-211, 213-215, 225), ancak direkt yapısal/fonksiyonel ilişkiler kolayca gösterilememektedir. Son yıllarda önemli sayıda araştırma yayınlanmıştır; Esrar kullanımı ile psikoz arasında bağlantı kurma kanıtı (226-229) ve esrar kullananlardaki bilişsel bozukluklar ile şizofreni hastalarında gözlemlenen açıklar arasındaki benzerliklerin bir sonucu olarak esrarın beyindeki etkilerini anlama konusunda yenilenmiş bir ilgi uyandırdı (27).

Epidemiyolojik çalışmalara göre şizofrenide MKB (madde kullanım bozukluğu) yaşam boyu yaygınlığı %47 ile %70 arasında değişmektedir. Nikotin dâhil edildiğinde ise bu oran %80'lere ulaşmaktadır (22).

Şizofrenide MKB etyolojisi ise henüz tam olarak bilinmemektedir ve bu konuda 4 varsayım bulunmaktadır:

1. Her iki hastalık içinde artmış duyarlılık modeli: Şizofreni hastaları negatif duygulanımlarını düzenlemek için madde kullanmaktadırlar.

2. İkincil madde kullanım modeli: Şizofreni hastalarında MKB açıklayan en eski kabul edileni self-medikasyon teorisidir. Buna göre hastalar pozitif ve negatif belirtilerini ya da belirtilerin tedavisi için verilen ilaçların yan etkilerini azaltmak için madde kullanmaktadırlar.

3. İkincil psikotik bozukluk modeli: Madde kullanımı ile tetiklenen psikotik bozuklukları ifade eder.

4. Ortak nörobiyolojik ve psikolojik etkileşimlerle her iki hastalığın devamını sağlayan iki yönlü (bidirectional) model: Bu modele göre şizofreni belirtilerinin altında yatan mezokortikolimbik dopamin yolaklarındaki düzensizliğin, madde kullanımı olan hastalarda beyin ödül devresi eksikliğinden de sorumlu olması ile açıklanmaktadır. Madde kullanımı şizofreni hastalarında geçici olarak normal aktivitelerden haz almalarına olanak sağlayarak bu eksikliği gidermekle birlikte hastalığın kötüleşmesine de yol açmaktadır (230).

Madde bağımlılığı ve psikoz arasındaki etyolojik ilişkiyi açıklamak için yukarıda da bahsi geçtiği gibi çeşitli modeller önerilmiştir. Ancak, tüm komorbiditelere uygun bir açıklama yapabilecek tek bir model yoktur. Bununla birlikte, öz-rapor çalışmalarında 'disforinin hafifletilmesi' modeli için daha büyük destek bulunmasına karşın, esrar istismarının şizofreni hastaları için self-medikasyon için önemli bir epidemiyolojik kanıt bulunmamaktadır. Hastalar hoş olmayan duygulanım durumlarını hafifletmek için madde kullanımını bir araç olarak gördüklerini belirtmişlerdir (231).

Self-medikasyon hipotezindeki disforinin azaltılmasına ek olarak; şizofreni hastalarının antipsikotik ilaç yan etkilerini veya şizofreninin negatif belirtilerini, anksiyete ve depresyonu azaltmak, genel popülasyonda bildirilen esrar kullanım hususunda benzer nedenlerde olduğu gibi teşvik etme ve akranlarıyla sosyalleşmeyi kolaylaştırmayı sağladığı için madde kullandığını ortaya koymaktadır (232-235). Ancak self-medikasyon ilaç hipotezinin aksine, esrarın içinde bulunan psikoaktif madde, delta-(9)-tetrahidrokanabinol (THC), kaygı düzeyini azaltmayıp arttırır (236,

237). Esrar ve psikoz arasındaki ilişki, anksiyete semptomu ve esrar arasında bir ilişki olmasına rağmen, diğer zihinsel rahatsızlıklara kıyasla (216, 241, 242) şizofreni için oldukça spesifik gözükmektedir (241). Bu ilişki, premorbid bozukluklar, diğer tür madde kullanımı, intoksikasyon etkileri, kişilik özellikleri, sosyodemografik belirteçler veya entelektüel yetenek gibi potansiyel olarak karıştırıcı faktörlerle de açıklanamaz (216).

Bununla birlikte esrarın olumlu ve olumsuz etkilerinin doza bağlı olabileceği düşünülmektedir. Alternatif olarak, self-reported ve epidemiyolojik çalışmalardaki çelişkili sonuçlar, esrar etkilerinin zamanla değişebileceği olasılığı ile uzlaştırılabilir; böylece uzun vadede olumsuz sonuçlar pahasına şizofreni hastaları esrardan kısa vadede bazı yararlar elde edebilir (241).

Şizofreni hastalarında esrar kullanımı yaşam boyu %65-70 gibi yüksek bir oranda olduğu bildirilmiştir (23). Hastalık başlangıcından önce esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hastaları, ilk ataklarını daha genç yaşta yaşadığı görülmüştür (242-246) ve ergenlikte kannabis kullanımı, şizofreni geliştirme için iyi belgelenmiş bir risk faktörüdür (244). Neden olarak nörogelişimin, özellikle de dopaminerjik sistem ve endokannabinoid sistemin ergenlik döneminin sonuna doğru, 16 yaşına kadar büyük ölçüde olgunlaştığı ve büyük oranda tamamlandığı düşünülmektedir (245, 247). Bunun için de üç olası gerekçe önerilmiştir.

İlk gerekçe, kannabinoid ve dopaminerjik (katekolaminerjik) sistemlerin, örneğin serotonerjik sistem gibi diğer sistemlere kıyasla daha erken olgunlaşmaya ulaştığı bilinmektedir (248).

İkincisi; Lambe ve ark. rhesus maymunlarında, katekolamin girdilerinin çocukluk ve ergenlik döneminde geliştiğini ve prefrontal işleyiş için kritik olan piramidal hücrelere tirozin hidroksilaz girdilerinin ince ayarlandığını bulmuştur (249).

Üçüncü olarak; kortikal gelişimin zamanı ve sonraki çocukluk ve ergenlik dönemindeki entelektüel (bilişsel) yetenek, doğumdan sonra başlar ve 12 yaşlarında kortikal değişim yörüngesinde zirveye ulaştığı ve 15 yaşından sonra çok az bir değişiklikle bundan sonra hızla azaldığıdır (250).

Psikotik belirtilerin prospektif uzunlamasına bir çalışmasında, 18 yaşındaki psikotik belirtilerin, 21 yaşın üzerinde olanlara oranla sırasıyla 3.7 ve 2.3'e

yükselmesine yol açtığı gözlenmiştir; bu da, erken ergenlik döneminde esrar etkilerine karşı daha savunmasız olabileceği kanıtını güçlendirmiştir (228). Aynı zamanda 18 yaşında esrar kullanımı ve daha sonra şizofreni tanısı arasında doz bağımlılığı ilişkileri bulunmuştur (229, 251). Esrar kullanımında kronik psikoz (şizofreni tanısı dahil) arasındaki ilişki, ergenlik döneminde ağır ya da sık esrar kullanımı olan kişilerde daha erken kullanım ya da yüksek THC potensli esrarda daha güçlü olduğu bulgusu yinelenmiştir (252, 253). Yüksek THC potansiyeli olan esrar kullanımı sıklıkla şizofreni riskini 6 kat arttırmıştır (251). Mevcut veriler birlikte ele alındığında esrar kullanımının artan psikotik belirtiler ve bir psikotik atak için savunmasızlığın arttığına işaret ediyor gibi görünüyor. Öyle ki, Moore ve meslektaşları esrar kullanımından sonra gençleri psikoz riski konusunda uyaracak kadar çok şey bildiğini savunmuşlardır (218).

Hem akut hem de kronik esrar uygulaması, şizofreni gibi majör psikiyatrik bozuklukları anımsatan doza bağlı bir şekilde davranışsal ve bilişsel değişikliklere neden olabileceği konusu uzun süredir vardır. Geçtiğimiz yıllarda, çeşitli psikiyatrik bozukluklarda endojen kanabinoid (eCB) sisteminin rolü için kanıt elde edilmiştir. Bu sistem, ana psikotomimetik fitokannabinoid olan Δ-9-tetrahidrokanabinol (Δ-9-THC) için birincil hedeftir ve bazı büyük psikiyatrik bozukluklarda esrar istismarı için artan bir potansiyel gösterir (254). Psikoza yatkın bireyler, psikozlu kişiler ve genetik olarak psikoza karşı savunmasız kişiler, aynı zamanda THC'nin yan etkilerine karşı da artan bir hassasiyete sahiptir (255).

Beyinde endokannabinoid sistemin kritik ve geniş kapsamlı rolü (256-258) esrar kullanımı ve kullanım bozukluklarının son on yıldaki artan yaygınlığı ve esrar bitkilerindeki artan THC konsantrasyonu göz önüne alındığında, hangi yönlerin (örn. başlama yaşı, kullanılan miktar, kullanım sıklığı, kullanım süresi ve kullanılan esrarın gücü) esrar kullanım bozukluğu gelişimi için veya diğer olumsuz sonuçlar için en büyük riski verdiği sonucu önemlidir (yani, bilişsel eksiklikler, motivasyon eksikliği veya psikoz).

Esrar kullanımı, psikoz için önlenebilir bir risk faktörü olmakla birlikte (259), premorbid semptom için self-medikasyon ile nörogelişimin tamamlanmadığı ergenlik dönemi ve öncesi kullanım dışında; aynı zamanda esrar kullanımı ve şizofreni arasındaki bağlantı, doğrudan nedensellik, gen-çevre etkileşimleri gibi nedenlerden

kaynaklandığı düşünülmektedir (260-262). Öte yandan, psikoz riskinin hangi oranda esrar kullanımına atfedileceği ve genetik yatkınlığı olmayan kişilerin hastalığa ne derece yatkın olabileceği konusu uzun süredir tartışmaya devam etmektedir.

Bu belirsizliğe rağmen, esrar kullanımı ve şizofreni arasındaki mekanik bağlantıyı destekleyen güçlü fizyolojik ve epidemiyolojik kanıtlar vardır. Δ9-THC uygulanması (özellikle yüksek dozlarda), sağlıklı gönüllülerde halüsinasyon, sanrı, depersonalizasyon ve emosyonel labilite içeren, öğrenme ve bellek alanlarındaki bilişsel bozukluklar ile birlikte psikoza benzeyen semptomları indüklediğini (263), akut, geçici, doza bağlı psikoza (şizofreni benzeri pozitif ve negatif belirtilere) neden olabildiği gözlenmiştir (255). Prospektif, uzunlamasına ve epidemiyolojik çalışmalar, esrar kullanımının (226) psikozdan önce geldiği (248) ve (227, 228) diğer ilaçları kullanan kişiler çıkarıldıktan (226, 229) sonra ya da kontrol edildikten sonra bile esrar kullanımı ve şizofreni arasındaki ilişkinin sürekli olduğu bildirilmektedir. Esrar kullanımının psikoz başlangıcından önce bırakılmış olmasına rağmen esrar kullanımının başladığı yaş, psikoz başlangıcındaki yaşla ilişkili görünmektedir ve bu da gerçek kullanımdan bağımsız, psikoz başlatmada nedensel bir ilişki olduğunu düşündüren bir diğer kanıttır (252, 261, 264).

Bununla birlikte esrar kullanan bireylerin çoğu şizofreni geliştirmediğini vurgulamak önemlidir. Bu nedenle, esrar kullanımının şizofreninin gelişimi için ne gerekli ne de yeterli olmadığı halde, mevcut kanıtlar esrar kullanımının bazı kişilerde (muhtemelen genetik açıdan hassasiyeti olan kişilerde) kalıcı bir psikotik hastalığın ortaya çıkmasına neden olabileceğini göstermektedir (265).

Genotip, esrar kullanımı ve psikoz arasında olası üç yönlü etkileşim araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda DRD2 genotipi, T alelinin taşıyıcıları esrar kullanan bireylerde bir psikotik bozukluk olasılığını etkiliyordu (266). Deneysel bir THC çalışmasında ise, COMT Val taşıyıcıların, THC maruziyetinden sonra daha fazla kognitif bozukluk gösterdi ve COMT Met/Met taşıyıcılarına göre daha fazla psikotik belirtiler vardı (267). Esrar kullanımı ile bir AKT1 genotipi de bildirilmiştir; bu kişiler C/C genotiplerine sahipken, aynı zamanda esrar kullanımıyla bir psikotik hastalık yaşama riski 2 kat daha yüksektir (268).

Alternatif bir açıklama şizofreni için genetik olarak yüksek risk taşıyan bireylerin şizofreni ve esrar kullanımı bozukluğu için ortak bir genetik risk yoluyla

esrar kullanma ihtimalinin daha yüksek olabileceğidir. Nitekim şizofreni risk allelleri ve esrar kullanımı arasındaki büyük çapta bir genom çalışmasının (269) son raporunda, şizofreni ve esrar kullanımı arasındaki ilişkinin bir kısmının ortak bir genetik etyolojiden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, yüksek bir THC potansiyeli olan esrar kullanımı, bir çalışmada daha sonraki şizofreni gelişimiyle kuvvetli bir şekilde ilişkilendirildi (217). Şizofreni için yakın zamanda bildirilen poligenik risk skoru (270) ise esrar kullanımıyla ya da esrarın kullanılabilirliği ile ilgisizdi (217).

Son olarak, kronik veya ağır esrar kullanıcılarında olduğu gibi, (271) şizofrenili hastaların amigdala ve hipokampus hacimlerinde azalma göstermektedir (272). Bu gözlem, esrar kullanan şizofreni hastalarında esrar kullanması durumunda ortaya çıkan kötü klinik sonuçların açıklanmasına yardımcı olabilir; çünkü bu morfolojik değişiklikler şizofrenide görülen semptomların esrarla ilişkili alevlenmenin altında yatar ya da katkıda bulunur (273).

Şizofreni hastalarındaki esrar kötüye kullanımının sağlıklı bireylerden ve genel popülasyondan fazla olması, psikotik belirtilerin kötüleştiğine dair kanıtlar ile düşük tedavi sonuçları ortaya koymaktadır (263). Şizofrenide esrar kullanımın hastalık prognozunu kötüleştirdiğine dair kanıtlar ise; Kötü psikotik ataklar, daha fazla psikotik semptomlar, daha fazla hastaneye yatış deneyimi, daha kötü sosyal işlevsellik, daha sık görülen nüksler, artan intihar riski, daha düşük uyum ve artan tedavi gereksinimleri (26,274, 275), nöroleptiklere kötü yanıttır (276-278). Bununla birlikte, madde kullanan ve kullanmayan hastalar arasında semptomlar ve aile yükü ile ilişkili klinik farklılıklar azdır (279).

Nörobiyolojik olarak esrar tarafından prefrontal dopaminin başlangıçta arttırılması ile bazı olumsuz belirtileri iyileştirebilmesi olasıdır. Bununla birlikte, uzun süreli kannabis ile PFC dopaminin kalıcı azaltılması, muhtemelen biliş ve diğer olumsuz belirtileri daha da kötüleştirecektir; esrar ile ilişkili artmış mezolimbik dopamin ileti ise, pozitif belirtilerin genel olarak kötüleştiğini açıklar (27). Esrar kullanımı, hastalarda daha fazla psikotik epizodları tetiklediğini ve bozukluğun seyrini kötüleştirdiğine dair ikna edici deliller olduğu gibi (280), esrar maddesi ve ürünlerinde kanabinoid etkilerinin karmaşıklığı ve kanabinoid bileşiklerin çokluğu (örneğin, bazı anksiyolitik ve antipsikotik özelliklere sahip olan antioksidan

kanabidiol gibi) göz önüne alındığında, esrarın içilmesi geçici olarak bazı semptomları hafifletmesi veya potansiyel nöroprotektif fonksiyonlara hizmet etmesi de mümkündür. Örneğin bazı kanıtlar, esrar bitkisinde bulunan (çoğunlukla çok düşük konsantrasyonlarda olmasına rağmen) kanabidiolün bir diğer kanabinoid olduğunun, tetrahidrokanabinolün (THC) biliş üzerindeki zararlı etkilerinin bazılarına karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir (281, 282). Öte yandan THC'ye karşı psikolojik reaksiyonlarda büyük bireyler arası değişkenlik mevcuttur, bu muhtemelen ilgili beyindeki aktivasyon değişikliklerinde bireysel farklılıklar ile ilişkilidir (283).

Esrar, beyin üzerinde zararlı veya koruyucu etkiler oluştururken yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olur. Bu değişikliklerin olası sonuçları olan psikoz, kognitif defisitler ve motivasyonel etkileri, endojen kannabinoid sistem ve nörotransmitterler üzerinde ortaya çıkardığı etkilerle meydana getirmektedir.

Endojen kannabinoid sistem, Nörotransmitter değişiklikler ve Kannabis

Endojen kannabinoid sistem: Endojen kannabinoid sistem, esrarın doğrudan veya dolaylı etkileri üzerine psikoz ve kognitif belirtilerin gelişiminde rol oynayabilir (27).

Endokannabinoidler, merkezi sinir sistemi kanabinoid tip 1 (CB1) reseptörü agonistleridir. Bu reseptörler, aktivasyonun geçici nöronal supresyona neden olan inhibitör ve eksitatör nöronlarda presinaptik olarak bulunur (284, 285), nöromodülasyon ve nöroproteksiyona katılır (286, 287). Aynı zamanda, dopamin sistemlerinin gelişimini, GABA internöronlarının farklılaşmasını ve sinaptogenezisi ve sinir budama süreçlerini düzenleyen, kısa ve uzun süreli plastisitenin kontrolünü sağlar (288, 289).

Endojen kanabinoid sistemin yeri ve işlevi, bilişsel işlev, duygular ve mezolimbik ödül yollarındaki aktivite ile ilişkili nöronal devrelerin düzenlenmesi için konumlandırıldığını göstermektedir (290).

Özellikle hipokampus, prefrontal korteks (PFC), anterior singulat, bazal ganglionlar ve cerebellum olmak üzere, öğrenme ve hafıza, bilişsel işlevlerde yer alan bölgelerde presinaptik terminalde yüksek yoğunlukta bulunur. ECB sistemi, endojen ligand aracılığıyla anandamid ve 2-araşidonoilgliserolün (2-AG) retrograd

sinyali boyunca beyindeki bilgi akışına aracılık etme, sinaptik plastisite için baskılayıcı ve uyarıcı nörotransmiter bırakma, depolarizasyon kaynaklı inhibisyonu ya da eksitasyonu baskılama, uzun dönem potensiyalizasyon (ve dolayısıyla öğrenme), bellek ve diğer yüksek bilişsel işlevlerde önemli modülasyonu sağlama görevlerini gerçekleştirir (282, 291-293). Kanabinoid agonistlerin farmakolojik olarak uygulanması bu modülasyonu bozarak, hipokampal LTP'yi inhibe ettiği ve hafızayı bozduğu görülmüştür (294). THC'ye kronik maruziyet ise sinaptik plastisiteyi bloke ettiği görülmüş (295). Fakat tek bir maruz kalma bile kannabinoid reseptörlerinin fonksiyonel özelliklerini geçici olarak değiştirdiği, hipokampus ve nukleus akumbensde eCB aracılı sinaptik plastisitenin altında yatan retrograd sinyali yok ettiği gözlenmiştir (296).

Araştırmalarda kannabinoidlere maruz kalma sonucu CB1'den zengin beyin bölgeleri işlevlerinde, bilişsel işlevle ilgili nöromodülatör sistemlerde(örn. dopaminerjik ve kolinerjik, serotonerjik, GABA-erjik, glutamaterjik) değişiklikler gösterilmiştir (287, 297). Reseptör downregulasyonu, desensitizasyonu ve tolerans gelişimine eşlik eden akıntı yönünde efektör değişiklikleri, bağımlılık ve ortaya çıkan bölgesel nöroadaptasyon eCB sistemin işlevsel değişiklikleri, kannabinoidlerin kronik uygulanmasından sonra ortaya çıktığı görülmüştür (295, 298). CB1 reseptörünün artmış ekspresyonu ise şizofrenide esrar bağımlılığından bağımsız olarak bulunmuş (299), buna karşın kaudat ve putamende artmış CB1 yoğunluğu tanıdan bağımsız fakat son zamanlarda kullanılan esrar miktarı ile korele olduğu bulunmuş (300).

Şizofreni hastalarında kannabisin, endojen kanabinoid sistem ile etkileşime girerek sinyallemedeki değişikliklere neden olduğuna yönelik varolan bir diğer kanıt; çalışmalar, hastaların BOS ve kan örneklerinde, endojen kanabinoid anandamide (ECA) ve 2-arachidonyl gliserol (2-AG) düzeylerini yükselttiğini bildirirken (301, 302), ölüm sonrası beyin dokusu ve beyin görüntüleme çalışmaları, şizofreni hastalarında kognisyon ile ilişkili beyin bölgelerindeki kanopi CB1 reseptör yoğunluğunda artış raporlandı (303, 304).

Dopamin: Davranışsal, biyokimyasal ve elektrofizyolojik veriler endojen kanabinoidlerin dopaminerjik nörotransmisyon ile VTA ve frontal korteksteki

aktivitenin düzenlenmesinde rol oynadığını gösterir, motivasyon, ödül ile ilişkili davranışları, belirti niteliğini ve bilişi düzenler (305, 306). Aynı zamanda PFC, CB1 reseptör yoğunluğuna sahip olup kanabinoidlerin, PFC nöronlarına bağlı dopaminerjik nöronal girdileri modüle ettiği gösterilmiştir (307, 308). Bununla birlikte şizofreni psikozunun sıklıkla en çarpıcı klinik özelliği olsa da, negatif semptomlar ve bilişsel defisitlerle ilişkili mezokortikal dopamin işlevindeki defisitler artık temel özellik olarak kabul edilmektedir. Bunların özellikle D1 reseptörlerinin aracılığına bağlı frontal lobda azalmış dopaminerjik aktiviteyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (309).

Tetrahidrokannabinol, şizofreni ile ilişkili beyin bölgeleri de dahil olmak üzere serebral kortekste yüksek yoğunlukta dağılım gösteren ve dopamin sentezi ve alımını etkileyen kanabinoid reseptörleri vasıtasıyla endojen kanabinoid ve dopamin sistemlerini (27, 255, 310) muhtemelen etkiler (255). CB1 reseptörlerinin akut Δ-9-tetrahidrokanabinol ve sentetik CB1 agonistleri gibi eksojen kanabinoidlerle aktivasyonu, nukleus akumbens ve PFC'de son bulan mezolimbik dopaminerjik nöronların ateşlenme hızını arttırır ve dopamin sentezini, salınımı, metabolizmasını arttırır (311-314). Mezolimbik dopaminerjik aktivitede kannabis aracılı artışlar, esrar kullanan sağlıklı bireylerde psikotik belirtilerin görülme riskini arttığına dair raporlar için bir açıklama getirebilir (204) ve esrarın, şizofreni hastalarında psikotomimetik etkilere duyarlılığını arttırmadaki sorumluluğunu gösterir (255). Aynı zamanda şizofrenide, kronik CB1 aktivasyonu (315); mezokortikal dopaminerjik iletim miktarını ve D1 reseptör yoğunluğunu azaltarak (316) negatif psikotik semptomları tetiklemektedir. CB1 agonistlerine tekrar tekrar maruz kalma, PFC'de dopamin salınımını azaltan, ancak nukleus akumbens veya dorsolateral striatum gibi dopamin bakımından zengin alanlarda, uyarılmış bir değişiklik oluşturarak kortikal dopamin sistemde fonksiyonel lezyona neden olur (307). CB1 agonistlerinin PFC'deki bu etkileri, esrar kullanmanın kognitif defisitleri ve olumsuz belirtileri indükleyebileceğini anlamaya yönelik bir mekanizma sağlayabilir, ancak düşük dozlarda kullanılıyorsa, kognisyonu iyileştirebilir (hastalar tarafından bildirildiği gibi).

Bilişsel fonksiyomlarda görev alan VTA'dan PFC'ye kadar olan mezokortikal dopamin projeksiyonu, dikkatin modüle edilmesi ve çalışma belleği gibi bazı PFC

fonksiyonlar için kritik öneme sahiptir (317). Yapılan bir hayvan çalışmasında frontal kortekste daha düşük dopamin turnoverı, laboratuar hayvanlarında zayıf dikkat ile ilişkili bulunmuş (318) ve kortikal dopamin seviyelerinin uyarılması ile performanslarının iyileştiği görülmüş (319).

Casadio ve ark, THC'nin bir CB1 agonisti olarak, esrarın, orta beyin dopamin nöronlarının ve prefrontal kortikal piramidal hücrelerin eksitabilitesini modüle eden GABA ve glutamat üzerindeki CB1 reseptörleri üzerindeki etkisiyle etkilerini ürettiğini öne sürüyor; dopamin nöronlarına inhibitör girdileri kapattığı görülmektedir (320).

GABA: GABA internöronları piramidal hücre uyarılmasının, verimli bilgi işleme ve diğer kortikal ve subkortikal bölgelere sinyal aktarımı için ince ayarlandığı bir süreci; karmaşık bilgi işleme, yeniden tanıma ve çalışma belleğinin korunması için kapının düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. Neokortikal ve hipokampal gama salınımlarının birleşmesi algılanan ve alınan bilgilerle ilişkili temsilleri bağlar (285).

CB1 reseptörleri, kortikal ve hipokampal GABAerjik internöronlarda (321), özellikle basket hücrelerinde presinaptik olarak lokalizedir (322, 323). CB1 reseptörlerinin aktivasyonu, piramidal hücrelerden eksitatör çıktıları artırarak, piramidal hücre aktivitesinin senkronizasyonunu bozar (285) ve hipokampal nöronlar arasında yeni sinaps oluşumunu inhibe ederek (324) GABA salınımını azaltır (325). Hipokampusta GABA işlevinin bozulması, bellek konsolidasyonu, ilişkilendirme işlevleri ve normal kapı mekanizmalarına müdahale ederek esrarın etkilerini anlamak için bir temel oluşturur.

Aşırı aktif bir endojen kanabinoid sistemle veya esrar kullanımı ile kanabinoid reseptör aktivasyonunun güçlendirilmesi, bellek ve yürütücü işlevleri düzenleyen kritik bölgelerde ve bölgeler arasında sinyal vermede etkili bir şekilde "frenleri çıkartabilir". Bu durum şizofreni ile ilişkili GABA disfonksiyonu, kısmen şizofreni hastalarının esrar kullanmasında gereken hassasiyeti açıklayabilir (255), çünkü maddenin bu bozuklukta mevcut olan defisitleri arttırdığı gözlenmiştir.

Şizofrenide gözlemlenen bilişsel işlev bozukluklarının dizilimine katkıda bulunmak için önerilen GABA nöronal işlev eksikliğinde (326), bu hipotez lehine atıfta bulunan kanıtlar mevcuttur. Buna göre; GABA işleyişinin bir göstergesi olan

gamma bandı (40 Hz) senkronizasyonunda (327) meydana gelen değişiklikler; post-mortem şizofreni çalışmalarında kortikal GABA nörotransmisyon belirteçlerindeki değişiklikler (68); şizofreni hastalarının serebral korteksteki GABA internöronlarının yoğunluğunun azalması, bunun da GABA sentezinden sorumlu enzimin azaltılmış konsantrasyonlarıyla (GAD67) ilişkili olduğu gösterilmiştir (328).

Glutamat: Şizofreni glutamat hipotezinin formülasyonu, hipofonksiyonel kortikolimbik ve mesokortikal NMDA glutamat reseptörlerinin inhibitör kortikal GABA internöronlarının uyarılmasında bir azalma sağladığını önermektedir (329).

Kanıtlar, şizofreni hastalarının değiştirilmiş glutamat metabolizmasını (330) ve değiştirilmiş NMDA altbirim reseptör gen ekspresyonunu (69) işaret eder.

Farmakolojik, biyokimyasal ve hayvan model çalışmaları bu hipotezi destekler (331) ve şizofreniyi taklit eden negatif, pozitif ve dezorganize semptomları, glutamat reseptörlerinin NMDA alt tipinin antagonistlerinin uygulanmasıyla tetiklenebilir (örn, fensiklidin, ketamin, MK-801) (332). CB1 reseptör aktivasyonu ise, VTA, striatum (333), substantia nigra pars reticulata, subtalamo-nigriatal yolak (334) ve serebellumdaki afferent terminallerden eksitatör glutamaterjik nörotransmisyonu azaltır (335). Hipokampusta, eksojen kanabinoidlerle CB1 aktivasyonu, uzun süreli potensifikasyon ve depresyonu bozar ve hipokampal glutamat salınımını inhibe eder (255). Hipokampal kognitif fonksiyon ve sensör kapılama kontrolünün değiştirilmesi ile sanrı ve varsanılar gibi şizofreninin kilit semptomlarının bazılarının bu nedenle oluşabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (336). Şizofrenide görülen, hipokampal ve bilişsel fonksiyonda meydana gelen değişiklikler (337) esrar maddesinin glutamaterjik sistem üzerindeki etkileri ile artabilir ve bu nedenle hastaların bu maddenin amnezik etkilerine karşı savunmasızlığından sorumlu tutulur (255).

Nörogelişimsel hipotez ve Kannabis

İnsan beyninin gelişimi ve nörogelişimsel hipotez için endokanabinoid sinyalizasyonunun önemi, gebelik esnasında esrar içen annelerin yavrularında yetişkinliğe kadar geçen bilişsel, motor ve sosyal defisitlerin gözlemleriyle vurgulanmıştır (338, 339).

Ottowa Prospektif Perinatal çalışmada, maruz kalmış çocuklarda 4 günlük iken ve 4 yaşındayken orta derecede bilişsel defisitler bulundu. Bulgular, maruz kalma, yanıt inhibisyonu gibi self-düzenleyici becerileri etkileyen yürütme fonksiyonu görevleri üzerine daha düşük puanlar ile ilişkilendirildi ve 13-16 yaşında sürekli dikkat üzerinde defisitler tespit edildi (340, 341). 18-22 yaşlarında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, bir yanıt inhibisyon görevinde beyin aktivasyonunu değerlendirmek için kullanıldı (342)(Yanıt inhibisyonu, PFC'yi ve beynin geri kalanına bağlanmasını sağlayan dopaminerjik sistemlerin bütünlüğünü gerektiren yürütme işlevinin bir bileşenidir). Yazarlar sağ inferior frontal girus, premotor korteks ve sol lateral orbital frontal girusta artmış aktivite ile birlikte sol serebellumda azalmış aktivite buldular. Prenatal esrar maruziyetinin, yanıt inhibisyon düzenlemesindeki sinir sistemini en azından genç yetişkinlikte etkilediği sonucuna varmışlardır. Bununla birlikte, gebelik esnasında maternal esrar kullanımı ve çocuklarda şizofreni arasında herhangi bir ilişki bildirilmemiştir. Prenatal esrar maruziyeti ile beyin gelişimine etkilerini destekleyen mekanizmalar belirsizliğini korurken insan fetüsü nöral dokusu çalışmasından ipuçları çıktı.

Wang ve ark fetal CB1 reseptör mRNA dağılımının yetişkin kalıptan farklı olduğunu ve hipokampus ve amigdala bölgelerinde yüksek ekspresyon düzeyine sahip olduğunu bulmuştur (343). Diğer korteks bölgelerinde, serebellum ve bazal gangliyonlarda, yetişkinlerin dağılımıyla da ters düşen, daha zayıf sinyal bulunduğu düşünüldü. Bir sonraki çalışmada, uterusta esrar maruziyetinin insan erkek fetal beyninin farklı nöronal popülasyonlarında (amigdala) D2 geni ekspresyonunda değişiklikler yarattığı bulunmuştur (344).

Laboratuar hayvanlarının doğum öncesi esrar maruziyeti, CB1 reseptör sayılarını arttırdığı ve işlevlerini değiştirdiği bulunmuş (345). CB1 reseptör upregülasyonu, erkek hayvanların demaskülinizasyonu, serebral asimetri, bozulmuş hipotalamik pituiter işlevsellik (346) ve nosisepsiyon, nigrostriatal dopamin sistem fonksiyonunda değişiklikler ve PFC dopaminerjik aktivitesinde bozulma ile sonuçlandı (347). Hayvan fetuslarına uygulanan kanabinoidler, dopamin sentez enzimi tirozin hidroksilaz mRNA seviyesini, protein ve aktivitesini arttırdı ve bu nörotransmitter sistemin gelişimi sırasında olayların zamansal dizilimini bozdu (348). Prenatal kanabinoidlerle tedavi, anormal motor aktivite (349), sosyalite (350),

stres yanıtı (351) ve serebral ödül mekanizmaları (352) ile sonuçlandı. Tedavinin etkileri ise hayvanların 40 günlük yaşlarında (yani adolesan dönem) (345) saptanmış ve anormalliklerin başlangıcı kadın hayvanlarda ertelenmiş ve erkek hayvanlara göre daha az şiddetliydi (353), şizofrenide olduğı gibi cinsiyete dayalı farklılıklar paraleldi.

Nörogörüntüleme ve Kannabis

Araştırmalar, esrar için uzun süre maruz kalmanın beyindeki etkisine ilişkin olarak çoğunlukla sonuçsuz kalmıştır, ancak bazı beyin görüntüleme çalışmaları, uzun süreli ağır esrar kullanımın gri madde hacmine (215, 354-356) olan etkilerini bulmuştur. Mata ve ark (357), uzun süreli kullanım sonrasında kortekste grifikasyon anormalliklerini gözledikten sonra normal nörogelişimin etkilenebileceğini önermektedir. Uzun süreli esrar kullanımı, örneğin korpus kallozumda (358) difüzyon tensör görüntüleme (DTl) ile ölçülen beyaz cevherin de etkilendiğini bulmuştur. Bossong ve ark (213) yetişkin ve ergenlerde esrarın öğrenme ve hafıza işlevleriyle ilgili beyin fonksiyonları üzerine uzun süreli ve akut etkileri üzerine yapılan nörogörüntüleme çalışmalarını gözden geçirdi. Esrar, performansı etkilemedi, ancak esrar kullanma grubunda beyin aktivasyon modellerinde hem akut hem de uzun vadeli etkilerde ince değişiklikler vardı. Yazarlar, esrar gruplarında aktivitenin arttığını ve daha yüksek seviyede bir deaktivasyon olduğunu ve bunun telafi edici artmış veya değişen sinirsel çaba veya serebral perfüzyon gibi bilişsel olmayan faktörlere bağlandığını belirtti. Araştırmacılar, genellikle görevde olmayan ek beyin bölgelerinin bilişsel sorunun uygun çözümünü desteklemek için çağrılabileceğini öne sürmüşlerdir (359, 360).

Çeşitli nörogörüntüleme çalışmaları, esrar kullanımının akut ve artık etkilerinin serebral korelasyonlarını araştırdı. Katılımcılar istirahat halindeyken (yani, bir işe bilişsel olarak katılmazken) intoksikasyon deneyimli kullanıcılarda global serebral kan akışındaki doza bağlı artışlar tespit edilmiştir (361). Orbitofrontal ve PFC, bazal gangliyonlar (361, 362), insula, singulat gyrus ve subkortikal bölgelerde metabolizma ve serebral kan akımındaki bölgesel spesifik değişiklikler bulunmuş (363, 364). Buna karşın, yoksunluk deneyimli esrar kullanıcıları,

subnormal global serebral kan akımı (359**,** 365) ve serebellar kan akışının azaldığı (363) kanıtını gösterdi.

Bir başka araştırmada özel kortikal bölgelere girmek için tasarlanmış görevler, esrarın beyindeki aktivasyon ve işlev üzerindeki etkilerini değerlendirmek için görüntüleme ortamında kullanılmıştır. Akut intoksikasyonu olan katılımcılardaki serebral aktiviteyi araştıran araştırmalar, ön beyinde, çoğunlukla paralimbik bölgeler, sağlıklı kontrollere göre serebral kan akımının (rCBF) arttığını bulmuştur. Bu değişiklikler maddenin mood ile ilişkili etkilerini destekleyebilir (366, 367). Buna karşılık, temporal lob işitme bölgesi, görsel korteks ve frontal bölgede azalmış rCBF, dikkatin bozulması ile ilişkilendirilmiştir (366, 367).

Esrar kullanımı ile ilgili yapısal beyin değişimi için ise bazı kanıtlar şöyledir; Pozitif bulgular, ergenlerde uzun süreli esrar kullanımı, korteks gri madde yoğunluğundaki global azalmayı, jeneralize serebral hacim kaybı, küçük serebellar vermi ve fokal temporal ve frontal beyaz cevher anormalliklerini içerir (368). Yapısal değişikliğe ilişkin daha inandırıcı kanıt, erişkin ağır kullanıcılarda (369), karar verme görevinde değişime uğramış aktivasyon gösteren aynı bölgeleri (örneğin parahippocampal girus) içeren gri ve beyaz madde yoğunluğu değişikliklerinin saptanmasıyla gösterilmiştir (365), ve yoğunluk değişikliklerinin bazıları esrar kullanım süresiyle koreleydi (369). Çok ağır ve uzun süreli esrar kullanıcılarının küçük fakat iyi kontrol edilen bir örneğinde, hippokampal ve amigdala hacimlerinin dozlarla önemli düzeyde azalma gösterdiği bildirilmiştir ve bu çalışma hayvan literatüründen alınan kanıtları desteklemektedir. İlginçtir, sol hippokampal azalma, diğer taraftan sağlıklı esrar kullanıcılarında alt eşik psikotik belirtilerle ilişkilendirilmiş (271).

Son zamanlarda yapılan incelemeler, medial temporal (amigdala ve hipokampus), frontal ve serebellar bölgede esrar maruziyeti ile ilişkili yapısal değişiklikler için oldukça açık kanıt bulunduğunu göstermiştir (211, 370). Bununla birlikte, alkol alımı konusundaki katılımcıların dikkatle eşleştirildikleri yeni bir çalışmada (371), ergen ya da erişkin esrar kullananlar arasında morfolojik beyin değişikliği olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmadığı bildirildiğinden, eşlik eden alkol kullanımının önceki araştırmalarda gözlemlenen bazı morfolojik değişiklikleri açıklayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca esrar kullanıcılarının nöronal bağlantının

bozulmuş olduğuna dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Örneğin, uzun esrar kullanım öyküsü olan yetişkinlerin bir çalışması (372), hipokampusun sağ fimbriasında (forniks) ve korpus kallozumun spleniumu ve komissural liflerde azalmış bağlanabilirlik bulgusu gösterdi.

Esrar kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarında bazı nörogörüntüleme çalışmları yapılmış. Yapılan çalışmalarda esrar kullanımının devamı, 5 yıl sonra gri cevher kaybına ve lateral ve üçüncü ventrikül genişlemeğinin artmasına neden oldu (373) ve 10 yıldan fazla bir sürede günde beş kereden fazla kullananların bilateral hipokampal ve amigdala hacimlerini düşürdüğü gösterildi (271). 15 MRG ve 4 postmortem çalışmanın sistematik bir derlemesi, beyin benzeri cingulum, dorsolateral prefrontal korteks ve serebellumun CB1 bakımından zengin bölgelerinde psikozda esrar kullanımından sonra beyin yapısındaki anormalliklerin kanıtlarını buldu ve yazarlar, esrar etkisi aslında normal kontrollere göre psikozda daha belirgin olduğunu belirtti (356).

Smith ve ark (374), sağlıklı kontrolleri, esrar kullanımı bozukluğu öyküsü olan kişileri, yalnızca şizofreniyi ve hem şizofreniyi hem de esrar kullanım bozukluğu öyküsünü karşılaştırdı. Her iki esrar grubu da WM ilişkili subkortikal morfolojide farklılıklar gösterdi ve yazarlar bunu ya kronik esrar kötüye kullanımı veya esrarın etkilerine karşı savunmasızlığı karakterize eden biyolojik belirteçlerin varlığına atfettiler.

Bir çalışma, madde kullanım öyküsü olan şizofreni hastalarının duygusal olarak olumsuz resimlerin pasif görüntülemesine artmış serebral aktivasyon gösterdiğini ve medial prefrontal korteks işleyişinin esrar kötüye kullanımı olan şizofrenide daha fazla korunduğuna karar vermişlerdir (375). Potvin ve diğ (376) ayrıca, çift tanılı hastalarda (çoğunlukla esrar kullananlarda) yalnız şizofreni hastalarına göre sosyo-emosyonel işleme sırasında beyindeki fonksiyon bozukluğunun daha az olduğunu bulmuşlardır. İki çalışmada ise esrar kullanıcıları için daha iyi beyin işlevleri bulma bulgular vardı. Çift tanılı esrar istismarı ve şizofreni hastalarının şizofreniye göre daha az bozulmuş olduğu ancak duygusal hafıza ve prefrontal lob işleyişi açısından sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu bulunmuştur (377) ve şizofreniye göre sadece sol üst parietal bölgede zihinsel rotasyon sırasında daha normal bir beyin aktivasyon paterni gösterdi (378). Psikoz

hastalarında esrarın beyin yapısı üzerindeki minor uzun süreli etkilerini düşündüren az sayıda olmasına rağmen, bazı veriler olduğu sonucuna varılabilir; ancak çalışmaların çoğunun, bu esrar kullanan grupta daha iyi beyin fonksiyonu gösterdiğinden, nörokognitif fonksiyon açıdan daha az zayıf olduğunu düşündürmektedir (379).

2.9.1. Kannabis (Esrar) ve Kognitif Fonksiyonlar

Delta 9 tetrahydrocannabinol (THC), esrar bitkisinin birincil psikoaktif bileşenidir ve bilişsel etkiler ile içilen esrarın bağımlılık yapma potansiyeli için öncelikli sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Madde kötüye kullanım devamı gibi otomatik davranışlar ya da çok az düşünce gerektiren yanıtların geçersiz kılma ve önlenmesi için ise yüksek bilişsel işlevler büyük önem taşır (380).

Esrar kullanımı ile temel motor koordinasyondan, planlama, düzenleme, sorunları çözme, karar verme, anımsama ve duyguları ve davranışları kontrol etme yeteneği gibi daha karmaşık yürütücü işlevsel görevleri gibi bir dizi bilişsel işlevi çeşitli seviyelerde bozduğu gösterilmiştir. Bu defisit başlangıç yaşı, esrar kullanım süresi, miktarı, yenilik durumu ve şiddete bağlı olarak farklılık gösterir. Yürütücü işlevlerde esrarla ilgili bozukluğu olan bireylerin sorun öğrenme ve gerekli becerileri uygulayarak başarılı kurtarma için, esrar kullanım nüks riskinin artmasına neden olduğu tespit edilmiştir (381). Esrarın tipik bilişsel bir güvenlik açığını taklit eden daha geçici bilişsel değişimlere neden olduğu görülmüş, bununla birlikte normal şizofrenide görülen karakteristik kalıcı bilişsel bozukluklara neden olmadığı kanısına varılmıştır (28). Ancak esrar kullanıcıları akut zehirlenme dönemi dışında da pesifik bilişsel işlevlerde kalıcı defisitler gösterdiğine dair kanıtlar son zamanlarda giderek artmıştır. Bu defisitlerin kalıcılık derecesi ise çekişme konusu olmuştur.

Esrar kullanımının 1960'larda belirgin bir şekilde artmasının ardından, araştırmacılar ilk kez 1970 yılında esrarın nöropsikolojik işlevsellik üzerine akut etkilerini çalışmaya başladı ve sürekli öğrenme, hafıza fonksiyonlarında aksamalar, kronik esrar kullanımının motivasyonel etkileri ve sürekli dikkatte bozulma ile bağlantılı olduğu bulunmuş (382). 19. yüzyılın sonlarında ise, ağır esrar kullanımının hedefe yönelik davranış için azalmış motivasyon olarak tanımlanan ilgisizlik ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (383, 384).

Esrarla oluşan, motivasyonel sendrom terimi olarak tanımlanan (385), apati ve konsantre olma, rutini takip etme veya yeni materyali başarıyla yönetme kabiliyeti olarak nitelendirildi. Esrar kullanımının bir motivasyonel durumla ilişkili olduğu görüşünü destekleyen hem preklinik hem de klinik kanıtlar vardır. Esrar kullanıcılarında, kontrol bireylerle karşılaştırıldığında, ödülle ilişkili davranışlar için motivasyonun azalması arasındaki ilişkiyi destekleyen ön laboratuvar bulguları vardır (386). Bu bulgular, tekrarlayan THC dozlarıyla ilişkili olduğu için, azalmış motivasyonun, öğrenme bozukluğuna neden olduğu düşünülmektedir, çünkü THC ödül tabanlı öğrenmeyi bozabilir (387). Bu teoriyi destekleyen esrar kullanıcıları, motivasyon ile ters korelasyon içinde azalmış striatal dopamin sentezi kapasitesi sergilemektedir (388). Benzer şekilde, görüntüleme araştırmaları, esrar kullanıcılarında dopamin uyarımı için negatif duygusallık ile ilişkili azalmış reaktiviteyi belgeledi ve bu, maddeyle ilgili olmayan faaliyetlere katılımı azaltmaya neden olduğu belirtilmiştir (389). Kronik ağır kullanıcıların motivasyonu da, esrarın kendisinin büyük bir motivasyon kaynağı olduğu gerçeğini yansıtabilir; böylesine etkinlikler (örn, okul çalışması) bireyin ödül hiyerarşisinde düşüşe neden olur. Aslında uyuşturucu madde bağımlılığı, başlangıç yaşı, kullanım düzeyi ve çevresel ve genetik faktörler de dahil olmak üzere değişkenlerin çokluğu nedeniyle diğer kullanıcılardan daha savunmasız görünen kullanıcıların yaklaşık %9'unda (390) bu durum görülür.

Esrar kullanımının öğrenme, hafıza, dikkat ve çalışma belleğinde akut bir bozulmaya neden olduğu ancak bu durum nöropsikolojik bozulma ile sonuçlanırsa ortaya çıkan defisitin daha az belirgin olacağı vurgulanmış (391). İntoksikasyonu olmayan ağır esrar kullanıcılarını esrar kullanmayanlar ile karşılaştıran vaka kontrol çalışmaları, ağır esrar kullanıcılarının nöropsikolojik testlerde daha kötü performans gösterdiğini iyi bir şekilde göstermiştir. 2 ayrı meta-analizin (392, 393) sonuçları, esrar kullananlar kullanmayanlara kıyasla, global olmayan ölçütler üzerinde spesifik nöropsikolojik alanlar (yürütme işlevleri, dikkat, öğrenme ve hafıza, motor becerileri ve sözel yetenekler) için yaklaşık standart sapmadan bir veya daha az etki boyutları olan nöropsikolojik fonksiyonda daha kötü performans gösterdiğini ortaya koydu. İkinci meta analizdeki (393) analizler en az 1 aydır yoksunluk gösteren esrar kullanıcılarına yönelik 13 çalışma ile sınırlandırıldığında, esrar kullanıcıları ve

kullanmayanlar arasında nöropsikolojik test performansı üzerinde hiçbir fark görülememekte ve nöropsikolojik işlevlerin uzun süredir yoksun kalma ile iyileşebileceğini düşündürmektedir. Bu veriler birlikte ele alındığında kanıtlar, nöropsikolojik bozukluğun büyüklüğünün ve yoksun kaldıktan sonra da sürdüğü kapsamını, esrar kullanımının sıklığı ve süresine, yasaklamanın süresine ve kullanımın başlangıç yaşına bağlı olabileceğini düşündürmektedir (223).

Esrar kullanım sıklığı, akut ya da kronik kullanım bilişsel defisit oluşturmada ekili olduğu gibi başlangıç yaşı da önemlilik arz eder. Ergenliğin, belirgin sinaptik budama ve miyelinasyonun artmasıyla karakterize edilen kritik bir nörogelişimsel dönemi temsil etmesi, ergenlerin esrar kullanımının olumsuz etkilerine karşı özellikle savunmasız olabileceğini tekrarlayan çalışmalarla göstermektedir. Dahası, endokannabinoid sistem önemli nörogelişimsel süreçlerin düzenlenmesinde rol oynaması, ergenlik döneminde eksojen kanabinoidlerin kullanımının normal beyin gelişimini bozabileceği vurgusu daha önce de ifade edilmişti. Hayvan araştırmaları, ergenliğin esrar maruziyetine karşı artan bir hassasiyet dönemini temsil etme ihtimalini destekler nitelikte kanıtlar sergilemiştir (225). Örneğin, bir kanabinoid agonisti ile tedavi edilen pubertal ratlar, nesne tanıma görevleri üzerinde kalıcı defisitler gösterdi, buna karşın yetişkin ratlarda böyle bir durum görülmedi (394, 395). İnsanlarda biriken kanıtlar, hayvan bulguları ile paraleldir. Benzer şekilde birçok insan çalışması esrar kullanımında erken yaşın daha büyük nöropsikolojik bozulmayla ilişkili olduğunu göstermiştir (396, 397) ve 2012 nüfusunu temsil eden uzunlamasına bir çalışma (398), ergenlik döneminin başlangıcıda (yetişkinlik başlangıcı değil) süreğen esrar kullanıcılarının 13 ila 38 yaş arasında nöropsikolojik performansta düşüş gösterdiğini belgeledi. Yapılan çalışmalarda kronik kullanıcılardaki yeni bilgileri öğrenme ve hatırlama becerilerindeki azalmalar olduğu önerildi, diğer bilişsel yeteneklerin daha fazla etkilenmediği ve genç esrar kullanıcılarının bu etkilere karşı özellikle savunmasız olabileceği belirtildi (392, 399).

Esrarın bilişsel fonksiyon ile ilgili defisiti oluşumunu etkileyen diğer faktör genetiktir. COMT (OMIM 116790) ve AKT1 (OMIM 164730) genlerindeki polimorfizmler gibi genetik faktörler esrar ile ilişkili nöropsikolojik hasara duyarlılığı artırabilir (25). Diğer örnekler, THC'nin COMT Val/Val taşıyıcıları için

(Met taşıyıcıları değil) çalışma belleğinde akut bozukluğa neden olduğunu gösteren yeni bir çalışmayı (400) içermektedir.

Esrar kullanımının akut ve kalıcı (12-24 saat içinde) nöropsikolojik etkileri arasında en sık saptanan defisit dikkat eksikliği, yürütücü işlevler ve kısa süreli bellek defisitleri olduğu görülmektedir (367, 401). Esrarın akut, kronik ya da ağır kullanım ile yoksunluk döneminde gösterdiği bilişsel fonksiyon defisitlerine yönelik bazı çalışmaların bulguları ise şöyledir;

Dikkat işleme, bir uyaranı hedeflerken hem bölünmüş hem de sürekli dikkati kullanma yeteneğidir ve bu işleve frontal lob aracılık eder (402). Ağır esrar kullanımı, prefrontal korteksin (PFC) aracılık ettiği işlevleri, işleme hızını ve uzun vadeli kullanıcılarda dikkati odaklanma yeteneğini ve alakasız bilgileri göz ardı etmeyi bozar (403). Solowij ve diğ, bu defisitlerin intoksiksyon döneminin ötesinde olduğunu tespit etti ve artan esrar kullanımıyla daha da kötüleştiğini buldu (403).

Dikkat eksikliği ile ilgili bazı çalışmalar Verrico ve arkadaşları tarafından gerçekleştirildi. THC'nin akut uygulanmasının dopamin metabolizmasını ve PFC'de serbest bırakılmasını kuvvetle arttırdığını, ancak bu tekrarlanan uygulamanın, PFC'de dopamin metabolizmasının kalıcı anatomik seçimli bir azalmasına yol açtığını buldular. Bu durum, son ilaç uygulamasından sonra en az 14 gün süren visuospatial bir dikkat görevi üzerindeki bozulmanın altında yatmaktadır (daha uzun zaman periyotları ise test edilmemiştir) (307, 404).

Yapılan bazı araştırmalarda esrarın, uzun süreli esrar kullanıcılarına akut uygulama sonrasında CPT ile ölçülen sürekli dikkatin etkilendiği gösterilmiştir (205). Pope ve meslektaşları ise, CPT performansının uzun süreli esrar kullanımına duyarsız olduğunu keşfederken, Jacobsen ve diğerleri, ergen esrar kullanıcılarının, kullanmayan kişilerden daha az doğru vuruş yaptıklarını bulmuşlardır (405, 406). Ayrıca esrara daha fazla maruz kalma ile daha fazla yanlış alarmlara yönelik bir eğilim vardı.

Bu bulguların aksine Haney ve diğ, akut intoksikasyon sonrası, günlük esrar kullanıcılarında belirgin ayrı dikkat görevinin arttığını gördü (407). Benzer şekilde Morrison ve ark hafif esrar kullanıcıları plasebo veya orta (%2.5) THC verilmesinden 30 dakika sonra test edildi ve plasebo grubuna göre THC grubunda dikkat ve konsantrasyon önemli ölçüde etkilendiği ve arttığını buldu (237).

Seçici ve bölünmüş dikkat gibi diğer dikkat süreçleri de esrar kullanıcılarında araştırılmış ve engellenmiş bulunmuştur. Ehrenreich ve arkadaşları, esrar kullanıcılarının faz uyanıklığı ve dikkat dağılımı konusunda kontrol grubundan farklı olduklarını ve erken başlangıçlı esrar kullanımının (16 yaşından önce) görme tarama testinde yetişkinlikte dikkat eksikliği belirtisinin en güçlü yordayıcısı olduğunu buldu (408). Bunu, beyin gelişimi sırasında eksojen kanabinoidler tarafından kalıcı değişikliğe tabi olan, hassas dönemlere atfettiler. Esrar kullananlarda seçici dikkat süreçlerindeki spesifik defisitler; dikkat odağı ve ilgisiz bilgileri filtrelemek gibi fonksiyonlar olup esrarın kullanıldığı yıl sayısıyla giderek bozulduğu saptandı (205, 403, 409). Kannabinoidlerle seçici, bölünmüş veya sürekli dikkati bozan akut maruz kalmayı destekleyen bulgular, genellikle doz bağımlı bir şekilde birikmiştir (410-418). Daha az bozulmanın görüldüğü vakalarda, günlük kullanıcılar arasındaki toleransın gelişmesine bağlı olabileceği düşünülmüş (419-421).

Bir hesaplamalı modelleme, dikkat mekanizmalarındaki işlev bozukluğunu, kanabinoidlerin neden olduğu zamana duyarlılığın azalmasına bağlanabileceğini önermektedir (422). Alternatif olarak, zaman muhakemesindeki bozulmaların, kodlama veya prova ile ilgili kortikal sistemlerde stratejik işleme açıklarından kaynaklanabileceği, bunun bir kez daha yürütme süreçlerinin dahil olmasıyla gerçekleştiği ileri sürülmüştür (410).

Esrar kullanımının bırakıldığı dönemde dikkat üzerindeki etkileri gözlemlemek için bazı çalışmalar yapılmış ve kimi çalışmalarda değişiklik saptanmazken kimilerinde performansta düşüş yaşandığı gözlenmiş. Pope ve diğerleri tarafından, ağır esrar kullanıcıları, eski ağır esrar kullanıcıları ve kontrol grubunda 0, 1, 7 ve 28 gün esrar içmeme ile kognitif performans test edilmiştir. 4 durumda da, dikkat yeteneklerinde anlamlı farklılık bulundu (405, 423).

Solowij ve ark uzun ve kısa vadeli esrar kullanıcıların 24 saat boyunca içmemelerini, Hermann ve ark kullanılmama süresi bilinmeyen esrar kullanıcıları ile kontrol grubunun etkinlikleri karşılaştırıldığında, onların dikkatini önemli ölçüde bozulmuş olduğunu gördü ve kontrollere göre, görevleri tamamlamak için daha uzun reaksiyon süreleri gösterdi (403, 424, 425). Daha uzun süre yoksunluk dönemi değerlendirildiğinde ise yedi çalışmadan ikisinde, Solowij, 6 hafta ile 2 yıl kullanmayan esrar kullanıcılarını incelemiş, Bolla ve arkadaşları yaklaşık 28 gün

boyunca kullanmayan, ağır, kronik esrar kullanıcı örneklemini ele almış. Seçici dikkat ve konsantrasyonu önemli ölçüde etkilendiğini ve uzun vadeli defisit olduğunu bulmuştur (403, 426). Bu durumun aksine kalan beş çalışmada, 28 günden bir yıla kadar esrar kullanımı olmayan bireylerde dikkat ve konsantrasyon bozuklukları bulunmadı (405, 423, 427-429).

Hafıza fonksiyonu, esrardan etkilenen, en tutarlı biçimde zayıflayan bir bilişsel alan olmuştur ve son 10 yılın çalışmaları, kanıt tabanını genişletmeye devam etmektedir. Defisit için en kapsamlı kanıt, sözel öğrenme ve bellek içindir. Çoğunlukla kelime listesi öğrenme görevleri kullanılarak ölçülür ve birçok ani ve gecikmeli geri çağırma ve bir tanıma denemesi, sözel öğrenme ve hafıza görevleri, akut (222, 430, 431) ve kronik (221) etkilerine karşı özellikle hassasdır. Engellenmiş sözel öğrenme ve bellek, ergenler (29, 432, 433) ve genç yetişkinler (434-438) [bazı istisnalar (397, 439)] ve hatta ara sıra kullanıcılar (440) dahil olmak üzere kronik esrar kullanıcılarında sürekli olarak gözlenmeye devam etmektedir. Normal kullanıcılardaki zayıf performans ile sıklığı, miktarı, süresi ve esrar kullanımının başlangıç yaşı arasında diğer kognitif fonksiyonlarda olduğu gibi önemli ilişkiler olduğu bildirilmiştir (433, 435, 441-443). Daha önceki bulgularla (424) uyumlu olarak, uzun vadeli kullanıcıların kısa dönemli kullanıcılardan daha fazla etkilendiği görülmektedir (398, 444). Bazı araştırmalarda ya da endekslerde yoksun bırakma ile iyileşme (445) ya da kurtarma (440, 442, 446) görülürken, bazılarında ise gözlenmemiştir (427, 447, 448).

40 yıldan fazla yapılan araştırmalar, esrar tüketiminin çalışma belleğini ya da bilgiyi tutma, manipüle etme ve kısa bir gecikmenin ardından bunu hatırlama yeteneğini bozduğunu göstermiştir (449-451). Ağır, muhtemelen toleranslı esrar kullananlara uygulanan düşük doz THC, çalışma belleğinin basit ölçümlerinde nispeten zarar görmemiştir (452), ama intoksikasyon sırasında yanıt vermede daha fazla dürtüsellik olduğuna dair kanıtlar, inhibitör kontrol başarısızlıklarını yansıtabilir. Bununla birlikte çalışma belleğine esrar ile zarar verilip verilmediği, muhtemelen kullanılan farklı çalışma belleği görevlerinden dolayı daha farklı sonuçları olmuştur. Çalışma belleği üzerinde esrarın etkisini değerlendiren bir çalışmada D'Souza ve meslektaşları, esrar kullanmayla ilgili deneyimi olan, ancak ağır kullanıcı olmayan sağlıklı gönüllülere intravenöz THC'nin uygulanmasıyla

etkileri konusunda bir araştırma yaptı. THC, çalışma belleğini, distraktibilite ve sözel akıcılığı bozmuştur ve geçici pozitif ve negatif şizofreni benzeri semptomları indüklemiştir. (410).

Başka bir çalışmada, kronik esrar kullanımı, genç erişkinlerde, anında geri çağırma (453), sözel muhakeme (454) ve sözel n-back (455) çalışma belleği görevlerinde defisit oluşturduğu gösterilmiş ancak mekânsal çalışma belleği (397, 434, 456) performansını etkilemediği görüldü, oysa adolesan kullanıcılarda uzamsal çalışma belleği bozulmuştu (29). Bu da esrarın gelişmekte olan beyinde farklı etkilere neden olduğunu düşündürmektedir. Daha yaşlı kullanıcılarda, iki çalışma, Wechsler Bellek Ölçeğinin (457) veya sözel n-back görevinde (458) harf sayı dizisi ve uzaysal span testlerinde herhangi bir bozulma olmadığını bildirmiştir; yeni veya ağır kullanıcılarda, bir dizi Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği çalışma belleği görevlerinde defisit görülmüştür; daha sık ve daha fazla kullanım miktarı daha düşük performansla korele idi (442). Bazı çalışmalarda bozulan çalışma belleği, birkaç hafta sürdü (447) ancak çoğunlukla daha uzun süreli yoksunluk dönemi ile bu defisit çözülmüş gibi görünüyor (431, 440, 442, 448, 459).

Unintoksikasyon durumdaki uzun süreli kullanıcıların nöropsikolojik çalışmaları genel olarak çeşitli hafıza, dikkat, çalışma belleği ve yürütücü işlevlerinin bozulduğunu bildirmiştir (örneğin, sözel akıcılık, WCST, Stroop Görevi) (405, 424, 428, 460) ancak yürütücü işlevler üzerindeki bulguların netliği az olmuştur (401). Diğer bilişsel fonksiyonlarda olduğu gibi esrar başlama yaşının yürütücü işlevler üzerinde defisit oluşturma riskini arttırmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. 17 yaşından önce kullanmaya başlayan yetişkin esrar kullanıcıları, esrar kullanımı olmayan kontrollere göre soyut muhakeme, sözel akıcılık ve sözel öğrenme, bellek de dahil olmak üzere yürütücü işlev ölçümlerinde önemli bozuklukları olduğu bulunmuş (428). Sözel öğrenme ve hafıza görevlerindeki defisitler uzun süreli ağır esrar kullananlarda esrar kullanımın süresi (424), esrar kullanım sıklığına (405) veya kümülâtif dozaj (426) gibi çeşitli durumlara atfedilmiştir. Esrarın öğrenme ve bellek üzerine oluşturduğu en belirgin etkileri, engellenme veya gecikmeden sonra geri çağırma üzerinde bulunur, ama öğrenme bozukluğu, daha düz öğrenme eğrileri, her denemede daha az kelime (hatırlatılan) öğrenme ve daha zayıf tanıma performansı konusunda belirgindir ve ihlal hataları daha sıktır (461). İlginç bir şekilde, bozulmuş

reversal öğrenme ve bu görevde artan perseveratif davranış (stres kaynaklı olarak), CB1 reseptörlerinin downregülasyonu ve hipokampustaki azalmış 2-AG seviyelerinin eşlik ettiği bulunmuş ve eksojen kanabinoid (HU-210) kullanımı ile bu durumun tersine döndüğü gözlenmiş (462). Yürütücü işlevleri değerlendiren bir karar verme görevinde Ramaekers ve ark, plasebo grubuna kıyasla, THC alan deneklerde doğru karar vermeyi anlamlı derecede az buldu. Buna ek olarak, THC gruplarında plasebo grubuna göre daha uzun planlama süreleri gerektiği görüldü (gecikmeli yanıt). Genel olarak, akut esrar kullanımı ve özellikle tepki hızı açısından karar verme, doğruluk ve gecikme, planlama yönleriyle gözlemlenebilir defisitlerin kanıtları oldu (463).

Esrarın akut uygulama sonrası yürütücü işlevler üzerine defisit oluşturduğu gibi esrarın akut uygulamasının bir değişiklik yapmadığına dair bazı çalışmalar da bulunmaktadır. Vadhan ve diğ, plasebo, hafif (%1,8) ya da ağır (%3,9) THC uygulandıktan sonra, kronik, günlük esrar kullanıcıları test edilmiş ve karar verme görev performansı açısından herhangi bir farklılık bulunamadı. Bununla birlikte araştırmacılar, her iki THC grupların plasebo grubuna göre karar vermenin önemli ölçüde yavaş olduğunu buldu (464). Sözel akıcılık ile ilgili Morrison ve ark'nın yaptığı bir çalışmada, plasebo veya orta (2.5mg) THC uygulanmasının ardından 30 dakika dinlenme sonrası esrar kullanıcıları sözel akıcılık, ya da belli bir sürede harf veya kelime üretme yeteneği, incelenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sözel akıcılık yetenekleri üzerinde hiçbir zarar etkisi bulunamadı (237).

Öte yandan kognitif fonksiyonların esrardan yoksun bırakılması ile ilgili araştırmaların farklı kanıtları; bazı araştırmalar 28 günlük yasaktan sonra tam düzelme önerdi (405); bazı kişilerde ise ortalama 2 yıllık bırakma sonrası kısmi erken iyileşme gösterdi (205, 465, 466). Yine de kimilerinde 25 ile 28 günlük yasaklanma sonrasında iyileşme görülmedi (365, 426). Bu farklılıkların nedenleri belirsizdir ancak kısmen değerlendirilen çeşitli görevler ve farklı karakteristik popülasyonlara bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Pope ve diğerlerinin (423) yaptığı bir çalışma analizinde, 17 yaşından önce esrar kullanımına başlayan katılımcıların defisitlerinin 28 günün ötesine geçme ihtimalinin daha yüksek olduğunu tespit ettiler. Son çalışmada, bazı yoğunluk değişiklikleri esrar kullanımı süresiyle ilişkili olan bir karar verme görevinde (365,

369) değişime uğramış aktivasyon gösteren aynı bölgede (örneğin, parahipokampal girus) gri ve beyaz cevher yoğunluğu değişiklikleri bulundu. Esrar kullanım yılıyla ilişkili değişiklikler, normal işleyişe geri dönmek için önemli bir zaman gerektiren uzun vadeli nöro-adaptasyonlara işaret edebilir. Esrar kullanımı sıklığı veya dozajı ile ilişkili değişiklikler, bu kanabinoidlerin vücut/beyinden tamamen elimine edilmesi durumunda çözülmesi gereken, ilaç kalıntılarının biriktirilmesiyle ilgili uyarlamaları yansıtabilir. Çoğu durumda, eliminasyon, kullanımın bırakılmasından sonraki 4-6 hafta içinde gerçekleşir. Defisitlerin bu bırakma süresinin ötesinde devam ettiği gösterildiğinde, nöro-adaptasyon esrar kullanım süresi ile ilişkili olarak farklılık gösterebilir ve daha kısa sürebilir veya olmayabilir (27). Sürekli kognitif defisitleri açıklayabilecek eCB sisteminin nörofizyolojisi son derece kompleks iken, metabotropik glutamat reseptörlerini (eCB salınımını başlatan) içeren G-proteine bağlı reseptöre bağımlı sinyalleme, kanabinoid stimülasyon yeterince uzatılırsa, hipokampal sinaptik ilerimde kalıcı değişiklikler üretebilir (292).

2.9.2. Şizofreni Hastalarında Kannabis (Esrar) Kullanımının Kognitif Fonksyonlar Üzerine Etkisi

Bilişsel bozukluk, şizofreninin temel bir özelliği olarak kabul edilmekle birlikte (17, 467) psikoz hastalarında en yaygın kullanılan yasadışı madde olan esrarın kullanımı, daha kötü hastalık sonucu ile ilişkilendirilebileceği öne sürülmüştür (26, 468).

Esrar, sosyal etkileri yüksek, tartışmalı ve destekçileri olan tartışmalı bir maddedir. Uzun süreli esrar kullanımının psikozda azalmış fonksiyonellik ile ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (469). Bununla birlikte, yeni meta-analizlerde esrar kullanımı öyküsü ile psikozda gelişmiş biliş arasında ilişkiler de bulunmuştur (470, 471). Ayrıca, Yücel ve ark (471), ilk atak psikozu (FEP) ve eskiden esrar kullanımı olan hastaların daha sonra kullanıma başlayan hastalardan daha iyi bilişsel performansa sahip olduklarını bulmuşlardır. Öte yandan psikozda esrar ve biliş üzerine yapılan nörobiyolojik araştırmalara ilişkin çok sayıda zıt görüş vardır. Bazı çalışmalarda FEP esrar kullanıcılarında kognitif bozukluk (268, 374, 472-474) ve gri cevher, lateral ventrikül genişlemesi ve beyin anormallikleri (356, 373, 475) defisitleri ortaya koyarken diğer yazarlar Yücel ve ark gibi esrar kullanımıyla ilgili

FEP'in esrar kullanmamış olanlardan daha iyi bilişsel işlev ve daha az beyin anormalliği (260, 471, 476, 477), daha az dikkat ve yürütücü işlev bozukluğu ile (478) ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu tartışmalı sonuçlara ek olarak esrarın biliş üzerindeki zararlı etkisi hem hayvan modellerinde (479) hem de sağlıklı kişilerde (398) gösterilmiştir. Bununla birlikte, şizofreni hastalarında özellikle bellek ve öğrenme alanlarında sağlıklı kontrole kıyasla, esrarın biliş üzerindeki zararlı etkisine karşı artan bir savunmasızlık görülmüştür (255). Bazı yazarlar esrar kullanan FEP hastalarının görsel hafıza, çalışma belleği, planlama ve mantıksal alanlarla ilişkili olarak sağlıklı kontrollere göre daha düşük bilişsel bozukluğa sahip olduğunu bildirmiştir (473). Dahası, genetik ve aile ortamının ortak etkileri, beyin yapısı ve esrar kullanımı için etken olduğu öne sürülmüştür.

Hem psikozlu hem de etkilenmeyen kardeşlerinde esrar kullanımı genel popülasyondan daha yaygın olduğu görülmüştür (23, 480), aynı zamanda etkilenmemiş kardeşlerde esrarın psikotomimetik etkisi kontrole kıyasla fazladır. Bu da ailesel psikoz sorumluluğunun esrar duyarlılığı ile ilişkili olduğunu düşündürür (481, 482). Aynı zamanda bir psikotik bozukluk gelişme riski yüksek olan hastaların etkilenmemiş akrabalarında hafif bilişsel değişiklikler gözlenmektedir (88). Bu verilere paralel bir şekilde hasta ve etkilenmemiş kardeşlerinde akut THC uygulamasının bilişsel yan etkilere karşı artan bir savunmasızlık ihtimali olduğu bulunmuş (255, 267). Bu durumu kanıtlar nitelikte yapılan çalışmalarda esrar psikopatografik bileşeninin (Δ-9-tetrahidrokanabinol; THC) akut olarak verilmesinin, şizofreni hastalarında ve etkilenmemiş kardeşlerinde dikkat ve hafızada bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (255, 267). Henquet ve ark, etkilenmemiş kardeşler ve kontrol denekleri içerisindeki akut THC uygulamasının sözel bellek ve işlem hızındaki alanlarda bilişsel bir düşüş ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Buna ek olarak, ön kanıtlar, THC'nin bilişsel etkilere duyarlılığın, esrar kullanımına tepki olarak psikoz gelişme riskini azalttığı bilinen katekol-O-metil transferaz (COMT) geninde işlevsel bir polimorfizm ile düzenlenebileceğini önermektedir (267). Bir diğer genetik kanıt; Van Winkel ve arkadaşlarına göre (268), psikozlu hastalarda esrar kullanımının biliş üzerindeki zararlı etkisi AKT1 geni ile modüle edilebilir. Bu yazarlar CC varyantını AKT1 geninde taşıyan esrar kullanan hastaların dikkatlilik testlerinde, esrar kullanmayan bu genotipli hastalara göre daha kötü performans

gösterdiğini, AKT1'deki TT varyantına sahip esrar kullanıcıların kullanmayanlardan daha iyi performans gösterdiğini bildirdi (482).

Esrar kullanım öyküsü olan psikoz hastalarında genetik yüke bağlı kognitif bozukluk açısından, psikoz aile öyküsü (FH) olan psikotik hastalar daha önce psikoz aile öyküsü bulunmayan hastalara göre daha kötü biliş göstermişlerdir (483-487). Dahası, bazı araştırmalar FH+ hastalarının ve klinik psikoz riski yüksek olan hastaların bilişsel yetersizliklere sahip olduğunu ve zayıflatılmış semptomların ve genetik riskin daha şiddetli kognitif defisitlerle ilişkili olduğunu göstermiştir (484, 488). Bora ve ark bilişsel bozukluğun FEP'in başlamasından önce olabileceğini ve bazı hastalarda genetik olarak bulaşabileceğini ileri sürdü (484). Bu kanıtlara göre psikoz açısından genetik olarak yüksek risk altında olan hastalarda, esrar kullanımı ile kognitif işlevsellik arasındaki ilişkinin açıklanması hem teorik hem de klinik olarak önem taşımaktadır (28).

Yapılan çeşitli araştırmalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bilişsel defisitler hasta ve etkilenmemiş kardeşlerinde daha büyüktü ve akut kanabinoid uygulanması olumsuz bilişsel etkilere duyarlılığı arttığını düşündürüyordu. Bu bulguların aksine, esrar kullanan hastalarda, planlama ve mantık, görsel hafıza, işlem hızı, global kognitif ve çalışma belleği görevleri kullanmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha iyi bilişsel işlevsellik bildirilmiştir (28, 471, 489, 490). Şizofrenili katılımcılar arasındaki esrar kullanımı ve kognitif testteki performans ile ilişki diğer çelişkili veriler; esrar kullanımı ile ilgili öne sürülen çalışmalar daha önce de tespit edildiği gibi ya üstün performans (470, 471, 491-493) veya düşük performans (30, 472, 494, 495) ile ilişkilidir. Bazı çalışmalar ise hiç veya en az farklılık olduğunu bildirmektedir (23, 457, 496, 497). Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hastalarında daha iyi bilişsel işlevsellik bulan bir çalışma da Loberg ve ark tarafından yapılmıştır. Şizofrenide hastalık öncesi esrar kullanım öyküsü olan hastaların, esrar kullanmayan psikoz hastalarından kognitif testlerde anlamlı derecede daha iyi puan aldığını buldu. Bu, öğrenme dışında araştırılan neredeyse tüm bilişsel alanlar için bulunmuştur; genel entellektüel yetenek, yürütme işlevleri, dikkat, çalışma belleği ve psikomotor hız (31, 498).

Esrar tüketen şizofrenide üstün bilişsel işlevsellik, esrar kullanan kontrol deneklerinde bildirilen zararlı kognitif etkiler göz önüne alındığında karşıt görüş

olarak karşımıza çıkmaktadır (27, 237). İki hipotez bu sonuçları açıklamaya çalışmaktadır. İlk olarak, esrarın şizofreniyle ilişkili varsayılan bir nörotoksik süreci önleyerek ya da prefrontal sinir iletimini uyararak nörotransmisyonu arttırdığı önerilmiştir (241, 307, 489, 490, 493, 499). İkincisi, nedenselliğin öbür yolu olduğu öne sürülmüştür. Bu görüşe göre, psikotik bozukluk ve yaşam boyu esrar kullanımı olan hastalar, esrar kullanmamış hastalara kıyasla, psikoz için daha düşük genetik hassasiyete ve daha iyi premorbid işlevlere sahip bir alt grup oluşturabilir (471, 500, 501).

Meijer ve diğ (502) mevcut esrar kullanımının zayıf bilişsel performans ile ilişkili olduğunu fakat yaşam boyu esrar kullanıcısının daha yüksek bir bilişsel potansiyele sahip olabileceğini bulmuşlardır. Bu, esrarın biliş üzerinde faydalı bir etkisi olduğu anlamına gelmez; aksine, bilişsel performansı kötüleştirir, ancak bu bireylerden bazılarının premorbid kapasitesi daha iyidir. Bir başka çalışmada, orta düzeyde madde kötüye kullanımı olan şizofreninin daha iyi sosyal becerilere sahip olduğunu, diğer yandan kişilerarası ilişkilerde daha fazla problem yaşadığını vurgulamışlardır (503). Öte yandan daha iyi sosyal yetenek kavramının aksine, şizofreni hastalığının iyileştirilmesi, işe yeniden bütünleştirme (22, 504), intihar girişimleri ve tamamlanmış intihar, yeniden alevlenme (26) açısından kötü prognostik faktör olarak bilinir.

Esrar kullanımı olan şizofreni hastalarında premorbid iyi işlevsellik olduğuna dair öne sürülen varsayım gibi aynı zamanda madde kullanımına sahip hastaların, yasadışı madde kullanımını sürdürmek için de daha iyi bilişsel ve sosyal becerilere ihtiyaç duyabileceği ileri sürülmüştür (33, 490). Literatürdeki diğer çalışmalar, kontrol grubuna göre kannabis kullanan hastalarda daha iyi bir bilişsel performans bulduğundan, esrar kullanımı olan hastaların daha yüksek premorbid IQ'ye sahip olduklarını düşündürmüş (279); Esrar içen kişilerin, yasadışı maddeleri temin edebilme yetenekleri nedeniyle premorbid IQ'su daha yüksek olduğu düşünüldü. Bu nedenle, kannabis kullanmaya devam etmenin, bireysel bilişsel performanslarında kullanıcı olmayanlarla karşılaştırıldığında düşüşe neden olmasına rağmen, göreceli olarak daha iyi bilişsel performansa sahip oldukları veya hiç fark etmediği yapılan çalışmalarda görülmektedir (25). Öte yandan Hollanda'da esrar yasadışı değildir ve

daha az kısıtlama ile satın alınabilir. Diğer bir deyişle, deneklerin esrar edinmek için üstün sosyal işlevselliklere ihtiyacı olmadığı öne sürülmüş (505).

Şizofreni hastalarında esrar kullanımı ile bilişsel işlev üzerindeki etkiye yönelik ilişki, esrar kullanımını yeniliği ile akut uygulama ya da yaşam boyu esrar kullanımı ile değişkenlik göstermektedir. Ancak çalışmalarda ortaya çıkan ilişkide çelişkili bulgular bulunması üzerine esrar kullanımının yeniliğini açıklamak önemli olmuştur (28, 255, 267, 471, 489, 490). Öte yandan doz-yanıt ilişkilerini araştırmak için esrar kullanımının sıklığı dikkate alınmalıdır (489), buna yönelik Perkonigg ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada beş kez ya da daha fazla esrar kullanımını 'tekrarlanan kullanım' olarak nitelendirilmiş (506).

Şizofreni hastalarında yaşam boyu esrar kullanımı ve kognitif işlevsellik arasındaki pozitif ilişki, akut uygulama çalışmalarında zararlı etkiler göz önüne alındığında, karşı karşıya görünen bir başka kavramdır (237, 255). Şizofreni hastalarında yeni esrar kullanımı, daha kötü çalışma belleği ile ilişkilendirilmiştir (472) fakat etkisinin olmadığı veya pozitif ilişkili olduğu bildirilen çalışmalar da olmuştur (30, 457, 496). Meijer ve ark'nın (505) yaptığı çalışmada; ömür boyu esrar kullanımının çalışma belleği bozukluklarıyla ilişkili olmadığını (237, 507) ve daha sık esrar kullananlarda olumsuz bilişsel etkiler için tolerans ile bilişsel işlevsellik üzerine bir doz-yanıt ilişkisinin olmadığı (420) bulunmuştur. Öte yandan, edinilen bilgi konusunda hem mevcut hem de yaşam boyu esrar kullanıcıları, hiç kullanmayan kişilere göre daha iyi performans gösterdi. Yaşam boyu esrar kullanıcılarının yüz algılama ve yüz kimlik tanıma görevlerinde hiç kullanmayanlara göre benzer şekilde daha iyi performans gösterdiği bulundu (505). Şizofreni hastalarında görsel işlem hızı üzerindeki etkiyi değerlendiren çalışmaların çoğu ise hem mevcut hem de yaşam boyu esrar kullanımının görsel işlem hızı üzerinde etkisi bulunmadığı ya da hatta olumlu etkileri olduğunu bildirmiştir (489, 493, 496, 500, 508). Bu çalışmalardaki pozitif ilişkiler, esrar kullanan hastalarda premorbid bilişsel işlevsellik nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği öne sürülmüştür (453, 500).

Esrar, özellikle de ne kadar fazla ve erken tüketilirse kesinlikle nörogelişim üzerinde bir etki yaratabilir (248, 509). Bir çalışmada, psikoz başlangıcından önce esrar kullanan hastaların, 10 ile 12 yıllık izlemde yüz kimlik tanıma bakımından nispeten göreceli koruma sağladığı bildirildi, ancak bu farklılık, psikoz başlangıcında

yaşın ilerlemesi ile birlikte değiştikten sonra kaybolmuştur (492). Yapılmış üç çalışmada, hastalığın başlangıcından önce (476, 492) veya 17 yaşından önce (493) esrar kullanımına başlamış olan hastalarda bilişsel işlevselliğin korunmuş olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalar, esrar maddesinin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri olmadığını, ancak esrarın hastalık başlangıcına katkısı ile esrar kullanan hastalarda daha iyi bilişsel işlevselliği açıklamaktadır. Bazı takip çalışmalarından elde edilen kanıtlar, esrar kullanan akut olarak kabul edilmiş psikotik hastaların bilişsel ve klinik parametreler için, özellikle de esrar kullanımının bırakılmasından sonra daha yüksek iyileşme potansiyeline sahip oldukları gösterilmiştir (28, 469). Jockers-Scherübl ve ark yaptığı çalışmasında (493), esrar kötüye kullanımının başlama yaşının bilişsel testlerin sonucunda bir fark yaratması, ergenlik döneminde beynin esrar etkisine daha geç yaşam dönemine göre daha duyarlı olduğu fikrini desteklemektedir. Bu eğilim, erken kötüye kullanım başlangıçlılığının şizofrenideki bazı testlerde performansı arttırdığı, ancak kontrollerde performansı kötüleştirdiği fikri bulgulara yansımaktadır. Şizofreni nörogelişimsel hipotezine göre beynin gelişimi ve fonksiyonundaki erken değişiklikler, daha sonraki yaşamdaki hastalığın temelini oluşturmakla birlikte kannabis şizofrenik beyinde sağlıklı bir beyinden ve ergenlik çağında daha da fazla ve farklı şekilde hareket edebileceği düşüncesini destekler (70). Bu çalışmada şizofreni hastalarının şizofreni başlangıcından önce esrar kötüye kullanılması, bilişsel işlevin kötüleşmesine neden olmamış ve sonuçlar Stirling ve arkadaşları tarafından destek bulmuştur (492).

Esrarın nörotranmisyonu arttırması, psikozdan önce başlanması ya da premorbid iyi işlevsellik nedenler dışında; esrarın ihtiva ettiği kannabidiol miktarı ile bilişsel fonksiyonları koruduğuna ya da iyileştirdiğine yönelik öneriler, şizofreni hastalarında esrar kullanmayan hastalara göre daha iyi bilişsel fonksiyon olduğunun bir açıklaması olabilir. Esrar bitki maddesi ve ürünlerinde kanabinoid etkilerin karmaşıklığı ve kanabinoid bileşiklerin çokluğu (örneğin, bazı anksiyolitik ve antipsikotik özelliklere sahip olan antioksidan kanabidiol gibi) göz önüne alındığında, esrarın içilmesi geçici olarak bazı semptomları hafifletmesi veya potansiyel nöroprotektif fonksiyonlara hizmet etmesi durumu mümkün görünüyor (27).

1970'lerde ilk gözlemler, esrarı oluşturan CBD'nin(kannabidiol), Δ9-THC'nin psikotik belirginlik ve bilişsel işlev bozukluğu açısından zararlı etkileriyle etkileşime girdiğini bildirmiştir (510). Yapılan çalışmalarda, esrar türlerinde CBD içeriği ile halüsinasyon ve sanrı gibi psikotik belirtilerin prevalansı arasında ters bir ilişki olduğunu bulmuştur ve bu da CBD'nin olası bir koruyucu etkisini ortaya koymaktadır (511, 512). Ayrıca, on yılı aşan klinik ve preklinik çalışmalar (302, 513, 514) şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerine karşı CBD'nin antipsikotik bir ajan olma potansiyeli olduğunu ortaya koymaktadır (515). Bu bulgulara rağmen, şizofreni ile ilişkili bilişsel defisitleri iyileştirmek için CBD'nin etkililiğinin kanıtı kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır. CBD, şizofreni bilişini geliştirmek için güçlü anti-inflamatuar özelliklerinden dolayı yeni bir yaklaşım olarak özellikle ilginç bir hedefti (516).

Nöropsikiyatrik bozukluklarda bilişsel işlev bozukluğunu tedavi etmede CBD'nin klinik etkinliğini ve psikiyatrik hastalarda etkilerini inceleyen bir yayın (517) ve kemirgenlerde preklinik bir şizofreni modelini kullanan iki çalışma ile sınırlı bir inceleme yapılmıştır (518, 519). Hallak ve ark'nın yürüttüğü çalışmada şizofreni hastalarında bilişsel yetersizliklerin iyileştirilmesi için CBD'nin terapötik etkinliği araştırılmıştır. İki oturumdan oluşan testte, birincisi katılımcılar bir Stroop Color Word testine tabi tutuldu, ardından katılımcılara CBD'nin (300 mg veya 600 mg) tek bir dozu veya plasebo uygulandığı ikinci bir oturum (bir ay sonra), CBD'nin seçici dikkat üzerine etkilerini değerlendirmek için Stroop Color Word testini bir saat sonra gerçekleştirdiler. Stroop Color Word testinde yapılan hataların sayısı hem 300 mg CBD ile hem de plasebo gruplarında test oturumları arasında önemli ölçüde azaldı ve benzer bir eğilim 600 mg CBD ile tedavi edilen grupta gözlendi (517).

CBD'nin şizofreni ile ilişkili kognitif defisitleri tedavi etmedeki etkinliğini araştıran diğer çalışma, MK-801(NMDA antagonisti) kullanılarak preklinik şizofreni N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör hipofonksiyon modelinde yürütülmüştür (518, 519). Deiana ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada, MK-801 uygulamasından önce CBD uygulanmış ve daha sonra erkek Wistar sıçanlarında sosyal tanıma belleği test edilmiştir. CBD ile yapılan akut ön işlem MK-801'in neden olduğu toplumsal tanıma belleğindeki defisitleri engellemedi; buna karşın sıçanları kontrol etmek için kullanılan CBD uygulaması, toplumsal tanıma üzerinde anlamlı

bir etkiye sahip değildi (518). Diğer preklinik MK-801 çalışmasında, farelere 22 gün süreyle CBD uygulandıktan sonra Yeni Nesne Tanıma (NOR) testine tabi tutuldu. Ayırt etme endeksi (yeni nesneyi keşfetmek için harcanan zamanın, yeni veya tanıdık nesneleri keşfetmek için harcanan toplam süreye oranı olarak ölçülür), kontrollere kıyasla MK-801 uygulanan CBD ile tedavi edilen farelerde anlamlı derecede yüksek bulundu, düşük doz CBD uygulamasının ise anlamlı bir etkisi bulunmadı (519). Bu iki çalışmanın sonuçları, yüksek CBD dozlarının şizofreni MK-801 kemirgen modelinde nesne tanıma bellek işlev bozukluğunu hafifletebileceğini, ancak sosyal tanıma belleğini azaltabileceğini önermektedir.

Son olarak, CBD potansiyel yeni bir antipsikotik ajan olarak birkaç küçük klinik çalışmada araştırılmakta olup, şüpheli sonuçlar nedeniyle geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (520). Bir umut vaat eden çalışmada, CBD'nin antipsikotik etkisini, akut şizofrenide çift kör, randomize klinik bir çalışmada antipsikotik amisülpirid ile karşılaştırılabilir bulmuş ve CBD'nin antipsikotik özelliklerini endokannabinioid anandamid seviyesinin etkisine bağlamıştır (302).

Esrarın şizofreni hastalarında bilişsel işlevi iyileştirdiğine dair öne sürülen düşüncenin bir diğer nedeni BDNF üzerinde ortaya çıkarıdğı etkiye atfedilmiştir. BDNF, şizofreninin nörobiyolojisinde yer alan bir moleküldür (521). BDNF gibi nörotrofinler dopaminerjik, kolinerjik ve serotonerjik nöronların nörogelişiminde, nöronal sağkalımda ve plastisitede kritik bir rol alarak şizofreni patofizyolojisinde rol oynarlar (522, 523). Bununla birlikte, kanıtlar karışıktır. Bazı çalışmalar BDNF gen polimorfizminin şizofreni ile ilişkili olmadığını, bazıları ise şizofreni hastalarının DLPFC'sinde azalmış mRNA reseptörü ve BDNF düzeylerini gösterdiğini ve bunların PFC'in işlev ve plastisitesini tehlikeye atabileceğini bildirmektedir (524).

Hashimoto ve meslektaşları (525), şizofreni PFC'de azalmış BDNF seviyeleri buldular ve BDNF'nin aracılık ettiği sinyallemenin, bilişsel açıkların altında yatan inhibitör GABA ile ilişkili gen ifadesine katkıda bulunduğunu bildirdiler.

CB1 reseptörü, nörotrofin NGF ve BDNF'nin en yüksek ekspresyonu ve protein seviyelerinin bulunduğu (523) ve şizofrenide önemli sitolojik mimari değişikliklerin görüldüğü hipokampusta (beyin zarı boyunca) mevcuttur (248, 337). Ana aktif bileşen delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) olan ekzojen kannabinoid, CB1 reseptörü ile etkileşime girer (248) ve kanabinoid sistem, nörotrofinler ve şizofreni

olmak üzere üç faktör arasında bir bağlantı olasıdır. Bu nedenle, biliş, esrar ve şizofreni arasında bir bağlantı olabilir.

Bayatti ve diğerleri (526), WIN'in (kannabinoid agonisti) in vitro kısa süreli uygulanması ile BDNF ekspresyonunun inhibisyonunu bildirmiştir. CB1 reseptörleri, cAMP sinyalleme kaskadıyla negatif olarak bağlanır ve aktivasyonlarının, azalmış BDNF ekspresyonunu açıklayabilecek CREB fosforilasyonunu engellediğini gösterir. Bununla birlikte, Butovsky ve arkadaşları (527), ratlara THC'nin uzun süreli verilmesinin ödül ile bağlantılı olan belirli beyin bölgelerinde BDNF'nin hem mRNA hem de protein düzeylerinin artmış ekspresyonuyla sonuçlandığını, özellikle nukleus akumbenslerde on kat artış sağladığını bildirmiştir. Ventral tegmental bölgede, medial PFC ve paraventriküler nükleusta daha küçük artışlar bulundu, hipokampusta değişiklik yoktu. Bununla birlikte yazarlar THC'nin neden olduğu upregülasyonun BDNF ekspresyonunun kanabinoidlere maruz kalmaktan kaynaklanan nöroadaptif süreçlerde önemli bir rol oynadığını önermektedir.

Jockers-Scherübl ve meslektaşları (245, 528) geçmişte kronik esrar kullanmış olan tedavisiz şizofreni hastalarının serumunda kullanmayan şizofreni hastalarına göre nörotrofin büyüme faktörü (NGF) ve BDNF seviyelerini yükselttiğini bildirmişlerdir ve esrar kullanan hastalarda bozukluğun daha erken bir başlangıcı vardı. Yükseltilmiş NGF ve BDNF, esrar ve diğer uyuşturucu kullanımı ile savunmasız beyinde varsayılan nörotoksik hasara karşı nöroprotektif mekanizmalar olarak yorumlandı (Çoklu uyuşturucu kullanıcıları ayrıca NGF ve BDNF serum konsantrasyonlarını yükseltti ve travmatik beyin hasarından sonra da BDNF seviyeleri yüksekti). NGF ve BDNF gibi nörotrofinler, sinir hücrelerinin işlevinin plastisiteyi ve gelişimin sürdürülmesinde rol oynadığından, daha sonra şizofreni geliştiren ve esrar kullanan kişilerde upregulasyon düzenlenmeleri, bozulmuş sinir hücreleri için endojen bir tamir mekanizmasına tekabül edebileceği ifade edilmiş. Esrar, bu mekanizmayı tetikleyebilir, bu da bilişsel işlevin korunmasına yardımcı olabilir. Ancak tedavi edilen ve büyük oranda düzelen şizofreni hastalarında, geçmişte esrar kullanan ile kullanmayan kişiler arasındaki NGF serum konsantrasyonundaki bu fark (529) sonraki çalışmada tespit edilmemiştir (493).

Özetle literatüre göre esrar kullanımı olan şizofreni hastalarında daha iyi bilişsel işlevsellik olmasının olası nedenleri; daha düşük genetik hassasiyet ve aile

yükü; premorbid iyi işlevsellik ve yüksek IQ; esrar uygulaması ile nörotransmisyon artışı ve BDNF ile nörotrofin expresyon artışı; esrar kullanımının yeniliği, sıklığı ve psikozdan önce başlanması; esrarın içerdiği CBD miktarı.

2.10. Şizofrenide Kannabis İle Nörolojik Silik Belirtiler

Esrar, dünya çapında en yaygın kullanılan yasadışı uyuşturucudur (530). Alkol ve İlgili Koşullara İlişkin Ulusal Epidemiyolojik Araştırmada (Ulusal Alkol İstismarı ve Alkolizm Enstitüsü), genel popülasyondaki (n=43093) 12 aylık ve ömür boyu DSM-IV esrar bağımlılığının prevalansı sırasıyla %0,3 ve %1,3 olarak bulmuştur (531). Esrarın psikoaktif bileşeni olan Δ-9-tetrahidokanabinol (THC), özellikle korteks, hipokampus, amigdala, bazal gangliyonlar ve serebellumda dağıtılan merkezi kanabinoid reseptörlerinin (CB1) ekzojen bir maddesidir. CB reseptörlerinin bulunduğu alanlar ile esrarın en belirgin davranışsal etkilerinin ortaya çıkma alanlarıyla uyumludur (297, 530). Aynı zamanda NSS, kanabinoid reseptörlerinin özellikle konsantre olduğu frontal korteks ve serebellumu kapsayan nörolojik disfonksiyonu yansıtır (532-536). Yapılan beyin çalışmaları THC'nin akut uygulanması ile frontal bölgeler, paralimbik bölgeler ve serebellumda aktivasyona neden olduğunu göstermektedir (537, 538). Diğer yandan esrar bağımlılarında ve yoksunluk sonrası düzenli esrar kullananlarda frontal ve serebellar bölgelerde aktivasyonun azaldığı görülmüştür (537). Psikomotor performansdaki anormallikler ise, zayıf karakterize edilmiş olmalarına rağmen kronik esrar kullananlarda tutarlı bir şekilde görülen bir bulgudur (297). Bununla birlikte, Δ-9-THC ve kanabidiolün ters etkileri olabileceğinden esrar kullanımı, farklı semptomatik ve davranışsal etkilerin altında yatan kompleks etkilere yol açmaktadır (539).

Nörolojik silik belirtiler, ince nörolojik anormallikleri lokalize etmemektedir ve zayıf motor koordinasyonu, duyusal algısal zorluklar ve kompleks motor görevlerinin sıralanmasında güçlükler bulunmaktadır (540). SNB, geleneksel olarak dört ana kategoriye ayrılmıştır: duyusal entegrasyon, motor koordinasyon, kompleks motor hareket dizisi ve "öteki", son ilkel gelişimsel refleksleri içerir (166, 178).

Bombin ve ark, şizofrenide NSS motor koordinasyonunun varsayılan lokalizasyonu olarak frontal lob ve serebellum, duyusal entegrasyon için parietal lob olduğunu belirtti. Aynı yazarlar ayrıca, el disritmi gibi değerlendirilen bireysel

işaretlerin lokalizasyonları prefrontal lob ve grafestezia ile RL konfüzyonu parietal lob ile bağlantılı olabilir (163). Motor fonksiyonunda, kas tonu ve dengesindeki kontrolünde önemli rol oynadığı için, serebellum NSS görünümüne karışabilir. Özellikle motor diskordinasyon gibi, bazı NSS'ler, hafif serebellar disfonksiyonu yansıtabilir (532, 534, 536, 541). Mouchet-Mages ve arkadaşları ilk epizod şizofrenide duyusal entegrasyonun serebellar gri madde hacmiyle korele olduğunu bulmuşlardır (534). Ayrıca Ho ve arkadaşları ilaç tedavisi almayan ilk atak şizofreni hastalarında, serebellar nörolojik bulguları bulunan hastalarda, serebellar doku hacminin, bulunmayan hastalardan daha düşük olduğunu bulmuşlardır (542).

Daha önceki çalışmalar şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında artmış nörolojik anormallikler saptamıştır (543, 544). İlk atak psikozu (FEP) olan hastalarda NSS sıklığının çalışmaya bağlı olarak %20-97 arasında değiştiği ve psikotik semptomlardan önce görülebileceği bildirilmiştir (175, 545, 546). Bu nedenle NSS varlığı ve özellikleri şizofreni hastalarında kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve şizofrenide endofenotip için kriterleri karşılayan psikoza hassasiyet belirteçleri olmuştur (163, 173, 532, 533, 547). Aynı zmanda NSS gösteren hastalar arasında genetik bir bileşen olduğuna dair kanıtlar da vardır. Şizofreni hastalarının etkilenmeyen birinci derece akrabalarında (548-552) ve etkilenmeyen kardeşlerinde, kontrollerle karşılaştırıldığında toplam NSS skorları ve altölçekleri daha fazla bulunmuştur (553-556) ve şizofreni için genetik riski artan genç akrabalar, özellikle, daha sık ve daha fazla NSS göstermektedir (557). Bununla birlikte NSS ve şizofrenide spesifik genlerin olası sonuçlarını değerlendiren az sayıda çalışma vardır; Bir örneği, Chen ve arkadaşlarının yayınladığı makaledir. Şizofreni hastalarında, 5-HT2A geni ile NSS'nin motor koordinasyon ve sözel akıcılık düzeyleri arasında daha az olması, küçük etkili bir büyüklükte eğilim ilişkisi bulundu (558). Niethammer ve ark. tarafından yürütülen bir ikiz çalışmasından elde edilen sonuçlar, NSS oluşumunun ve daha özel olarak, sol vücut yarısına lateralizasyonun genetik olarak iletildiğini önermektedir (559). Bu çalışmaların sonuçları, muhtemelen genetik geçişli, psikoz için savunmasızlığa katkıda bulunan temel bir faktörün göstergesi olarak NSS'ye işaret etmektedir (560, 561).

Kannabis en yaygın kullanılan yasadışı maddedir ve kullanımı artmış şizofreni riski ile ilişkilendirilmiştir (228, 251, 265) ve davranışsal, motor ve bilişsel

savunmasızlığa neden olabilir. Farklı yazarlar obstetrik komplikasyonlar gibi perinatal faktörler ile NSS arasındaki ilişkiyi araştırırken, NSS ile esrar kullanımı gibi perinatal olmayan çevresel faktörler arasındaki etkileşimi inceleyen çalışma sayısı ise az olmuştur (164, 190, 562). Bu soruya yanıt veren, esrar kullanan şizofreni hastalarında daha az NSS mevcut olduğunu gösteren üç çalışma ele alınmıştır (32, 33, 492). Psikoz başlangıcından önce esrar kullanımı, bu hastalarda düşük genetik yükü yansıttığı düşünülen psikoza geçişten sonra daha az nörolojik silik işaret ile ilişkilendirilmiştir (32, 492, 563).

NSS ve ağır esrar kullanımı arasındaki ters ilişki, esrarın merkezi sinir sistemi üzerinde doğrudan etkisinin varsayımsal bir sonucu olarak görülebilir ki bu Parkinson hastalığı ve Tourette sendromu gibi bazı hareket bozukluklarını iyileştirmek için esrarın hareket kontrolüne katkıda bulunduğunu gösterir (564-566). Çeşitli hareket bozuklukları için farmakoterapide esrar veya kanabinoidlerin olası kullanımı, bazal ganglionda kanabinoid sistemin zengin bir gösterimi ile de kanıtlanmıştır (567, 568).

Esrar maddesinin ana bileşeninin (Δ-9-tetrahidrokanabinol) dopamin salınımını arttırdığı iyi bilinmektedir (569). Δ-9-tetrahidrokanabinolun bu eylemi, çalışmalarda bulunan düşük NSS ve ağır esrar kullanımı arasındaki ters korelasyonu açıklayabilir. Önceki raporların bulguları, NSS'nin (hem iki değişkenli korelasyon hem de çok değişkenli analizlerde görüldüğü gibi) hem negatif semptomlar ile (198, 200, 542, 570-572) hem de sözel akıcılık (199, 200) gibi kognitif fonksiyonlar ile ilişkili olduğunu destekler. Dazzan ve Murray tarafından önerildiği gibi hem NSS hem de olumsuz belirtiler dopaminerjik hipoaktivitenin bir sonucu olabilir (178). Bulgularda ayrıca, negatif belirtilerin psikopatolojik profilinde diğer özellikler arasında aşırı NSS fazlalığı olan durumlarda, genetik predispozan, psikozda nörogelişimsel köken hipotezini desteklemektedir (67).

NSS ve aile öyküsü psikozu arasında anlamlı bir ilişki olduğuna ilişkin Ruiz-Veguilla ve ark'nın gözlemleri literatürde destek buldu, Nuñez ve Gurpegui'nin ailede psikoz öyküsü olan deneklerin esrar kullanmayan akut şizofreni hastalarında esrar ile uyarılan psikoz hastalarından daha yüksek oranda NSS bulunmuştur (573). Literatür, NSS'nin merkezi sinir sistem işlev bozukluğunun spesifik olmayan belirteçleri olduğunu, ve yüksek NSS'li hastaların "psikotik olmadan önce ilaç kötüye kullanımı

gibi proksimal risk faktörlerinin" etkisine ihtiyacı olmadığını belirtti (574). Alternatif bir hipotez olarak, nörogelişimsel bozukluğu olan (yüksek NSS prevalansı ile öne sürülenler gibi) hastaların psikoz geliştirmek için az miktarda veya ekstra çevresel "vuruş" (esrar kötüye kullanımı gibi) gerektiğidir. Bu görüş, madde kötüye kullanımı olan şizofreni hastalarının önceki premorbid kişilik ve sosyal düzenleme madde kötüye kullanımı olmayan hastalara kıyasla daha iyi olduğu bulgularıyla da desteklenmektedir (575-577).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi'ne başvuran ve psikiyatri kliniğinde yatırılrak takip edilen Şizofreni tanısı almış hastalarda bilişsel fonksiyonların, nörolojik silik belirtilerin belirlenmesi, esrar kullanımın testler üzerindeki etkisi ve bunların klinik seyir ile ilişkisini, hasta ve kontrol grubu arasında herhangi bir fark olup olmadığının araştırıldığı kesitsel bir araştırmadır. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan **13.07.2016 tarih ve 284 numarası ile araştırma için onay alınmıştır.**

3.1. Araştırmaya Dâhil Edilme Ölçütleri

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Polikliniğine başvuran 55 hasta ve psikiyatri kliniğinde yatırılarak takip edilen 18 hasta çalışmaya alındı. 18-65 yaşları arasında DSM-5 ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış esrar kullanım öyküsü olmayan 40 hasta, şizofreni tanısı almış esrar kullanan veya geçmişte esrar kullanım öyküsü olan 33 hasta ve esrar kullanımı olmayan 40 sağlıklı gönüllü değerlendirmeye alındı. Kişiye gönüllü olur formu okutularak, onayı istendikten sonra elde edilen veriler, çalışmaya dâhil edilildi.

3.2. Araştırmadan Dâhil Edilmeme (Hariç Bırakılma) Ölçütleri

18 yaşından küçük ya da 65 yaşından büyük hastalar, esrar maddesi dışında komorbid madde kullanımı olan hastalar, nörolojik ek hastalığı bulunan hastalar (Demans, Geçirilmiş İskemik Olay, Parkinson, SVO…), mental retardasyonu olan hastalar, ağır endokrinopatiler, hipertansiyon, diyabet, morbit obezite ya da diğer endokrinopatiler, ağır kardiyak yetmezlik, kranial veya medulla spinalis travma öyküsü olanlar, ağır tıbbi rahatsızlığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Araştırmanın Yürütülmesi

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na 15 Temmuz-28 Ekim 2016 tarihleri arasında başvuran, 18–65 yaşları arasında DSM-5 ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış hastalar değerlendirildi. Araştırmanın dahil edilme ve

dışlama kriterlerine uyan şizofreni tanısı almış esrar kullanım öyküsü olmayan 40 hasta, şizofreni tanısı almış esrar kullanan veya geçmişte esrar kullanım öyküsü olan 33 hasta ile 40 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılan kişilerin kendisi veya yakınlarından yazılı bilgilendirilmiş onay alındı. Klinik görüşme yapıldıktan sonra hastalara ve sağlıklı katılımcılara sosyodemografik veri formu, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Klinik Global İzlenim hastalık şiddeti (CGİ-S), Kognitif fonksiyon testlerini ölçen Frontal değerlendirme bataryası (FAB), Sayı dizisi öğrenme testi (SDÖT), Stroop testi, Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT) ile Nörolojik Silik Belirtileri Değerlendirme Testi uygulandı.

3.4. Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Veri Formu: Hastaların hastalıkları ile ilgili bilgileri ve sosyodemografik özellikleri elde etme amacıyla araştırmacı tarafından oluşturulmuş bir formdur.

İçeriğinde; cinsiyet, yaş, medeni hal, eğitim süresi, çalışma durumu, yaşadığı yer, hastalığın başlama yaşı, hastalığın süresi, ortalama atak sayısı, tedavisiz geçen süre, hastaneye yatış sayısı, aldığı tedaviler, sigara-madde kullanım öyküsü, madde başlama yaşı/süresi/miktarı, ailede psikiyatri öyküsü yer almaktadır.

Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGİ): Hastalığın şiddetini, tedavinin etkinliğini ve yan etki şiddetini değerlendiren (Guy 1976) 3 itemli bir ölçektir. İlk iki item yedili, son item ise dörtlü likert tipindedir (578). Ölçeği kullanan klinisyen, söz konusu hastalıkla ilgili bilgi ve deneyimlerinin ışığında, hastalığın şiddeti ile belirtilerdeki düzelmenin derecesini, 1'den 7'ye uzanan Likert tipi bir derecelendirme üzerinde değerlendirir. 1- normal, hasta değil, 2- sınırda hasta, 3- hafif derecede hasta, 4- orta derecede hasta, 5- belirgin derecede hasta, 6- ileri derecede hasta, 7- en ileri derecede hasta. Çalışmalarda genelde hastalık şiddetini değerlendiren ilk item CGI-S kullanılır.

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS): PANSS; Kay ve ark'ları tarafından 1987 yılında geliştirilmiştir (579). 1999 yılında Kostakoğlu ve ark'ları tarafından Türkçeye uyarlanmıştır (580). Pozitif belirtiler, negatif belirtiler ve genel

psikopatolojı ölçeği olmak üzere üç alt ölçekten oluşur. Pozitif ve negatif belirtilere ek olarak bedensel kaygı, anksiyete, suçluluk duyguları, gerginlik ve manyerizm, depresyon, motor yavaşlama, işbirliği kuramama, olağandışı düşünce içeriği, dikkat, yargı, içgörü, irade bozukluğu, dürtü denetimi, zihinsel aşırı uğraş ve kaçınmayı da değerlendiren bir ölçektir.

Toplam 30 maddeden oluşmaktadır, her madde 1-7 arasında değişen bir puan alır. (1:yok, 2:çok hafif, 3:hafif, 4:orta, 5:orta/ağır, 6:ağır, 7:çok ağır). 30 maddenin 18'i BPRS'den, 12'si Psikopatoloji Değerlendirme Ölçeğinden uyarlanmıştır. Maddelerin 7 tanesi pozitif, 7 tanesi negatif, 16 tanesi ise genel psikopatoloji belirtilerini içermektedir. Pozitif ve Negatif sendrom alt ölçekleri için puan aralığı 7–49, genel psikopatoloji alt ölçeği için ise 16-112'dir, toplam puan 7–210 arasında değişmektedir. Leucht ve ark (581) çalışmasında PANSS'ın Klinik Genel İzlenim Şiddet Ölçeği ile yapılan karşılaştırmasında 57-61 puanın hafif, 73-78 puanın orta, 115-118 puanın ağır, 143-149 puanın çok ağır hastalık şiddetiyle kesiştiği saptanmıştır.

Frontal Değerlendirme Bataryası (FAB): FAB, frontal lob fonksiyonlarını ölçmek için geliştirilen basit, uygulanması kolay, kısa süren (yaklaşık 10 dakika) testidir. Frontal lob fonksiyonlarının değerlendirmesi ve yürütücü işlev bozukluklarının saptanması, kortikal-subkortikal yapıları içine alan dejeneratif hastalıkların ayrımında ve bu hastalıkların progresyonunun izleminde faydalıdır.

FAB 6 öğesi ve her öğenin 0-3 arası puanı, 0-18 arası total olası bir skor vardır. Daha yüksek puan daha iyi performans demektir.

FAB 6 alt testten oluşur.

1. Benzerlikler (konseptualizasyon)
2. Kelime akıcılığı (mental fleksibilite)
3. Motor Seriler (programlama)
4. Çelişen yönergeler (interferansa duyarlılık)
5. Yap-yapma (inhibitör kontrol)
6. Yakalama davranışı (çevresel otonomi)

Stroop Testi: Stroop testi ülkemizde geçerliği yapılmış, sık kullanılan, uygulanabilirliği kolay olan, frontal lob işlevlerine duyarlı bir testtir. Bu test 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilmiştir (582, 583). İzleyen yıllarda testin çeşitli formları oluşturulmuştur. Stroop etkisi, kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda elde edilmektedir. Stroop bozucu etkisi (interference), ketleme yapamamaktan; renk isimlerini söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumadan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır. Enterferans duyarlılığı ve uygunsuz otomatik cevapları baskılayamama, Stroop testinde daha özgül olarak değerlendirilir. Stroop Testi algısal kurulumu, değişen talepler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becerisini, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini, odaklanmış dikkati ve bilgi işleme hızını ölçer. Dikkat sürecini de ölçer; puanları dikkat için bir *"altın standart"*tır.

Odaklanmış dikkat ve tepki inhibisyonunu ölçen bu testtin çeşitli formları bulunmaktadır. Çalışmamızda Stroop testinin TBAG (Temel Bilimler Araştırma Grubu) formu kullanılmıştır. Stroop'un TBAG formu 14x21.5 cm boyutlarında 4 adet karttan oluşur. Her kartın üzerinde seçkisiz olarak sıralanmış 4'er maddeden oluşan 6 satır bulunmaktadır. Bu kartlar testin "uyarıcı" maddeleridir. Denek her bir bölümdeki görevi bitirince tamamlama süresi, hata ve düzeltme sayısı kaydedilir. Stroop testi TBAG formunun ölçtüğü en geçerli özelliğin bozucu etki (2. karttaki renklerin söylendiği 5. bölüm) olduğu bulunmuştur. Testin ayrıca dikkati yansıtan okuma hızını (1. kart tamamlama süresi) ve renk söylemeyi de (3. ve 4. kart tamamlama süresi) değerlendirdiği bildirilmektedir. STP1SÜRE, STP2SÜRE okumaya odaklanarak, STP3SÜRE, STP4SÜRE ve STP5SÜRE renk odaklı olarak ve STP5SÜRE, STP5HATA ve STP5DÜSA bozucu etkiye odaklanmakta olup testlerin tamamı karmaşık dikkati ölçmektedir. Türk toplumu için Stroop Testi TBAG formunun standardizasyon çalışmaları yapılmıştır (584).

Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT/Serial Digit Learning Test): Öğrenme ve belleği ölçen bir testtir. 1'den 9'a kadar olan rakamların karışık biçimde sıralandığı 8 ve 9 rakamlık diziden oluşan iki ayrı dizi bulunmaktadır. Katılımcının yaşına ve eğitim düzeyine göre bu dizilerden birisi seçilir, sırasıyla okunur ve denekten diziyi doğru sırayla hatırlayıp söylemesi istenir. Bu işlem toplam 12 kez

tekrarlanır. Katılımcı doğru diziyi iki kez art arda hatırladığında teste son verilir. Değerlendirmede, tam öğrenmenin sağlandığı deneme sayısı ve toplam puan dikkate alınmıştır. Zangwill tarafından 1943'de geliştirilmiş (585) ve Türk toplumunda geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (586).

SDÖT' de bellek söz konusudur; ancak SDÖT' in ayırt edici özelliği, öğrenme yeteneğini de ölçüyor olmasıdır. Medial temporal alan, hippokampus ve diğer limbik sistem yapılarının hasarına duyarlıdır. >65 yaş veya en fazla lise eğitimi görmüş olan Katılımcılara SDÖT 8 Formu uygulanır. <65 yaş ve liseden sonra da eğitim görmüş olan deneklere SDÖT 9 Formu uygulanır. Alınabilecek en yüksek puan: 24'dür.

Çizgi Yönünü Belirleme Testi: Benton, Varney ve Hamsher tarafından 1978'de geliştirilmiştir. *Görsel-mekânsal algılama*yı (visuospatial perception) ölçtüğü kabul edilmektedir, bunun temel öğeleri ise yönlenim ve görselleştirme olarak belirlenmiştir. Güvenirlik çalışması Kurt ve arkadaşları tarafından1998 yılında yapılıştır. ÇYBT'nin Türk kültürü için standardizasyon çalışmaları BİLNOT bataryası kapsamında; 20-55 yaş ve üzerinde, üç eğitim düzeyine dengeli olarak dağıtılmış, 422 denek üzerinde yapılmıştır. Test kitapçığı spiral ciltli olup üst yarısında uyarıcı maddeler, alt yarısında her madde için aynı olan cevap seçenekleri bulunur. Kitapçığın alt yarısında bulunan cevap seçenekleri, her biri 3,8 cm uzunluğunda, 1'den 11'e kadar numaralanmış ve merkez esas alınarak 18 derece aralarla çizilmiş çizgiler demetinden oluşmaktadır. Beş Alıştırma Maddesinden her biri, cevap seçeneklerindeki çizgilerden bir çiftinin aynı uzunluktaki kopyasıdır. Bunları izleyen 30 Test Maddesinden her biri, cevap seçeneklerine göre yarı uzunluktaki bir çift çizgiden oluşur (586).

Nörolojik Değerlendirme Formu: Buchanan ve Heinrichs tarafından şizofrenili hastalarda lokalize edilemeyen nörolojik bulgular için yapılandırılmış değerlendirme aracı olarak ölçektir (185). Her madde 0-2 arasında puanlanır. (0=bozukluk yok, 1=hafif bozukluk, 2=belirgin bozukluk). Motor koordinasyon alt başlığı; sıralı adımlama, hızlı değişen hareketler, başparmak oppozisyonu ve parmak burun testlerini; duyusal bütünleştirme alt başlığı söndürme, grafestezi, sterognozis,

sağ sol konfüzyonu ve işitsel görsel bütünlük testlerinden oluşur. Karmaşık motor hareketler alt başlığı; yumruk halka testi, yumruk-kenar-avuç içi testi, Ozeretski testi ve ritim tutma testi B 'den oluşur. "Diğer" alt başlığı ise Romberg testi, tasma hareketleri, tremor, 5 dakikalık bellek, 10 dakikalık bellek, ritim tutma testi A, sinkinezi, konverjans, bakısı sabit tutma güçlüğü, glabella refleksi, dudak uzatma refleksi, yakalama refleksi ve emme refleksinden oluşur. Nörolojik değerlendirme ölçeğinde şu maddeler vücudun sağ-sol yarısı için ayrı değerlendirilir: hızlı değişen hareketler, başparmak oppozisyonu, disdiadokinezi, grafestezi, sterognozis, yumruk halka testi, yumruk kenar avuç içi testi, tasma hareketleri, tremor, sinkinezi, konverjans, bakışı sabit tutma güçlüğü ve yakalama refleksi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde edilen katagorik veriler frekans ve yüzde değerleri olarak, nicel veriler ise aritmetik ortalama ± standart sapma (SD) olarak belirtilmiştir.

Veri analizinde, SPSS 18 (Statistical Package for the Social Sciences) kullanıldı. Bütün testler için hata payı %5 bırakıldı. Gruplarda analiz edilen bütün değerlerin normalliği Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. $p>0,05$ çıkanlar normal kabul edildi. Çalışmamızda önce çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik özellikleri belirtildi, sonra karşılaştırılması gereken parametreler için Student t, Mann Whitney U, Kruskal Vallis, ANOVA test kullanıldı. Kategorik gruplarda ilişkinin var olup olmadığını belirlemek için ki-kare test kullanıldı. İki nicel değişken arasındaki ilişkinin önemini belirlemek için Pearson ve Spearman korelasyon analizi testi kullanıldı. İlişkinin önemlilik kontrolü yapıldı. Tüm analizlerde $p<0.05$ olması durumunda veriler arasındaki farklılığın anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızın kontrol ve hasta grupları yaş açısından homojen dağılım göstermiştir. Çalışmaya alınan hastalar erkek cinsiyetinde idi. Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubunda kadın cinsiyetinde başvurular olmadığı için sadece erkek cinsiyeti çalışmaya alındı. Kontrol grubu da cinsiyet açısından eşitlenmiştir.

Tablo 1 ve 2: Hasta ve kontrol grubuna ait sosyodemografik bulgular ve alışkanlıkların karşılaştırılması

Tablo 1

	Çalışma grupları					
	SCH N=40	SCH/kannabis N=33	Kontrol N= 40	Total N=113		
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean±SD	F	p
Yaş	34,62±10,51	30,75 ± 8,27	31,42 ± 8,73	32,36±9,35	1,884	0,157
Eğitim Süresi	10,3 ± 3,50	8,63 ± 3,41	10,37 ± 3,64	9,84 ± 3,58	2,716	0,071
Çalışma Süresi	9,45 ± 8,23	8,23 ± 6,60	13,55 ± 8,93	10,94 ± 8,32	4,381	**0,015**

SCH: Esrar kullanım öyküsü olmayan şizofreni hasta grubu
SCH/kannabis: Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubu
Kontrol: Esrar kullanım öyküsü olmayan sağlıklı gönüllü grubu
p<0.05'in altı anlamlı kabul edilmiştir
Mean=aritmetik ortalama
SD= standart sapma
N=vaka sayısı

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı çıkan bulgular koyu olarak gösterilmiştir.

Sosoyodemografik veri karşılaştırmasında kontrol ve hasta grupları eğitim süresi(yıl) açsısndan anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05), bununla birlikte esrar kullanan şizofreni grubunda eğitim alma süresinin daha az olduğu görüldü (SCH/kannabis<SCH=Kontrol). Şizofreni hasta gruplarının kendi arasında karşılaştırmasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,045).

Çalışma süresi (yıl) yönünden ise gruplar arasında anlamlı farklılık vardı (p=0,015) ve esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hastalarında çalışma süresi en az

olan grup oldu (SCH/kannabis<SCH<Kontrol). Şizofreni hasta gruplarının kendi arasında karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 2

	Çalışma grupları		SCH	SCH kannabis	Kontrol	Total	x^2	p
Çalışma Durumu	Çalışıyor	N	20	12	38	80	30,123	**<0,001**
		Yüzde	50%	36,40%	95%	70,79%		
	Çalışmıyor	N	20	21	2	43		
		Yüzde	50%	63,60%	5%	29,21%		
Medeni Durum	Evli	N	14	8	26	48	16,306	**0,003**
		Yüzde	35%	24,25%	65%	42,5%		
	Bekar	N	26	25	14	65		
		Yüzde	65%	75,75%	35%	57,5%		
Adli Öykü	Var	N	2	21	0	23	54,174	**<0,001**
		Yüzde	5%	63,60%	0%	20,35%		
	Yok	N	38	12	40	90		
		Yüzde	95%	36,4%	100%	79,64%		
Aile Öyküsü	Var	N	14	20	8	42	12,891	**0,002**
		Yüzde	35%	60,6%	20%	37%		
	Yok	N	26	13	32	71		
		Yüzde	65%	39,4%	80%	63%		
İntihar Girişimi	Var	N	11	8	3	22	5,780	0,056
		Yüzde	27,50%	24,2%	7,5%	19,46%		
	Yok	N	29	25	37	91		
		Yüzde	72,50%	75,8%	92,5%	80,54%		
Sigara Kullanımı	Var	N	28	32	24	84	13,565	**0,001**
		Yüzde	70%	97%	60%	74,3%		
	Yok	N	12	1	16	29		
		Yüzde	30%	3%	40%	25,7%		

Kontrol ve hasta gruplarının çalışma durumu karşılaştırmasında anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,001). Esrar kullanan şizofreni grubunda diğer gruplara göre çalışma durumunun daha az olduğu gözlenmiştir (SCH/kannabis<SCH< Kontrol).

Kontrol ve hasta gruplarının medeni durum karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,003). Medeni durum açısından gruplarda bekâr olma durumu daha fazlaydı ve esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hastalarında bekâr olma durumu daha fazlaydı (SCH/kannabis>SCH>Kontrol).

Adli öykü varlığı, kontrol ve hasta grupları arasında kıyaslandı ve anlamlı boyutta farklılık saptandı (p<0,001). Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni grubunda adli öykü oranı daha fazla görüldü, bunu esrar kullanımı olmayan şizofreni grubu izledi (SCH/kannabis>SCH>Kontrol).

Ailede psikiyatri öyküsüne yönelik 3 grup arasındaki karşılaştırmada anlamlı düzeyde farklılık bulundu (x^2=12,891 p=0,002). Esrar kullanım öyküsü olan hasta grubunda ailede psikiyatri öykü oranı daha fazlaydı, bu durumu esrar kullanım öyküsü olmayan şizofreni grubu izledi (SCH/kannabis>SCH>Kontrol).

Gruplar ailede psikoz öyküsü varlığı açısından karşılaşlaştırıldı, yine esrar kullanımı olan şizofreni hastalarında oran daha fazla bulundu (SCH/kannabis>SCH>kontrol) ve bu karşılaştırma anlamlı farklılık gösterdi (x^2=6,011 p=0,05). Gruplar arasındaki karşılaştırmada SCH/kannabis=%44 N=11, SCH=%40 N=10, Kontrol=%16 N=4 idi. Grupların kendi içindeki ailede psikoz oranları ise SCH/kannabis=%33, SCH=%25, Kontrol=%10'du.

Ailede psikoz öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında PANSS, CGI-S, hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, tedavisiz geçen süre, kognitif testler ve nörolojik silik belirtiler arasındaki korelasyon açısından karşılaştırma yapıldı. Sadece STP 1 DÜSA (t=2,307 p=0,024) ve ÇYBT (t=2,068 p=0,042) arasında anlamlı ilişki saptandı. Diğer itemlerle herhagi bir ilişki saptanmadı.

İntihar girişimi öyküsü, kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırıldı, anlamlı düzeyde farklılık görülmedi. Ancak şizofreni hastalarında intihar riski sağlıklı kontrollere göre daha fazlaydı ve kontrol ile hasta grupları arasındaki karşılaştırmadaki sonuç SCH>SCH/kannabis>Kontrol idi(p=0,056).

Gruplar arasında alışkanlık itemi olarak sigara kullanımı karşılaştırıldı. Kontrol ve hasta grupları arasında sigara kullanım öyküsü istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdi (x^2=13.565 p=0,001). Esrar kullanım öyküsü olan 33

hastanın tamamı sigara kullanıyordu ve en yüksek oran bu grupta görüldü, şizofreni grubunda 40 hastanın 28'i sigara kullanıyordu.

Sigara kullanım varlığı SCH/kannabis>SCH>Kontrol idi. Sigara kullanan şizofreni hastaları kullanmayanlar ile karşılaştırıldığında CGI-S, Panss negatif, genel psikopatoloji puanı ve total puanları daha fazlaydı, kognitif testlerde daha kötü performans gösterdi ve daha fazla NSS saptandı. Ancak istatistiksel olarak sadece CGI-S ($p=0,044$) ile ÇYBT ($p=0,015$) anlamlı farklılık gösterdi.

Sigara kullanım miktarı kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılı düzeyde farklılık saptandı ($p=0,041$). Ancak hasta grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında bu anlamlı farklılık devam etmedi. Sigara kullanım miktarı yıl/pkt olarak belirlendi.

Klinik belirtiler ile sigara kullanım miktarı arasındaki korelasyon değerlendirildi. Ancak PANSS'ın hiçbir altpuanı ve total puanı ile sigara kullanım miktarı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Esrar kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında sigara kullanım miktarının kognitif fonksiyonlar ile nörolojik silik belirtiler üzerine etkisini değerlendirmek için korelasyon analizi yapıldı.

Esrar kullanım öyküsü olmayan hasta grubunda sigara kullanım miktarı ile kognitif fonksiyonlar ve nörolojik silik belirtiler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Esrar kullanım öyküsü olan hasta grubunda ise sigara kullanım miktarı ile STP 1 HATA, STP 1 DÜSA, STP 3 SÜRE, STP 3 HATA, STP 4 SÜRE arasında pozitif korelasyon gözlendi ($p<0,05$). Sigara kullanım miktarı ile nörolojik silik belirti arasında ise sadece SNB 'diğer' alt puanı arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0,042$).

Tablo 3: Kontrol ve hasta grupları arasında kognitif fonksiyonların karşılaştırılması

Kognitif testler	SCH Mean± SD	SCH/kannabis Mean±SD	KONTROL Mean±SD	F	p
STP 1SÜRE	13,33 ± 9,08	14,65±8,96	10,08±2,49	3,769	**0,026**
STP 1 HATA	0,07±0,35	0,06±0,24	0±0,00	1,033	0,359
STP 1 DÜSA	0±0,00	0,06±0,24	0±0,00	2,512	0,086
STP 2 SÜRE	13,12±6,87	14,65±8,02	10,82±3,49	3,432	**0,036**
STP 2 HATA	0,15±0,70	0,06±0,34	0,03±1,58	0,756	0,472
STP 2 DÜSA	0±0,00	0,06±0,34	0,03±1,58	0,754	0,473
STP 3 SÜRE	21,57±10,30	22,62±13,06	13,10±3,60	11,365	**< 0,001**
STP 3 HATA	0,82±1,19	0,36±0,92	0,38±0,95	2,480	0,088
STP 3 DÜSA	0,35±0,62	0,21±0,41	0,13±0,40	2,094	0,128
STP 4 SÜRE	32,20±15,90	30,57±13,93	18,41±7,09	13,568	**< 0,001**
STP 4 HATA	1,50±2,59	1,24±2,86	0,58±1,19	1,716	0,185
STP 4 DÜSA	0,65±1,31	0,52±1,62	0,28±0,55	0,969	0,383
STP 5 SÜRE	45,85±21,97	41,18±15,38	24,81±10,07	17,484	**< 0,001**
STP 5 HATA	3,60±3,67	3,88±4,57	2,50±3,04	1,420	0,246
STP 5 DÜSA	1,40±1,56	1,36±1,41	0,73±0,91	3,231	0,043
ÇYBT	13,58±8,50	11,61±8,52	20,28	13,622	**< 0,001**
SDÖT	5,28±7,60	7,06±8,65	13,90±8,34	12,217	**< 0,001**
SDÖT Tekrar sayısı	10,18±3,07	9,73±3,10	7,05±3,39	10,956	**< 0,001**
FAB	10,70±4,20	11,61±3,21	15,35±2,48	20,940	**< 0,001**

STPSÜRE: Stroop testinde kartaların saniye cinsinden okuma hızı,

STPHATA: Stroop testinde kartların okunmasında yapılan hata sayısı,

STPDÜSA: Stroop testinde kartların okunmasında yapılan düzeltme sayısı

SDÖT: Sayı dizisi ölçüm testi

ÇYBT:Çizgi yönünü belirleme testi

FAB: Frontal assesment batary

Kontrol ve hasta gruplarının Stroop testi, Çizgi yönünü belirleme testi, Sayı dizisi öğrenme testi ve FAB değerleri Anova test ile test edildi.

Kontrol ve hasta grupları arasında kognitif fonksiyon testleri karşılaştırılması sonucu;

Kontrol grubu tüm kognitif testlerde şizofreni gruplarına göre daha iyi performans gösterdi.

STP 1 SÜRE, STP 2 SÜRE, STP 3 SÜRE, STP 4 SÜRE, STP 5 SÜRE, ÇYBT, SDÖT, SDÖT Tekrar sayısı ve FAB değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,05$).

Stroop testinde STP 1, STP 2 ve STP 3 alt ölçekleri tamamalama süreleri esrar kullanım öyküsü olan şizofreni grubunda, esrar kullanmayan şizofreni grubu ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha uzundu ve en kötü performansı gösteren grup oldu (SCH/kannabis>SCH>Kontorl) ($p<0,05$). STP 4 SÜRE, STP 5 SÜRE alt ölçekleri tamamalama süreleri esrar kullanım öyküsü olmayan hasta grubunda SCH/kannabis grubu ve kontrol grubuna göre daha uzundu ve daha kötü performans gösterdi (SCH> SCH/kanabis>Kontrol) ($p< 0,001$).

ÇYBT, SDÖT ile FAB test puanları kontrol grubunda, hasta gruplarına göre daha yüksek bulundu ($p<0,001$). ÇYBT'de SCH/kannabis grubunda en kötü performans gözlendi, FAB ve SDÖT'de ise SCH hasta grubu en kötü performansı gösterdi. SDÖT Tekrar sayısı ise esrar kullanım öyküsü olmayan şizofreni grubunda daha fazlaydı (SCH>SCH/kannabis>Kontrol) ($p<0,001$).

Esrar kullanım öyküsü olan ve olmayan şizofreni gruplarının kognitif testler istatistiksel analiz karşılaştırmasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Tablo 4: Kontrol ve hasta gruplarının silik nörolojik belirti puanlarının karşılaştırılması

	SCH	SCH kannabis	Kontrol		
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	F	p
SNB Motor koordinasyon	2,12±1,63	1,15±1,41	0,12±0,46	24,865	**<0,001**
SNB Duyusal bütünleştirme	3,55±2,16	3,03±1,81	1,20±1,30	18,758	**<0,001**
SNB Karmaşık motor	4,00±2,62	2,42±1,71	1,12±1,43	20,606	**<0,001**
SNB Diğer	8,17±3,72	6,87±3,76	3,35±2,51	21,901	**<0,001**
SNB Total	17,85±9,02	13,48±7,08	5,82±4,76	28,693	**<0,001**

SNB: Silik nörolojik belirti

Kontrol ve hasta gruplarına silik nörolojik belirti değerlendirmesi yapıldı. Motor koordinasyon alt skoru, duyusal bütünleştirme alt skoru, karmaşık motor alt skoru, diğer (ilkel refleks) alt skoru ve total puan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdi ($p<0,001$).

SNB bütün alt skorları ve total puanı, en fazla nörolojik silik belirtiler esrar kullanım öyküsü olmayan şizofreni grubunda saptandı.

Kontrol grubunda ise hasta gruplarına göre en düşük puanların alındığı gözlendi, en az silik nörolojik belirti sağlıklı kontrol grubunda oldu (Kontrol<SCH/kannabis< SCH).

Şizofreni grupları arasında yapılan istatistiksel analizde esrar kullanım öyküsü olan şizofreni grubunda daha az nörolojik silik belirti olduğu bulundu, özellikle SNB motor koordinasyon ($p=0,009$), SNB karmaşık motor ($p=0,004$), SNB total ($p=0,027$) puanları arasında anlamlı farklılık saptandı.

Tablo 5: Hasta grupları arasında klinik belirtiler ve hastalık şiddetinin karşılaştırılması

	SCH	SCH/kannabis	t	p
Hastalık başlama yaşı	24,38±7,32	23,82±4,6	0,379	0,705
Hastalık süresi	10,35 ± 7,28	6,92 ± 6,16	2,146	**0,035**
Tedavisiz geçen süre	2,73 ± 3,38	2,23 ± 2,59	0,679	0,499
Hastane yatış sayısı	3,23 ± 2,98	4,29 ± 3,58	-1,293	0,201
Panns Pozitif	16,3 ± 6,74	17,24 ± 6,49	-0,604	0,548
Panns Negatif	19,60 ± 7,39	19,09 ± 7,70	0,287	0,775
Panns Genel	29,38 ± 8,88	31,76 ± 10,27	-1,062	0,292
Panns Total	66,00 ± 20,01	68,61 ± 21,84	-0,531	0,597
CGI-S	3,83±0,78	4,21±0,69	-2,213	**0,030**

Süre: yıl olarak hesaplandı

Karşılaştırılan parametrelerden normal dağılım gösterenler Student t testi ile göstermeyenler Mann-Whitney U testi ile incelendi.

Esrar kullanma öyküsü olan ve olmayan şizofreni hasta grupları arasında hastalığın başlama yaşı, hastalık süresi, tedavisiz geçen süre, hastane yatış sayısı, PANSS pozitif, PANSS negatif, PANSS genel, PANSS total CGI hastalık şiddeti itemleri karşılaştırıldı.

Sadece hastalık süresi ve CGI hastalık şiddeti, SCH ile SCH/kannabis gruplarına göre farklılık göstermiştir, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

Hastalık süresi esrar kullanımı olmayan hasta grubunda daha fazlaydı (10,35±7,28).

CGI hastalık şiddeti ise esrar kullanan şizofreni hasta grubunda daha yüksek bulundu (4,21±0,69).

Diğer parametrelerde mean±sd değerler açısından anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Hasta gruplarına CGI hastalık şiddeti ile PANSS pozitif, PANSS negatif, PANSS genel, PANSS total arasındaki korelasyon analizine bakıldı. Hastalık şiddeti ile tüm PANSS değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,001$).

Şizofreni hasta grupları arasında kullanılan ilaçların karşılaştırılması yapıldı. Her iki grupta da tek başına tipik antipsikotik kullanımının olmadığı görüldü. Esrar kullanımı olmayan şizofreni grubunda atipik antipsikotik kullanım oranı %62,5 N=25, atipik-tipik kombinasyon kullanım oranı %37,5 N=15 idi. Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni grubunda ise atipik antipsikotik kullanım oranı %60,6 N=20, atipik-tipik kombinasyonu kullanım oranı %39,4 N=13 idi. Hasta grupları arasında antipsikotik kullanımı karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Atipik antipsikotik veya atipik-tipik ilaç kombinasyonu kullanımının CGI-S, PANSS, FAB, Stroop, SDÖT, ÇYBT, silik nörolojik belirti arasındaki korelasyona bakıldı. Atipik-tipik ilaç kombinasyonu kullanan hastalarda atipik ilaç kullan hastalara göre CGI-S, PANSS alt puanları ve total puanı, SNB alt puanları ve total puanı daha fazlaydı, Stroop testini tamamlama süresi daha uzun olup SDÖT ve ÇYBT testlerinde daha az puanlar alınarak daha düşük performans gösterildi. Ancak Student t test analizinde CGI-S ($p=0,011$) ve PANSS pozitif ($p=0,026$)'de anlamlı farklılık saptandı. Kognitif fonksiyon testleri ve silik nörolojik belirtiler üzerine anlamlı farklılık oluşturmadığı gözlendi.

Esrar kullanım öyküsü olan ve olmayan şizofreni hasta grupları kendi içinde, ilaç kullanımının kognitif fonksiyon ve nörolojik silik belirtiler üzerine etkileri karşılaştırıldı. Atipik-tipik ilaç kombinasyonu kullanımının atipik antipsikotik ilaç kullanımına göre kognitif fonksiyon ve nörolojik silik belirtiler üzerinde herhangi bir farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$).

Şizofreni hasta grupları için hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, tedavisiz geçen süre ile CGI-S, PANSS, kognitif testler (FAB, Stroop, ÇYBT, SDÖT), nörolojik silik belirti arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi yapıldı. Hastalık başlama yaşı ile karşılaştırılan parametreler arasında hem şizofreni hasta grupları birlikte değerlendirilirken hem de gruplar kendi içinde değerlendirilirken herhangi bir ilişki saptanmadı ($p>0,005$). Hastalık süresi ile tedavisiz geçen süre arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=,541^{*}$ $p<0,001$). Tedavisiz geçen süre ile CGI-S ($r=,293^{*}$ $p=0,014$), PANSS total ($r=,244^{*}$ $p=0,042$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Diğer parametreler, kognitif fonksiyon testleri ve nörolojik silik belirti arasında ilişkili olmadığı gözlendi.

Şizofreni hasta gruplarının her biri kendi içinde hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, tedavisiz geçen süre ile CGI-S, PANSS, kognitif testler (FAB, Stroop, ÇYBT, SDÖT), nörolojik silik belirti arasındaki ilişki değerlendirdirildiğinde SCH/kannabis grubunda farklı korelasyonlar saptandı. Hastalık süresi ile tedavisiz geçen süre arasında yine anlamlı pozitif ilişki saptandı (r=,794** p<0,001). Bununla birlikte hastalık süresi ile PANSS negatif arasında pozitif korelasyon gözlendi (r=,369* p=0,035).

SCH/kannabis grubu

		STP 1 SÜRE	STP 2 SÜRE	STP 3 SÜRE	STP 3 HATA	STP 3 DÜSA	STP 4 SÜRE	STP 5 SÜRE	ÇYBT	SDÖT	FAB
Hastalık başlama yaşı	r	-0,048	0,038	-0,055	0,053	0,07	-0,107	-0,175	0,209	0,099	0,19
	p	0,79	0,832	0,762	0,772	0,699	0,554	0,331	0,243	0,583	0,29
Hastalık süresi	r	,466**	,522**	,555**	,444**	0,159	,542**	0,175	0,046	-0,105	-0,257
	p	**0,006**	**0,002**	**0,001**	**0,01**	0,376	**0,001**	0,33	0,799	0,559	0,148
Tedavisiz geçen süre	r	,403*	,350*	,488**	,500**	0,27	,497**	0,146	-0,134	-0,068	-0,287
	p	**0,02**	**0,046**	**0,004**	**0,003**	0,128	**0,003**	0,416	0,459	0,707	0,106

Hastalık süresi ile STP 1 SÜRE (r=,466** p=0,006), STP 2 SÜRE (r=,522** p=0,002), STP 3 SÜRE (r=,555** p=0,001), STP 4 SÜRE (r=,542** p=0,001) arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Hastalık süresinin artması ile Stroop testini tamamlama süresinin uzadığı, gösterilen performansın azaldığı gözlendi. STP 3 HATA ile de anlamlı korelasyon saptandı (r=,444** p=0,01), hastalık süresinin fazla olması daha fazla hata yapılmasına neden oldu. Diğer kognitif testler arasında korelasyon saptanmadı.

Tedavisiz geçen süre ise benzer şekilde Stroop testi arasında pozitif korelasyon bulundu. STP 1 SÜRE (r=,403* p=0,02), STP 2 SÜRE (r=,350* p=0,046), STP 3 SÜRE (r=,488** p=0,004), STP 4 SÜRE (r=,497** p=0,003), STP 3 HATA (r=,500** p=0,003) saptandı. Tedavisiz geçen süre uzadıkça kognitif test performansında azalma gözlendi. Bu ilişki sadece Stroop testinde vardı, diğer kognitif testlerde korelasyon saptanmadı (p>0,05).

Hastalık süresi ile SNB arasındaki karşılaştırmada sadece SNB karmaşık motor alt puanı ile pozitif korelasyon saptandı (r=,361* p=0,039). Tedavisiz geçen

süre ile SNB korelasyonunda SNB motor koordinasyon (r=,425* p=0,014) ve SNB karmaşık motor (r= ,407* p=0,019) alt puanı ile pozitif korelasyon saptandı.

SCH hasta grubunda hastalık süresi ile tedavsiz geçen süre arasında pozitif korelasyon saptandı (r=,396* p=0,015). Tedavisiz geçen süre ile CGI-S arasnda anlamlı ilişki saptandı (r=,370* p=0,024). SCH hasta grubunda hastalık süresi ve tedavisiz geçen sürenin diğer parametreler (PANSS, Stroop, ÇYBT, SDÖT, FAB, Nörolojik silik belirti) arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

Tablo 6: Hasta gruplarında hastalık şiddeti ile kognitif fonksiyon testleri arasındaki korelasyon

Grup	SCH		SCH/kannabis	
	CGI Hastalık şiddeti		CGI Hastalık şiddeti	
	r	p	r	p
STP 1 SÜRE	,391*	**0,012**	0,092	0,61
STP 1 HATA	-0,097	0,551	-0,051	0,778
STP 1 DÜSA	-	-	-0,051	0,778
STP 2 SÜRE	,453**	**0,003**	0,212	0,237
STP 2 HATA	0,064	0,695	-0,071	0,694
STP 2 DÜSA	-	-	-0,071	0,694
STP 3 SÜRE	0,171	0,291	,466**	**0,006**
STP 3 HATA	0,303	0,058	-0,034	0,85
STP 3 DÜSA	0,081	0,62	0,06	0,742
STP 4 SÜRE	0,263	0,1	,454**	**0,008**
STP 4 HATA	,330*	**0,038**	0,143	0,428
STP 4 DÜSA	,350*	0,027	0,137	0,446
STP 5 SÜRE	0,298	0,062	0,241	0,176
STP 5 HATA	0,29	0,07	0,224	0,211
STP 5 DÜSA	0,145	0,371	0,001	0,997
ÇYBT	-,366*	**0,020**	-,491**	**0,004**
SDÖT	-0,145	0,372	-,351*	**0,045**
SDÖT Tekrar sayısı	0,237	0,141	,360*	**0,039**
FAB	-0,241	0,134	-0,282	0,111

Esrar kullanma öyküsü olan ve olmayan şizofreni hasta gruplarında CGI hastalık şiddeti ile kognitif fonksiyon testleri arasındaki korelasyon incelendi. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan bulgular koyu olarak gösterilmiştir.

Esrar kullanım öyküsü olmayan şizofreni hasta grubunda CGI hastalık şiddeti ile STP 1 SÜRE, STP 2 SÜRE ve STP 4 HATA arasında pozitif korelasyon saptandı

(p<0,05). CGI hastalık şiddeti ile ÇYBT arasında negatif korelasyon bulundu (p=0,02).

Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubunda ise CGI hastalık şiddeti ile STP 3 SÜRE, STP 4 SÜRE ve SDÖT Tekrar sayısı arasında poztif korelasyon saptandı (p<0,05).

Tablo 7: Hasta gruplarında hastalık şiddeti ile silik nörolojik belirtiler arasındaki korelasyon

Grup			SNB Motor koordinasyon	SNB Duyusal bütünleştirme	SNB Karmaşık motor	SNB Diğer	SNB Total
SCH	CGI Hastalık şiddeti	r	,513**	,420**	,396*	,407**	,464**
		p	**0,001**	**0,007**	**0,012**	**0,009**	**0,003**
SCH Kannabis	CGI Hastalık şiddeti	r	,511**	,365*	,164	,507**	,553**
		p	**0,002**	**0,037**	0,363	**0,003**	**0,001**

Esrar kullanma öyküsü olan ve olmayan şizofreni hasta gruplarında CGI hastalık şiddeti ile nörolojik silik belirti arasındaki korelasyon incelendi.

Esrar kullanım öyküsü olmayan şizofreni hasta grubunda CGI hastalık şiddeti ile SNB motor koordinasyon, duyusal bütünleştirme, karmaşık motor, diğer alt puanlar ve total puan arasında pozitif korelasyon saptandı, istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05).

Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubunda CGI hastalık şiddeti ile SNB motor koordinasyon, duyusal bütünleştirme, diğer alt puanlar ve total puan arasında pozitif korelasyon saptandı, istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Sadece SNB karmaşık motor alt skoru ile korelasyon saptanmadı (r=,164 p>0,05).

Tablo 8a: SCH hasta grubunda hastalık belirti düzeyi ile kognitif fonksiyonları arasındaki ilişki

SCH		PANSS Pozitif	PANSS Negatif	PANSS Genel	PANSS Total
STP 1 SÜRE	r	,511**	,510**	,475**	,495**
	p	**,001**	**,001**	**,002**	**,001**
STP 1 HATA	r	,056	,027	,036	,047
	p	,734	,868	,826	,774
STP 2 SÜRE	r	,526**	,619**	,540**	,550**
	p	**<,001**	**<,001**	**<,001**	**<,001**
STP 2 HATA	r	,148	,245	,162	,178
	p	,363	,127	,318	,272
STP 3 SÜRE	r	,266	,276	,267	,306
	p	,097	,085	,095	,055
STP 3 HATA	r	,336*	,307	,373*	,357*
	p	**,034**	,054	**,018**	**,024**
STP 3 DÜSA	r	,182	,016	,123	,135
	p	,260	,920	,449	,408
STP 4 SÜRE	r	,339*	,389*	,353*	,393*
	p	**,032**	**,013**	**,026**	**,012**
STP 4 HATA	r	,304	,397*	,334*	,343*
	p	,056	**,011**	**,035**	**,030**
STP 4 DÜSA	r	,185	,450**	,374*	,361*
	p	,254	**,004**	**,017**	**,022**
STP 5 SÜRE	r	,344*	,337*	,397*	,419**
	p	**,030**	**,034**	**,011**	**,007**
STP 5 HATA	r	,185	,341*	,230	,195
	p	,254	**,031**	,153	,227
STP 5 DÜSA	r	,020	,243	,135	,089
	p	,902	,131	,405	,585
ÇYBT	r	-,375*	-,467**	-,414**	-,421**
	p	**,017**	**,002**	**,008**	**,007**
SDÖT	r	-,108	-,161	-,161	-,169
	p	,506	,320	,320	,298
SDÖT tekrar sayısı	r	,086	,058	,076	,115
	p	,598	,722	,639	,479
FAB	r	-,274	-,458**	-,383*	-,372*
	p	,087	**,003**	**,015**	**,018**

SCH ve SCH/kannabis grupları, hastalık belirti düzeyi ile kognitif fonksiyonları arasındaki ilişki Spearman Rank korelasyon katsayıları incelendi.

Esrar kullanım öyküsü olmayan şizofreni grubunda PANSS alt ölçeklerinin tümü ve PANSS total skoru ile STP 1 SÜRE, STP 2 SÜRE, STP 3 HATA, STP 4 SÜRE, STP 5 SÜRE arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlendi ($p<0,05$). ÇYBT ile anlamlı negatif korelasyon saptandı.

PANSS negatif, genel ve total skoru ile STP 4 HATA, STP 4 DÜSA arasında pozitif bir ilişki saptandı ($p<0,05$). FAB ile anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptandı. PANSS negatif ile STP 5 HATA arasında pozitif korelasyon bulundu ($p<0,05$).

Tablo 8b: SCH/kannabis hasta grubunda hastalık belirti düzeyi ile kognitif fonksiyonları arasındaki ilişki

SCH/Kannabis		PANSS Pozitif	PANSS Negatif	PANSS Genel	PANSS Total
STP 1 SÜRE	r	-,056	,332	,232	,207
	p	,757	,059	,194	,247
STP 1 HATA	r	-,187	,040	-,053	-,013
	p	,297	,825	,768	,941
STP 1 DÜSA	r	-,187	,040	-,053	-,013
	p	,297	,825	,768	,941
STP 2 SÜRE	r	,085	,444**	,361*	,338
	p	,639	**,010**	**,039**	,055
STP 2 HATA	r	-,056	-,149	-,019	-,065
	p	,758	,408	,918	,719
STP 2 DÜSA	r	-,056	-,149	-,019	-,065
	p	,758	,408	,918	,719
STP 3 SÜRE	r	,400*	,631**	,544**	,593**
	p	**,021**	**<,001**	**,001**	**<,001**
STP 3 HATA	r	,093	,183	,124	,215
	p	,608	,307	,492	,229
STP 3 DÜSA	r	,219	,269	,230	,323
	p	,222	,130	,198	,066
STP 4 SÜRE	r	,393*	,550**	,570**	,582**
	p	**,024**	**,001**	**,001**	**<,001**
STP 4 HATA	r	,129	,058	,199	,183
	p	,476	,749	,268	,309
STP 4 DÜSA	r	,033	,037	,170	,134
	p	,855	,840	,344	,457
STP 5 SÜRE	r	,228	,273	,312	,343
	p	,201	,124	,077	,050
STP 5 HATA	r	,273	,372*	,410*	,433*
	p	,125	**,033**	**,018**	**,012**
STP 5 DÜSA	r	,020	,102	,029	,039
	p	,913	,571	,871	,831
ÇYBT	r	-,473**	-,564**	-,593**	-,622**
	p	**,005**	**,001**	**<,001**	**<,001**
SDÖT	r	-,161	-,482**	-,414*	-,391*
	p	,370	**,005**	**,017**	**,024**
SDÖT Tekrar sayısı	r	,217	,529**	,468**	,449**
	p	,224	**,002**	**,006**	**,009**
FAB	r	-,255	-,500**	-,355*	-,454**
	p	,152	**,003**	**,043**	**,008**

Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubunda PANSS negatif (r=,444** p=0,010) ve genel belirti (r=,361* p=0,039) puanları ile STP 2 SÜRE arasında pozitif korelasyon saptandı. PANSS pozitif, negatif, genel ve total skorları STP 3 SÜRE, STP 4 SÜRE ile pozitif korelasyon gösterirken (p<0,05), STP 5 HATA ise PANSS negatif (r=,372* p=0,033), genel (r=,410* p=0,018) ve total (r=,433* p=0,012) skorları ile pozitif korelasyon gösterdi.

ÇYBT kognitif testi, PANSS alt ölçeklerinin tümü ve total skoru ile anlamlı düzeyde negatif ilişkili bulundu (p<0,05).

SDÖT ile PANSS negatif (r= -,482** p=0,005), genel (r= -,414* p=0,017) ve total (r= -,391* p=0,024) skorları arasında negatif korelasyon saptandı. Benzer şekilde FAB ile PANSS negatif, genel ve total skorları arasında negatif korelasyon saptandı (p<0,05).

SDÖT Tekrar sayısı ise PANSS negatif(r=,529** p=0,002), genel(r=,468** p=0,006) ve total(r=,449** p=0,008) skorları arasında pozitif korelasyon gösterdi.

Tablo 9: Hastalık belirtileri ile silik nörolojik belirtiler arasındaki Pearson korelasyon katsayıları ve önemlilikleri

		SNB Motor Koordinasyon	SNB Duyusal Bütünleştirme	SNB Karmaşık Motor	SNB Diğer	SNB Total
PANSS Pozitif	r	,347**	,297*	,216	,283*	,324**
	p	**,003**	**,011**	,067	**,015**	**,005**
PANSS Negatif	r	,559**	,553**	,440**	,533**	,600**
	p	**<,001**	**<,001**	**<,001**	**<,001**	**<,001**
PANSS Genel	r	,443**	,460**	,301**	,446**	,478**
	p	**<,001**	**<,001**	**,010**	**<,001**	**<,001**
PANSS Total	r	,505**	,482**	,346**	,465**	,517**
	p	**<,001**	**<,001**	**,003**	**<,001**	**<,001**

PANSS ölçek puanı ile nörolojik silik belirti puanları arasındaki korelasyona bakıldı. PANSS pozitif, negatif, genel belirtiler ve total skor ile tüm nörolojik silik belirti alt puanları ve total puan pozitif ilşkili bulundu. Yüksek düzeyde anlamlılık

saptandı (p<0,05). Sadece pozitif belirti puanı ile SNB karmaşık motor arasında ilişki saptanmadı.

Tablo 10: Hastalık belirtileri ile silik nörolojik belirtiler arasındaki Pearson korelasyon katsayılarının SCH ile SCH/kannabis hasta grupları için ayrı ayrı değerlendirilmesi

Grup			SNB Motor Koordinasyon	SNB Duyusal Bütünleştirme	SNB Karmaşık Motor	SNB Diğer	SNB Total
SCH	PANSS Pozitif	r	,510**	,377*	,345*	,232	,379*
		p	**,001**	**,016**	**,029**	,149	**,016**
	PANSS Negatif	r	,585**	,564**	,441**	,417**	,541**
		p	**<,001**	**<,001**	**,004**	**,007**	**<,001**
	PANSS Genel	r	,631**	,553**	,428**	,432**	,549**
		p	**<,001**	**<,001**	**,006**	**,005**	**<,001**
	PANSS Total	r	,660**	,559**	,447**	,396*	,547**
		p	**<,001**	**<,001**	**,004**	**,011**	**<,001**
SCH Kannabis	PANSS Pozitif	r	,210	,209	,091	,386*	,323
		p	,241	,243	,613	**,027**	,067
	PANSS Negatif	r	,568**	,546**	,510**	,672**	,734**
		p	**,001**	**,001**	**,002**	**<,001**	**<,001**
	PANSS Genel	r	,372*	,412*	,302	,528**	,534**
		p	**,033**	**,017**	,087	**,002**	**,001**
	PANSS Total	r	,419*	,420*	,324	,583**	,580**
		p	**,015**	**,015**	,066	**<,001**	**<,001**

Esrar kullanımı olmayan şizofreni hasta grubunda, PANSS pozitif, negatif, genel ve total puanları ile SNB motor koordinasyon, duyusal bütünleştirme, karmaşık motor, diğer ve total puanları arasında pozitif korelasyon bulundu. Sadece PANSS pozitif ile SNB duyusal bütünleştirme arasında ilişki saptanmadı (r=,232 p>0,05).
Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubunda ise;

PANSS pozitif belirti ile SNB 'diğer' alt puanı arasında pozitif korelasyon bulundu (r=,386* p=0,027). PANSS negatif belirti ile tüm SNB alt skorları ve total skor arasında pozitif korelasyon saptandı (p<0,05). PANSS genel belirti ve total

puanı, SNB karmaşık motor alt puanı hariç diğer tüm SNB punlarıyla pozitif korelasyon gösterdi.

Tablo 11a: SCH hasta grubunda kognitif fonksiyonlar ile silik nörolojik belirti arasındaki korelasyonu

	SCH									
	SNB Motor koordinasyon		SNB Duyusal bütünleştirme		SNB Karmaşık motor		SNB Diğer		SNB Total	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
STP 1 SÜRE	,461**	**,003**	,278	,083	,316*	**,047**	,172	,289	,313*	**,049**
STP 1 HATA	,207	,200	,249	,121	,084	,607	,009	,954	,125	,441
STP 1 DÜSA	.b		.b		.b		.b		.b	
STP 2 SÜRE	,498**	**,001**	,364*	**,021**	,375*	**,017**	,243	,131	,387*	**,014**
STP 2 HATA	,252	,117	,249	,121	,168	,301	,147	,365	,215	,183
STP 2 DÜSA	.b		.b		.b		.b		.b	
STP 3 SÜRE	,632**	**<,001**	,653**	**<,001**	,649**	**<,001**	,475**	**,002**	,655**	**<,001**
STP 3 HATA	,470**	**,002**	,435**	**,005**	,409**	**,009**	,306	,055	,435**	**,005**
STP 3 DÜSA	,208	,198	,139	,391	,314*	**,048**	,238	,139	,261	,104
STP 4 SÜRE	,795**	**<,001**	,679**	**<,001**	,662**	**<,001**	,567**	**<,001**	,733**	**<,001**
STP 4 HATA	,578**	**<,001**	,618**	**<,001**	,479**	**,002**	,511**	**,001**	,603**	**<,001**
STP 4 DÜSA	,475**	**<,001**	,450**	**,004**	,418**	**,007**	,574**	**<,001**	,552**	**<,001**
STP 5 SÜRE	,606**	**<,001**	,577**	**<,001**	,653**	**<,001**	,575**	**<,001**	,675**	**<,001**
STP 5 HATA	,435**	**,005**	,480**	**,002**	,402*	**,010**	,413**	**,008**	,481**	**,002**
STP 5 DÜSA	,200	,215	,244	,129	,256	,111	,278	,083	,284	,076
ÇYBT	-,672**	**<,001**	-,727**	**,<001**	-,576**	**<,001**	-,596**	**<,001**	-,709**	**<,001**
SDÖT	-,446**	**,004**	-,546**	**<,001**	-,552**	**<,001**	-,545**	**<,001**	-,597**	**<,001**
SDÖT Tekrar sayısı	,332*	**,036**	,283	,077	,440**	**,005**	,472**	**,002**	,451**	**,004**
FAB	-,655**	**<,001**	-,775**	**<,001**	-,722**	**<,001**	-,617**	**<,001**	-,769**	**<,001**

Esrar kullanım öyküsü olmayan şizofreni hasta grubunda;

STP 1 SÜRE ile SNB motor koordinasyon, karmaşık motor ve total skor ile pozitif korelasyon gösterdi ($p<0,05$). STP 2 SÜRE ve STP 3 HATA; motor koordinasyon, duyusal bütünleştirme, karmaşık motor ve total punlar arasında pozitif korelasyon saptandı.

STP 3 SÜRE, , STP 4 SÜRE, STP 4 HATA, STP 4 DÜSA, STP 5 SÜRE, STP 5 HATA alt değerler ile silik nörolojik belirti tüm alt puan ve total puanları arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulundu (p<0,05).

STP 3 DÜSA ile sadece SNB karmaşık motor alt skoru ile pozitif korelasyon gösterdi (r=,314* p= 0,048).

ÇYBT, SDÖT, FAB puanları ile nörolojik silik belirti tüm alt puan ve total puanları arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulundu (p<0,005).

SDÖT Tekrar sayısı ise motor koordinasyon, karmaşık motor, 'diğer' ve total skor ile pozitif korelasyon gösterdi (p<0,05).

Tablo 11b: SCH/kannabis hasta grubunda kognitif fonksiyonlar ile silik nörolojik belirti arasındaki korelasyonu

	SCH/kannabis									
	SNB Motor koordinasyon		SNB Duyusal bütünleştirme		SNB Karmaşık motor		SNB Diğer		SNB Total	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
STP 1 SÜRE	,635**	**<,001**	,283	,111	,491**	**,004**	,500**	**,003**	,584**	**<,001**
STP 1 HATA	,428*	**,013**	,138	,443	,388*	**,026**	,317	,073	,383*	**,028**
STP 1 DÜSA	,428*	**,013**	,138	,443	,388*	**,026**	,317	,073	,383*	**,028**
STP 2 SÜRE	,571**	**,001**	,302	,088	,492**	**,004**	,562**	**,001**	,609**	**<,001**
STP 2 HATA	,108	,552	,096	,595	-,044	,806	-,137	,446	-,038	,835
STP 2 DÜSA	,108	,552	,096	,595	-,044	,806	-,137	,446	-,038	,835
STP 3 SÜRE	,602**	**<,001**	,349*	**,046**	,519**	**,002**	,660**	**<,001**	,686**	**<,001**
STP 3 HATA	,621**	**<,001**	,327	,063	,645**	**<,001**	,477**	**,005**	,618**	**<,001**
STP 3 DÜSA	,209	,242	,282	,112	,484**	**,004**	,337	,055	,410*	**,018**
STP 4 SÜRE	,717**	**<,001**	,482**	**,005**	,648**	**<,001**	,701**	**<,001**	,797**	**<,001**
STP 4 HATA	,384*	**,027**	,378*	**,030**	,380*	**,029**	,215	,230	,380*	**,029**
STP 4 DÜSA	,250	,160	,165	,360	,087	,628	-,082	,652	,070	,698
STP 5 SÜRE	,456**	**,008**	,336	,056	,363*	**,038**	,579**	**<,001**	,573**	**<,001**
STP 5 HATA	,350*	**,046**	,461**	**,007**	,652**	**,000**	,564**	**,001**	,645**	**<,001**
STP 5 DÜSA	,034	,850	,228	,202	,115	,523	,115	,526	,154	,392
ÇYBT	-,414*	**,017**	-,489**	**,004**	-,384*	**,028**	-,567**	**,001**	-,602**	**<,001**
SDÖT	-,251	,160	-,529**	**,002**	-,406*	**,019**	-,566**	**,001**	-,585**	**<,001**
SDÖT Tekrar sayısı	,244	,171	,541**	**,001**	,433*	**,012**	,561**	**,001**	,590**	**<,001**
FAB	-,495**	**,003**	-,390*	**,025**	-,451**	**,008**	-,583**	**<,001**	-,618**	**<,001**

Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubunda;

STP 1 SÜRE, STP 2 SÜRE, STP 3 HATA, STP 5 SÜRE ile motor koordinasyon, karmaşık motor, 'diğer' ve total skor arasında pozitif korelasyon bulundu ($p<0,05$).

STP 1 HATA, STP 1 DÜSA alt değerleri ile motor koordinasyon, karmaşık motor ve total skor arasında pozitif korelasyon saptandı.

STP 3 SÜRE, STP 4 SÜRE, STP 5 HATA skorları ile tüm SNB alt skorları ve total skor arasında pozitif ilişki gözlendi ($p<0,05$).

STP 3 DÜSA ise karmaşık motor ($r=,484^{**}$ $p=0,004$) ve total ($r=,410^{*}$ $p=0,018$) puan ile anlamlı düzeyde korelasyon gösterdi.

STP 4 HATA ile motor koordinasyon, karmaşık motor, duyusal bütünleştirme, karmaşık motor ve total puanlar arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$).

ÇYBT ve FAB, tüm SNB alt puan ile total skor arasında negatif korelasyon gösterdi.

SDÖT ile duyusal bütünleştirme ($r= -,529^{**}$ $p=0,002$), karmaşık motor ($r= -,406^{*}$ $p=0,019$), 'diğer' ($r= -,566^{**}$ $p=0,001$) ve total puan ($r= -,585^{**}$ $p<0,001$) arasında negatif korelasyon saptandı.

SDÖT Tekrar sayısı ile duyusal bütünleştirme ($r=,541^{**}$ $p=0,001$), karmaşık motor ($r=,433^{*}$ $p=0,012$), 'diğer'($r=561^{**}$ $p=0,001$) ve total puan ($r=,590^{**}$ $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 12: Hasta gruplarında kognitif fonksiyonların, yaş ve eğitim süresi ile korelasyonu

Grup	SCH				SCH/madde			
	Yaş		Eğitim süresi/yıl		Yaş		Eğitim süresi/yıl	
	r	p	r	p	r	p	r	p
STP 1 SÜRE	,108	,507	-,526**	**<,001**	,158	,379	-,550**	**,001**
STP 1 HATA	-,293	,067	-,172	,290	,361*	**,039**	,007	,970
STP 1 DÜSA	-	-	-	-	,361*	**,039**	,007	,970
STP 2 SÜRE	,083	,610	-,665**	**<,001**	,226	,205	-,666**	**<,001**
STP 2 HATA	-,089	,585	,048	,768	-,195	,276	-,216	,228
STP 2 DÜSA	-	-	-	-	-,195	,276	-,216	,228
STP 3 SÜRE	-,147	,367	-,472**	**,002**	,271	,127	-,734**	**<,001**
STP 3 HATA	-,300	,060	-,355*	**,024**	,287	,105	-,253	,156
STP 3 DÜSA	-,108	,509	-,064	,694	,195	,277	-,346*	**,049**
STP 4 SÜRE	-,133	,413	-,538**	**<,001**	,252	,158	-,650**	**<,001**
STP 4 HATA	-,008	,963	-,623**	**<,001**	-,127	,480	-,192	,285
STP 4 DÜSA	,098	,549	-,452**	**,003**	,017	,927	-,250	,160
STP 5 SÜRE	-,186	,251	-,378*	**,016**	,068	,705	-,287	,105
STP 5 HATA	-,172	,288	-,411**	**,008**	-,200	,263	-,234	,190
STP 5 DÜSA	-,156	,337	-,031	,849	-,245	,170	,061	,735
ÇYBT	,116	,475	,597**	**<,001**	,086	,634	,536**	**,001**
SDÖT	,170	,295	,377*	**,016**	,060	,742	,576**	**<,001**
SDÖT Tekrar sayısı	,161	,320	-,330*	**,038**	-,059	,744	-,647**	**<,001**
FAB	,090	,581	,642**	**<,001**	-,014	,940	,497**	**,003**

Esrar kullanmayan şizofreni hasta grubunda, eğitim süresi ile STP 1 SÜRE, STP 2 SÜRE, STP 3 SÜRE, STP 4 SÜRE, STP 4 HATA, STP 4 DÜSA, STP 5 SÜRE, STP 5 HATA ve SDÖT Tekrar sayısı arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptandı. ÇYBT, SDÖT ve FAB ile pozitif korelasyon gözlendi. Eğitim düzeyinin artması ile kognitif test performansı daha iyi oldu.

SCH grubunda yaş ile kognitif fonksiyonlar arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubunda, eğitim süresi ile STP 1 SÜRE, STP 2 SÜRE, STP 3 SÜRE, STP 3 DÜSA, STP 4 SÜRE ve SDÖT Tekrar sayısı arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$). ÇYBT, SDÖT ve FAB ile pozitif korelasyon gözlendi.

SCH/kannabis grubunda yaş ile STP 1 HATA ve STP 1 DÜSA pozitif ilişkili olduğu saptandı. İleri yaş ile hata sayısı arttı.

Tablo 13: Hasta gruplarında silik nörolojik belirtilerin, yaş ve eğitim süresi ile korelasyonu

Grup	SCH				SCH/madde			
	Yaş		Eğitim süresi/yıl		Yaş		Eğitim süresi/yıl	
	r	p	r	p	r	p	r	p
SNB Motor koordinasyon	-0,103	0,527	-,452**	**0,003**	-0,182	0,31	-,356*	**0,042**
SNB Duyusal bütünleştirme	-0,282	0,077	-,524**	**0,001**	-0,067	0,713	-,388*	**0,026**
SNB Karmaşık motor	-0,066	0,685	-,435**	**0,005**	0,126	0,486	-0,226	0,205
SNB Diğer	-0,037	0,819	-,344*	**0,030**	0,177	0,325	-,487**	**0,004**
SNB Total	-0,144	0,374	-,457**	**0,003**	0,04	0,826	-,469**	**0,006**

Esrar kullanmayan şizofreni hasta grubunda, yaş ile nörolojik silik belirtiler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Ancak eğitim süresi ile SNB tüm alt skorları ve total skoru arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulundu ($p<0,05$). Eğitim süresinin artması ile daha az nörolojik silik belirti gözlendi.

Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubunda da yaş ile nörolojik silik belirtiler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Eğitim süresi ile SNB motor koordinasyon, duyusal bütünleştirme, 'diğer' ve total skorlar arasında negatif korelasyon bulundu ($p<0,05$).

Tablo 14: Esrar başlama yaşı ve esrar kullanım süresinin kognitif fonksiyon testler arasındaki ilişkisi

		Esrar başlama yaşı	Esrar kullanım süresi
STP 1 SÜRE	r	0,127	0,298
	p	0,482	0,092
STP 1 HATA	r	,378*	0,14
	p	**0,03**	0,437
STP 1 DÜSA	r	,378*	0,14
	p	**0,03**	0,437
STP 2 SÜRE	r	0,089	,486**
	p	0,622	**0,004**
STP 3 SÜRE	r	0,068	,480**
	p	0,708	**0,005**
STP 3 DÜSA	r	0,061	,437*
	p	0,738	**0,011**
STP 4 SÜRE	r	-0,037	,471**
	p	0,836	**0,006**
STP 5 SÜRE	r	-0,285	,502**
	p	0,107	**0,003**
STP 5 HATA	r	-0,187	,599**
	p	0,297	**<0,001**
ÇYBT	r	0,133	-0,197
	p	0,46	0,272
SDÖT	r	0,177	-0,191
	p	0,324	0,286
FAB	r	0,123	-0,265
	p	0,497	0,136

Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubunda esrar başlama yaşı ile esrar kullanım süresinin kognitif fonksiyon testleri arasındaki korelasyona bakıldı. Literatüre bakıldığında nörogelişimin 17 yaşında tamamlandığı ve çalışmaların esrar kullanımına başlama yaşı olarak 17 kesit nokta belirlendi. 17 yaşından önce esrar kullanımına başlayan hasta oranı %33,4 N=11, 17 yaşından sonra başlayan hasta oranı ise %66,6 N=22 idi.

17 yaşından önce, nörogelişimin sürdüğü dönemde esrar kullanımına başlayan hastaların 17 yaşından sonra başlayan hastalara göre dikkat ve tepki inhibisyonu ile yürütücü işlevlerde daha iyi performans gösterdi, görsel-mekânsal algılama ile öğrenme ve bellek performansının ise daha kötü olduğu görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Esrar başlama yaşı kesit belirlenmeden yapılan karşılaştırmada ise STP 1 HATA (r=,378* p=0,03), STP 1 DÜSA (r=,378* p=0,03) arasında pozitif korelasyon saptandı. Diğer kognitif testler ile yine herhangi bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

Esrar kullanım süresi ort:7,74±5,99 yıl idi.

Esrar kullanım süresi ile STP 2 SÜRE (r=,486** p=0,004), STP 3 SÜRE (r=,480** p=0,005), STP 3 DÜSA (r=,437* p=0,011), STP 4 SÜRE (r=,471** p=0,006), STP 5 SÜRE (r=,502** p=0,003) ve STP 5 HATA (r=,599** p<0,001) arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 15: Esrar başlama yaşı ve kullanım süresinin silik nörolojik belirti ile korelasyonu

		Esrar başlama yaşı	Esrar kullanım süresi
SNB Motor koordinasyon	r	-0,013	0,238
	p	0,943	0,182
SNB Duyusal bütünleştirme	r	-0,24	0,163
	p	0,179	0,364
SNB Karmaşık motor	r	-0,043	,385*
	p	0,813	**0,027**
SNB Diğer	r	-0,007	,455**
	p	0,971	**0,008**
SNB Total	r	-0,078	,425*
	p	0,667	**0,014**

Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubunda esrar başlama yaşı ile esrar kullanım süresinin nörolojik silik belirti ile arasındaki ilişkiye bakıldı.

Esrar başlama yaşı ile SNB tüm alt skorları ve total skor arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Esrar kullanım süresi ile SNB Karmaşık motor (r=,385* p=0,027), SNB 'diğer' (r=,455** p=0,008) ve SNB total (r=,425* p=0,014) puanlar arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

Esrar kullanımı olan şizofreni hasta grubunda esrar kullanım sıklığı değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastalarda 'hergün', 'haftada bir', 'düzensiz' şeklinde kullanım sıklığı saptandı. Esrar kullanım öyküsü olan 33 hastanın 14'ü 'hergün' (%43), 11'i 'haftada bir' (%33), 8'i 'düzensiz' (%24) esrar kullanıyordu. Esrar kullanım sıklığının hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, tedavisiz geçen süre, Panss, CGI-S, kognitif fonksiyon testleri (Stroop, ÇYBT, SDÖT, FAB), nörolojik silik belirtiler üzerine etkisi olup olmadığına bakıldı ve sadece SNB motor koordinasyon ile korelasyon saptandı (p=0,04). Diğer parametreler üzerinde herhangi bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda şizofreni hastalarında esrar kulanımının kognitif fonksiyonlar ve nörolojik silik belirtiler üzerine etkisini araştırdık. Çalışmaya alınan katılımcılar sosyodemografik değişkenler konusunda karşılaştırıldı. Kontrol ve hasta grupları yaş açısından homojen dağılım göstermiştir. Esrar kullanım öyküsü olan kadın hastaların poliklinik başvurusu olmadığı için ve cinsiyet faktörünün dışlanması açısından da sadece erkek hasta ve erkek kontrol grubu çalışmaya alındı. Gruplar arasında öğrenim sürelerinin ortalamaları açısından fark saptanmadı. Hasta ve kontrol gruplarına IQ testi uygulanmamış olmakla birlikte, zekâ düzeyinin bilişsel işlevleri etkileyebileceği düşünülerek, mental retardasyon klinik olarak dışlandı ve öğrenim süresi ortalamasının benzer olmasına özen gösterildi. Eğitim süresi ve intihar girişimi öyküsü dışında diğer parametreler arasında anlamlı farklılık saptandı.

Çalışmada şizofreni hasta grubunun kognitif fonksiyonları ve nörolojik silik belirtileri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Yürütücü işlevler, bellek, öğrenme, görsel-mekansal algılama, dikkat ve tepki inhibisyonu fonksiyonlarında hasta grubunun performansının daha düşük olduğu görülmüştür. Nörolojik silik belirtilerin ise hasta grubunda daha fazla olduğu bulunmuştur.

Şizofreni hasta gruplarının kendi aralarında yapılan kıyaslamada esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hastaları esrar kullanım öyküsü olmayan hastalara göre daha iyi kognitif performans gösterdi ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Bununla birlite daha az nörolojik silik belirti saptandı. Özellikle SNB motor koordinasyon, SNB karmaşık motor, SNB total puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Klinik psikopatolojinin değerlendirilmesi için şizofreni gruplarına PANSS uygulandı. Esrar kullanım öyküsü olan ve olmayan şizofreni grupları PANSS toplam ve altölçek puanları açısından karşılaştırıldığında bütün alt ölçek ve total puanlar açısından fark bulunmadı. Şizofreni hasta grupları arasında hastalığın başlama yaşı, hastalık süresi, tedavisiz geçen süre, hastane yatış sayısı karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak hastalık şiddeti CGI-S esrar kullanımı olan şizofreni hasta grubunda anlamlı düzeyde fazlaydı.

Şizofreni ve kognitif fonksiyonlar

Şizofrenide kognitif fonksiyonları farklı yöntemlerle araştıran bir çok çalışma mevcuttur ve çalışma sonuçları şizofreni hastalığında kognitif fonksiyonların ciddi bir şekilde bozulduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda hasta grubunun kognitif fonksiyonları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yürütücü işlevler, bellek, öğrenme, görsel-mekansal algılama, dikkat ve tepki inhibisyonu fonksiyonlarının (tüm testlerde) kontrol grubuna göre performanslarının daha düşük olduğu görülmüştür. Yaptığımız istatistiksel analizde Stroop testinin bütün alt test süreleri, SDÖT, ÇYBT ve FAB testlerinde gösterdikleri performansın kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur.

Aleman ve arkadaşlarının şizofreni hastalarında kognitif fonksiyonlardan kısa ve uzun süreli belleği araştıran 70 çalışmayı kapsayan meta-analiz çalışmalarında şizofreni hastalarının belleğinde önemli ölçüde bozulma olduğunun sonucuna varılmıştır (12).

Yıldız ve Kutlu'nun yaptığı çalışmada şizofreni tanısı almış 67 hastaya Stroop, Wechsler Bellek Ölçeği (WBÖ) ve Winconsin Card Sorting Test (WCET) uygulanmış, yürütücü işlevler (planlama, sıralama, problem çözme, öğrenme, soyutlama, neden-sonuç ilişkileri kurma gibi yetiler), dikkat, motor yetiler, dikkati sürdürme, sözel öğrenme, bellek ve sözel akıcılık gibi pek çok bilişsel alanda yaygın bir bozulma olduğu saptanmıştır (587).

Kake ve ark tarafından yakın zamanda yapılan çalışmaya 54 şizofreni hasta, 56 kontrol dâhil edildi. Şizofreni grubu, neredeyse tüm bilişsel önlemlerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bir düzeyde performans gösterdi. Sözel bellek, sözel öğrenme ve görsel bellek performansları özellikle düşük saptandı (588).

Zhang ve ark. değişik zamanlarda yaptığı üç ayrı çalışma da şizofreni hastalarının kognitif fonksiyonlarını RBANS ile değerlendirmiş ve her üç çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde hastaların kognitif performanslarının kontrol grubuna göre daha kötü olduğu bulunmuştur (589-591).

Çalışmamızda hasta grubunun kognitif performansının daha düşük olduğu görülmüştür. PANNS'ın negatif, pozitif, genel altölçekleri ve total skorlarıyla kognitif fonksiyonlar arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Hastalık belirtilerindeki artış kognitif performansı azalttı.

Vorunganti ve arkadaşlarının 52 kişilik şizofreni hastasına, 6 tane alt testen oluşan bilgisayar desteği ile yapılan, yürütücü işlevleri, bellek, dikkat, kavramsallaştırma, soyut düşünce,tepki hızı gibi fonksiyonları ölçen testlerden oluşan Computerized Cognitive Test Battery (COGLAB) uygulayarak yaptıkları bir çalışmada bizim çalışmamızı destekler sonuçlar bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi kognitif fonksiyonlarla PANNS altölçek skorları arasındaki ilişki araştırılmış, çalışmanın sonucunda; test skorlarının PANNS'ın pozitif sendrom altölçeği skorları ile şüpheli zayıflıkta ilişki bulunmuş, negatif sendrom altölçeği skorları ve genel psikopatoloji altölçeği skorları arasında anlamlı korelasyon bulunulmuş (592).

Matsuzawa ve arkadaşlarının 20 şizofreni ve 16 kontrol grubu arasında beş farklı (Word Fluency Test, Stroop Test, Trail Making Test, Wisconsin Card Sorting Test and Digit Span Distractibility Test) kognitif fonksiyon testini kullanarak yaptıkları bir çalışmada şizofreni hastalarının kontrol grubuna göre test performansının düşük olduğu gözlenmiştir. Trial Making Test ile yine PANNS negatif sendromlar altölçeği skorları arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (593). Şizofrenide bellek bozukluğu ile ilgili yapılan 70 çalışmanın meta-analizinde ise, pozitif belirtiler ve hastalık şiddetinin bellekle daha çok ilişkili olduğunu saptamıştır (12).

Çalışmamızda şizofreni hasta grubunda kognitif fonksiyon performansı ile yaş arasında korelasyon saptanmazken, eğitim süresinin artması ile kognitif performansta da artış görüldü.

Alptekin ve ark yaptığı bir çalışmada, şizofreni tanısı almış olan 41 hasta ve 22 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Şizofreni hastalarında yaş ile belirti şiddeti ve bilişsel işlevlerin ilişkisi araştırıldı. Yaş ile "Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği" (PANSS) pozitif puanları arasında negatif korelasyon saptandı. Hasta grubunda "Sayı Dizisi Testi" puanları ve kontrollerde "Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi" puanları ve "Kontrollü Kelime Çağrışım Testi" puanları ile yaş arasında negatif korelasyon saptandı. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi'nde, iki grup arasındaki farklılıkta yaşın anlamlı etkisi olduğu saptandı. Bu çalışma şizofrenide dikkatin yaşlanmadan etkilenirken diğer bilişsel alanların etkilenmediğini ve bizim çalışmamızda olduğu gibi şizofrenide bilişsel işlevlerdeki bozukluğun yaşlanmayla

belirgin bir değişim göstermediği sonucuna varılmış. Ayrıca bu çalışmada pozitif belirtilerin yaşla azalabildiği saptanmış (594).

Çalışmamızda şizofreni hasta gruplarında kognitif fonksiyon performansı ile nörolojik silik belirti arasındaki korelasyon değerlendirildi. Kognitif performanstaki düşük performans ile daha fazla nörolojik silik belirti görülmesi şeklinde ilişkili bulundu. Yürütücü işlevler, bellek, öğrenme, görsel-mekansal algılama, dikkat ve tepki inhibisyonu fonksiyonları NSS'nin tüm alt puanları ve total puanı ile korelasyon gösterdi. Bulgularımız literatürle uyumluydu.

Yapılan çalışmalarda NSS'in en fazla dikkat eksiklikleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (200,-203). Mohr ve ark ise NSS "kompleks motor hareketlerin sıralaması'' alt skalasının yürütücü fonksiyonlarla en yüksek ilişkisi olduğunu bulmuştur (200).

Negatif belirtilerin nörolojik silik belirti açısından daha fazla olacağını öngören bir çalışmada, belirgin negatif belirtilere sahip hastalar çalışma belleği işlevlerinde negatif belirtileri olmayan hastalardan daha kötü performans gösterdi, ancak diğer fronto-parietal veya fronto-temporal işlevlerde kötü performans göstermediği gözlenmiştir. 1 yıllık takip sonrası NSS'de ve nöropsikolojik işlevlerde genel düzelmeye rağmen belirgin negatif belirtiler grubu hala belirgin negatif semptomları olmayan hastalardan daha zayıf motor koordinasyon ve yüksek NSS seviyeleri ile çalışma belleği açısından daha düşük performans sergiledi (204).

Çalışmamızda sigara kullanan şizofreni hastaları kullanmayanlar ile karşılaştırıldığında kognitif testlerde daha kötü performans gösterdi. Ancak istatistiksel olarak sadece görsel-mekansal algılamada anlamlı farklılık gösterdi. Bununla birlikte sigara kullanım miktarının kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi değerlendirildi. Sadece dikkat performansı üzerinde anlamlı pozitif korelasyon saptandı, sigara kullanım miktarının artması dikkat testini tamamlama süresini arttırdı. Yürütücü işlevler, bellek ve öğrenme üzerinde anlamlı farklılık görülmedi. Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubunda daha fazla sigara kullanımı mevcuttu.

Levin ve ark'nın yaptığı çalışmada nikotin içeren sigara içimi şizofrenide daha iyi bilişsel performans ile ilişkili bulunmuş ve esrar kullanan şizofreni ve kontroller esrar kullanmayanlara göre daha fazla sigara içmiştir (595).

Şizofrenide görsel-uzamsal çalışma belleği ve dikkat defisiti α-7-nikotinik reseptör uyarımı ile düzenlenebildiği, sigaranın hastalarda bu tür görev performansı arttırdığı gözlenmiştir. Bu da muhtemelen hastalarda nikotin kullanımının yüksek oranda olmasını açıklama getirebilir (596). Yapılan şizofreni klinik çalışmalarda, nikotin ve nikotin agonistleri özellikle dikkat testleri olmak üzere nörokognitif testlerde performansı arttırdığı gözlenmiş (597-599). Nikotinik reseptör agonistlerinin bellek üzerindeki etkileri ise daha değişken olmuştur. Vareniklin sigara kulanan şizofrenide sözel öğrenmeyi ve hafızayı geliştirirken (600), çalışmamızda da olduğu gibi nikotinin böyle bir kognitif performansı arttırma etkisine sahip olmadığı görüldü (598, 601, 602).

Çalışmamızda antipsikotik ilaç kullanımının şizofreni hasta gruplarında kognitif fonksiyon performansı üzerinde oluşturduğu etki değerlendirildi. Her iki grupta da tek başına tipik antipsikotik kullanımının olmadığı görüldü. Atipik-tipik antipsikotik kombinasyon kullanımı tek başına atipik antipsikotik kullanımına göre daha fazlaydı. Atipik-tipik ilaç kombinasyonu kullanan hastalarda atipik ilaç kullan hastalara göre CGI-S, PANSS altölçek puanları ve total puanı, SNB alt puanları ve total puanı daha fazlaydı, dikkat, bellek ve öğrenme, görsel-mekânsal algılama testlerinde gösterilen performans daha düşüktü. Kognitif performansın düşük olmasının sebebi tipik antipsikotik ilaç kombinasyonu mu yoksa kombine ilaç kullanan hastaların kronik seyirli ve kötü gidişli hastalık olmasından mı kaynaklandığı belirsiz kaldı. Bununla birlikte Student t test analizinde CGI-S ve PANSS pozitifte anlamlı farklılık saptandı, kognitif fonksiyon testleri ve silik nörolojik belirtiler üzerine anlamlı farklılık oluşturmadığı gözlendi.

Şizofreni hastalarında genelde nöroleptik ilaç tedavisi ile bilişsel performansda düzelme gözlendiği, düzelmenin özellikle dikkat ve bilgi işleme işlevlerinde olduğu belirtilmektedir (603). Ayrıca Saykin ve ark'larının yaptığı çalışmada nöroleptik tedavi almamış ilk epizod şizofreni hastalarında, nöropsikolojik bozulmanın belirgin olduğu bildirilmiştir (604). Saykin ve ark'larının sonuçlarını destekleyecek şekilde, Blanchard ve ark'lar ının yaptığı çalışmada nöroleptik ilaç tedavisi almayan şizofreni hastalarının yaygın bilişsel bozulma gösterdiği belirtilmiştir (605). Atipik antipsikotik ilaçların, tipik antipsikotik ilaçlara göre bilişsel işlevlere daha olumlu etkisi olduğu yönünde birçok çalışma vardır (606-609).

Atipik antipsikotik ilaçlardan klozapin tedavisinin; sözel akıcılık işlevlerinde olumlu, görsel bellek ve sözel çalışan bellek işlevlerinde ise olumsuz değişimler yaptığı, diğer bilişsel işlevleri etkilemediği belirtilmektedir (607).

Şizofreni ve nörolojik silik belirtiler

Nörolojik yumuşak işaretler (NSS), uygun olmayan kortikal-subkortikal ve interkortikal bağlantılar yansıtan, belirli bir beyin bölgesinin bozulmasıyla ilgili olmayan, objektif olarak ölçülen, lokalize olmayan anormalliklerdir. Şizofrenide endofenotip olarak NSS olasılığı tüm dünyada incelenmiştir. Şizofreni hastalarında sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında bazı çalışmalar NSS fazlalığı bulmuştur. NSS, şizofreni hastalarında sürekli rapor edilmiş olsa da, klinik önemi ve bu hastalığın işlevsel bozukluğu ve şiddeti ile olan ilişkisi iyi aydınlatılamamıştır. Buna ek olarak şizofreni hastalarının yakınlarındaki NSS varlığı, bunların genetik sorumlulukla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da şizofreni hastalarında NSS sıklığının saptanması ve çeşitli sosyodemografik ve hastalık değişkenleri arasında NSS birlikteliğini değerlendirdik. Şizofreni hasta gruplarında kontrole kıyasla NSS toplam puan ve alt ölçekleri anlamlı düzeyde daha yüksekti. PANSS pozitif, negatif, genel belirtiler ve total skor ile tüm nörolojik silik belirti alt puanları ve total puan pozitif ilşkili bulundu. Yüksek düzeyde anlamlılık saptandı. Sadece pozitif belirti puanı ile NSS karmaşık motor arasında ilişki saptanmadı. CGI-S ile tüm nörolojik silik belirti alt puanları ve total puan pozitif ilşkili bulundu.

Gupta ve ark, geçmiş çalışmaların tedavi alan ve alkol kötüye kullanımı ya da bağımlılığı olan hastaları ayırt etmeden yapılmış olması nedeniyle nörolojik bulguların olası ilaçlara veya alkol etkilerine atfetmesi konusunda bazı şüphelere neden olmuştur. Bu nedenle, bu belirtilerin varlığını ortaya koymak için antipsikotiklere ve alkol içermeyen hastaların incelenmesine ihtiyaç duyulmuş. Tedavi almayan hastalar (n=26), tedavi edilen hastalar (n=126) ve sağlıklı kontroller (n=117) ile yapılan bu çalışmada, ilaçsız hastaların %23'ünde ve ilaç alan hastaların %46'sında yumuşak işaretler bulunmuştur. Hastalarda Yumuşak İşaretler ile Anormal İsteyemeyen Hareketler Ölçeği (AIMS) skorları ve Simpson-Angus Ekstrapiramidal Belirtileri Ölçeği (SAEPS) skorları korelasyon gösterdi (610). İlk atak psikozda (FEP) NSS'yi inceleyen çalışmaların gözden geçirilmesi, hastaların sağlıklı

kontrollere göre NSS fazlalığı gösterdiklerini, özellikle de motor koordinasyon ve sıralama, duyu entegrasyonu ve gelişimsel reflekslerde gösterildi (178). Bir diğer araştırma, yaş, cinsiyet, el tercihi ve sosyoekonomik durum ile eşleştirilmiş tedavi edilmemiş hastaları (n=25) ve sağlıklı kontrolleri (n=21) inceledi, minör fiziksel anomaliler (MPA) gibi diğer nörogelişim belirteçleri ile birlikte hastalarda anlamlı derecede daha fazla NSS bulmuştur (175).

Başka bir çalışmada, hem başlangıçta hem de 14 ay sonra NSS, FEP grubunda (n=39) yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollere (n=22) göre daha yüksekti. NSS skorları kontrollerde değişmedi, ancak hastalarda anlamlı olarak azaldı ve olumlu bir seyir izleyen hastalar NSS'de daha fazla azalma gösterdi. NSS skorlarının izlem öngörücüleri, başlangıç NSS skorları ve tedaviye uyumdu. Yazarlar, NSS'nin hem genetik sorumluluk hem de hastalık sürecinin aktivitesine karşılık gelebileceği ve sonucun potansiyel yordayıcıları olarak düşünülebileceği sonucuna varmışlardır (611).

Compton ve ark çalışmasında, şizofreni ve buna bağlı psikotik bozukluk (n=73) ile psikiyatrik hastalığı olmayan kontrol (n=54) katılımcıları değerlendirildi. NSS puanları hastalarda kontrollerden daha büyüktü, çalışma şizofreni hastalarında NSS'nin negatif, dezorganize ve diğer semptomlarla ilişkili olduğunu gösteren önceki bulguları tekrarlamıştır (612).

Mechri ve ark yaptığı çalışmaya, altmış altı şizofreni hastası, etkilenmeyen kardeşlerin 31'inde ve 60 ailede psikiyatri öyküsü olmayan kontrol bireyleri alındı. Şizofreni hastalarında NSS toplam puan ve alt ölçekleri kardeşler ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti. Kardeşler grubundaki NSS toplam puan ve alt ölçekleri, şizofreni hastalarının kontrol puan ortalamaları ile kontrol grubunun katsayıları arasındaydı. Motor koordinasyon, motor entegrasyon ve duysal entegrasyon skorları şizofreni hastalarında ve etkilenmeyen kardeşlerinde daha yüksekti. NSS toplam puanı negatif ve dağınıklık belirtileri ve PANSS toplam puanı ile pozitif korelasyon gösteriyordu. PANSS toplam puanı, negatif ve dağınıklık alt ölçeği, NSS'nin lateral bütünlüğü alt bileşenlerinin motor entegrasyonu ve kalitesi ile pozitif korelasyon gösterdi. Hastalık şiddeti ile NSS arasında korelasyon saptandı. Sonuçlar şizofreni, negatif ve dezorganize boyutları ile NSS arasındaki ilişki, nörolojik disfonksiyonun hastalığın özünde bir özelliği olduğunu ve kötü hastalık

seyri ve sonucu olan bir hasta alt grubunu ayırt edebileceğini desteklemektedir. NSS, şizofreni hastalarının fenotipik karakterizasyonunda ve genetik olarak yüksek risk taşıyan kişilerin savunmasızlıklarının saptanmasında yararlı bir özellik markerı olabilir (167).

Chan ve ark'nın çalışmasında, NSS motor koordinasyon ve duyusal entegrasyonun üç grup arasında anlamlı farklılıklar olduğunu gösterdi. Toplam NSS skoru belirgin negatif belirtileri olan ve olmayan hastaların sağlıklı kontrollere göre toplam ve alt ölçek puanlarının anlamlı olarak daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca belirgin negatif belirtileri olan hastalar belirgin negatif semptomları olmayan hastalardan istatistiksel olarak daha fazla motor koordinasyon bozukluğu ve total NSS vardı. Bağımsız t testleri, belirgin negatif semptomları olan hastaların mantıksal bellekte negatif belirtileri olmayan hastalardan daha kötü performans gösterdi (613).

1992 ile 2012 yılları arasında yayınlanan 17 uzunlamasına çalışma bir meta-analizde araştırılmıştır. Araştırmalar, şizofreni spektrum bozukluğu olan 10-93 hasta (toplam 787) arasında olup, takip süresi 2 ve 208 hafta arasındaydı. NSS'yi değerlendirmek için Nörolojik Muayene Ölçeğinin yanında Cambridge Nörolojik Envanteri ve Heidelberg NSS Ölçeği kullanılmış. Üç çalışma dışında, NSS'nin psikopatolojik belirtilerin hafifletilmesine paralel olarak azaldığı bulunmuş. Bu etki, iyileşmeyen, kronik seyirle karşılaştırıldığında daha belirgindi ve izlem süresi ile anlamlı korelasyonu vardı ancak yaşla korele değildi. NSS skorları sağlıklı kontrollerde tipik olarak gözlemlenen seviyeye kadar düşmediği gözlendi. Psikopatolojik belirtilerin dereceleri, NSS puanlarının gelişimiyle paralellik gösteriyordu, ancak sadece 17 araştırmanın 11'inde bildirildi. Ayrıca, negatif ve pozitif belirti puanları arasındaki ayrımla ilgili veriler sadece beş çalışma ile sağlanmıştır (183).

Çalışmamızda ailede psikiyatrik öykü açısından kontrol ve şizofreni hasta grupları arasında kıyaslama yapıldı. Şizofreni gruplarında ailede psikiyatri öyküsü daha fazlaydı. Ailede psikoz öyküsü açısından yine şizofreni hasta gruplarında daha fazla oran saptandı ve anlamlı düzeyde farklılık görüldü. Ailede psikoz öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında nörolojik silik belirti yönünden değerlendirme yapıldı,

ailede psikoz öyküsü varlığı nörolojik silik belirti üzerinde bir etkiye neden olmadı ve anlamlı farklılık saptanmadı.

Bir çalışmada pozitif aile öyküsü olan şizofreni hastalarında NSS skoru daha fazla olmakla birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (614). Çalışmaya benzer şekilde, Flyckt ve ark'nın (549) Madsen ve ark'nın (615) ve Lawrie ve ark (616) tarafından yapılan diğer üç çalışma şizofreni ya da genetik yüklemenin, aile öyküsünün nörolojik fonksiyonlar üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını değerlendirmeye çalıştı. Bununla birlikte, NSS prevalansı ile aile öyküsü arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir.

Walker ve Shaye (617), Griffiths ve ark (171) tarafından yapılan çalışmalarda olduğu gibi şizofreni hastalarının sağlıklı yakınlarıyla karşılaştırıldığı (171, 191), pozitif bir aile öyküsü olan şizofreni hastalarında, böyle bir geçmişi olmayanlara kıyasla aşırı NSS (özellikle entegre işaretler) göstermiş olan çalışmalar vardır.

NSS skoru ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğu ve daha uzun hastalık süresi olanlarda daha fazla NSS puanı aldığı Dutta ve ark tarafından bulundu (614). Benzer şekilde, Lane ve arkadaşları (190) tarafından yapılan bir çalışmada NSS'lerin hastalığın süresine bağımlı olduğu bildirilmiştir. Chan ve ark yaptığı metaanalizde (173) hastalık süresi ile NSS arasında bir ilişki olduğunu gösterdi, bu, daha az kronik ve muhtemelen daha genç örneklerin nörolojik açığın daha yüksek oranları olan hastaları içerebileceğini ima etmiştir. Literatürdeki bulguların aksine çalışmamızda hastalık süresi ile NSS arasında bir ilişki saptamadık. Ancak esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubunda hastalık süresi ile sadece NSS karmaşık motor alt puanı pozitif korelasyon gösterdi.

Şizofreni hasta gruplarının kullandığı ilaç tedavisinin nörolojik silik belirti üzerine etkisi değerelendirildi. Tek başına tipik antipsikotik ilaç kullanan hasta yoktu. Atipik-tipik antipsikotik kombinasyon kullanım oranı daha düşüktü ve bu hastalarda daha fazla nörolojik silik belirti saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızı destekler nitelikte, Chan ve ark'nın yaptığı metaanalizde sadece 2 çalışma (544, 618), NSS'de tipik ve atipik antipsikotik etkilerini karşılaştırmış ve anlamsız fark bulmuştur (173). Benzer şekilde Ersoy ve ark çalışmasında antipsikotik ilaç dozu ile NSS ve altölçekleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (181).

NSS'yi kötüleştiren antipsikotiklerle ilgili raporlar olmasına rağmen, çoğu çalışma, nöroleptik maruziyeti ile NSS arasında bir ilişki bulmada başarısız olmuştur (546). Bazıları, nörolojik disfonksiyon üzerine antipsikotiklerin varsayımsal bir "koruyucu" eylemi olduğunu önermişti; 5 yıllık izlem verilerine dayanılarak, ilaçtan bağımsız olan hastaların NSS skorlarında daha belirgin bir artış olduğu gösterildi (615).

Çalışmamızda yaş ile nörolojik silik belirtiler arasında anlamlı bir bir ilişki saptanmadı. Benzer bulguların saptandığı çeşitli yerlerde yapılan bazı çalışmalar bulunmaktadır ve yaş ile NSS arasında herhangi bir ilişki bulamamıştır (185, 199, 619). Ancak farklı sonuçlar saptanan çalışmalar da mevcuttu. Dutta ve ark tarafından yapılan çalışmaya, 16 ve 60 yaş arasındaki 100 hasta, ICD-10'a göre 1 yıllık dönemde şizofreni teşhisi konmuş üçüncü basamak sağlık kuruluşunun yatan bölümünden seri olarak seçilmiş. Olgular klinik olarak nörolojik değerlendirme ölçeği kullanılarak NSS için değerlendirilmiştir. NSS sıklığı ve yoğunluğu yaş arttıkça artmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (613). Lane ve ark'nın (190) ve Chen ve ark'nın (620) yaptıkları çalışmalarda bu bulguya benzer şekilde NSS'lerin yaşa bağımlı olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda nörolojik silik belirti ile eğitim süresi arasındaki ilişki değerlendirildi. Eğitim süresinin azalması ile NSS tüm altölçekleri ve total puan arasında korelasyon saptandı, daha fazla NSS saptandı. Çalışmamızı destekleyen bir çalışmada NSS toplam puanı; düşük eğitim düzeyi ve kötü global işlevsellik ile anlamlı korelasyon gösterdi (167).

Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında nörolojik silik belirtiler ile ileri yaş, hastalık süresinin artması ile NSS duyusal bütünleştirme, motor sıralama ve total puan arasında anlamlı ilişki saptadı. Eğitim düzeyinin artması ile NSS puanlarının daha az saptandığı bulundu, total NSS ve motor sıralama ile ilişki saptandı. SANS ve total puan ile NSS duyusal bütünleştirme alt puanı ve total puanı arasında pozitif ilişki gözlenirken, SAPS puanı ile sadece NSS total puanı ilişkiliydi. Hastalık belirtilerinin artması nörolojik silik belirtilerin de daha fazla görülmesine neden oldu. Ailede şizofreni öyküsü olan şizofreni hastalarında NSS motor koordinasyon ve total puan daha fazla görüldü, aile öyküsünün varlığı nörolojik silik belirti varlığını arttırdı (181).

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer parametre daha önce de değinildiği gibi nörolojik silik belirtiler ile kogntif fonksiyolar arasındaki ilişkiye bakıldı. Yürütücü işlevler, dikkat ve tepki inhibisyonu, bellek, öğrenme ve görsel-mekansal algılama ile nörolojik silik belirti arasında negatif korelasyon saptandı. Nörolojik silik belirtilerin daha fazla görülmesi ile kognitif testlerde daha kötü performans eşlik etti.

Yapılan bir metaanalizde duyusal ve motor yumuşak işaretler ile mekansal, yürütme ve dil performansı da dâhil olmak üzere bilişsel yeteneğin çeşitli yönleri arasında spesifik ilişkiler bulunmuştur. Yalnızca duyusal entegrasyon ile IQ skorları anlamlı derecede ilişkiliydi. Bu, IQ testi performansının duyusal verilerin girilmesi ve eşgüdümünü gerektirebileceğini, buna karşın motor sistem işlev bozukluğunun mekansal ve yürütücü işlemlerin altında yatan sistemlerde bozulmalara yol açtığını düşündürmektedir. NSS ve klinik semptomlar arasındaki korelasyonlar nispeten ılımlı fakat anlamlıydı. NSS toplam ve total, pozitif ve negatif belirtilerin puanlar arasındaki korelasyon katsayıları, NSS ve pozitif belirti şiddeti arasındaki en zayıf ilişki ile %2 ile %10 arasında paylaşılan varyansı göstermektedir. Negatif belirtileri olan hastalarda NSS'nin pozitif belirtileri olanlardan daha belirgin olduğunu gösteren daha önceki çalışmaların doğruluğunu teyit etmektedir (163, 173). Motor koordinasyon işaretlerinin, özellikle dikkat ve tepki inhibisyonu bozuklukları (199, 621) ile birlikte sözel performans ve görsel-uzamsal bellekle ilişkili olduğu gösterilmiştir (202). Duyusal entegrasyon bulguları ise yürütücü işlevlere ve entellektüel işlevselliğe ek olarak daha geniş bir nörobilişsel işlevler yelpazesiyle ilişkiliydi. Araştırmalar şizofrenili ve sağlıklı gönüllülerden oluşan bir grup hastada NSS ile çeşitli bilişsel işlev alanlarıyla (yürütme, dikkat, sözel ve görsel hafıza) anlamlı regresyon ilişkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır (622).

Değerlendirmeye aldığımız parametrelerden biri sigara kullnımının nörolojik silik belirti üzerine etkisi oldu. Şizofreni hastalarında sigara kullanımı olan hastalarda daha fazla NSS saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Sigara kullanan hastalarda PANSS negatif psikopatoloji puanları daha fazlaydı ve negatif belirti gösteren hastalarda sigara kullanım oranın daha fazla olması aynı zamanda daha fazla nörolojik silik belirti olmasına açıklık getirebilir. Esrar kullanım

öyküsü olan şizofreni hasta grubunda ise sigara kullanım miktarı ile nörolojik silik belirti arasında sadece SNB ‘diğer’ alt puanı arasında negatif korelasyon saptandı.

Şizofrenide esrar kullanımı ile kognitif fonksiyon performansı

Esrar, şizofreni başlangıcı için olası bir risk faktörüdür ve nörobilişsel, davranışsal ve motor koordinasyon değişikliklerine neden olabilir. Şizofreni hastalarının bilindiği üzere %60-80'inde bilişte açıklar bulunmaktadı, esrarın düzenli olarak kullanılması nedeniyle bu defisitler üzerinde bir etkiye neden olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmaya alınan 40 esrar kullanım öyküsü olmayan hasta ile 33 esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hastası kognitif fonksiyonlar açısından karşılaştırıldı. Her iki grup da kontrol grubuna göre daha kötü performan gösterdi. Esrar kullanım öyküsü olan hastalar dikkati değerlendiren Stroop testinin ilk 3 alt testi tamamlama süresi esrar kullanmayan gruba göre daha uzun oldu ve daha kötü performans gösterdi. Stroop testinin son 2 alt testlerindeki performans esrar kullanan hasta grubunda daha iyi olduğu görüldü. Bununla birlikte yürütücü işlevler, öğrenme ve bellek esrar kullanan hasta grubunda daha iyi olduğu gözlendi. Görsel-mekansal algılama ise esrar kullanan grupta daha kötü olduğu tespit edildi. Ancak esrar kullanım öyküsünün varlığı kognitif test performansı üzerinde istatistiksel analizle anlamlı farklılığa neden olmadığı saptandı ($p>0,05$). 17 yaşından önce, nörogelişimin sürdüğü dönemde esrar kullanımına başlayan hastaların 17 yaşından sonra başlayan hastalara göre dikkat ve tepki inhibisyonu ile yürütücü işlevlerde daha iyi performans gösterdi, görsel-mekansal algılama ile öğrenme ve bellek performansının ise daha kötü olduğu görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Esrar kullanım süresi ort:7,74±5,99 yıl idi. Esrar kullanım süresi ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişki değerlendirildiğinde dikkat ve tepki inhibisyonunda daha kötü performansa neden olduğu görüldü, yürütücü işlevler, öğrenme, bellek, görsel ve mekansal algılama arasında ise anlamlı farklılığa neden olan bir ilişki saptanmadı. Esrar kullanım sıklığı çalışmaya alınan hastalarda ‘hergün’, ‘haftada bir’, ‘düzensiz’ şeklinde saptandı. Esrar kullanım sıklığının hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, tedavisiz geçen süre, PANSS, CGI-S, kognitif fonksiyon testleri (Stroop, ÇYBT, SDÖT, FAB), nörolojik silik belirtiler üzerine etkisi olup olmadığına bakıldı ve

sadece SNB motor koordinasyon ile korelasyon saptandı (p=0,04). Diğer parametreler üzerinde herhangi bir ilişki saptanmadı (p>0,05). Esrar kullanım dozu ise subjektif olduğu için değerlendirmeye alınamadı.

Esrar kullanımı ve kognitif testteki performans ile şizofrenili katılımcılar arasındaki ilişki ile ilgili çelişkili veriler vardır, esrar kullanımı ile ilgili öne sürülen çalışmalar ya düşük performans (472, 494, 495) veya üstün performans (491, 492, 493) ile ilişkili bulunurken bazı çalışmalarda farklılık olmadığı bildirilmektedir (457, 496).

Jockers-Scherübl ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya 39 şizofren (19 esrar kötüye kullanan ve 20 kullanmayan) ve 39 sağlıklı kontrol (18 esrar kötüye kullanan, 21 kullanmayan) alındı. Teşhis edilen hastaların (şizofreni ve esrar kötüye kullanımı olan hastalar) nöropsikolojik testlerde esrar istismarı olmayan şizofreni hastalarından daha kötü performans sergilediğine dair hipotez test edildi. Düzenli esrar kötüye kullanımı ve şizofreni kombinasyonunun muhtemelen ikisi arasında ayrı ayrı bilişsel düşüşe neden olduğu varsayılarak, dört çalışma grubuna kapsamlı bir nöropsikolojik test bataryası uygulandı. Genel olarak, şizofreni hastaları sağlıklı kontrollerden daha kötü performans gösterdi. Esrar kötüye kullanan şizofreni hastalarının hepsi kötü sonuç vermedi. Esrar kullanmayan şizofreni hastalarına benzer sonuçlar elde ettiler veya bazen onlardan daha iyi performans gösterdiler. Şizofreni esrar kullanan hastalarda, kullanmayanlardan daha kötü performans gösterdikleri alt test yoktu. Aksine nöropsikolojik performansın bozulması yerine, ilk psikotik ataktan önce düzenli esrar kötüye kullanımı, bazı testlerde bilişsel fonksiyonu geliştirmiş olduğu sonucuna varıldı. Bu durum, normal tüketim 17 yaşından önce başladığında daha da belirginleşti. Esrar kötüye kullanım başlangıç yaşı için Washington Card Sorting Test'i uygulandığında diğer hatalar için performans farkı açık bir şekilde belirgindi. Diğer yandan, esrar sağlıklı kontrollerde özellikle düzenli tüketimin 17 yaşından önce başladığı durumlarda daha kötü bozulmuş test performansı gösterdi. Şizofreni hastalarında esrar kullanımının şizofreni başlangıcından önce tüketildiğinde esrarın kognitif fonksiyon üzerindeki olası bir koruyucu etkisi olduğunu önerebilir. Normal esrar kötüye kullanımının başlama yaşının bilişsel testlerin sonucunda bir fark yaratması, ergenlik döneminde beynin esrar etkisine daha geç yaşam dönemine göre daha duyarlı olduğu fikrini

desteklerken, bu eğilim, erken kötüye kullanım başlangıçlılığının şizofrenideki bazı testlerde performansı arttırdığı, ancak kontrollerde performansı kötüleştirdiği sonucu bulgulara da yansımaktadır (493). Şizofreni hastalığında şizofreni başlangıcından önce esrar kötüye kullanılması, bilişsel işlevin kötüleşmesine neden olmadığı sonuçları Stirling ve arkadaşları tarafından desteklenmektedir (492).

Şizofrenide esrar veya sadece esrarın sonucunda oluşan kognitif fonksiyonda bozulma olmadığı Jonkman ve arkadaşları tarafından da ifade edilmiştir (623). Diğer taraftan Kranzler esrarın erken başlangıç şizofrenili ergenlerde sözel öğrenme ve hafıza üzerine olumsuz bir etkisi olduğunu bulmuştur (624). Bazıları, esrar kötüye kullananların daha iyi bir premorbid ayarlaması ve daha iyi sosyal becerileri olan daha iyi prognoza sahip bir hasta alt grubuna ait olduğunu iddia ettiler (575, 625). Margolese ve arkadaşları daha iyi toplumsal entegrasyon, olumlu belirtilerin bir sonucu olabileceğini öne sürdü (626). Yapılan bir çalışmada esrar kullanan şizofreni grubunda gerçekten daha olumlu belirtiler bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (493).

Frascarelli ve arkadaşları (627) tarafından psikotik bozukluk tanısı konmuş 43 hasta çalışmaya alındı. Hastalar, hastalığın başlangıcından önce esrar kullanımına dayalı olarak iki gruba ayrıldı: Esrar kullanan hastalar (N=21) ve kullanmayan hastalar (N=22). Bilişsel işlevler, Trail Making Test A ve B (TMT), Rey Osterrieth Kompleks Şekil Testi (ROCF) ve Rey işitsel-sözel öğrenme testi (RAVLT) tarafından değerlendirildi. Gruplar arasında eğitim düzeyi açısından farklılık yoktu. Premorbid uyumla ilgili olarak, iki grup kullanan kişilerin kullanmayanlara göre daha kötü bir şekilde işlev gören 11 yaşına kadar olan okul düzeltme alanı haricinde tüm PAS maddelerinde benzer şekilde puan aldı. Gruplar arasında bilişsel işlevlerde hiçbir farklılık bulunmadı. Esrar tüketim süresi veya miktarı ile psikotik bozukluğun başlama yaşı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Literatürdeki diğer çalışmalar, kannabis kullanan hastaların kontrol grubuna göre daha iyi bir bilişsel performans bulduğundan, esrar kullanımı olan hastaların daha yüksek premorbid IQ'ye sahip oldukları varsayımında bulunuldu (279). Esrar içen kişilerin, yasadışı maddeleri temin edebilme yetenekleri ile kanıtlandığı üzere premorbid IQ'su daha yüksekti. Bu nedenle, kannabis kullanmaya devam etmenin, bireysel bilişsel performanslarında kullanıcı olmayanlarla karşılaştırıldığında düşüşe neden olmasına rağmen, göreceli

olarak daha iyi bilişsel performansa sahip oldukları veya hiç fark etmediği görülmekteydi (25).

Çalışmamızda esrar kullanımı olan şizofreni hasta grubunda kontrol ve esrar kullanmayan hasta grubuna göre çalışma oranı daha az, bekâr olma durumu daha fazla ve intihar girişim öyküsü daha fazlaydı, eğitim düzeyi ise en düşük olan gruptu. Bir çalışmada, orta düzeyde madde kötüye kullanımı olan şizofreninin daha iyi sosyal becerilere sahip olduğunu, diğer yandan kişilerarası ilişkilerde daha fazla problem yaşadığını vurgulamıştır (503). Daha iyi sosyal yetenek kavramının aksine, şizofreni hastalığının iyileştirilmesi, işe yeniden bütünleştirme (22, 504), intihar girişimleri ve tamamlanmış intihar, yeniden alevlenme (26) açısından kötü prognostik faktör olarak görülmüştür. Bir diğer çalışmada esrar kötüye kullanan şizofreni hastaları en düşük eğitim seviyesine sahipti, hastalık öncesi IQ normal sınırlardaydı ve diğer gruplarla karşılaştırılabilirdi. Bununla birlikte, bu konular daha az eğitime rağmen şizofreniye yakalanan şahısta nöropsikolojik testlerde daha kötü sonuç vermedi. Bunun da, en azından esrarın kognisyonu bozmadığı anlamına geldiği belirtildi (493).

Başka bir çalışma Avustralya kohortunda psikotik bozukluklarda yaşam boyu esrar kullanımı ile hem premorbid hem de mevcut bilişsel işlev tahminleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladı. Avustralya'da çok merkezli bir kohortta, ICD-10 ile psikotik bozukluk tanısı konan 1237 katılımcı, yaşam boyu esrar kullanımının geçmişine göre kategorize edilmildi (kullanıcı olmayan, n=354; esrar kullanıcıları, n=221; esrar bağımlılığı olanlar, n=662). Gruplar, mevcut bilişsel yetenek indekslerine göre analiz edildi: hastalık başlangıcından önceki yeteneği için Revize edilmiş Ulusal Erişkin Okuma Testi (NART-R); ve mevcut yetenek için Rakam Sembol Kodlama Testi (DSCT) uygulandı. İki yönlü varyans analizi herhangi bir eşdeğerlik olmaksızın yürütülmüş, ardından iki yönlü bir kovaryans analizi yapılmış (Yaş, psikiyatrik hastalığın başlangıç yaşı, preorbid IQ ve Alanlar için Sosyo-Ekonomik İndeks (SEIFA) sıralamalarını kullanıldı). İki kovaryantın geniş etki boyutu ile önemli derecede etkisi vardır: Katılımcının yaşı ve premorbid entellektüel işleyişin etkisi. Etki boyutu açısından diğer iki eşdeğer değişkenin etkisi belirgin olarak daha küçüktü: başlangıç yaşı ve sosyo-ekonomik durum ölçüsü. Esrar kullanımı ile ortalama DSCT (esrar kullanan gruplarda DSCT skorlarının yüksekliği)

arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülürken; analizde bir kez kovaryant kullanıldığında, ortalama DSCT skorlarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Benzer şekilde bir kez, yaş, hastalık başlangıç yaşı ve SEIFA sıralamaları kovaryant olarak kullanıldığında ortalama NART skorlarında gruplar arasında fark olmadığı görüldü. Bizim çalışmamaızda da olduğu gibi esrar kullanımı ya da bağımlılığın bu hastalıklarda kognitif işlev bozukluğu üzerinde herhangi bir katkı etkisi bulunmadığı görülmüştür. Hastalığın başlangıcından önce esrar kullanmaya başlayan, DSCT'de neredeyse aynı performansa sahip olan hastalar, hastalık başladıktan sonra esrar kullanmaya başlayan hastalarla karşılaştırıldığında, esrara başlama için anlamlı bir etki oluşturmadığı görüldü. Ayrıca, esrar kullanıcısı olmayan kişiler ile esrar kullanımı veya bağımlılığı öyküsü olan kişiler arasında yaş, hastalık başlangıcındaki yaş ve sosyo-ekonomik durum kontrol edildikten sonra premorbid bilişsel yeteneği arasında herhangi bir fark bulunmadı. Birlikte ele alındığında, esrar kullanımı veya bağımlılığının, psikotik bozukluklarda bilişsel işlev bozukluğu üzerinde hiçbir ilave etkisinin bulunmadığı kanısına varılmış. Tüm katılımcılarının biliş profili daha önce araştırılmış ve önceki çalışmaların bulguları ile karşılaştırılmış. Ortalama tahmini premorbid IQ (NART-R), nüfus ortalamasının yaklaşık 0.5 standart sapması ve mevcut bilişsel yeteneği (DSCT) popülasyon ortalamasının 1.6 standart sapması altındaydı; Ayrıca, DSCT'de ileri yaş gruplarına göre daha genç yaş gruplarının daha iyi performans gösterdiği bulunmuş (628).

Bu bulgular bizim de çalışmamızda olduğu gibi şizofrenide esrar kullanıcıları ve kullanıcı olmayan kişiler arasında kognitif testte performans açısından bir fark olmadığını gösteren önceki çalışmaların bulgularına benzerdi (23, 457, 494, 496, 497, 629-632). Bununla birlikte, bulgularımızın aksine şizofrenide esrar kullanımının, bilişsel testte üstün performans ile ilişkili olduğunu düşündüren iki yeni meta-analizin bulguları da dahil olmak üzere (470, 471) birtakım önceki çalışmalar da mevcuttur. Yücel ve ark'nın (471) meta-analizi; esrar kullanan hastaların, küresel biliş, görsel hafıza, işlem hızı, çalışma belleği, planlama ve akıl yürütme ölçümleri üzerinde kullanmayan hastalara göre orta derecede daha iyi performans gösterdiğini buldu. Rabin ve arkadaşları ise (470), esrar kullanan hastalarda üstün bilişsel işlevsellik için, meta-analizde her nörokognitif alan için esrar kullanmayan hastalarla karşılaştırıldı. Genel bilişsel yetenek ve zekâ; seçici,

sürekli ve bölünmüş dikkat; yürütme becerileri; çalışma belleği ve öğrenme; geri çağırma ve tanıma; alıştırıcı ve ifade edici dil becerileri; görsel-mekansal ve yapısal yetenekler; bu, etki boyutlarını küçük ile orta aralıkta göstermektedir.

Çalışmamızda esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hastalarında ailede psikoz öyküsü olan N=11 ve olmayan hastalar N=22, PANSS, CGI-S, hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, tedavisiz geçen süre, esrar başlama yaşı, esrar kullanım süresi, eğitim düzeyi, kognitif testler ve nörolojik silik belirtiler arasındaki korelasyon açısından karşılaştırma yapıldı. Ailede psikoz öyküsü olanlarda hastalık süresi ve tedavisiz geçen süre psikoz öyküsü olmayanlara göre daha fazlaydı, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,004 / p=0,002). Dikkat ve tepki inhibisyonu, öğrenme, bellek, yürütücü işlev performansı ailede psikoz öyküsü olan hastalarda daha kötü iken, görsel-mekansal algılama performansı daha iyi bulundu. Ancak kognitif test performansı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. PANSS, CGI-S, hastalık başlama yaşı, esrar başlama yaşı, esrar kullanım süresi, eğitim düzeyi ve nörolojik silik belirtiler ailede psikoz öyküsü olup olmamasından etkilenmediği görüldü.

González-Pinto ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya 268 ilk atak psikoz hastası ve 237 sağlıklı kontrol alındı. Hastalar, psikozda aile öyküsü olup olmamasına bağlı olarak iki gruba dağıtıldı. Bilişsel karşılaştırma için her grup iki ana gruba ayrıldı: bir grup esrar kullanıcısı (FH- =73; FH+ =34; kontrol=37) ve bir grup kullanıcı olmayan (FH- =107; FH+ =54; kontrol=200)(FH: aile öyküsü). Hastalarda üniversite eğitimi daha az ve tütün, esrar kullanımı ise kontrollerden daha yüksekti. Buna karşılık, kontroller daha aktif çalışanlar ve alkol kullananlardı. Tahminen premorbid IQ açısından kontroller ile hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu, FH+ hastalar en düşük puana sahipti. Esrar kullanıcısı olan ve olmayan kullanıcılar arasında tahmini premorbid IQ'nun karşılaştırılması, bu grubun esrar kullanıcısı olan hastalardan çok daha yüksek bir IQ'ye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Analizde bu ilişki sadece FH grubunda anlamlı bulunmuş. Bilişsel işlevlerde kontroller, işlem hızı alanı için FH- hastalarından daha iyi skorlara sahipken, FH+ hastaları en düşük skorla en kötü grup olduğu bulunmuş. Esrar kullanımı düşünülmeden bilişsel işlev karşılaştırılırken, FH+ hastalarının FH- hastalarından daha kötü CGI, işlem hızı, sözlü ve çalışma belleği ve yönetici işlevleri vardı. Esrar kullanımı herhangi bir grup üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Esrar kullanımının, aile geçmişi ne olursa olsun, daha kötü çalışma belleği ile ilişkili olduğu bulundu. Bununla birlikte, esrar kullanımı, ailede psikoz öyküsü olmayan, sözel bellek, yürütücü işlev ve global bilişsel indeks gibi bilişsel alanlarda daha kötü kognitif performans ile açık bir şekilde ilişkiliyken ailede psikoz öyküsü olan esrar kullananlar bu alanlarda daha iyi performans gösterdi. Sonuç olarak, kontroller bu alandaki en iyi değerleri elde ettiyse de, FH+ kannabis kullanıcı grubu, hastalar arasında en iyi tahmini skora sahipken, FH+ kannabis kullanmayan grup en kötü puanı aldı. Araştırmanın ana bulgusu, sözel bellek, yürütme fonksiyonu ve küresel biliş alanlarında esrar kullanımı ile aile öyküsü olan psikoz arasında bir etkileşim olduğudur: yani esrar kullanımı, ailede psikoz öyküsü olan hastalarda daha iyi bir performans ve ailede psikoz öyküsü bulunmayan kişilerde daha kötü bir performans ile ilişkili bulunmuş (633). Çalışmamızdaki bulguların aksini göstermiştir.

Şizofrenide esrar kullanımı ile nörolojik silik belirtiler

Nörolojik silik belirtiler, şizofreni hastalarında ve ilk atak psikozu olan hastalarda daha yaygın olarak görülen ince loaklize olmayan nörolojik anormalliklerdir ve zayıf motor koordinasyonu, duyusal algısal zorluklar ve kompleks motor görevlerin sıralanmasında güçlükler bulunmaktadır. Nörolojik yumuşak işaretler (NSS) esrar kullanımı gibi çeşitli çevresel risk faktörleri ile tutarlı bir şekilde ilişkilidir ve az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızda esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hastaları kullanmayan hastalarla karşılaştırmasında daha az nörolojik silik belirti bulundu. İstatistiksel olarak SNB motor koordinasyon, karmaşık motor alt ölçekleri ve total puan arasında anlamlı farklılık saptandı. Nörolojik silik belirti ile CGI-S, PANSS negatif, genel ve total puanları arasında pozitif korelasyon saptanırken, yürütücü işlevler, dikkat, bellek, öğrenme, görsel-mekansal algılama fonksiyonları arasında negatif korelasyon saptandı. Eğitim düzeyinin artması ile daha az nörolojik silik belirti görüldü. Esrar kullanımına başlama yaşı ile NSS arasında ilişki saptanmazken esrar kullanım süresinin artması ile daha fazla nörolojik silik belirti görüldü. Esrar kullanan hastalar arasında ailede psikoz öyküsü olan ve olmayan hastalar nörolojik silik belirti açısından karşılaştırıldı ve ailede psikoz öyküsü olan hastalarda daha fazla NSS bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Bersani ve arkadaşları, kronik şizofrenili 50 hastadan oluşan bir örneklemde, 25 esrar kullanan kişi 25 esrar kullanmayan hasta vardı. Karşılaştırma analizi sonrasında anlamlı olmayan farklılıklar ortaya çıkmış ve esrar kullanmayan hastalarda NSS daha fazlaydı. SANS alt ölçekleri aloji ve anhedoni, asosyalite de bu grup hastalarda istatistiksel olarak anlamlıydı (32). Joyal ve arkadaşları, bir adli hastaneden taburcu edilen şizofrenili erkek hastalar üzerine yapılan bir araştırmada, komorbid madde bağımlılığı veya kötüye kullanım olan 16 denekte, olmayan 14 denekten daha az yumuşak işaret buldu (33). Stirling ve ark'nın raporunda, 112 FEP hastasını kapsayan örneğin diğer iki çalışmada olduğu gibi esrar kullanıcılarında daha az NSS tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmalar kronik hastaları kapsıyordu ya da yaş veya cinsiyet gibi potansiyel karıştırıcılar düzeltilmemişti (492).

Ruiz-Veguilla ve ark'nın yaptığı çalışmada yaş ve cinsiyet dikkate alınarak, ilk psikotik atağı yaşayan hastalardan oluşan nadir bir örneklemde, esrar kullanımı veya diğer yasadışı uyuşturucular ile NSS arasındaki karşılıklı ilişkiyi araştırmak amaçlandı, 92 ilk atak psikoz hastaları çalışmaya alındı. Tüm hastalar ya tedavi alamamış veya 72 saatten fazla tedavi görmemişlerdi. 57 hastada yaşamboyu yasadışı uyuşturucu geçmişi vardı. Yüksek NSS'si olan 42 hasta yüksek olmayan 50 hasta ile karşılaştırırken, klinik semptomlarda, özellikle negatif, pozitif ve dezorganize olan PANSS faktörlerinde, diğerlerinden daha yüksek puan aldığını ve fonetik ve semantik sözel akıcılıkta anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu. NSS toplam puanı, örgün eğitim yılı, fonetik sözel akıcılık skoru ve semantik sözel akıcılık skoru ve PANSS negatif faktörü ve PANSS pozitif faktör ile anlamlı doğrudan korelasyon vardı. Ağır esrar kullanıcıları arasında, NSS toplam puanı ve esrar tüketiminin başladığı yaş arasındaki ters korelasyon anlamlı değildi. NSS puanının düşük olduğu hastalarda ağır esrar kullanıcısının oranı önemli derecede yüksekti. NSS toplam skorunun ağır esrar kullanıcılarında anlamlı öngörüleri fonetik sözel akıcılık, PANSS negatif belirti ve PANSS pozitif belirti; PANSS depresif belirti ve eğitim yılları önemliydi. Yaş, cinsiyet, ailede psikoz öyküsü ve PANSS dezorganize belirtileri anlamlı değildi ve semantik sözel akıcılık, fonetik sözel akıcılık ile birlikte doğrusal idi. Lojistik regresyon analizi, yüksek NSS varlığının, erkek cinsiyet, birinci veya ikinci dereceden akrabalar arasında psikoz öyküsü ve negatif belirtiler ile anlamlı

düzeyde ilişkili olduğunu gösterdi. Üstelik yüksek NSS, ağır esrar kullanım öyküsü ile semantik sözel akıcılık ve depresif belirtilerle güçlü ve ters anlamlı bir ilişki gösterdi. Bu çalışmanın en ilginç ve yeni bulgusu ağır esrar kullanımı ile NSS varlığı arasındaki ters korelasyon olmasıydı. Bu çalışmada, psikotik semptomlar başlamadan önce günlük veya neredeyse her gün esrar içen FEP hastaları, çeşitli olası karıştırıcılardan bağımsız olarak daha az NSS sıklığı sergiledi (563). Esrar maddesinin ana bileşeninin (Δ-9-tetrahidrokanabinol) dopamin salınımını arttırdığı iyi bilinmektedir (569); ve Δ9-tetrahidrokanabinol'un bu eylemi, çalışmada bulunan yüksek NSS ve ağır esrar kullanımı arasındaki ters korelasyonu açıklayabileceği düşünülmüş.

Bir metaanalizde psikozdan muzdarip olan ve daha özel olarak ilk atak psikozu olan kişilerde NSS'ler ve esrar kullanımı arasındaki ilişkiyi spesifik olarak araştıran çalışmaları gözden geçirmek amaçlandı. Toplam 5 çalışma dâhil edildi, bunların ikisi sadece FEP'li hastalardan elde edilen verileri içermekteydi. Dört çalışmada, psikozlu hastaların ve daha ziyade esrar tüketen FEP'da, daha az NSS bulunduğuna karar verildi (634).

Bir diğer çalışma DSM-IV'e göre ilk atak non-affektif psikoz tansı almış 63 hasta (53 erkek ve 8 kadın; ortalama yaş; 28,9±9,4 yıl) çalışmaya alındı. Nörolojik değerlendirmeler, Krebs'in nörolojik silik işaretler ölçeği ve beş tutarlı faktörden oluşan ölçek kullanılarak gerçekleştirildi (547): motor koordinasyon, motor entegrasyon, duyu entegrasyonu, istemsiz hareketler veya postür ve lateralizasyon niteliği. Bileşik Uluslararası Tanı Mülakatında (CIDI) madde kullanımı bölümünde yer alan esrar alt bölümüyle esrar kullanımını saptandı. CIDI'ye göre hastalar beş ya da daha fazla kez esrar kullandıysa esrar kullanıcısı olarak kabul edildi. Esrar kullanım yaygınlığı %16,4 bulundu, ortalama nörolojik yumuşak işaretlerin toplam puanı 15,3±6,7 (aralık: 4,5-32) idi. Esrar kullananlarda belirgin düşük nörolojik silik işaret bulguları saptanmış. Esrar kullanımı ile motor koordinasyon ve istem dışı hareket alt skorları arasında da ters fakat anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuş. Bu bulgular esrarın merkezi sinir sistemi üzerindeki doğrudan etkisiyle açıklanabileceği ve aslında esrarın hareketlerin kontrolünde bir role sahip olduğu kabul edilmiş. Bu durum çeşitli hareket bozuklukları (yani, Parkinson hastalığı, Tourette sendromu) için farmakoterapide kanabinoidlerin olası kullanımı, bazal gangliyonda kanabinoid

sistemin zengin bir gösterimi ile teyit edilmiştir. Δ-9-tetrahidrokanabinolün dopamin salınımını arttırdığı bilindiğinden, bu eylem, çalışmada bulunan yüksek nörolojik yumuşak işaretler ile esrar kullanımı arasındaki ters korelasyonu açıklayabileceği düşünülmüş (635).

Çalışmanın kısıtlılıkarı

Sahadaki çalışmaların metodolojik kaygıları ve sınırlamaları, Coulston ve diğerleri (489) tarafından ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer kısıtlılıklar söz konusuydu. Kullanılan sınırlı bilişsel test aralığı, sınırlı esrar endeks aralığı ve uyuşturucu taramasının bulunmaması, geniş bir yelpazedeki karıştırıcıların dikkate alınmaması (Örneğin, eğitim düzeyi, premorbid işlev, cinsiyet farklılıkları, eşzamanlı ilaçlar, psikiyatrik semptomlar, psikoz başlangıcı, hastalık süresi, nikotin ve kafein kullanımı, gelişimsel bozukluk).

Çalışmamızda sadece erkek cinsiyet ile çalışıldığı için cinsiyet arasındaki farklılıklar değerlendirilemedi. Kesitsel bir çalışma olduğu için premorbid işlevsellik değerlendirmeye alınamadı ve kognitif fonksiyon testlerinde ortaya çıkan sonuçları etkileyip etkilemediği belirsiz kaldı. Çalışmadaki hasta sayısının az olması, sigara içim oranlarının farklı olması, hastaların tedavilerinde kullandıkları ilaç içeriği ve miktarının farklı olması elde edilecek parametreleri etkileyebilecek hususlar olup, çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır. Esrar kullanımı madde tarama testi ile teyit edilmedi, hasta ve yakınından alınan bilgiye göre değerlendirme yapıldı. Esrar kullanım miktarı katılımcıların verdiği bilgiye göre subjektif olduğu ve standardizasyonu yapılamadığı için değerlendirmeye alınamadı. Örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması istatistiksel gücün göreceli olarak düşük olmasına neden olabilir.

6. SONUÇ

Şizofreni hastalarında esrar kullanımının kognitif fonksiyonlar ve nörolojik silik belirti üzerine oluşturduğu etkinin araştırıldığı çalışmada aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır;

- Kontrol grubunda yürütücü işlev, dikkat ve tepki inhibisyonu, öğrenme ve bellek, görsel-mekansal algılama işlevlerinde şizofreni hasta grubuna göre daha iyi performans gösterdi.

- Kontrol grubunda şizofreni hasta grubuna göre daha az nörolojik silik belirtiye rastlandı.

- Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni grubu kullanmayan hastalara göre dikkat testinin son 2 alt testinde, öğrenme, bellek ve yürütücü işlev fonksiyonlarında daha iyi performans gösterdi. Bununla birlikte istatistiksel analizde anlamlı farklılık saptanmadı.

- Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni grubunda kullanmayan hastalara göre daha az nörolojik silik belirti saptandı. Özellikle SNB motor koordinasyon, SNB karmaşık motor, SNB total puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

- Esrar kullanım öyküsü olmayan şizofreni grubunda CGI-S ile STP 1 SÜRE, STP 2 SÜRE ve STP 4 HATA arasında pozitif korelasyon, CGI-S ile ÇYBT arasında negatif korelasyon saptandı.

- Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubunda CGI-S ile STP 3 SÜRE, STP 4 SÜRE ve SDÖT Tekrar sayısı arasında poztif korelasyon saptandı.

- Esrar kullanım öyküsü olmayan şizofreni grubunda PANSS alt ölçeklerinin tümü ve PANSS total skoru ile STP 1 SÜRE, STP 2 SÜRE, STP 3 HATA, STP 4 SÜRE, STP 5 SÜRE arasında anlamlı pozitif korelasyon; ÇYBT ile negatif korelasyon saptandı. PANSS negatif, genel ve total skoru ile STP 4 HATA, STP 4 DÜSA arasında pozitif bir ilişki, FAB ile negatif ilişkili olduğu saptandı.

- Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubunda PANSS pozitif ile STP 3 SÜRE, STP 4 SÜRE arasında pozitif korelasyon; ÇYBT ile negatif korelasyon saptandı. PANSS negatif ve genel psikopatoloji ile STP 2 SÜRE, STP 3 SÜRE, STP 4 SÜRE, STP 5 HATA, SDÖT Tekrar sayısı arasında pozitif korelasyon; ÇYBT,

SDÖT, FAB arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı. PANSS total ile STP 3 SÜRE, STP 4 SÜRE, STP 5 HATA, SDÖT Tekrar sayısı arasında pozitif korelasyon, ÇYBT, SDÖT, FAB arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı.

- Esrar kullanım öyküsü olmayan şizofreni grubunda CGI-S ile tüm SNB alt skorları ve total skor ile pozitif korelasyon saptandı. PANSS pozitif, negatif, genel ve total puanları ile SNB motor koordinasyon, duyusal bütünleştirme, karmaşık motor, 'diğer' ve total puanları arasında pozitif korelasyon saptandı.

- Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hasta grubunda CGI-S ile SNB motor koordinasyon, duyusal bütünleştirme, 'diğer' alt puanlar ve total puan arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. PANSS pozitif belirti ile SNB 'diğer' alt puanı arasında pozitif korelasyon bulundu. PANSS negatif belirti ile tüm SNB alt skorları ve total skor arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$). PANSS genel belirti ve total puanı, SNB karmaşık motor alt puanı hariç diğer tüm SNB puanlarıyla pozitif korelasyon gösterdi.

- Esrar kullanım öyküsü olan ve olmayan şizofreni grubunda tüm SNB alt puanları ve total puan ile yürütücü işlev, dikkat, tepki inhibisyonu, görsel-mekansal algılama, öğrenme ve bellek kognitif performans arasında anlamlı ilişki saptandı. Kognitif testlerde daha iyi performans gösterilmesi ile daha az nörolojik silik belirti görülmesi birlikteliği saptandı.

- Esrar kullanım öyküsü olan ve olmayan şizofreni grubunda eğitim düzeyinin artması ile daha iyi kognitif performans saptandı, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu.

- Esrar kullanım öyküsü olan ve olmayan şizofreni grubunda eğitim süresi ile SNB tüm alt skorları ve total skoru arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulundu. Eğitim süresinin artması ile daha az nörolojik silik belirti gözlendi.

- Şizofreni hasta gruplarında atipik-tipik ilaç kombinasyonu kullanan hastalarda atipik ilaç kullanan hastalara göre CGI-S, Panss alt puanları ve total puanı, SNB alt puanları ve total puanı daha fazlaydı. Stroop testini tamamlama süresi daha uzundu, SDÖT ve ÇYBT testlerinde daha az puanlar alınarak daha düşük performans gösterildi. İstatistiksel olarak CGI-S ve PANSS pozitif'de anlamlılık saptandı, kognitif fonksiyon testleri ve nörolojik silik belirtiler üzerine anlamlı farklılık oluşturmadı.

- Esrar kullanım öyküsü olan hasta grubunda ailede psikoz öyküsü oranı daha fazlaydı.

- Şizofreni hasta grubunda ailede psikoz öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında STP 1 DÜSA ve ÇYBT arasında pozitif korelasyon saptandı. Psikoz öyküsü olan hastalarda kognitif performans daha kötüydü.

- Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni hastaların ailede psikoz öyküsü olanlar aile öyküsü olmayanlara göre hastalık süresi ve tedavisiz geçen süre daha fazlaydı, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Dikkat ve tepki inhibisyonu, öğrenme, bellek, yürütücü işlev performansı ailede psikoz öyküsü olan hastalarda daha kötü iken, görsel-mekansal algılama performansı daha iyi bulundu. Ancak kognitif test performansı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

- Sigara kullanan şizofreni hastaları kullanmayanlar ile karşılaştırıldığında CGI-S, PANNS negatif, genel psikopatoloji puanı ve total puanları daha fazlaydı, kognitif testlerde daha kötü performans gösterdi ve daha fazla NSS saptandı. İstatistiksel olarak sadece CGI-S ile ÇYBT ile anlamlı pozitif ilişki saptandı.

- Esrar kullanım öyküsü olan hasta grubunda sigara kullanım miktarı ile STP 1 HATA, STP 1 DÜSA, STP 3 SÜRE, STP 3 HATA, STP 4 SÜRE arasında pozitif korelasyon saptandı. Sigara kullanım miktarındaki artış dikkat testinde kötü performans ile sonuçlandı. Sigara kullanım miktarı ile nörolojik silik belirti arasında sadece SNB 'diğer' alt puanı arasında negatif korelasyon saptandı.

- Esrar kullanım süresi ile STP 2 SÜRE, STP 3 SÜRE, STP 3 DÜSA, STP 4 SÜRE, STP 5 SÜRE ve STP 5 HATA arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Esrar kullanım süresinin artması dikkat testinde daha kötü performans ile sonuçlandı.

- Esrar kullanım süresi ile SNB Karmaşık motor, SNB 'diğer' ve SNB total puanlar arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Esrar kullanım süresinin artması ile daha fazla nörolojik silik belirti saptandı.

- Esrar kullanım öyküsü olan şizofreni grubunda esrar kullanım sıklığı ile SNB motor koordinasyon arasında pozitif korelasyon saptandı.

7. KAYNAKLAR

1- Öztürk O. (2001). Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. S. 217- 255, Ankara.

2- Kaplan&Sadock. (2005) Klinik Psikiyatri. Synopsis of Psychiatry. Ninth edition' dan. Syf: 134-154, 2. Baskı. İstanbul. Güneş kitabevi.

3- Harvey PD, Sharma T. (2002) Understanding and Treating Cognition in Schizophrenia: A Clinician's Handbook. Cromwell Press, Trowbridge, Great Britain.

4- Çakır S. (2008) Şizofreni ve Kognitif Bozukluklar, Klinik Psikiyatri 11(Ek 1): 9-16.

5- Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS. (1997) Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal; Neuropsychology, 11; 437-446.

6- Goldberg TE, Gold JM. (1997) Neurocognitive Deficits in Schizophrenia. Schizophrenia. Blackwell Science Ltd p.146-162.

7- Karakaş S, İrkeç C, İşeri E. (2008) Kognitif Nörobilimler; Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı Yayınları.

8- Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Frackowiak RSJ. (1992) Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. J Royal Soc Med; 85: 224-227.

9- Servan-Schreiber D, Cohen JD, Steingard S. (1996) Schizophrenic deficits in the processing of context. A test of a theoretical model. Arch Gen Psychiatry; 53: 1105-1112.

10- Kerns JG, Berenbaum H, Barch DM, et al. (1999) Word production in schizophrenia and its relationship to positive symptoms. Psychiatry Res; 87: 29-37.

11- Strauss ME. (1993) Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. Schizophr Bull; 19: 215-231.

12- Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. (1999) Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. Am J Psychiatry; 156:1358-1366.

13- O'Donnell P, Grace AA. (1998) Dysfunctions in multiple interrelated systems as the neurobiological bases of schizophrenic symptom clusters. Schizophr Bull; 24: 267-283.

14- Ngan ETC, Liddle PF. (2000) Reaction time, symptom profiles and course of illness in schizophrenia. Schizophr Res; 46: 195-201.

15- Basso MR, Nasrallah HA, Olson S, Bornstein R. (1998) Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. Schizophr Res; 99-111.

16- Barch DM, Carter CS, Hachten PC, et al. (1999) The "benefits" of distractibility: mechanics underlying increased stroop effects in schizophrenia. Schizophr Bull; 25: 749-762.

17- Green MF. (1996) What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? Am J Psychiatry; 153: 321-330.

18- Rund BR. (1998) A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. Schizophr Bull; 24: 425-435.

19- Hughes C, Kumari V, Soni W, Das M, Binneman B, et al. (2003) Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. Schizophr Res; 59: 137-146.

20- Kinney DK, Woods BT, Yurgelun-Todd D. (1986) Neurologic abnormalities in schizophrenic patients and their families. II. Neurologic and psychiatric findings in relatives. Arch Gen Psychiatry. 43(7): 665-668.

21- Özertürk S. (1999). Şizofrenide yumuşak nörolojik işaretler ve kognitif işlev özellikleri. Uzmanlık Tezi, İstanbul.

22- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. (1990) Co-morbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. JAMA, 264; 2511-2518.

23- Barnes TR, Mutsatsa SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM. (2006) Co-morbid substance use and age at onset of schizophrenia. Br J Psychiatry, 188; 237-242.

24- McCreadie RG. (2002) Use of drugs, alcohol and tobacco by people with schizophrenia: Case-control study. Scottish Co morbidity Study Group. Br J Psychiatry, 181: 321-325.

25- Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. (2014) Gone to pot: a review of the association between cannabis and psychosis. Front Psychiatry, 5: 54.

26- Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. (1994) Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. Arch Gen Psychiatry, 51: 273-279.

27- Solowij N, Michie PT. (2007) Cannabis and cognitive dysfunction: parallels with endophenotypes of schizophrenia. J Psychiatry Neurosci, 32(1): 30-52.

28- Løberg EM, Hugdahl K. (2009) Cannabis use and cognition in schizophrenia. Front Hum Neurosci, 53, 1-8.

29- Harvey MA, Sellan JD, Porter RJ, Frampton CM. (2007) The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. Drug and Alcohol Review, 26; 309-319.

30- Mata I, Rodriguez-Sanchez JM, Pelayo-Teran JM, Perez-Iglesias R, Gonzalez-Blanch C, Ramirez-Bonilla M, Martinez-Garcia O, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B. (2008) Cannabis abuse is associated with decision-making impairment among first-episode patients with schizophrenia-spectrum psychosis. Psychological Medicine. 38; 1257-1266.

31- Løberg EM, Jørgensen HA, Hugdahl K. (2003) The effects of previous drug abuse on neurocognition in schizophrenia. Abstract. J Int Neuropsychol. Soc. 9, 172.

32- Bersani G, Orlandi V, Gherardelli S, Pancheri P. (2002) Cannabis and neurological soft signs in schizophrenia: absence of relationship and influence on psychopathology. Psychopathology. 35; 289-295.

33- Joyal CC, Hallé P, Lapierre D, Hodkins S. (2003) Drug abuse and/or dependence and better neuropsychological performance in patients with schizophrenia. Schizophr Res. 63; 297-299.

34- Na KS, Jung HY, Kim YK. (2014) The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 48: 277-286.

35- Meyer U. (2011) Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. Brain Behav Immun. 25(8): 1507-1518.

36- Kaplan-Sadok's. (2007) Comprehensive Textbook of Psychiatry. [Çev.] Aydın H ve Bozkurt A. 8. basım yeri bilinmiyor: Güneş Kitapevi. s. 1329-1512.

37- Köroğlu E, Güleç C. (2007) Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara. Hekimler Yayın Birliği. s. 184-205.

38- Kaplan&Sadock. (2016) Psikiyatri Davranış Bilimler/Klinik Psikiyatri. [Çev.] Bozkurt A. 11. Baskı: Güneş Tıp Kitapevleri, s. 300-323.

39- Işık E. (2006) Güncel Şizofreni. 1. baskı, Ankara: Format Matbaacılık. s.18-223.

40- Stefan M, Travis M, Murray MR. (2002) An Atlas of Schiophrenia. New York, USA.

41- Öztürk O. (2008) Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Hekimler Yayın Birliği Ankara. Basım yeri bilinmiyor: Nobel Tıp Kitapevleri. s. 242-419.

42- Ceylan ME, Çetin M. (2005) Genel Bilgiler. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri şizofreni-I. Ceylan ME ve Çetin M (Ed).1.cilt, 3. baskı: İstanbul. s. 83-125.

43- Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. (2003) Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi. A Lange Medical Book. Ankara: Güneş Kitabevi. s. 260-278.

44- Işık E, Taner E, Işık U. (2008) Güncel Klinik Psikiyatri. Ankara: basım yeri bilinmiyor. s. 81-115.

45- Robbins LN, Reiger DA. (1991) Psychiatric disorders in America. New York: The free pres.

46- Nasrallah HA, Smeltzer DJ. (2003) The patient with schizophrenia. Handbooks for health care. s. 23-25.

47- Tien AY, Eaton WW. (1992) Psychopathologic precursors and sociodemographic risk factors for the schizophrenia syndrome. Basım yeri bilinmiyor: Archives of General Psychiatry, s. 49: 37-46.

48- Susser E, Neugebauer R ve Hoek HW. (1996) Schizophrenia after prenatal famine; further evidence. Basım yeri bilinmiyor: Archives of General Psychiatry, 53; 25-31.

49- Kültür S, Mete L. (1997) Psikiyatri Temel Kitabı. Güleç C&Köroğlu E (Ed). Cilt 1: 321-355. Ankara.

50- Brown AS, et al. (2000) Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. Basım yeri bilinmiyor: American Journal of Psychiatry, 157; 438-443.

51- Torrey EF, et al. (1997) Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder; A review of the literature. Basım yeri bilinmiyor: Schizophrenia Research, 28: 1-38.

52- Conejero-Goldberg C, Torrey EF, Yolken RH. (2003) Herpes viruses and toxoplasma gondii in orbital frontal cortex of psychiatric patients. Basım yeri bilinmiyor: Schizophrenia Research, 60: 65-59.

53- Suvisaari JM, Haukka JK, Lönnqvist JK. (2001) Season of birth among patients with schizophrenia and their siblings; evidence for the procreational habits hypothesis. Basım yeri bilinmiyor: American Journal of Psychiatry, 158: 519-525.

54- Andreassen NC. (2001) Cesur Yeni Beyin [çev.] Doğan YB. İstanbul: Okuyan us yayınları, 2003. s. 257-259.

55- Pedersen CB, Mortensen PB. (2001) Evidence of dose-response relation ship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. Basım yeri bilinmiyor: Archives of General Psychiatry, 58: 1039-1046.

56- Malmberg A &et al. (1998) Premorbid adjustment and personality in people with schizophrenia. Basım yeri bilinmiyor: British Journal of Psychiatry, 172: 308.

57- Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Rajarethinam R, Sweeney JA. (2005) Premorbid indicators and risk for schizophrenia: A selective review and update. Schizophr Res. 79: 45-57.

58- Cannon TD, Kaprio J, Lönnqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M. (1998) The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. Arch Gen Psychiatry. 55: 67-74.

59- Cardno AG, Gottesman II. (2000) Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. Am J Med Genet. 97: 12-7.

60- Pirkola T, Tuulio-Henriksson A, Glahn D, Kieseppä T, Haukka J, Kaprio J, et al. (2005) Spatial working memory function in twins with schizophrenia and bipolar disorder. Biol Psychiatry. 58: 930-6.

61- Stahl SM. (2003) Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamalar. Basım yeri bilinmiyor: Yelkovan Yayıncılık. s. 365-459.

62- Herz MI, Marder SR. (2002) Schizophrenia; Comprehensive treatment and management. Basım yeri bilinmiyor: Lipincott Williams and Wilkins, ISA. s. 9-21.

63- Laurelle M, Kegels LS ve Abi-Dargham A. (2003) Glutamate, dopamine and schizophrenia: from pathophsiology to treatment. Basım yeri bilinmiyor: Annals of the New York Academy of Sciences, 1003: 138-158.

64- Shenton ME, et al. (2001) Review of MRI findings in Schizophrenia. Basım yeri bilinmiyor: Schizophrenia Research, s. 49-52.

65- Kraepelin E. (1919) Dementia praecox and paraphrenia. Edinburgh: Livingstone.

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

67- Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ, Lewis SW. (1992) A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. Schizophr Bull; 18: 319-332.

68- Benes FM, McSparren J, Bird ED, San Giovanni JP, Vincent SL. (1991) Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. Arch Gen Psychiatry; 48: 996-1001.

69- Akbarian S, Bunney WE, Potkin SG, et al. (1993) Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. Arch Gen Psychiatry; 50: 227-230.

70- Marenco S, Weinberger DR. (2000) The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. Dev Psychopathol; 12: 501-527.

71- Öztürk O. Uluşahin A. (2015) Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Gözden Geçirilmiş ve Yenilenmiş 13.Baskı. Ankara. s. 129-160.

72- Kaplan HI, Sadock BJ, Gbebb JA. (1994) Kaplan and Sadock'sSynopsis of Pscyhiatry. Baltimore. 7 th, basım yeri bilinmiyor: Williams and Wilkins. s. 27-42.

73- Karakaş S. (2003) Beyin ve nöropsikoloji. Temel ve Klinik Bilimler. Çizgi, Ankara.

74- Cambell RJ. (1989) Psycihatric dictionary. Oxford University Press, New York. pp. 51-64.

75- Işık E. (1999). Mental Durum ve Psikiyatrik Değerlendirme. Organik Psikiyatri. Ankara, Tayf Matbaası.

76- Mesulam MM. (2004) Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. İkinci baskı. Çeviri Editörü: Gürvit İ.H. İstanbul, Yelkovan yayıncılık.

77- Baddeley A. (2012) Working memory:theories,models and controversies. Annual review of psychology, 63; 1-29.

78- Karakaş S. (Ed.). (2010) Kognitif Nörobilimler. 3.Baskı. Nobet Tıp Kitabevleri. s.10-21.

79- Malm J, Kristensen B, Karlsson T, Carlberg B, Fagerlund M, Olsson T. (1998) Cognitive impairment in young adults with infratentorial infarcts. Neurology; 51(2): 433-40.

80- Schmahmann JD, Sherman JC. (1998) The cerebellar cognitive affective syndrome. Brain; 121 (Pt 4): 561-79.

81- Yücel K. (2002) Cerebellum: Dark side of the moon. Journal of Neurological Sciences; 19 (2).

82- Akhiskal HS. (2007) Duygudurum Bozuklukları Tarihsel Gelişimi Ve Tanıtım. Ed: Sadock BJ, Sadock VA. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Ankara, Güneş Kitabevi. pp. 1559-l574.

83- Lezak MD. (1995) Neuropsychological assessment. pp. 335-680, Oxford University Press, New York.

84- Alexander GE, Delong MR, Strick PL. (1986) Paralel organization of functionally segragated circuits linking basal ganglia and cortex. Ann Rev Neurosci, 9: 357- 381.

85- Karakaş S, Kurt M. (2000) Sağ serebral hemisferin bilişsel işlevlerine duyarlı üç nöropsikolojik testin özellikleri ve aralarındaki ilişkiler. Psikiyatri-Psikoloji-Psikofarmakoloji Dergisi, 8(4): 251-265.

86- Mesulam MM. (1998) From Sensation to cognition. Brain, 121: 1013-1052.

87- Rizotti G, Berti A. (1990) Neglect as a neural representation deficit. Rev Nemol, l46: 626-634.

88- Snitz BE, Macdonald AW, Carter CS. (2006) Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta analytic review of putative endophenotypes. Schizophr Bull, 32(1): 179-94.

89- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, et al. (2001) Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. Proc Natl Acad Sci, 5; 98(12): 6917-6922.

90- Galderisi S, Maj M, Kirkpatrick B, et al. (2005) Catechol-Omethyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: associations with cognitive and motor impairment. Neuropsychobiology, 52(2): 83-89.

91- Bertolino A, Caforio G, Blasi G, et al. (2004) Interaction of COMT (Val(108/158)Met) genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry, 161(10): 1798-805.

92- Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, et al. (2007) The catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism is not associated with broad-based cognitive functioning in schizophrenia. Schizophr Res, 96(1-3): 87-92.

93- Uçok A, Alpsan H, Cakir S, et al. (2007) Association of a serotonin receptor 2A gene polymorphism with cognitive functions in patients with schizophrenia. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 5;144(5): 704-707.

94- Hennah W, Thomson P, Peltonen L, et al. (2006) Genes and schizophrenia: beyond schizophrenia: the role of DISC1 in major mental illness. Schizophr Bull, 32(3): 409-416.

95- Kenny JT, Meltzer HY. (1991) Attention and higher cortical functions in schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 13: 269-275.

96- Oltmans TF, Neale JM. (1985) Schizophrenic performance when distractors are present: attentional deficit of differential task difficulty. J Abnorm Psycho, 84: 205-209.

97- Mohamed S, et al. (1999) Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. Arch Gen Psychiatry, 56: 749-754.

98- Antonova E, Sharma T, Morris R, et al. (2004) The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. Schizophr Res, 70(2-3): 117-45.

99- Goldman RS, et al. (1996) The effects of clozapine and haldol on memory functioning in treatment refractory schizophrenics. Schizophrenia Res. 18 (Special Issue): 221 (abstr).

100- Markowitsch HJ. (2000) Neuroanatomy of memory. E. T. F. M. I. Claik (Ed.), The Oxford handbook of memory. New York, Oxford University Press.

101- Tranel D, Damasio AR. (2002) Neurobiological foundations of human memory. The handbook of memory disorder. AD Baddeley (Ed), Chichester: Wiley.

102- Kim JJ, Crespo-Facorro B, Andreasen NC, et al. (2003) Morphology of the lateral superior temporal gyrus in neuroleptic naive patients with schizophrenia: Relationship to symptoms. Schizophr Res, 60: 173-181.

103- Crespo-Facorro B, Barbadillo L, Pelayo-Terán JM, et al. (2007a) Neuropsychological functioning and brain structure in schizophrenia. Int Rev Psychiatry, 19(4): 325-336.

104- Exner C, Boucsein K, Degner D, et al. (2004) Impaired emotional learning and reduced amygdala size in schizophrenia: A 3-month follow-up. Schizophrenia Research, 71: 493-503.

105- Stratta P, Mancini F, Mattei P, et al. (1997) Association between striatal reduction and poor Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with schizophrenia. Biological Psychiatry, 42: 816-820.

106- Bleuler E. (1950) Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias (J. Zinkin, Trans.). International Universities Press, New York (original work published 1911).

107- Bowie CR, Harvey PD. (2005) Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. Psychiatr Clin North Am, 28: 613-633.

108- Kahn RS, Keefe RS. (2013) Schizophrenia is a cognitive illness: Time for a change in focus. JAMA Psychiatry, 70: 1107-1112.

109- Gray JA, Roth BL. (2007) Molecular targets for treating cognitive dysfunction in schizophrenia. Schizophrenia Bull. 33(5): 1100-19.

110- Addington J, Addington D, Gasbarre L. (1997) Distractibility and symptoms in schizophrenia. J Psychiatry Neurosci, 22: 180-184.

111- Heinrichs RW, Zakzanis KK. (1998) Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. Neuropsychology, 12: 426-445.

112- Tupper DE. (1987) Soft neurologic signs. Grune and stratten. Florida, 1-15.

113- Harvey PD, Docherty NM, Serper MR, Rasmussen M. (1990) Cognitive deficits and thought disorder. II. An eight month followup study. Schizophr Bull. 16: 147-56.

114- Nuechterlein KH, Edell WS, Norris M, Dawson ME. (1986) Attentional vulnerability indicators, thought disorder, and negative symptoms. Schizophr Bull. 12: 408-26.

115- Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, et al. (2000) Neuropsychology of first-episode schizophrenia: Initial characterization and clinical correlates. Am J Psychiatry, 157: 549-559.

116- Gonzalez-Blanch C, Crespo-Facorro B, Alvarez-Jimenez M, et al. (2007) Cognitive dimensions in first-episode Schizophrenia spectrum disorders. J Psych Res, 41(11): 968-977.

117- Jones P, Rodgers B, Murray R, et al. (1994) Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. Lancet, 344: 1398-1402.

118- McIntosh AM, Harrison LK, Forrester K, et al. (2005). Neuropsychological impairments in people with Schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. Br J Psychiatry, 186: 378-385.

119- Gottesman II, Gould TD. (2003) The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategicintentions. Am J Psychiatry, 160: 636-645.

120- Solanki RK, Kumar A, Sartija Y, Gupta S, Singh P. (2016) An Indian experience of neurocognitive endophenotypic markers in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. Indian J Psychiatry. 58(1): 20-6.

121- Addington J, Addington D, Maticka-Tyndale E. (1991) Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. Schizophr Res. 4: 123-34.

122- Davidson M, Harvey PD, Powchik P, et al. (1995) Severity of symptoms in geriatric chronic schizophrenic patients. Am J Psychiatry 152: 197-207.

123- Grafit I, Adams KM. (1996) Neuropsychological assesment of neuropsychiatric disorders. pp. 3-40. Oxford University Press, New York.

124- Blanchard JJ, Kring AM, Neale JM. (1994) Flat affect in schizophrenia: a test of neuropsychological models. Schizophr Bull, 20: 311-25.

125- Harvey PD, Lombardi J, Leibman M, et al. (1996) Cognitive impairment and negative symptoms in schizophrenia: a prospective study of their relationship. Shizophr Res. 22: 223-31.

126- Harvey PD, Keefe RSE. (1997a) Cognitive impairment in schizophrenia and the implications of atypical neuroleptic treatment. CNS Spectrums; 2: 41-55.

127- Leff JP, Thornicroft G, Coxhead N, Trieman N. (1994) The TAPS Project. 22: A five-year follow-up of long stay psychiatric patients discharged to the community. Br J Psychiatry, 165 (Suppl. 25): 13-17.

128- Sanfilipo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Lautin A, Rotrosen J, Wolkin A. (2002) Cognitive performance in schizophrenia: relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms. Pages 1-23.

129- Keefe RS, Bilder RM, Harvey PD, et al. (2006) Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. Neuropsychopharmacology, 31(9): 2033-46.

130- Keefe RS, Sweeney JA, Gu H, et al. (2007) Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: A randomized, double-blind 52-week comparison. American Journal of Psychiatry, 164: 1061-1071.

131- Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, et al. (2004) Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. American Journal of Psychiatry, 161: 116-124.

132- Ogino S, Miyamoto S, Nobumi N, et al. (2014) Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: Focusing on its effect on cognitive function. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 68: 37-49.

133- Davis J, Moylan S, Harvey B, et al. (2014) Neuroprogression in Schizophrenia: Pathways underpinning clinical staging and therapeutic corollaries. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 48: 512-529.

134- Rund BR. (2014) Does active psychosis cause neurobiological pathology? A critical review of the neurotoxicity hypothesis. Psychological Medicine, 44: 1577-1590.

135- Fuller R, Nopoulos P, Arndt S, et al. (2002) Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. American Journal of Psychiatry 159: 1183-1189.

136- Reichenberg A, Weiser M, Rapp MA, et al. (2005) Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia. Archives of General Psychiatry, 62: 1297-1304.

137- Barder HE, Sundet K, Rund BR, et al. (2015) 10 year course of IQ in first-episode psychosis: Relationship between duration of psychosis and long-term intellectual trajectories. Psychiatry Research, 225: 515-521.

138- Karakas S, Aydın H. (1999) Sizofrenide bilgi isleme bozuklukları. Sizofreni dizisi, 2: 113-131.

139- Andreasen NC. (1997) The role of the thalamus in schizophrenia. Can J Psychiatry, 42: 27-33.

140- Nuechterlein KH. (1991). Vigilance in schizophrenia and related disorders. In Nasrallah HA (series Ed.), Steinhauer SR & Gruzelier JH (Vol Eds.) Handbook of schizophrenia: Vol 5. Neuropsycology psychophsiyology and information processing (pp.397-433). Amsterdam.

141- Frith C. (1994) Neuropsychology/Cognitive. Psychology. Teaching and Learning About Schizophrenia Module 2, WPA 19-26.

142- Oltmanns TF, Ohayon J, Neale JM. (1978) The effect of anti-psychotic medication and diagnostic criteria on distractibility in schizophrenia. J. Psychiatric Res. 14: 81-91.

143- Serper MR, Davidson M, Harvey PD. (1994) Attentional predictors of clinical change during neuroleptic treatment. Schizophr. Res.13: 65-71.

144- Harvey PD, Pedley M. (1989) Auditory and visual distractibility in schizophrenics: clinical and medication status correlations. Schizophr. Res. 2: 295-300.

145- Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, Kester DB, Stafiniak P. (1991) Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. Arch Gen Psychiatry, 48: 618-624.

146- Davidson M, Harvey PD, Welsh K, et al. (1996) Cognitive impairment in old-age schizophrenia: a comparative study of schizophrenia and Alzheimer's disease. Am J Psychiatry, 153: 1274-9.

147- Harvey P, Earle-Boyer EA, Wielgus MS. (1986) Encoding, memory and thought disorder in schizophrenia and mania. Schizophr Bull, 12: 252-61.

148- Clare L, et al. (1993) Memory in schizophrenia: what is impared and what is preserved? Neuropsychologia, 31: 1225-1241.

149- Shallice T, Burgess P, Frith CD. (1991) Can the neuropsychological case study be applied to schizophrenia? Psychol Med, 21: 661-673.

150- McKay AP, et al. (1996) Semantic memory is imparied in schizophrenia. Biol Psychiatry, 39: 929-937.

151- Kolb B, Whishaw IQ. (1983) Performance of schizophrenic patients on tests sensitive to left or right frontal, temporal, or parietal function in neurological patients. J Nerv Ment Dis, 171: 435-443.

152- Barch DM, et al. (2003) Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specifity to schizophrenia compared with major depression. Biol Psychiatry, 53: 376-384.

153- Conklin HM, et al. (2000) Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first degree relatives: evidence from the digit span task. Am J Psychiatry, 157: 275-277.

154- Barch DM, et al. (2001) Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 58: 280-288.

155- Keefe RS, Arnold MC, Bayen UJ, McEvoy JP, Wilson WH. (2002) Source-monitoring deficits for self-generated stimuli in schizophrenia: multinomial modeling of data from three sources. Schizophr Res, 57: 51-67.

156- Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF, et al. (1987) Futher evidence for dementia of prefrontal type in schizoprenia? Arch Gen psychiatry, 44: 1008-1014.

157- Liddle PF, Morris DL. (1991) Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. Br J Psychiatry, 158: 340-345.

158- Berg EA. (1948) Sample objective test for measuring flexibility in thinking. J Gen. Psychol. 39: 15-22.

159- Cohen JD, Servan-Schreiber D. (1992) Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. Psychological Review, 99, pp. 45-77.

160- Goldberg TE, Weinberger DR. (1994) Schizophrenia, training paradigmas, and the Wisconsin Card Sorting Test redux. Schizophr Res. 11: 291-6.

161- Young DA, Davila R, Scher H. (1993) Unawareness of illness and neuropsychological performance in schizophrenia. Schizophr Res. 10: 117-24.

162- Özmen E. (1991) Kronik şizofrenlerde negatif/pozitif belirtiler ve yumuşak işaretler, Uzmanlık Tezi.

163- Bombin I, Arango C, Buchanan RW. (2005) Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. Schizophr Bull, 31: 962-977.

164- Cantor-Graae E, Ismail B, McNeil TF. (2000) Are neurological abnormalities in schizophrenic patients and their sinlings the results of perinetal trauma? Acta Psychiat Scand, 101(2): 142-147.

165- Hirjak D, Wolf RC, Koch SC, et al. (2014) Neurological abnormalities in recent-onset schizophrenia and Asperger-syndrome. Front Psychiatry. 5: 91.

166- Heinrichs DW, Buchanan RW. (1988) Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. Am J Psychiatry, 145: 11-18.

167- Mechri A, Slama H, Bourdel MC, Chebel S, Mandhouj O, Krebs MO, Gaha L. (2008) Neurological soft signs in schizophrenic patients and their non-affected siblings. Encephale. 34(5):483-9.

168- Guy JD, Majorski LV, Wallace CJ, Guy MP. (1983) The incidence of minor physical anomalies in adult male schizophrenics. Schizophr Bull. 9, 571-582.

169- Cadet JL, Rickler KC, Weinberger DL.(1986) The clinical neurologic examination in schizophrenia. In The Neurology of Schizophrenia, Nasralllah HA and Weinberger DL. (Eds.) New York, Elsevier.

170- Kolakowska T, Williams AO, Jambor K, Andern M. (1985) Schizophrenia with good and poor outcome III: Neurological "Soft" Signs, Cognitive impairment and their clinical significance. Br J Psychiatry, 146: 348-357.

171- Griffiths TD, Sigmundsson T, Takei N, Rowe D, Murray RM (1998) Neurological abnormalities in familial and sporadic schizophrenia. Brain; 121: 191-203.

172- Chan RCK, et al. (2010) Neurological soft signs in individuals with schizotypal personality features. Aust. N. Z. J. Psychiatry, 44; 800-804.

173- Chan RCK, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y,Wang Y. (2010) Neurological Soft Signs in Schizophrenia: A Meta-analysis. Schizophr Bull. 36, 1089-1104.

174- Sanders RD, Keshavan MS, Forman SD, Pieri JN, McLaughlin N, Allen DN, van Kammen DP, Goldstein G. (2000) Factor structure of neurologic examination abnormalities in unmedicated schizophrenia. Psychiatry Res, 95: 237-243.

175- Venkatasubramanian G, Latha V, Gangadhar BN, Janakiramaiah N, Subbakrishna DK, Jayakumar PN, Keshavan MS. (2003) Neurological soft signs in nevertreated schizophrenia. Acta Psychiatr Scand, 108: 144-146.

176- İsmail BT, Cantor-Graae E, Cardenal S, McNeil TF. (1998) Neurological abnormalities in schizophrenia: clinical, etiological and demographic correlates. Schizophr Res, 30: 229-238.

177- Friston KJ, Frith CD (1995) Schizophrenia: a disconnection syndrome? Clin Neurosci; 3: 89-97.

178- Dazzan P, Murray RM (2002) Neurological soft signs in firstepisode psychosis: a systematic review. Br J Psychiatry Suppl; 43: 50-57.

179- Schroder J, Wenz F, Schad LR, et al. (1995) Sensorimotor cortex and supplementary motor area changes in schizophrenia. A study with functional magnetic resonance imaging. Br J Psychiatry, 167: 197-201.

180- Dazzan P, Morgan KD, Orr KG, Hutchinson G, Chitris X, Suckling J, et al. (2004) The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first-episode psychoses study. Brain, 127: 143-153.

181- Ersoy M, Veznedaroğlu B, Kayahan B. (2013) Şizofrenide Silik Nörolojik Belirtiler ile Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (Spect) ile Ölçülen Beyin Kan Akımı Anasındaki ilişki. New/Yeni Symposium Journal, 23-30.

182- Zhao Q, et al. (2014). Neurological Soft Signs Are Not "Soft" in Brain Structure and Functional Networks: Evidence From ALE Meta-Analysis. Schizophr Bull. 40, 626–641.

183- Bachmann S, Degen C, Geider FJ, Schröder J. (2014) Neurological soft signs in the clinical course of schizophrenia: results of a meta-analysis. Front Psychiatry, 5: 185.

184- Goldstein G, Halperin KM. (1977) Neuropsychological differences among subtypes of schizophrenia. Journal of Abnnormal Psychology, 86(1):34-40.

185- Buchanan RW, Heinrichs DW. (1989) The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. Psychiatry Res, 27(3): 335-350.

186- Vrtunski PB, Simpson DM, Weis KM, Davis GC. (1986) Abnormalities of fine motor control in schizophrenia. Psychiatry Research, 18, 275-284.

187- Shaffer D, Schonfeld I, O'Connor PA. (1985) Neurological Soft Sign Their Relations to Psychiatric Disorder and Intelligence in Childhood and Adolescence. Arch Gen Psychiatry, 42(4): 342-351.

188- Buchanan RW, Kirkpatrick B, Heinrich DW. (1990) Deficit and nondeficit forms of the deficit syndrome of schizophrenia. Am J Psychiatry, 147(3): 290-294.

189- Chen EYH, Kwok CL, Au JWY, Chen RYL, Lau BST. (2000) Progressive deterioration of soft neurological signs in chronic schizophrenic patients. Volume102. Issue 5. November, Pages 342-349.

190- Lane A, Colgan K, Moynihan F, et al. (1996) Schizophrenia and neurological soft signs: gender differences in clinical correlates and antecedent factors. Psychiatry res, 64(2): 105-114.

191- Rochford JM, Detre T, Tucker GJ, Harrow M. (1970) Neuropsychological impairments in functional psychiatric diseases. Arch Gen Psychiatry, 22: 114-119.

192- Rossi A, De Catoldo S, Di Michele V, et al. (1990) Neurological soft signs in schizophrenia. Brit J Psychiatry, 157: 735-739.

193- Schroder J, Niethammer R, Geider FJ, et al. (1991) Neurological soft signs in schizophrenia. Schizophr Res, 6(1): 25-30.

194- Whitty P, Clarke M, Browne S, et al. (2003) Prospective evaluation of neurological soft signs in first episode schizophrenia in relation to psychopathology: satate versus trait phnomena. Psychol Med, 33(8): 1479-1484.

195- Scheffer RE. (2004) Abnormal neurological signs at the onset of psychosis. Schizophr Res, 70: 19-26.

196- Chen YL, Chen YH, Mak FL. (2000) Soft neurological signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings. J Nerv Ment Dis, 188(2): 84-89.

197- Galderisi S, Buccia P, Muccia A, Colucci D'Amatoa A, Confortib R, Maja M. (1999) 'Simple schizophrenia': a controlled MRI and clinical neuropsychological study. Psychiatry Research: Neuroimaging Section 91. 175-184.

198- Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. (2000) Neurological signs and the heterogeneity of schizophrenia. Am J Psychiatry, 57; 560-565.

199- Mohr F, Hubmann W, Albus M, Franz U, Hecht S, Scherer J, et al. (2003) Neurological soft signs and neuropsychological performance in patients with first episode schizophrenia. Psychiatry Res, 121: 21-30.

200- Wong AH, Voruganti LN, Heslegrave RJ, et al. (1997) Neurocognitive deficits and neurological signs in schizophrenia. Schizophr Res, 23(2): 139-146

201- Chen EY, Lam LC, Chen RY, et al. (2001) Neurological signs and sustained attention impairment in schizophrenia. Eur Arch Psy Clin N, 251(1); 1-5.

202- Sanders RD, Schepbach D, Goldstein G, et al. (2004) Relationships between cognitive and neurological performance in neuroleptc-naive psychosis. J Neuropsych Clin N, 16(4): 480-487.

203- Chan RCK, Geng F, Lui SSY, Wang Y, Ho KKY, Hung KSY, Gur RE, Gur RC, Cheung EFC. (2015) Course of neurological soft signs in first-episode schizophrenia: Relationship with negative symptoms and cognitive performances. 1-11.

204- Hall W, Solowij N. (1998) Adverse effects of cannabis. Lancet, 352: 1611-1616.

205- Solowij N. (1998) Cannabis and cognitive functioning. Cambridge: Cambridge University Press.

206- AIHW. (2013) National Drug Strategy Household Survey. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare.

207- UNDOC. (2014) World Drug Report 2014. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime.

208- Hall W, Degenhardt L. (2014) The adverse health effects of chronic cannabis use. Drug Test Anal, 6: 39-45.

209- Batalla A, Bhattacharyya S, Yücel M, Fusar-Poli P, Crippa JA, Nogue S, et al. (2013) Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: A systematic review of adolescent and adult findings. PLoS One, 8:e55821.

210- Lorenzetti V, Lubman DI, Whittle S, Solowij N, Yücel M. (2010) Structural MRI findings in long-term cannabis users: What do we know? Subst Use Misuse, 45: 1787-1808.

211- Lorenzetti V, Solowij N, Fornito A, Lubman DI, Yucel M. (2014) The association between regular cannabis exposure and alterations of human brain morphology: An updated review of the literature. Curr Pharm Des, 20: 2138-2167.

212- James A, James C, Thwaites T. (2013) The brain effects of cannabis in healthy adolescents and in adolescents with schizophrenia: A systematic review. Psychiatry Res, 214: 181-189.

213- Bossong MG, Jager G, Bhattacharyya S, Allen P. (2014) Acute and non-acute effects of cannabis on human memory function: A critical review of neuroimaging studies. Curr Pharm Des, 20: 2114-2125.

214- Bhattacharyya S, Crippa JA, Martin-Santos R, Winton-Brown T, Fusar-Poli P. (2009) Imaging the neural effects of cannabinoids: Current status and future opportunities for psychopharmacology. Curr Pharm Des, 15: 2603-2614.

215- Martin-Santos R, Fagundo AB, Crippa JA, Atakan Z, Bhattacharyya S, Allen P, et al. (2010) Neuroimaging in cannabis use: A systematic review of the literature. Psychol Med, 40: 383-398

216- Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: A systematic review. Lancet, 370: 319-328.

217- Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraietta S, Trotta A, Bonomo M, et al. (2015) Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: A casecontrol study. Lancet Psychiatry, 2: 233-238.

218- Gibbs M, Winsper C, Marwaha S, Gilbert E, Broome M, Singh SP. (2015) Cannabis use and mania symptoms: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord, 171: 39-47.

219- Chadwick B, Miller ML, Hurd YL. (2013) Cannabis use during adolescent development: Susceptibility to psychiatric illness. Front Psychiatry, 4: 129.

220- Silins E, Horwood LJ, Patton GC, Fergusson DM, Olsson CA, Hutchinson DM, et al. (2014) Young adult sequelae of adolescent cannabis use: An integrative analysis. Lancet Psychiatry, 1: 286-293.

221- Solowij N, Battisti R. (2008) The chronic effects of cannabis on memory in humans: A review. Curr Drug Abuse Rev, 1: 81-98.

222- Solowij N, Pesa N. (2010) Cognitive abnormalities and cannabis use. Rev Bras Psiquiatria, 32: S31-S40.

223- Solowij N, Pesa N. (2012) Cannabis and cognition: Short and longterm effects. In: Castle D, Murray R, D'Souza DC, editors. Marijuana and Madness, 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 91-102.

224- Crean RD, Crane NA, Mason BJ. (2011) An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. J Addict Med, 5: 1-8.

225- Lubman DI, Cheetham A, Yücel M. (2015) Cannabis and adolescent brain development. Pharmacol Ther, 148c: 1-16.

226- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: Longitudinal prospective study. BMJ, 325: 1212-1213.

227- Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. (2003) Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. Psychol Med, 33: 15-21.

228- Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. (2002) Cannabis use and psychosis: A longitudinal population-based study. Am J Epidemiol, 156: 319-327.

229- Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. (2002) Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: Historical cohort study. BMJ, 325: 1199.

230- Dilbaz N, Darçin AE. (2011) Şizofreni ve Madde Kullanım Bozukluğu Eş Tanılı Hastalarda Tedavi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, Cilt: 21, Sayı:1. 80-90.

231- Gregg L, Barrowclough C, Haddock G. (2007) Reasons for increased substance use in psychosis. Clin Psychol Rev, 27: 494-510.

232- Hambrecht M, Hafner H. (2000) Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia: an epidemiological perspective. Aust NZ J Psychiatry, 34: 468-475.

233- Addington J, Duchak V. (1997) Reasons for substance use in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand, 96: 329-333.

234- Peralta V, Cuesta MJ. (1992) Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. Acta Psychiatr Scand, 85: 127-130.

235- Warner R, Taylor D, Wright J, et al. (1994) Substance use amongst the mentally ill: prevalence reasons for use and effects on illness. Am J Orthopsychiatry, 64: 30-39.

236- Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Allen P, Martin- Santos R, Seal M, Surguladze SA, O'Carrol C, Atakan Z, Zuardi AW, McGuire PK. (2009) Distinct effects of (delta)-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. Arch Gen Psychiatry, 66; 95-105.

237- Morrison PD, Zois V, McKeown DA, Lee TD, Holt DW, Powell JF, Kapur S, Murray RM. (2009) The acute effects of synthetic intravenous Δ9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. Psychol Med. 39; 1607-1616.

238- Chambers RA, Krystal JH, Self DW. (2001) A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. Biol Psychiatry, 50: 71-83.

239- Degenhardt L, Tennant C, Gilmour S, Schofield D, Nash L, Hall W, et al. (2007) The temporal dynamics of relationships between Cannabis, psychosis and depression among young adults with psychotic disorders: findings from a 10-month prospective study. Psychol Med, 37: 927-34.

240- Kedzior KK, Laeber LT. (2014) A positive association between anxiety disorders and Cannabis use or Cannabis use disorders in the general population a meta-analysis of 31 studies. BMC Psychiatry, 14: 136.

241- Cohen M, Solowij N, Carr V. (2008) Cannabis, cannabinoids and schizophrenia: integration of the evidence. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 42: 357-368.

242- Andreasson S, Allebeck P, Rydberg U. (1989) Schizophrenia in users and nonusers of cannabis. A longitudinal study in Stockholm County. Acta Psychiatr Scand, 79: 505-10.

243- Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. (2004) Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. Br J Psychiatry, 184: 110-7.

244- Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, et al. (2005) Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. BMJ, 330: 11-14.

245- Jockers-Scherübl MC, Danker-Hopfe H, Mahlberg R, Selig F, Schürer F, Lang UE, et al. (2004) Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations are increased in drug-naïve schizophrenic patients with chronic cannabis abuse and multiple substance abuse. Neurosci Lett, 371: 79-83.

246- Smit F, Bolier L, Cuijpers P. (2004) Cannabis and the risk of later schizophrenia: a review. Addiction, 99: 425-30.

247- De Hert M, Wampers M, Jendricko T, Franic T, Vidovic D, De Vriendt N, et al. (2011) Effects of cannabis use on age at onset in schizophrenia and bipolar disorder. Schizophr Res, 126(1-3): 270-6.

248- Sundram S. (2006) Cannabis and neurodevelopment: implications for psychiatric disorders. Hum Psychopharmacol Clin Exp, 21: 245-54.

249- Lambe E, Krimer L, Goldman-Rakic PS. (2000) Differential postnatal development of catecholamine and serotonin inputs to identified neurons in prefrontal cortex of rhesus monkeys. J Neurosci, 20: 8780-7.

250- Shaw P, Greenstein D, Lerch J, Clasen L, Lenroot R, Gogtay N, et al. (2006) Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. Nature, 440: 676-9.

251- Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, and Rydberg U. (1987) Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. Lancet, 2; 1483-1486.

252- Di Forti M, Sallis H, Allegri F, et al. (2014) Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. Schizophr Bull. 40(6): 1509-1517.

253- Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, et al. (2009) High-potency cannabis and the risk of psychosis. Br J Psychiatry. 195(6): 488-491.

254- Leweke FM, Koethe D. (2008) Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. Addiction Biology, 13: 264-275.

255- D'souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, et al. (2005) Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. Biol Psychiatry, 57: 594-608.

256- Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimotodani Y, Uchigashima M, Watanabe M. (2009) Endocannabinoid mediated control of synaptic transmission. Physiol Rev. 89(1): 309-380.

257- Morena M, Patel S, Bains JS, Hill MN. (2016) Neurobiological interactions between stress and the endocannabinoid system. Neuropsychopharmacology. 41(1): 80-102.

258- Woodhams SG, Sagar DR, Burston JJ, Chapman V. (2015) The role of the endocannabinoid system in pain. Handb Exp Pharmacol. 227: 119-143.

259- Schizophrenia Commission. (2012) The Abandoned Illness: A Report by the Schizophrenia Commission. London, England: Rethink Mental Illness.

260- Ferraro L, Russo M, O'Connor J, et al. (2013) Cannabis users have higher premorbid IQ than other patients with first onset psychosis. Schizophr Res. 150 (1): 129-135.

261- Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. (2011) Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. Arch Gen Psychiatry. 68(6): 555-561.

262- Miettunen J, Tormanen S, Murray GK, et al. (2008) Association of cannabis use with prodromal symptoms of psychosis in adolescence. Br J Psychiatry. 192(6): 470-471.

263- Bossong MG, Jansma JM, Bhattacharyya S, Ramsey NF. (2014) Role of the endocannabinoid system in brain functions relevant for schizophrenia: An overview of human challenge studies with cannabis or Δ9- tetrahydrocannabinol (THC). Prog Neuro-Psychoph. 52: 53-69.

264- Galvez-Buccollini JA, Proal AC, Tomaselli V, et al. (2012) Association between age at onset of psychosis and age at onset of cannabis use in non-affective psychosis. Schizophr Res. 139(1-3): 157-160.

265- Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al. (2005) Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. Biol Psychiatry. 57 (10): 1117-1127.

266- Colizzi M, Iyegbe C, Powell J, et al. (2015) Interaction between functional genetic variation of DRD2 and cannabis use on risk of psychosis. Schizophr Bull. 41(5): 1171-1182.

267- Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, et al. (2006) An experimental study of catechol-O-methyl transferase Val158Met moderation of Delta-9-tetrahydrocannabinol induced effects on psychosis and cognition. Neuropsychopharmacology. 31(12): 2748-2757.

268- Van Winkel R, van Beveren NJ, Simons C. (2011) Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators. AKT1 moderation of cannabis-induced cognitive alterations in psychotic disorder. Neuropsychopharmacology. 36(12): 2529-2537.

269- Power RA, Verweij KJ, Zuhair M, et al. (2014) Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. Mol Psychiatry. 19 (11): 1201-1204.

270- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature. 511(7510): 421-427.

271- Yucel M, Solowij N, Respondek C, et al. (2008) Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. Arch Gen Psychiatry. 65(6): 694-701.

272- Van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, et al. (2015) Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. Mol Psychiatry.

273- D'Souza DC. (2007) Cannabinoids and psychosis. Int Rev Neurobiol. 78: 289-326.

274- Caspari, D. (1999) Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 249; 45-49.

275- Grech A, Van Os J, Jones PB, Lewis SW, Murray RM. (2005) Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. Eur Psychiatry, 20; 349-353.

276- Bowers MB, Mazure CM, Nelson JC, Jatlow PI. (1990) Psychotogenic drug use and neuroleptic response. Schizophr Bull, 16: 81-85.

277- Weil A. (1970) Adverse reactions to marihuana. N Engl J Med, 282: 997-1000.

278- Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G. (1992) Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. Psychol Med Monogr Suppl, 20: 1-97.

279- Boydell J, Dean K, Dutta R, Giouroukou E, Fearon P, Murray R. (2007) A comparison of symptoms and family history in schizophrenia with and without prior Cannabis use:implications for the concept of Cannabis psychosis. Schizophr Res, 93: 203-10.

280- Linszen D, Peters B, de Haan L. (2004) Cannabis abuse and the course of schizophrenia. In: Castle D, Murray R, editors. Marijuana and madness: psychiatry and neurobiology. Cambridge: Cambridge University Press; p. 119-26.

281- Morgan CJ, Schafer G, Freeman TP, Curran HV. (2010) Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study. Br J Psychiatry. 197(4): 285-290.

282- Englund A, Morrison PD, Nottage J, et al. (2013) Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. J Psychopharmacol. 27(1):19-27.

283- Atakan Z, Bhattacharyya S, Allen P, Martin-Santos R, Crippa JA, Borgwardt SJ, et al. (2013) Cannabis affects people differently: inter-subject variation in the psychotogenic effects of Delta9-tetrahydrocannabinol: a functional magnetic resonance imaging study with healthy volunteers. Psychol Med, 43: 1255-67.

284- Alger BE, Pitler TA. (1995) Retrograde signaling at GABA-A receptor synapses in the mammalian. CNS Trends Neurosci, 18: 333-340.

285- Wilson RI, Nicoll RA. (2002) Endocannabinoid signalling in the brain. Science, 296: 678-682.

286- Van der Stelt M, Veldhuis WB, Bar PR, Veldink GA, Vliegenthart JF, Nicolay K. (2001) Neuroprotection by 9- tetrahydrocannabinol the main active compound in marijuana against ouabain-induced in vivo excitotoxicity. J Neurosci, 21: 6475-6479.

287- Piomelli D. (2003) The molecular logic of endocannabinoid signalling. Nat Rev Neurosci, 4: 873-884.

288- Auclair N, Otani S, Soubrie P, Crepel F. (2000) Cannabinoids modulate synaptic strength and plasticity at glutamatergic synapses of rat prefrontal cortex pyramidal neurons. J Neurophysio l, 83: 3287-3293.

289- Diana MA, Levenes C, Mackie K, Marty A. (2002) Short-term retrograde inhibition of GABAergic synaptic currents in rat Purkinje cells is mediated by endogenous cannabinoids. J Neurosci, 22: 200-208.

290- Gerdeman GL, Partridge J, Lupica CR, et al. (2003) It could be habit forming: drugs of abuse and striatal synaptic plasticity. Trends Neurosci, 26: 184-192.

291- Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, et al. (2004) Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. Neuropharmacology, 47: 345-58.

292- Alger BE. (2005) Endocannabinoid identification in the brain: Studies of breakdown lead to breakthrough, and there may be NO hope. Sci STKE, 309: pe51.

293- Rund BR, Melle I, Friis S, et al. (2004) Neurocognitive dysfunction in firstepisode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis. Am J Psychiatry, 16: 466-72.

294- Carlson G, Wang Y, Alger BE. (2002) Endocannabinoids facilitate the induction of LTP in the hippocampus. Nat Neurosci, 5: 723-4.

295- Hoffman AF, Oz M, Caulder T, et al. (2003) Functional tolerance and blockade of long term depression at synapses in the nucleus accumbens after chronic cannabinoid exposure. J Neurosci. 23: 4815-20.

296- Mato S, Chevaleyre V, Robbe D, et al. (2004) A single in-vivo exposure to Delta 9THC blocks endocannabinoid-mediated synaptic plasticity. Nat Neurosci, 7: 585-6.

297- Iversen L. (2003) Cannabis and the brain. Brain, 126: 1252-70.

298- Sim-Selley L. (2003) Regulation of cannabinoid CB1 receptors in the centralnervous system by chronic cannabinoids. Crit Rev Neurobiol, 15: 91-119.

299- Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov D. (2001) Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. Neuroscience, 103: 9-15.

300- Dean B, Bradbury R, Copolov DL. (2003) Cannabis-sensitive dopaminergic markers in postmortem central nervous system: changes in schizophrenia. Biol Psychiatry, 53: 585-592.

301- De Marchi N, De Petrocellis L, Orlando P, Daniele F, Fezza F, DiMarzo V. (2003) Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. Lipids Health Dis. 2(1): 5.

302- Leweke M, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. (2012) Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. TranslPsychiatry. 2(3): e94.

303- Newell KA, Deng C, Xu-Feng H. (2006) Increasedcannabinoidreceptordensity in the posterior cingulate cortex in schizophrenia. Experimental Brain Research. 172(4): 556-60.

304- Zavitsanou K, Garrick T, Huang XF. (2004) Selective antagonist [3H]SR141716A binding to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 28(2): 355-60.

305- Kapur S. (2003) Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology phenomenology and pharmacology in schizophrenia. Am JPsychiatry, 160: 13-23.

306- Schultz W. (2002) Getting formal with dopamine and reward. Neuron, 36: 241-263.

307- Verrico CD, Jentsch JD, Roth RH. (2003) Persistent and anatomically selective reduction in prefrontal cortical dopamine metabolism after repeated intermittent cannabinoid administration to rats. Synapse, 49: 61-66.

308- Herkenham M, Lynn AB, Ross-Johnson M, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. (1991) Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. J Neurosci, 11: 563-583.

309- Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, et al. (1997) Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. Nature, 385: 634-636.

310- Bossong MG, Niesink RJ. (2010) Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of Cannabis-induced schizophrenia. Prog Neurobiol, 92: 370-85.

311- Pistis M, Porcu G, Melis M, Diana M, Gessa GL. (2001) Effects of cannabinoids on prefrontal neuronal responses to ventral tegmental area stimulation. Eur J Neurosci, 14: 96-102.

312- Banerjee SP, Snyder SH, Mechoulam R. (1975) Cannabinoids: influence on neurotransmitter uptake in rat brain synaptosomes. J Pharmacol Exp Ther, 194: 74-81.

313- Chen J, Paredes W, Lowinson JH, Gardner EI. (1990) D9-Tetrahydrocannabinol enhances presynaptic dopamine efflux in media prefrontal cortex. Eur J Pharmacol, 190: 259-262.

314- Jentsch JD, Andrusiak EA, Bowers MB, Roth RH. (1997) Delta-9-tertahydrocannabinol increases prefrontal cortical catecholaminergic utilization and impairs spatial working memory in rats: blockade of the dopaminergic effects by HA966. Neuropsychopharmacology, 16: 426-432.

315- Knable MB, Weinberger DR. (1997) Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. J Psychopharmacol, 11: 123-131.

316- Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, et al. (2002) Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. J Neurosci, 22: 3708-3719.

317- Tzschentke TM. (2001) Pharmacology and behavioural pharmacology of the mesocortical dopamine system. Prog Neurobiol, 63: 241-320.

318- Puumala T, Sirvio J. (1998) Changes in activities of dopamine and serotonin systems in the frontal cortex underlie poor choice accuracy and impulsivity of rats in an attention task. Neuroscience, 83: 489-499.

319- Puumala T, Ruotsalainen S, Jakala P, Koivisto E, Riekkinen Jr P, Sirivo J. (1996) Behavioral and pharmacological studies on the validation of a new animal model for attention deficit hyperactivity disorder. Neurobiol Learn Mem, 66: 189-211.

320- Casadio P, Fernandes C, Murray RM, Di Forti M. (2011) Cannabis use in young people: the risk for schizophrenia. Neurosci Biobehav Rev, 35: 1779-87.

321- Irving AJ, Coutts AA, Harvey J, et al. (2000) Functional expression of cell surface cannabinoid CB(1) receptors on presynaptic inhibitory terminals in cultured rat hippocampal neurons. Neuroscience, 98: 253-262.

322- Katona I, Sperlagh B, Sik A, et al. (1999) Presynaptically located CB1 cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons. J Neurosci, 19: 4544-4558.

323- Tsou K, Mackie K, Sanudo-Pena MC, Walker JM. (1999) Cannabinoid CB1 receptors are localized primarily on cholecystokinin-containing gabaergic interneurons in rat hippocampal formation. Neuroscience, 93: 969-975.

324- Hajos N, Katona I, Naiem SS, et al. (2000) Cannabinoids inhibit hippocampal GABAergic transmission and network oscillations. Eur J Neurosci, 12: 3239-3249.

325- Kim D, Thayer SA. (2001) Cannabinoids inhibit the formation of new synapses between hippocampal neurons in culture. J Neurosci, 21: RC146.

326- Lewis DA, Pierri JN, Volk DW, Melchitzky DS, Woo TU. (1999) Altered GABA neurotransmission and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. Biol Psychiatry, 46: 616-626.

327- Spencer KM, Nestor PG, Niznikiewicz MA, Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. (2003) Abnormal neural synchrony in schizophrenia. J Neurosci, 137:407-411.

328- Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, et al. (1995) Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons of prefrontal cortex of schizophrenics. Arch Gen Psychiatry, 52: 258-266.

329- Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. (1997) Activation of glutamatergic transmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. J Neurosci, 17: 2921-2927.

330- Tsai G, Passani LA, Slusher BS, et al. (1995) Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. Arch Gen Psychiatry, 528: 29-36.

331- Tamminga CA. (1998) Schizophrenia and glutamatergic transmission. Crit Rev Neurobiol, 12: 21-36.

332- Krystal JH, Anand A, Moghaddam B. (2002) Effects of NMDA receptor antagonists: implications for the pathophysiology of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 59: 663-634.

333- Melis M, Pistis M, Perra S, Muntoni AL, Pillolla G, Gessa GL. (2004) Endocannabinoids mediate presynaptic inhibition of glutamatergic transmission in rat ventral tegmental area dopamine neurons through activation of CB1 receptors. J Neurosci, 7: 53-62.

334- Sanudo-Pena MC, Walker JM. (1997) Role of the subthalamic nucleus in cannabinoid actions in the substantia nigra of the rat. J Neurophysio l, 77: 1635-1638.

335- Takahashi KA, Linden DJ. (2000) Cannabinoid receptor modulation of synapses received by cerebellar Purkinje cells. J Neurophysio l, 83: 1167-1180.

336- Scarr E, Dean B. (2001) Aproposed pathological model in the hippocampus of subjects with schizophrenia. Clin Exp Pharmacol Physiol, 28: 70-73.

337- Weinberger DR. (1999) Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. Biol Psychiatry, 45: 395-402.

338- Fried PA, Watkinson B, Gray R. (2003) Differential effects on cognitive functioning in 13 to 16 year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. Neurotoxicol Teratol, 25: 427-436.

339- Huizink AC, Mulder EJ. (2006) Maternal smoking drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. Neurosci Biobehav Rev, 30: 24-41.

340- Fried PA, Watkinson B, Gray R. (1998) Differential effects on cognitive functioning in 9 to 12 year olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. Neurotoxicol Teratol, 20: 293-306.

341- Fried PA, Watkinson B. (2001) Differential effects on facets of attention in adolescents prenatally exposed to cigarettes and marihuana. Neurotoxicol Teratol, 23: 421-430.

342- Smith AM, Fried PA, Hoganc MJ, Cameron I. (2004) Effects of prenatal marijuana on response inhibition: an fMRI study of young adults. Neurotoxicol Teratol, 26: 533-542.

343- Wang X, Dow-Edwards D, Keller E, Hurd YL. (2003) Preferential limbic expression of the cannabinoid receptor mRNAin the human fetal brain. Neuroscience, 118: 681-694..

344- Wang X, Dow-Edwards D, Anderson V, Minkoff H, Hurd YL. (2004) In utero marijuana exposure associated with abnormal amygdala dopamine D2 gene expression in the human fetus. Biol Psychiatry, 15: 909-915.

345- Fride E, Mechoulam R. (1996) Ontogenetic development of the response to anandamide and delta-9-tetrahydricannabinol in mice. Brain Res Dev Brain Res, 96: 131-134.

346- Murphy LL, Steger RW, Bartke A. (1990) Psychoactive and nonpsychoactive cannabinoids and their effects on reproductive neuroendocrine parameters. In: Watson RR, ed. Biochemistry and physiology of substance abuse, vol. 2, Boca Raton, FL: CRC Press, 73-94.

347- Fride E, Weinstock M. (1988) Prenantal stress increases anxiety related behaviour and alters cerebral lateralization of dopamine activity. Life Sci, 42: 1059-1065.

348- Bonnin A, de Miguel R, Castro JG, Ramos JA, Fernandez- Ruiz JJ. (1996) Effects of perinatal exposure to delta 9- tetrahydrocannabinol on the fetal and early postnatal development of tyrosine hydroxylase-containing neurons in rat brain. J Mol Neurosci, 7: 291-308.

349- Navarro M, Rodriguez de Fonseca F, Hernandez ML, Ramos JA, Fernandez-Ruiz JJ. (1994) Motor behavior and nigrostriatal dopaminergic activity in adult rats perinatally exposed to cannabinoids. Pharmacol Biochem Behav, 47: 47-58.

350- Navarro M, de Miguel R, Rodrıguez de Fonseca, Ramos FJA, Fernandez-Ruiz JJ. (1996) Perinatal cannabinoid exposure modifies the sociosexual approach behavior and the mesolimbic dopaminergic activity of adult male rats. Behav Brain Res, 75: 91-98.

351- Mokler DA, Robinson SE, Johnson JH, Hong JS, Rosecrans JA. (1987) Neonatal administration of D9-tetrahydrocannabinol alters the neurochemical response to stress in the adult Fischer-344 rat. Neurotoxicol Teratol, 9: 321-326

352- Vela G, Martin S, Garcia-Gil L, et al. (1998) Maternal exposure to D9-tetrahydrocannabinol facilitates morphine selfadministration and changes Aopioid receptor binding in brain regions related to drug reinforcement in adult offspring female rats. Brain Res, 807: 101-109.

353- Navarro M, Rubio P, Rodriguez de Fonseca F. (1995) Behavioral consequences of maternal exposure to natural cannabinoids in rats. Psychopharmacology, 122: 1-14.

354- Jager G, Kahn RS, Van Den Brink W, Van Ree JM, Ramsey NF. (2006) Long-term effects of frequent Cannabis use on working memory and attention: an fMRI study. Psychopharmacology, 185: 358-68.

355- Delisi LE. (2008) The effect of Cannabis on the brain: can it cause brain anomalies that lead to increased risk for schizophrenia? Curr Opin Psychiatry, 21: 140-50.

356- Rapp C, Bugra H, Riecher-Rossler A, Tamagni C, Borgwardt S. (2012) Effects of Cannabis use on human brain structure in psychosis: a systematic review combining in vivo structural neuroimaging and post mortem studies. Curr Pharm Des, 18: 5070-80.

357- Mata I, Perez-Iglesias R, Roiz-Santianez R, Tordesillas-Gutierrez D, Pazos A, Gutierrez A, et al. (2010) Gyrification brain abnormalities associated with adolescence and early-adulthood Cannabis use. Brain Res, 1317: 297-304.

358- Arnone D, Barrick TR, Chengappa S, Mackay CE, Clark CA, Abou-Saleh MT. (2008) Corpus callosum damage in heavy marijuana use: preliminary evidence from diffusion tensor tractography and tract-based spatial statistics. Neuroimage, 41: 1067-74.

359- Kanayama G, Rogowska J, Pope HG, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. (2004) Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. Psychopharmacology (Berl), 176: 239-247.

360- Chang L, Yakupov R, Cloak C, Ernst T. (2006) Marijuana use is associated with a reorganized visual-attention network and cerebellar hypoactivation. Brain, 129: 1096-1112.

361- Mathew RJ, Wilson WH, Tant SR. (1989) Acute changes in cerebral blood flow association with marijuana smoking. Acta Psychiatr Scand, 79: 118-128.

362- Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, et al. (1996) Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. Psychiatry Res, 67: 29-38.

363- Mathew RJ, Wilson WH, Coleman RE, Turkington TG, DeGrado TR. (1997) Marijuana intoxication and brain activation in marijuana smokers. Life Sci, 60: 2075-2089.

364- Mathew RJ, Wilson WH, Chiu NY, Turkington TG, Coleman RE. (1999) Regional cerebral blood flow and depersonalization after tetrahydrocannabinol administration. Acta Psychiatr Scand, 100: 67-75.

365- Bolla KI, Eldreth D, Matochik J, Cadet JL. (2005) Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. NeuroImage, 26: 480-492.

366- O'Leary DS, Block RI, Flaum M, et al. (2000) Acute marijuana effects on rCBF and cognition: a PET study. Neuroreport, 11: 3835-3841.

367- O'Leary DS, Block RI, Koeppel JA, et al. (2002) Effects of smoking marijuana on brain perfusion and cognition. Neuropsychopharmacology, 26: 802-816.

368- Aasly J, Storsaeter O, Nilsen G, Smevik O, Rinck P. (1993) Minor structural brain changes in young drug abusers: a magnetic resonance study. Acta Neurol Scand, 87: 210-214.

369- Matochik J, Eldreth D, Cadet J, Bolla K. (2005) Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. Drug Alcohol Depend, 77: 23-30.

370- Batalla A, Crippa JA, Busatto GF, et al. (2014) Neuroimaging studies of acute effects of THC and CBD in humans and animals: a systematic review. Curr Pharm Des. 20(13): 2168-2185.

371- Weiland BJ, Thayer RE, Depue BE, Sabbineni A, Bryan AD, Hutchison KE. (2015) Daily marijuana use is not associated with brain morphometric measures in adolescents or adults. J Neurosci. 35(4): 1505-1512.

372- Zalesky A, Solowij N, Yucel M, et al. (2012) Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. Brain. 135(pt 7): 2245-2255.

373- Rais M, Cahn W, Van Haren N, Schnack H, Caspers E, Hulshoff Pol H, et al. (2008) Excessive brain volume loss over time in Cannabis-using first-episode schizophrenia patients. Am J Psychiatry, 165: 490-6.

374- Smith MJ, Cobia DJ, Wang L, Alpert KI, Cronenwett WJ, Goldman MB, et al. (2014) Cannabis-related working memory deficits and associated subcortical morphological differences in healthy individuals and schizophrenia subjects. Schizophr Bull, 40: 287-99.

375- Mancini-Marie A, Potvin S, Fahim C, Beauregard M, Mensour B, Stip E. (2006) Neural correlates of the affect regulation model in schizophrenia patients with substance use history: a functional magnetic resonance imaging study. J Clin Psychiatry, 67: 342-50.

376- Potvin S, Mancini-Marie A, Fahim C, Mensour B, Stip E. (2007) Processing of social emotion in patients with schizophrenia and substance use disorder: an fMRI study. Soc Neurosci, 2: 106-16.

377- Bourque J, Mendrek A, Durand M, Lakis N, Lipp O, Stip E, et al. (2013) Cannabis abuse is associated with better emotional memory in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. Psychiatry Res, 214: 24-32.

378- Potvin S, Bourque J, Durand M, Lipp O, Lalonde P, Stip E, et al. (2013) The neural correlates of mental rotation abilities in Cannabis-abusing patients with schizophrenia: an FMRI study. Schizophr Res Treatment, 2013: 543842.

379- Løberg EM, Helle S, Nygård M, Berle JØ, Kroken RA, Johnsen E. (2014) The Cannabis Pathway to Non-Affective Psychosis may Reflect Less Neurobiological Vulnerability. Front Psychiatry, 5: 159.

380- Luria LW. (2002) The future: “Where are your as cally rabbit?” (Elmer Fudd). Plast Reconstr Surg, 110(7): 1797-8.

381- Crean RD, Crane NA, Mason BJ. (2011) An Evidence Based Review of Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use on Executive Cognitive Functions, J Addict Med. 1; 5(1): 1-8.

382- Ferraro DP. (1980) Acute effects of marijuana on human memory and cognition. NIDA Res Monogr, 31: 98-119.

383- Kalant OJ. (1972) Report of the Indian Hemp Drugs Commission, 1893-94: a critical review. Int J Addict. 7(1): 77-96.

384- Marin RS. (1991) Apathy: a neuropsychiatric syndrome. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 3 (3): 243-254.

385- McGlothlin WH, West LJ. (1968) The marihuana problem: an overview. Am J Psychiatry, 125 (3): 126-134.

386- Lane SD, Cherek DR, Pietras CJ, Steinberg JL. (2005) Performance of heavy marijuana-smoking adolescents on a laboratory measure of motivation. Addict Behav. 30(4): 815-828.

387- Lane SD, Cherek DR. (2002) Marijuana effects on sensitivity to reinforcement in humans. Neuropsychopharmacology, 26(4): 520-529.

388- Bloomfield MA, Morgan CJ, Egerton A, Kapur S, Curran HV, Howes OD. (2014) Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms. Biol Psychiatry. 75(6): 470-478.

389- Volkow ND, Wang GJ, Telang F, et al. (2014) Decreased dopamine brain reactivity in marijuana abusers is associated with negative emotionality and addiction severity. Proc Natl Acad Sci U S A. 111 (30): E3149-E3156.

390- Garner EL. (2014) Cannabinoids and addiction. In: Pertwee R, ed. Handbook of Cannabis. Oxford, England: Oxford University Press.

391- Crane NA, Schuster RM, Fusar-Poli P, Gonzalez R. (2013) Effects of cannabis on neurocognitive functioning: recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences. Neuropsychol Rev. 23(2): 117-137.

392- Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. (2003) Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: ameta-analytic study. J Int Neuropsychol Soc. 9(5): 679-689.

393- Schreiner AM, Dunn ME. (2012) Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: ameta-analysis. Exp Clin Psychopharmacol. 20(5): 420-429.

394- O'Shea M, Singh ME, McGregor IS, Mallet PE. (2004) Chronic cannabinoid exposure produces lasting memory impairment and increased anxiety in adolescent but not adult rats. J Psychopharmacol. 18(4): 502-508.

395- Schneider M, Schomig E, Leweke FM. (2008) Acute and chronic cannabinoid treatment differentially affects recognition memory and social behavior in pubertal and adult rats. Addict Biol. 13(3-4): 345-357.

396- Fontes MA, Bolla KI, Cunha PJ, et al. (2011) Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. Br J Psychiatry. 198(6): 442-447.

397- Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK, Racine M, Lukas SE. (2012) Age of onset of marijuana use and executive function. Psychol Addict Behav. 26 (3): 496-506.

398- Meier MH, Caspi A, Ambler A, et al. (2012) Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. Proc Natl Acad Sci USA. 109(40): E2657-E2664.

399- Schweinsburg AD, Brown SA, Tapert SF. (2008) The influence of marijuana use on neurocognitive functioning in adolescents. Curr Drug Abuse Rev, 1: 99-111.

400- Tunbridge EM, Dunn G, Murray RM, et al. (2015) Genetic moderation of the effects of cannabis: catechol-O-methyltransferase (COMT) affects the impact of Δ9-tetrahydrocannabinol (THC) on working memory performance but not on the occurrence of psychotic experiences. J Psychopharmacol. 29(11): 1146-1151.

401- Pope HG, Gruber AJ, Yurgelun-Todd D. (1995) The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. Drug Alcohol Depend, 38: 25-34.

402- Grady CL. (1999) Neuroimaging and activation of the frontal lobes. In: Miller BL, Cummings JL. editors. The human frontal lobes: function and disorders. New York: Guilford Press, p. 96-230.

403- Solowij N, Michie PT, Fox AM. (1995) Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. Biol Psychiatry, 37: 731-739.

404- Verrico CD, Jentsch JD, Roth RH, et al. (2004) Repeated, intermittent Delta(9)-tetrahydrocannabinol administration to rats impairs acquisitionand performance of a test of visuospatial divided attention. Neuropsychopharmacology, 29: 522-9.

405- Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, et al. (2001) Neuropsychological performance in long-term cannabis users. Arch Gen Psychiatry, 58: 909-15.

406- Jacobsen LK, Mencl WE, Westerveld M, et al. (2004) Impact of cannabis use on brain function in adolescents. Ann N Y Acad Sci, 1021: 384-90.

407- Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. (1999) Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. Psychopharmacology (Berl), 141(4): 395-404.

408- Ehrenreich H, Rinn T, Kunert HJ, et al. (1999) Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. Psychopharmacology (Berl), 142: 295-301.

409- Solowij N, Michie PT, Fox AM. (1991) Effects of long-term cannabis use on selective attention: An event-related potential study. Pharmacol Bioc em Behav, 40: 683-8.

410- D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, et al. (2004) The psychotomimetic effects of intravenous delta- 9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: Implications for psychosis. Neuropsychopharmacology, 29: 1558-1572.

411- D'Souza DC, Braley G, Blaise R, Vendetti M, Oliver S, Pittman B, et al. (2008) Effects of haloperidol on the behavioral, subjective, cognitive, motor, and neuroendocrine effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol in humans. Psychopharmacology, 198: 587-603.

412- Theunissen EL, Heckman P, de Sousa Fernandes Perna EB, Kuypers KP, Sambeth A, Blokland A, et al. (2015) Rivastigmine but not vardenafil reverses cannabis-induced impairment of verbal memory in healthy humans. Psychopharmacology, 232: 343-353.

413- Wesnes KA, Annas P, Edgar CJ, Deeprose C, Karlsten R, Philipp A, et al. (2010) Nabilone produces marked impairments to cognitive function and changes in subjective state in healthy volunteers. J Psychopharmacol, 24: 1659-1669.

414- Bedi G, Cooper ZD, Haney M. (2013) Subjective, cognitive and cardiovascular dose-effect profile of nabilone and dronabinol in marijuana smokers. Addict Biol 18: 872-881.

415- Hunault CC, Mensinga TT, Bocker KB, Schipper CM, Kruidenier M, Leenders ME, et al. (2009) Cognitive and psychomotor effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). Psychopharmacology, 204: 85-94.

416- Kollins SH, Schoenfelder EN, English JS, Holdaway A, Van Voorhees E, O'Brien BR, et al. (2015) An exploratory study of the combined effects of orally administered methylphenidate and delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) on cardiovascular function, subjective effects, and performance in healthy adults. J Subst Abuse Treat, 48: 96-103.

417- Anderson BM, Rizzo M, Block RI, Pearlson GD, O'Leary DS. (2010) Sex, drugs, and cognition: Effects of marijuana. J Psychoactive Drugs, 42: 413-424.

418- Schoedel KA, Addy C, Chakraborty B, Rosko K, Dunbar S, Maes A, et al. (2012) Human abuse potential and cognitive effects of taranabant, a cannabinoid 1 receptor inverse agonist: A randomized, double-blind, placebo and active-controlled, crossover study in recreational polydrug users. J Clin Psychopharmacol, 32: 492-502.

419- Ramesh D, Haney M, Cooper ZD. (2013) Marijuana's dosedependent effects in daily marijuana smokers. Exp Clin Psychopharmacol, 21: 287-293.

420- Ramaekers JG, Kauert G, Theunissen EL, Toennes SW, Moeller MR. (2009) Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasional cannabis users. J Psychopharmacol, 23: 266-277.

421- Schwope DM, Bosker WM, Ramaekers JG, Gorelick DA, Huestis MA. (2012) Psychomotor performance, subjective and physiological effects and whole blood Delta(9)-tetrahydrocannabinol concentrations in heavy, chronic cannabis smokers following acute smoked cannabis. J Anal Toxicol, 36: 405-412.

422- Crystal JD, Maxwell KW, Hohmann AG. (2003) Cannabinoid modulation of sensitivity to time. Behav Brain Res, 144: 57-66.

423- Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. (2002) Cognitive measures in long-term cannabis users. J Clin Pharmacol, 42(11 Suppl): 41S-47S.

424- Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, et al. (2002) Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. JAMA, 287(9): 1123-31.

425- Hermann D, Sartorius A, Welzel H, Walter, et al. (2007) Dorsolateral prefrontal cortex N-acetyl aspartate/total creatine (NAA/tCr) loss in male recreational cannabis users. Biol Psychiatry, 61(11): 1281-89.

426- Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. (2002) Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. Neurology, 59(9): 1337-43.

427- Lyons MJ, Bar JL, Panizzon MS, et al. (2004) Neuropsychological consequences of regular marijuana use: a twinstudy. Psychol Med, 34(7): 1239-50.

428- Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. (2003) Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? Drug Alcohol Depen, 69(3): 303-10.

429- Verdejo-Garcia AJ, Lopez-Torrecillas F, Aguilar de Arcos F, Perez-Garcia M. (2005) Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: a multiple regression analysis. Addict Behav, 30(1): 89-101.

430- Fletcher PC, Honey GD. (2006) Schizophrenia, ketamine and cannabis: Evidence of overlapping memory deficits. Trends Cogn Sci, 10: 167-174.

431- Ranganathan M, D'Souza D. (2006) The acute effects of cannabinoids on memory in humans: A review. Psychopharmacology, 188: 425-444.

432- Dougherty DM, Mathias CW, Dawes MA, Furr RM, Charles NE, Liguori A, et al. (2013) Impulsivity, attention, memory, and decisionmaking among adolescent marijuana users. Psychopharmacology, 226: 307-319.

433- Solowij N, Jones KA, Rozman ME, Davis SM, Ciarrochi J, Heaven PC, et al. (2011) Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. Psychopharmacology, 216: 131-144.

434- Becker MP, Collins PF, Luciana M. (2014) Neurocognition in collegeaged daily marijuana users. J Clin Exp Neuropsychol, 36: 379-398.

435- Cuttler C, McLaughlin RJ, Graf P. (2012) Mechanisms underlying the link between cannabis use and prospective memory. PLoS One, 7: e36820.

436- Gonzalez R, Schuster RM, Mermelstein RJ, Vassileva J, Martin EM, Diviak KR. (2012) Performance of young adult cannabis users on neurocognitive measures of impulsive behavior and their relationship to symptoms of cannabis use disorders. J Clin Exp Neuropsychol, 34: 962-976.

437- Looby A, Earleywine M. (2010) Gender moderates the impact of stereotype threat on cognitive function in cannabis users. Addict Behav, 35: 834-839.

438- Macher RB, Earleywine M. (2012) Enhancing neuropsychological performance in chronic cannabis users: The role of motivation. J Clin Exp Neuropsychol, 34: 405-415.

439- Lisdahl KM, Price JS. (2012) Increased marijuana use and gender predict poorer cognitive functioning in adolescents and emerging adults. J Int Neuropsychol Soc, 18: 678-688.

440- Hanson KL, Winward JL, Schweinsburg AD, Medina KL, Brown SA, Tapert SF. (2010) Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence. Addict Behav, 35: 970-976.

441- Crane NA, Schuster RM, Gonzalez R. (2013) Preliminary evidence for a sex-specific relationship between amount of cannabis use and neurocognitive performance in young adult cannabis users. J Int Neuropsychol Soc, 19: 1009-1015.

442- Thames AD, Arbid N, Sayegh P. (2014) Cannabis use and neurocognitive functioning in a non-clinical sample of users. Addict Behav, 39: 994-999.

443- Wagner D, Becker B, Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. (2010) Interactions between specific parameters of cannabis use and verbal memory. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 34: 871-876.

444- Messinis L, Kyprianidou A, Malefaki S, Papathanasopoulos P. (2006) Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users. Neurology, 66: 737-739.

445- Roten A, Baker NL, Gray KM. (2015) Cognitive performance in a placebo-controlled pharmacotherapy trial for youth with marijuana dependence. Addict Behav, 45: 119-123.

446- Tait RJ, Mackinnon A, Christensen H. (2011) Cannabis use and cognitive function: 8-year trajectory in a young adult cohort. Addiction, 106: 2195-2203.

447- Medina KL, Hanson KL, Schweinsburf AD, Cohen-Zion M, Nafel BJ, Tapert SF. (2007) Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: Subtle deficits detectable after a month of abstinence. J Int Neuropsychol Soc, 13: 807-820.

448- Winward JL, Hanson KL, Tapert SF, Brown SA. (2014) Heavy alcohol use, marijuana use, and concomitant use by adolescents are associated with unique and shared cognitive decrements. J Int Neuropsychol Soc, 20: 784-795.

449- Tinklenberg JR, Melges FT, Hollister LE, Gillespie HK. (1970) Marijuana and immediate memory. Nature, 226(5251): 1171-2.

450- Miller LL, McFarland DJ, Cornett TL, Brightwell DR, Wikler A. (1977) Marijuana: effects on free recall and subjective organization of pictures and words. Psychopharmacology (Berl), 55(3): 257-62.

451- Heishman SJ, Arasteh K, Stitzer ML. (1997) Comparative effects of alcohol and marijuana on mood, memory, and performance. Pharmacol Biochem Behav, 58(1): 93-101.

452- Hart CL, van Gorp W, Haney M, et al. (2001) Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. Neuropsychopharmacology, 25: 757-65.

453- Fried PA, Watkinson B, Gray R. (2005) Neurocognitive consequences of marihuana-a comparison with pre-drug performance. Neurotoxicol Teratol, 27: 231-239.

454- Wadsworth EJ, Moss SC, Simpson SA, Smith AP. (2006) Cannabis use, cognitive performance and mood in a sample of workers. J Psychopharmacol, 20: 14-23.

455- Herzig DA, Nutt D, Mohr C. (2014) Alcohol and relatively pure cannabis use, but not schizotypy, are associated with cognitive attenuations. Front Psychiatry, 5: 133.

456- Grant JE, Chamberlain SR, Schreiber L, Odlaug BL. (2012) Neuropsychological deficits associated with cannabis use in young adults. Drug Alcohol Depend, 121: 159-162.

457- Scholes KE, Martin-Iverson MT. (2010) Cannabis use and neuropsychological performance in healthy individuals and patients with schizophrenia. Psychol Med, 40: 1635-1646.

458- Verdejo-García A, Beatriz Fagundo A, Cuenca A, Rodriguez J, Cuyás E, Langohr K, et al. (2013) COMT val158met and 5-HTTLPR genetic polymorphisms moderate executive control in cannabis users. Neuropsychopharmacology, 38: 1598-1606.

459- Hanson KL, Thayer RE, Tapert SF (2014): Adolescent marijuana users have elevated risk-taking on the balloon analog risk task. J Psychopharmacol 28: 1080-1087.

460- Pope HG. YurgelunTodd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. JAMA 1996; 275:521-7.

461- Solowij N, Respondek C, Ward P. (2004) Functional magnetic resonance imaging indices of memory function in long-term cannabis users [lecture]. Symposium on the Cannabinoids; 2004 June, 22-24.

462- Hill MN, Patel S, Carrier EJ, et al. (2005) Downregulation of endocannabinoid signaling in the hippocampus following chronic unpredictable stress. Neuropsychopharmacology, 30: 508-15.

463- Ramaekers JG, Kauert G, vanRuitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E, Moeller MR. (2006) High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. Neuropsychopharmacology, 31(10): 2296-303.

464- Vadhan NP, Hart CL, vanGorp WG, Gunderson EW, Haney M, Foltin RW. (2007) Acute effects of smoked marijuana on decision making, as assessedby a modified gambling task, in experienced marijuana users. J Clin Exp Neuropsychol, 29(4): 357-64.

465- Solowij N. (1995) Do cognitive impairments recover following cessation of cannabis use? Life Sci, 56(23-24): 2119-26.

466- Solowij N, Grenyer BFS, Chesher G, et al. (1995) Biopsychosocial changes associated with cessation of cannabis use: a single-case study of acute and chronic cognitive effects, withdrawal and treatment. Life Sci, 56: 2127-34.

467- Palmer BW, Dawes SE, Heaton RK. (2009) What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? Neuropsychology Review, 19; 365-384.

468- González-Pinto A, Alberich S, Barbeito S, Alonso M, Vieta E, Martínez-Arán A, et al. (2010) Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder: the Vitoria long-term follow-up study. J Affective Disorders. 124: 250-255.

469- González-Pinto A, Alberich S, Barbeito S, Gutierrez M, Vega P, Ibáñez B, et al. (2011) Cannabis and first-episode psychosis: different long-term outcomes depending on continued or discontinued use. Schizophr Bull. 37: 631-639.

470- Rabin RA, Zakzanis KK, George TP. (2011) The effects of cannabis use on neurocognition in schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res. 128: 111-116.

471- Yücel M, Bora E, Lubman DI, Solowij N, Brewer WJ, Cotton SM, et al. (2012) The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: a meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. Schizophr Bull. 38: 316-330.

472- Ringen PA, Vaskinn A, Sundet K, Engh JA, Jonsdottir H, Simonsen C, et al. (2010) Opposite relationships between cannabis use and neurocognitive functioning in bipolar disorder and schizophrenia. Psychol Med. 40: 1337-1347.

473- Pagliaccio D, Barch DM, Bogdan R, Wood PK, Lynskey MT, Heath AC, et al. (2015) Shared predisposition in the association between cannabis use and subcortical brain structure. AMA Psychiatry. 72: 994-1001.

474- Solowij N, Walterfang M, Lubman DI, Whittle S, Lorenzetti V, Styner M, et al. (2013) Alteration to hippocampal shape in cannabis users with and without schizophrenia. Schizophr Res. 143: 179-184.

475- Rapp C, Bugra H, Riecher-Rössler A, Tamagni C, Borgwardt S. (2012) Effects of cannabis use on human brain structure in psychosis: a systematic review combining in vivo structural neuroimaging and post mortem studies. Curr Pharm Des.18: 5070-5080.

476- Rodríguez-Sánchez JM, Ayesa-Arriola R, Mata I, Moreno-Call T, Perez-Iglesias R, González-Blanch C, et al. (2010) Cannabis use and cognitive functioning in first-episode schizophrenia patients. Schizophr Res. 124: 142-151.

477- Arnold C, Allott K, Farhall J, Killackey E, Cotton S. (2015) Neurocognitive and social cognitive predictors of cannabis use in first-episode psychosis. Schizophr Res. 168: 231-237.

478- Cunha PJ, Rosa PG, Ayres AM, Duran FL. Santos LC, Scazufca M, et al. (2013) Cannabis use, cognition and brain structure in first-episode psychosis. Schizophr Res. 147: 209-215.

479- Zanettini C, Panlilio VL, Aliczki M, Goldberg SR, Haller J, Yasar S. (2011) Effects of endocannabinoid system modulation on cognitive and emotional behavior. Front Behav Neurosci. 5: 57.

480- Smith MJ, Barch DM, Wolf TJ, Mamah D, Csernansky JG. (2008) Elevated rates of substance use disorders in nonpsychotic siblings of individuals with schizophrenia. Schizophrenia Research, 106; 294-299.

481- Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators (2011). Evidence that familial liability for psychosis is expressed as differential sensitivity to cannabis: an analysis of patient–sibling and sibling-control pairs. Archives of General Psychiatry, 68; 138-147.

482- Van Winkel R, Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators (2011). Family-based analysis of genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis. Archives of General Psychiatry, 68; 148-157.

483- Agnew-Blais J, Seidman LJ. (2013) Neurocognition in youth and young adults under age 30 at familial risk for schizophrenia: a quantitative and qualitative review. Cogn Neuropsychiatry. 18: 44-82.

484- Bora E, Lin A, Wood SJ, Yung AR, McGorry PD, Pantelis C. (2014) Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 130: 1-15.

485- Eack SM, Mermon DE, Montrose DM, Miewald J, Gur RE, Gur RC, et al. (2010) Social cognition deficits among individuals at familial high risk for schizophrenia. Schizophr Bull. 36: 1081-1088.

486- Fis NP, Cetin FC, Erturk M, Erdogan E, Dedeoglu C, Yazgan Y. (2008) Executive dysfunction in Turkish children at high risk for schizophrenia. Eur Child Adolesc Psychiatry. 17: 424-431.

487- Maziade M, Rouleau N, Mérette C, Cellard C, Battaglia M, Marino C, et al. (2011) Verbal and visual memory impairments among young offspring and healthy adult relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder: selective generational patterns indicate different developmental trajectories. Schizophr Bull. 37: 1218-1228.

488- Robles O, Blaxton T, Adami H, Arango C, Thaker G, Gold J. (2008) Nonverbal delayed recognition in the relatives of schizophrenia patients with or without schizophrenia spectrum. Biol Psychiatry. 63: 498-504.

489- Coulston CM, Perdices M, Tennant CC. (2007a) The neuropsychological correlates of cannabis use in schizophrenia: lifetime abuse/dependence, frequency of use, and recency of use. Schizophrenia Research, 96; 169-184.

490- Potvin S, Joyal CC, Pelletier J, Stip E. (2008) Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia: a meta analysis. Schizophrenia Research, 100; 242-251.

491- Kumra S, Thaden E, DeThomas C, Kranzler, H. (2005) Correlates of substance abuse in adolescents with treatment-refractory schizophrenia and schizoaffective disorder. Schizophr Res. 73; 369-371.

492- Stirling J, Lewis S, Hopkins R,White C. (2005) Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up. Schizophr Res. 75, 135-137.

493- Jockers-Scherübl MC, Wolf T, Radzei N, Schlattmann P, Rentzsch J, Gómez-Carrillo de Castro A, Kühl KP. (2007) Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry, 31; 1054-1063.

494- Pencer A, Addington J. (2003) Substance use and cognition in early psychosis. J. Psychiatry Neurosci. 28; 48-54.

495- D'Souza DC, Fontes MA, Bolla KI, Cunha PJ, Almeida PP, Jungerman F, Laranjeira RR, Bressan RA, Lacerda ALT. (2011) Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. Br J Psychiatry, 198; 442-447.

496- Sevy S, Burdick KE, Visweswaraiah H, Abdelmessih S, Lukin M, Yechiam E, Bechara A. (2007) Iowa gambling task in schizophrenia: a review and new data in patients with schizophrenia and co-occurring cannabis use disorders. Schizophr Res. 92; 74-84.

497- Thoma P, Daum I. (2008) Working memory and multi-tasking in paranoid schizophrenia with and without comorbid substance use disorder. Addiction, 103: 774-86.

498- Løberg EM, Hugdahl K, Jørgensen HA. (2008) Lower neurocognitive vulnerability in schizophrenia with a history of Cannabis abuse? Abstract. Schizophr Res, 98(Suppl S): 73.

499- Coulston CM, Perdices M, Tennant CC. (2007b) The neuropsychology of cannabis and other substance use in schizophrenia: review of the literature and critical evaluation of methodological issues. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 41; 869-884.

500- Schnell T, Koethe D, Daumann J, Gouzoulis-Mayfrank E. (2009) The role of cannabis in cognitive functioning of patients with schizophrenia. Psychopharmacology (Berlin), 205; 45-52.

501- De la Serna E, Baeza I, Toro J, Andres S, Puig O, Sanchez- Guistau V, Romero S, Bernardo M, Castro-Fornieles J. (2010) Relationship between clinical and neuropsychological characteristics in child and adolescent first degree relatives of subjects with schizophrenia. Schizophrenia Research, 116; 159-167.

502- Meijer J, Simons J, Quee P, Verweij K, Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators. (2012) Cognitive alterations in patients with non-affective psychotic disorder and their unaffected siblings and parents. Acta Psychiatr Scand. 125: 66-76.

503- Salyers MP, Mueser KT. (2001) Social functioning, psychopathology, and medication side effects in relation to substance use and abuse in schizophrenia. Schizophr Res, 48: 109-23.

504- Carey KB, Carey MP, Simons JS. (2003) Correlates of substance use disorder among psychiatric outpatients: focus on cognition, social role functioning, and psychiatric status. J Nerv Ment Dis, 191: 300-8.

505- Meijer JH, Dekker N, Koeter MW. (2012) Cannabis and cognitive performance in psychosis: a cross-sectional study in patients with non-affective psychotic illness and their unaffected siblings, Psychological Medicine, 42; 705-716.

506- Perkonigg A, Goodwin RD, Fiedler A. (2008) The natural course of cannabis use, abuse and dependence during the first decades of life. Addiction, 103; 439-449.

507- Ilan AB, Smith ME, Gevins A. (2004) Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. Psychopharmacology (Berlin), 176; 214-222.

508- De Rosse P, Kaplan A, Burdick KE, Lencz T, Malhotra AK. (2010) Cannabis use disorders in schizophrenia: effects on cognition and symptoms. Schizophrenia Research, 120; 95-100.

509- Schneider M, Koch M. (2003) Chronic pubertal, but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory, and the performance in a progressive ratio task in adult rats. Neuropsychopharmacology, 28: 1760-9.

510- Perez-Reyes M, Timmons MC, Davis KH, Wall EM. (1973) A comparison of the pharmacological activity in manof intravenously administered 1368-11368-11368-1, cannabinol, and cannabidiol. Experientia. 29(11): 1368-9.

511- Morgan CJA, Curran HV. (2008) Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. Brit J Psychiat. 192(4): 306-7.

512- Schubart CD, Sommer IEC, vanGastel WA, Goetgebuer RL, Kahn RS, Boks MPM. (2011) Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. Schizophr Res. 130(1): 216-21.

513- Gururajan A, Taylor DA, Malone DT. (2012) Cannabidiol and clozapine reverse MK-801-induced deficits in social interaction and hyperactivity in Sprague-Dawley rats. J Psychopharmacol. 26(10): 1317-32.

514- Zuardi AW, Rodrigues JA, Cunha JM. (1991) Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. Psychopharmacology. 104(2): 260.

515- Iseger TA, Bossong MG. (2015) A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. SchizophrRes. 162(1-3): 153-61.

516- Burstein S. (2015) Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. Bioorg Med Chem. 23(7): 1377-85.

517- Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Crippa JAS, Sanches RF, Trzesniak C, Chaves C, et al. (2010) Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). RevBrasPsiquiatr. 32(1): 56-61.

518- Deiana S, Watanabe A, Yamasaki Y, Amada N, Kikuchi T, Stott C, et al. (2015) MK-801-induced deficits in social recognition in rats: Reversalby aripiprazole, but not olanzapine, risperidone, or cannabidiol. Behav Pharmacol. 26(8): 748-65.

519- Gomes FV, Llorente R, Del Bel EA, Viveros M-P, López-Gallardo M, Guimarães FS. (2015) Decreased glial reactivity could be involved in the antipsychotic-like effect of cannabidiol. SchizophrRes. 164(1-3): 155-63.

520- Miyamoto S, Jarskog LF, Fleischhacker WW. (2013) Alternative pharmacologic targets for the treatment of schizophrenia: results from phase I and II trials. Curr Opin Psychiatry, 26: 158-65.

521- Szeszko PR, Lipsky R, Mentschel C, et al. (2005) Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation. Mol Psychiatry, 10: 631-6.

522- Angelucci F, Brene S, Mathe AA. (2005) BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. Mol Psychiatry, 10: 345-52.

523- Shoval G, Weizman A. (2005) The possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol, 15: 319-29.

524- Weickert CS, Ligons DL, Romanczyk T, et al. (2005) Reductions in neurotrophin receptor mRNAs in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. Mol Psychiatry, 10: 637-50.

525- Hashimoto T, Bergen SE, Nguyen QL, et al. (2005) Relationship of Brain derived neurotrophic factor and its receptor TrkB to altered inhibitory prefrontal circuitry in schizophrenia. J Neurosci, 25: 372-83.

526- Bayatti N, Hermann H, Lutz B, et al. (2005) Corticotropin-releasing hormone-mediated induction of intracellular signaling pathways and brain-derived neurotrophic factor expression is inhibited by the activation of the endocannabinoid system. Endocrinology, 146: 1205-13.

527- Butovsky E, Juknat A, Goncharov I, et al. (2005) In vivo up-regulation of brain-derived neurotrophic factor in specific brain areas by chronic exposure to Delta(9)-tetrahydrocannabinol. J Neurochem, 93: 802-11.

528- Jockers-Scherübl MC, Matthies U, Danker-Hopfe H, et al. (2003) Chronic cannabis abuse raises nerve growth factor serum concentrations in drug-naive schizophrenic patients. J Psychopharmacol, 17: 439-45.

529- Jockers-Scherübl MC, Rentzsch J, Danker-Hopfe H, Radzei N, Schürer F, Bahri S. (2006) Adequate antipsychotic treatment normalizes serum nerve growth factor concentrations in schizophrenia with and without cannabis or additional substance abuse. Neurosci Lett, 400: 262-6.

530- Cooper ZD, Haney M. (2008) Cannabis reinforcement and dependence: role of the cannabinoid CB1 receptor. Addict Biol, 3: 188-195.

531- Stinson FS, Ruan WJ, Pickering R, Grant BF. (2006) Cannabis use disorders in the USA: prevalence, correlates and co-morbidity. Psychol Med, 36: 1447-1460.

532- Picard H, Amado I, Mouchet-Mages S, Olié JP, Krebs MO. (2008) The role of the cerebellum in schizophrenia: an update of clinical, cognitive, and functional evidences. Schizophr Bull, 34: 155-172.

533- Dazzan P, Morgan KD, Chitnis X, Suckling J, Morgan C, Fearon P, McGuire PK, Jones PB, Leff J, Murray RM. (2006) The structural brain correlates of neurological soft signs in healthy individuals. Cereb Cortex, 16: 1225-1231

534- Mouchet-Mages S, Canceil O, Willard D, Krebs MO, Cachia A, Martinot JL, Rodrigo S, Oppenheim C, Meder JF. (2007) Sensory dysfunction is correlated to cerebellar volume reduction in early schizophrenia. Schizophr Res, 91: 266-269.

535- Andreasen NC, Pierson R. (2008) The role of the cerebellum in schizophrenia. Biol Psychiatry, 64: 81-88.

536- Thomann PA, Wüstenberg T, Santos VD, Bachmann S, Essig M, Schröder J. (2009) Neurological soft signs and brain morphology in first-episode schizophrenia. Psychol Med, 39: 371-379.

537- Quickfall J, Crockford D. (2006) Brain neuroimaging in cannabis use: a review. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 18: 18-32.

538- Sneider JT, Pope HG Jr, Silveri MM, Simpson NS, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. (2006) Altered regional blood volume in chronic cannabis smokers. Exp Clin Psychopharmacol, 14: 422-428.

539- Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S,Winton-Brown T, Nosarti C, O' Carroll CM, Seal M, Allen P, Mehta MA, Stone JM, Tunstall N, Giampietro V, Kapur S, Murray RM, Zuardi AW, Crippa JA, Atakan Z, McGuire PK. (2010) Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. Neuropsychopharmacology, 35: 764-774.

540- Dervaux A, Bourdel MC, Laqueille X & Krebs MO. (2010) Neurological soft signs in non-psychotic patients with cannabis dependence. Addiction Biology, 18; 214-221.

541- Bottmer C, Bachmann S, Pantel J, Essig M, Amann M, Schad LR, Magnotta V, Schröder J. (2005) Reduced cerebellar volume and neurological soft signs in first-episode schizophrenia. Psychiatry Res, 140: 239-250.

542- Ho BC, Mola C, Andreasen NC. (2004) Cerebellar dysfunction in neuroleptic naive schizophrenia patients: clinical, cognitive, and neuroanatomic correlates of cerebellar neurologic signs. Biol Psychiatry, 55: 1146-1153.

543- Keshavan MS, Sanders RD, Sweeney JA, Diwadkar VA, Goldstein G, Pettegrew JW, Schooler NR. (2003) Diagnostic specificity and neuroanatomical validity of neurological abnormalities in first-episode psychoses. Am J Psychiatry, 160; 1298-1304.

544- Boks MP, Liddle MP, Burgerhof JG, Knegtering R, van den Bosch RJ. (2004) Neurological soft signs discriminating mood disorders from first episode schizophrenia. Acta Psychiatr. Scand. 110; 29-35.

545- The Scottish Schizophrenia Research Group, 1987. The Scottish First Episode Schizophrenia Study. I: Patient identification and categorisation. Br J Psychiatry 150, 331–333.

546- Browne S, Clarke M, Gervin M, Lane A, Waddington JL, Larkin C, O'Callaghan E. (2000) Determinants of neurological dysfunction in first episode schizophrenia. Psychol. Med. 30; 1433-1441.

547- Krebs MO, Gut-Fayand A, Bourdel MC, Dischamp J, Olié JP. (2000) Validation and factorial structure of a standardized examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. Schizophr Res. 45: 245-260.

548- Woods BT, Kinney DK, Yurgelum-Tood D. (1986) Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their families. I: Comparison of schizophrenic, bipolar and substance abuse patients and normal controls. Arch Gen Psychiatry, 43; 657-663.

549- Flyckt L, Sydow O, Bjerkenstedt L, Edman G, Rydin E, Wiesel FA. (1999) Neurological signs and psychomotor performance in patients with schizophrenia, their relatives and healthy controls. Psychiatry Res. 86; 113-129.

550- Yazici AH, Demir B, Yazici KM, Gogus A. (2002) Neurological soft signs in schizophrenic patients and their non-psychotic siblings. Schizophr Res. 58; 241-246.

551- Schubert EW, McNeil TF. (2004) Prospective study of neurological abnormalities in offspring of women with psychosis: birth to adulthood. Am J Psychiatry, 161; 1030-1037.

552- Sanders RD, Joo YH, Almasy L, Wood J, Keshavan MS, Pogue-Geile MF, Gur RC, Gur RE, Nimgaonkar VL. (2006) Are neurologic examination abnormalities heritable? A preliminary study. Schizophr Res. 86; 172-180.

553- Gourion D, Goldberger C, Olie JP, Lôo H, Krebs MO. (2004) Neurological and morphological anomalies and the genetic liability to schizophrenia: a composite phenotype. Schizophr Res, 67: 23-31.

554- Bender S, Weisbrod M, Resch F. (2007) Which perspectives can endophenotypes and biological markers offer in the early recognition of schizophrenia? J Neural Transm, 114: 1199-1215.

555- Chan RC, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y, Gong QY. (2010) Neurological soft signs in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and metaanalysis. Neurosci Biobehav Rev, 34: 889-896.

556- Mechri A, Gassab L, Slama H, Gaha L, Saoud M, Krebs MO. (2010) Neurological soft signs and schizotypal dimensions in unaffected siblings of patients with schizophrenia. Psychiatry Res, 175: 22-26.

557- Prasad KM, Sanders R, Sweeney J, Montrose D, Diwadkar V, Dworakowski D, Miewald J, Keshavan M. (2009) Neurological abnormalities among offspring of persons with schizophrenia: relation to premorbid psychopathology. Schizophr Res, 108: 163-169.

558- Chen RYL, Sham P, Chen EYH, Li T, Cheung EFC, Hui TCK, Kwok CL, Lieh-Mak F, Zhao JH, Collier D, Murray R. (2001) No association between T102C polymorphism of serotonin-2A receptor gene and clinical phenotypes of Chinese schizophrenic patients. Psychiatry Res. 105; 175-185.

559- Niethammer R, Weisbrod M, Schiesser S, Grothe J, Maier S, Peter U, Kaufmann C, Schröder J, Sauer H. (2000) Genetic influence on laterality in schizophrenia? Atwin study of neurological soft signs. Am J Psychiatry, 157; 272-274.

560- Meehl PE. (1990) Toward an integrated theory of schizoataxia, schizotypy, and schizophrenia. J Personal Disord. 4; 1-99.

561- Jahn T, Hubmann W, Karr M, Mohr F, Schlenker R, Heidenreich T, Cohen R, Schroder J. (2006) Motoric neurological soft signs and psychopathological symptoms in schizophrenic psychoses. Psychiatry Res. 142; 191-199.

562- Peralta V, Cuesta MJ, Serrano JF. (2006) Obstetric complications and neurological abnormalities in neuroleptic-naive psychotic patients. Eur. Arch Psychiatry Clin Neurosci. 250; 407-413.

563- Ruiz-Veguilla M, Gurpegui M, Barrigon ML, Ferrin M, Marin E, Rubio JL, Gutierrez B, Pintor A, Cervilla J. (2009) Fewer neurological soft signs among first episode psychosis patients with heavy cannabis use. Schizophrenia Research, 107; 158-164.

564- Gorriti MA, Rodríguez de Fonseca F, Navarro M, Palomo T. (1999) Chronic Δ-9-tetrahydrocannabinol treatment induces sensitization to the psychomotor effects of amphetamine in rats. Eur J Pharmacol. 365; 133-142.

565- Müller-Vhal KR, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Emrich MH, Schneider U. (2003) Treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC): no influence on neuropsychological performance. Neuropsychopharmacology, 28; 384-388.

566- Venderová K, Ruzicka E, Vorisek V, Visnovsky P. (2004) Survey on cannabis use in Parkinson's disease: subjective improvement of motor symptoms. Mov Disord. 19; 1102-1106.

567- Rodríguez de Fonseca F, del Arco I, Martín-Calderón JL, Gorriti MA, Navarro M. (1998) Role of endogenous cannabinoid system in the regulation of motor activity. Neurobiol Dis. 5; 483-501.

568- Sañudo-Peña MC, Tsou K,Walker M. (1999) Motor actions of cannabinoids in the basal ganglia output nuclei. Life Sci. 65; 703-713.

569- Iversen L. (2004) How cannabis works in the brain. In: Castle, Murray (Eds.), Marijuana and Madness. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 19-40.

570- Caligiuri MP, Lohr JB. (1994) A disturbance in the control of muscle force in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. Biol Psychiatry, 35; 104-111.

571- Gupta S, Rajaprabhakaran R, Arndt S, Flaum M, Andreasen NC. (1995) Premorbid adjustment as a predictor of phenomenological and neurobiological indices in schizophrenia. Schizophr Res. 16; 189-197.

572- Sheffer RE. (2004) Abnormal neurological soft signs at the onset of psychosis. Schizophr Res. 70; 19-26.

573- Nuñez LA, Gurpegui M. (2002) Cannabis-induced psychosis: a crosssectional comparison with acute schizophrenia. Acta Psychiatr. Scand. 105; 173-178.

574- Murray RM, Grech A, Phillips P, Johnson S. (2003) Substance abuse and schizophrenia. In: Murray RM, Jones PB, Susser E, van Os J, Cannon M. (Eds.), The Epidemiology of Schizophrenia. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 317-342.

575- Arndt S, Tyrrell G, Flaum M, Andreasen NC. (1992) Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of premorbid adjustment. Psychol Med. 22; 379-388.

576- Turner W, Tsuang M. (1990) Impact of substance abuse on course and outcome of schizophrenia. Schizophr Bull. 16; 87-95.

577- Walker EF, Diforio D. (1997) Schizophrenia: a neuronal diathesis-stress model. Psychol Rev. 104; 667-685.

578- Guy W. (1976) Clinical Global İmpression, ECDEU assettment manual for psychopharmacology, resived nationel instutite of mental healt. Rockville.

579- Kay SR, Fiszbein A, Opfer LA. (1987) The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, Vol 13(2), 261-276.

580- Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A. (1999) PANNS Ölçeğinin Türkçe uyarlanmasının geçerlilik ve güvenirliği. Türk Psikoloji dergisi, 14: 23-32.

581- Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. (2005) What does the PANSS mean?. Schizophr Res. 15; 79(2-3): 231-8.

582- Stroop JR. (1935) The basis of ligons theory. American Journal of Psychology, 47: 499-504.

583- Stroop JR. (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology, 18: 643-662.

584- Karakaş S. (2002) Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler. Türk Nöroloji Dergisi, 8: 61-69.

585- Zangwill OL. (1943) Clinical tests of memory impairment. Proceedings of Royal Society of Medicine, 36: 576-580.

586- Karakaş S. (2006) Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Eryılmaz Offset, Ankara.

587- Yıldız M, Kutlu H . (2006) XIII. Sosyal Psikiyatri Kongresi kongre tam metin kitabı. s. 428-431 Sosyal Psikiyatri Kongresi, Bursa.

588- Kake TR, Garrett N, Te Aonui M. (2016) Cognitive neuropsychological functioning in New Zealand Māori diagnosed with schizophrenia. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, Vol. 50(6); 566-576.

589- Zhang XY, et al. (2013) Clinical symptoms and cognitive impairment associated with male schizophrenia relate to plasma manganese superoxide dismutase activity: A case-control study. Journal of Psychiatric Research, 1-5.

590- Zhang XY, et al. (2013) Thioredoxin, a novel oxidative stress marker and cognitive performance in chronic and medicated schizophrenia versus healthy controls. Schizophrenia Research, 143: 301-306.

591- Zhang XY, et al. (2012) Plasma total antioxidant status and cognitive impairments in schizophrenia. Schizophreni research, 139: 66-72.

592- Voruganti LN, Heslegrave RJ ve Awad AG. (1997) Neurocognitive correlates of positive and negative syndromes in schizophrenia. Can J Psychiatry, 42: 1066-1071.

593- Matsuzawa D, et al. (2008) Negative Correlation between Brain Glutathione Level and Negative Symptoms in Schizophrenia: A 3TH-MRS Study, 3(4): 1944.

594- Alptekin K, Akdede K. BB, Kitiş A, Akvardar Y, Ulaş H, Orhan Z. (2004) Şizofreni ve Yaşlanma: Şizofrenide Klinik Belirtilerin ve Bilişsel İşlevlerin Yaşla İlişkisi. Türk Psikiyatri Dergisi, 15(2): 91-97.

595- Levin ED, McClernon FJ, Rezvani AH. (2006) Nicotinic effects on cognitive function: behavioural characterization, pharmacological specification, and anatomical localization. Psychopharmacology (Berl), 184: 523-39.

596- Sacco KA, Termine A, Seyal A, et al. (2005) Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia- involvement of nicotinic receptor mechanisms. Arch Gen Psychiatry, 62: 649-59.

597- Depatie L, O'Driscoll GA, Holahan AL, Atkinson V, Thavundayil JX, Kin NN, Lal S. (2002) Nicotine and behavioral markers of risk for schizophrenia: a double-blind, placebocontrolled, cross-over study. Neuropsychopharmacology 27: 1056-1070.

598- Smith RC, Warner-Cohen J, Matute M, Butler E, Kelly E, Vaidhyanathaswamy S, Khan A. (2006) Effects of Nicotine Nasal Spray on Cognitive Function in Schizophrenia. Neuropsychopharmacology, 31; 637-643.

599- Hong LE, Schroeder M, Ross TJ, Buchholz B, Salmeron BJ, Wonodi I, Thaker GK, Stein EA. (2011) Nicotine enhances but does not normalize visual sustained attention and the associated brain network in schizophrenia. Schizophr Bull, 37: 416-425.

600- Smith RC, Lindenmayer JP, Davis JM, Cornwell J, Noth K, Gupta S, Sershen H, Lajtha A. (2009a) Cognitive and antismoking effects of varenicline in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Schizophr Res, 110: 149-155.

601- Levin ED, Wilson W, Rose JE, McEvoy J. (1996) Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. Neuropsychopharmacology, 15: 429-436,

602- Harris JG, Kongs S, Allensworth D, Martin L, Tregellas J, Sullivan B, Zerbe G, Freedman R. (2004) Effects of nicotine on cognitive deficits in schizophrenia. Neuropsychopharmacology, 29: 1378-1385

603- Hoff AL, Riordan H, O'Donnell DW, et al. (1992) Neuropsychological Functioning of First-Episode Schizophreniform Patients. Am j Psychiatry, 149: 898-903.

604- Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, et al. (1994) Neuropsychological Deficits in Neuroleptic Naive Patients With First-Episode Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 51: 124-131.

605- Blanchard JJ, Neale JM. (1994) The Neuropsychological Signature of Schizophrenia: Generalized or Differential Deficit? Am J Psychiatry, 151: 40-48.

606- Spaulding WD, Fleming SK, Reed D, et al. (1999) Cognitive functioning in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 25(2): 275-289.

607- Weinberger DR, Gallhofer B. (1997) Cognitive Function in Schizophrenia. International Clinical Psychopharmacology, 12(Suppl 4): 29-36.

608- Keefe RSE, Sdva SG, Perkins DO, et al. (1999) The Effects of Atypical Antipsychotic Drugs on Neurocognitive Impairment in Schizophrenia: A Review and Meta-analysis. Schizophrenia Bulletin, 25 (21): 201-222.

609- Melizer HY, McGurk SR. (1999) The Effects of Clozapine, R isperidone, and Olanzapine on Cognitive Function in Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 25(2):233-255.

610- Gupta S, Andreasen NC, Arndt S, Flaum M, Schultz SK, Hubbard WC, et al. (1995) Neurological soft signs in neuroleptic-naive and neuroleptic-treated schizophrenic patients and in normal comparison subjects. Am J Psychiatry, 152: 191-6.

611- Bachmann S, Bottmer C, Schroder J. (2005) Neurological soft signs in first-episode schizophrenia: A follow-up study. Am J Psychiatry, 162: 2337-43.

612- Compton MT, Bollini AM, McKenzie Mack L, Kryda AD, Rutland J, Weiss PS, Bercu Z, Estenberg ML, Walker EF. (2007) Neurological soft signs and minor phsical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls. Schizophr Res. 94(1-3): 64-73.

613- Chan RCK, Geng F, Lui SSY, Wang Y, Ho KKY, Hung KSY, Gur RE, Gur CE, Cheung EFC. (2015) Course of neurological soft signs in first-episode schizophrenia: Relationship with negative symptoms and cognitive performances. 1-11.

614- Dutta M, Nath K, Baruah A, Naskar S. (2016) A clinical study of neurological soft signs in patients with schizophrenia. p. 393-399.

615- Madsen AL, Vorstrup S, Rubin P, Larsen JK, Hemmingsen R. (1999) Neurological abnormalities in schizophrenic patients: A prospective follow-up study 5 years after first admission. Acta Psychiatr Scand. 100: 119-25.

616- Lawrie SM, Byrne M, Miller P, Hodges A, Clafferty RA, Cunningham Owens DG, et al. (2001) Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia. Br J Psychiatry. 178: 524-30.

617- Walker E, Shaye J. (1982) Familial schizophrenia. A predictor of neuromotor and attentional abnormalities in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 39: 1153-6.

618- Bersani G, Gherardelli S, Clemente R, et al. (2005) Neurologic soft signs in schizophrenic patients treated with conventional and atypical antipsychotics. J Clin Psychopharmacol. 25: 372-375.

619- Bartkó G, Zádor G, Horváth S, Herczeg I. (1988) Neurological soft signs in chronic schizophrenic patients: Clinical correlates. Biol Psychiatry. 24: 458-60.

620- Chen EY, Kwok CL, Au JW, Chen RY, Lau BS. (2000) Progressive deterioration of soft neurological signs in chronic schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scand. 102: 342-9.

621- Mohr F, Hubmann W, Cohen R, Bender W, Haslacher C, Honicke S, et al. (1996) Neurological soft signs in schizophrenia: assessment and correlates. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 246: 240-8.

622- Chan RC, Chen EY, Cheung EF, Cheung HK. (2004) Executive dysfunctions in schizophrenia. Relationships to clinical manifestation. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 254: 256-62.

623- Jonkman CM, Hijman R, Dijk D, Brink W, Kahn RS. (2002) The effect of cannabis on verbal memory in schizophrenia: preliminary results. Schizophr Res, Suppl. 53: 202.

624- Kranzler H. (2006) Verbal learning and memory deficits in early-onset schizophrenia. Schizophr Res, Suppl. 81: 198.

625- Sevy S, Robinson DG, Solloway S, Alvir JM, Woerner MG, Bilder R, et al. (2001) Correlates of substance misuse in patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. Acta Psychiatr Scand, 104: 367-74.

626- Margolese HC, Malchy L, Negrete JC, Tempier R, Gill K. (2004) Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. Schizophr Res, 67: 157-66.

627- Frascarelli M, Quartini A, Tomassini L, Russo P, Zullo D, Manuali G, De Filippis S, Bersani G. (2016) Cannabis use related to early psychotic onset: Role of premorbid function. Neuroscience Letters 633, 55-61.

628- Power BD, Dragovic M, Badcock JC, Morgan VA, Castle D, Jablensky A, Stefanis NC. (2015) No additive effect of cannabis on cognition in schizophrenia. Schizophrenia Research, 168; 245-251.

629- Cleghorn JM, Kapplan RD, Szechtman B, Szechtman H, Broan GM, Franco S. (1991) Substance abuse and schizophrenia: effect on symptoms but not on neurocognitive function. J Clin Psychiatry, 52; 26-30.

630- Addington J, Addington D. (1997) Substance abuse and cognitive functioning in schizophrenia. J Psychiatry Neurosci. 22; 99-104.

631- Liraud F, Verdoux H. (2002) Effect of comorbid substance use on neuropsychological performance in subjects with psychotic or mood disorders. Ecephale, 28; 160-168.

632- Wobrock T, Sittinger H, Behrendt B, D'Amelio R, Falkai P. (2009) Comorbid substance abuse and brain morphology in recent-onset psychosis. Eur Arch Psychiatry Clin. Neurosci. 259; 28-36.

633- González-Pinto A, González-Ortega I, Alberich S, Ruiz de Azúa S, Bernardo M, Bioque M, Cabrera B, Corripio I, Arango C, Lobo A, Sánchez-Torres AM, Cuesta MJ. (2016) Opposite Cannabis-Cognition Associations in Psychotic Patients Depending on Family History. PLoS ONE, 11(8): 1-16.

634- Ruiz-Veguilla M, Callado LF; Ferrin M. (2012) Neurological Soft Signs in Patients with Psychosis and Cannabis Abuse: A Systematic Review and Meta-Analysis of Paradox. Current Pharmaceutical Design, Volume 18, Number 32, pp. 5156-5164(9).

635- Mhalla A, Essid N, Gassab L, Mechri A, Gaha L. (2014) Negative association between neurological soft signs and cannabis use in first-episode psychosis patients. Citation: Eur Neuropsychopharmacol. 24aSuppl 2: S699.

8.EKLER

EK 1. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

ADI SOYADI:

TARİH:

CİNSİYET:

YAŞADIĞI YER:

TEL:

DOĞUM TARİHİ:

MESLEĞİ:

( )İşsiz ( ) Öğrenci ( )Ev hanımı ( )Memur ( )Serbest meslek ( )İşçi ( )Emekli ( )Başka…

ÇALIŞMA SÜRESİ:

EĞİTİM SÜRESİ (YIL):

MEDENİ DURUMU:

Evli / Bekâr / Boşanmış veya Dul

ÇOCUK:

İLK PSİKOTİK ATAK TARİHİ:

PSİKOTİK ATAK SAYISI VE SÜRELERİ:

TEDAVİSİZ GEÇEN SÜRE:

İNTİHAR GİRİŞİMİ ÖYKÜSÜ:

HOSPİTALİZASYON SAYISI VE SÜRELERİ:

TEDAVİ SÜRESİ VE KULLANILAN İLAÇLAR VEYA EKT(dozları):

EKT TEDAVİSİ ALMIŞ MI? Evet/Hayır

- Evet, ise: Hangi yıl, kaç kez
- EKT tedavisine yanıt: Hiç yok, biraz, orta, iyi, çok iyi

İLAÇLARA YANIT VE TEDAVİ UYUMU:

ŞU ANDA KULLANDIĞI İLAÇLAR, SÜRESİ VE DOZU:

EN ÇOK FAYDA GÖRDÜĞÜ TEDAVİ (EKT dâhil) (hastanın ifadesi):

EN ÇOK YAKINILAN İLAÇ VE NEDENİ (hastanın ifadesi) :

EN ÇOK FAYDA GÖRDÜĞÜ İLAÇ (yakının ifadesi) :

EN ÇOK YAKINILAN İLAÇ VE NEDENİ (yakının ifadesi) :

MADDE:

Sigara (adet/gün, ne zamandır) :

Esrar/Madde kullanımı:

-Süresi…

-Miktarı…

-Başlama yaşı…

-En son aldığı zaman…

ÖYKÜDE FİZİKSEL HASTALIK:

ÖYKÜDE PSİKİYATRİK HASTALIK:

EK KULLANILAN İLAÇLAR(süre-doz):

PERİNATAL VEYA NEONATAL OLAY:

AİLEDE PSİKİYATRİK HASTALIK:

1.derece yakınlarda: 2.derece yakınlarda: 3.diğer

AİLEDE TIBBİ HASTALIK:

1.derece yakınlarda: 2. derece yakınlarda: 3.diğer:

HASTALIĞIN GİDİŞİ:

( ) İlk epizot ( )Geçirilmiş tek epizot, tam remisyonda ( )Geçirilmiş tek epizot kısmi remisyonda

( )Epizotlar arasında rezidüel belirtillar olmaksızın, epizotik ( )Epizotlar arasında rezidüel belirtiler gösteren epizotik ( )Sürekli

ADLİ ÖYKÜ:(Hangi suç, ne zaman, ceza almış mı, ne kadar):

EK 2. SİLİK NÖROLOJİK BULGULARI DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

1. Burun Topuk yürüyüşü (tandem walk)

Yönerge: Hasta düz bir çizgide topuğunu ayakucuna değdirerek 12 adım atar.

Değerlendirme: 0. ilk adım tamamlandıktan hiç yanlış adım yoktur.

1. ilk tam adım tamamlandıktan sonra bir veya iki yanlış adım.

2. 3 ya da daha fazla yanlış adım, sendeleme ya da düşme.

2. Romberg testi

Yönerge: Hasta elleri ve kolları yere paralel, parmakları gerili, ayakları bitişik, gözleri kapalı ayakta durur. Hasta bu pozisyonda 15 saniye kadar kalmalıdır.

Değerlendirme: 0. Nispeten stabil, minimal sallama

1. Belirgin sallanma

2. Hasta dengesini sağlamak için adım atar ya da düşer.

3. Kol ve Ellerdeki hareketler (adventitious overflow) (sol ve sağ)

Yönerge: Romberg testindeki gibi.

Değerlendirme: 0. Parmaklar eller veya kollarda hareket yok.

1. Sadece parmaklarda düzensiz hareketler

2. Elleri veya kolları da kapsayan düzensiz hareket

4. Tremor (sol ve sağ)

Yönerge: Romberg testindeki gibi.

Değerlendirme: 0. Tremor yok 1. Ilımlı ince tremor 2. Belirgin veya kaba tremor

5. Streognosis (sol ve sağ)

Yönerge: Hastadan gözleri kapalıyken eline konan bir nesneyi (para, anahtar ve kalem) tanıması istenir. Hastaya eline konan cismi hissetmesi söylenir ve bunun için gerekli zaman bırakılır. Hasta nesnenin ismini hatırlayamazsa hastadan bu eşyanın ne için kullanıldığını söylemesi istenir. Hastadan önceden değerlendirilmiş olan baskın elini, eğer belirgin bir el baskınlığı yoksa yazı yazdığı elini kullanması istenir. Yönerge ikinci denemenin basında tekrarlanır.

Değerlendirme: 0. Hata yok 1. tek hata 2. tek hatadan daha fazla

6. Grafestezi : (sol ve sağ)

Yönerge: Hastadan gözleri kapalıyken işaret parmağının ucuna yazılan sayıyı ayırt etmesi istenir. Ellerinin sırası stereognosisteki gibi saptanmalıdır.

Değerlendirme: 0. Hata yok 1. tek hata 2. tek hatadan daha fazla

7. işitsel görsel bütünleştirme

Yönerge: Hastadan vuru seslerinden birisini 5-7 inçlik indeks kartın üstündeki üç farklı noktalama işaretlerinden birisiyle karsılaştırması istenir. Hastanın yönergeyi anladığından emin olmak için önce üç kez denenir.

Değerlendirme: 0. Hata yok 1. tek hata 2. 2 veya daha fazla hata

8. işaret parmağı-yüzük parmağı testi (sol ve sağ)

Yönerge: Hastadan masanın üstündeki elini sırasıyla değiştirmesi istenir. İşaret parmağı durumunda başparmak ya distal falanksların ya da orta falanksların üzerindedir. Hasta, eli masadayken yüzük parmağı durumuna geçmelidir. Bu durumda başparmak ve işaret parmağının uçları birbirine değmekte, diğer üç parmak düz olarak masada durmaktadır. Hasta, elin her pozisyon değişiminde kolunu sabit tutmalıdır. Eğer hasta tam olarak hareketi yapamıyorsa hareket durdurulmalı ve yönerge tekrarlanmalıdır. Hasta her el pozisyonunu 15 kez tekrar etmelidir.

Değerlendirme: 0. ilk tekrardan sonra belirgin bir hareket bozulması yok. Hatalar yüzük pozisyonunda parmakların biraz havada kalmasıyla sınırlıdır ve pozisyon değişimlerinde 2'den fazla tereddüt yoktur ve bir kereden daha fazla işaret parmağıyla yüzük parmağını karıştırma yoktur.

1. ilk tekrardan sonra belirgin bir bozulma veya harekette tam olarak bir durma yoktur, parmak değiştirmede ikiden fazla tereddüt, hareketi düzgün olarak başlatıp sürdürmede zorluk, 3-4 kez parmak karıştırma veya tüm harekette 3 kez ancak 4 defadan den fazla olmayan karıştırma vardır.

2. Harekette belirgin bir bozukluk veya tam durma veya 4'den fazla parmak karıştırma vardır.

9. İşaret parmağı-tenar- el ayası testi (sol ve sağ)

Yönerge: Hastaya düzgün ve sürekli ritmik bir şekilde masaya işaret parmağının kenarıyla ve elinin ayasıyla dokunması söylenir. Hastanın her el pozisyonunun değişiminde masanın yüzeyiyle teması kesilmelidir. Ancak kol tam fleksiyon haline gelmemelidir. Hasta bu pozisyon değişimini 15 kez tekrar etmelidir.

Değerlendirme: 0. ilk tekrardan sonra harekette büyük bir bozulma yoktur. Hatalar bir pozisyondan diğerine geçişte iki kere tereddüt etmeden daha fazla değildir ve el pozisyonunda 1'den fazla yanlış yoktur.

1. ilk tekrardan sonra harekette bozukluk yoktur ya da hareket tamamen durmaz, bir pozisyondan diğerine geçişte tereddüt iki kezden fazladır, düzgün ve seri hareket, geliştirmede ve sürdürmede zorluk vardır. Üç-dört pozisyon karıştırılır ya da toplam 3 ya da 4 hata vardır.

2. Harekette belirgin bozulma ya da hareketin tamamen durmasıyla da 4'den fazla tereddüt veya pozisyon karıştırma.

10. Ozeretski testi

Yönerge: Hasta her iki elini de masaya koyar, bir elin ayası aşağı dönüktür ve diğeri yumruk biçimindedir, hastaya düzgün ve sert biçimde aynı anda ellerinin pozisyonunu değiştirmesi söylenir. Hastadan bu hareketi 15 kere tekrar etmesi istenir.

Değerlendirme: 0. ilk tekrardan sonra harekette belirgin bir bozulma yoktur. Hatalar bir pozisyondan diğerine geçişte iki tereddütten daha fazla değildir ve el pozisyonunda fazla hata yoktur.

1. ilk tekrardan sonra harekette büyük bir bozulma yoktur. Hareket tamamen durmaz, bir pozisyondan diğerine geçişte tereddüt iki kezden fazladır. Düzgün ve seri hareket geliştirmede ve sürdürmede zorluk vardır. 3–4 pozisyon karıştırılır ya da toplam 3 ya da 4 hata vardır.

2. Harekette belirgin bozulma ya da hareketin tamamen durması ya da 4'den fazla tereddüt veya pozisyon karıştırma.

11. Bellek. (5 dk)

Yönerge: Hastaya 4 sözcük söylenir ve hepsi söylendikten hemen sonra bunları tekrar etmesi söylenir. Eğer hasta tam olarak 4 sözcüğü hatırlayamazsa yeniden söylenir. Eğer hasta sözcüklerin 3 kez tekrarlanmasından sonra da sözcükleri tekrarlayamıyorsa test sonlandırılır ve hastaya maddenin her iki adımında da2 skoru verilir. Eğer hasta başlangıçta ya da sözcükler iki kere hatırlatıldıktan sonra 4 sözcüğü de tekrarlayabiliyorsa sözcükleri unutmaması istenir ve görüşme süresince iki kez daha bunları tekrar edeceği söylenir. Hastadan 5 ve 10 dakika sonra bu sözcükleri tekrarlanması istenir.

Değerlendirme:

0. Hasta tüm sözcükleri hatırlıyor
1. Hasta üç sözcük hatırlıyor
2. Hasta üç sözcükten daha azını hatırlıyor.

12. Bellek (10 dk)

Aynı yönerge de 10 dakika sonra bu sözcükleri tekrarlanması istenir.

Değerlendirme:

0. Hasta tüm sözcükleri hatırlıyor
1. Hasta üç sözcük hatırlıyor
2. Hasta üç sözcükten daha azını hatırlıyor.

13. Ritim vuruş testi. (A)

Yönerge: Hastaya gözleri kapalıyken işittiği vuruş seslerini tam olarak yapması söylenir. Hasta vuruşları yinelenirken gözlerini açabilir.

Değerlendirme:

0. Hata yok.
1. Tek hata.
2. Tek hatadan daha fazla.

14. Ritim vuruş testi. (B)

Yönerge: Hastaya belirtilen bir vuruş sesini yapması söylenir.

Değerlendirme:

0.Hata yok.

1. Tek hata.

2. Tek hatadan daha fazla.

15. Hızlı değişen hareketler (ardışık sıra hareketler) (sol ve sağ)

Yönerge: Hastaya avucu aşağıya bakacak biçimde ellerini bacaklarına koyması söylenir. Hasta baskın eliyle başlayarak avucuyla ve ardından elinin arkasıyla değişmeli bir tarzda bacağına vurur. Baskınlığın değerlendirilmesi yukarıdaki gibidir. (madde 8'e bakınız.) Hasta her iki eliyle bu testi 20 kez yapmalıdır.

Değerlendirme: 0. Harekette belirgin bir bozulma, el değiştirmede tereddüt ya da yanlış yoktur.

1. Harekette belirgin bir bozulma yoktur ve el değiştirmede bir iki tereddüt ya da yanlışlık vardır.

2. Harekette belirgin bozulma veya el değiştirmede daha fazla tereddüt ya da yanlışlık vardır.

16. Parmak-başparmak oppozisyonu (sol ve sağ)

Yönerge: Hastaya avuçları yukarıya bakacak biçimde parmaklarını tam olarak açarak her iki elini bacağına koyması söylenir. Hasta baskın olan eliyle teste baslar ve parmaklarının ucuyla başparmağının ucuna dokunur. 10 kez yenilemek suretiyle işaret parmağından serçe parmağına doğru en sonra işaret parmağına dönülerek test tamamlanır.

Değerlendirme: 0. Harekette belirgin bir bozukluk ve bir kezden daha fazla yanlış yoktur.

1. Harekette belirgin bir bozukluk yoktur ve 2 ya da 3 hata

2. Harekette belirgin bir bozukluk veya 4 ya da daha fazla hata

17. Söndürme (yüz- el testi)

Yönerge: Hasta avuçları aşağıda olmak üzere elleri dizlerinde ve gözleri kapalı oturtulur. Yanağına eline ya da her ikisine birden dokunulacağı söylenir ve nereye

dokunulduğunu söylemesi istenir. Hasta sadece tek bir dokunmayı hissederse ve dokunuşu nerede hissettiği sorulur. Eşzamanlı dokunuşlar Şu biçimde yapılır, sağ yanak- sol el, sol yanak-sağ el, sağ yanak-sağ el, sol yanak-sol el, her iki el ve her iki yanak.

Değerlendirme:

0. Hata yok.

1. Tek hata.

2. Tek hatadan daha fazla.

18. Sağ sol karıştırma.

Yönerge: Hastaya sol elini, sağ ayağını göstermesi, sağ elini sol omzuna koyması, sol elini sağ kulağına götürmesi, görüşmecinin sol dizini, sağ dirseğini göstermesi, görüşmecinin kolları kavuşurken görüşmecinin sol elini kendi sağ eliyle göstermesi ve görüşmecinin kolları çözükken görüşmecinin sağ elini kendi sol eliyle göstermesi söylenir.

Değerlendirme:

0. Hata yok.

1. Tek hata.

2. Tek hatadan daha fazla.

19. Sinkinezi (Sağ Ve Sol)

Yönerge: Hastaya horizontal bakısın iki uç yanı arasında hareket eden bir kalemin ucunu izlemesi öğretilir. Eğer hasta basını oynatırsa basını tutması ve kalemin ucunu yalnız gözleriyle izlemesi söylenir.

Değerlendirme:

0. bas hareketi yok

1. ilk dönemde bas hareketlidir ancak basını sabit tutması söylendikten sonra hareket olmaz

2. başını sabit tutması söylendikten sonra da başı oynar.

20. Konverjans (Sol Ve Sağ)

Yönerge: Hastaya kalemin ucu buruna doğru ilerlerken onu izlemesi öğretilir

Değerlendirme:

0. her iki göz nesneye uyum sağlar

1. tek veya her iki göz tam olarak uyum sağlayamaz ancak mesafenin yarısında fazlasına kadar kalemi izleyebilir

2. tek ya da her iki gözü birden kalemi yarı mesafeden daha fazla uyum sağlamada yetersiz.

21. Bakışı Sabit Tutma Güçlüğü (Sol Ve Sağ)

Yönerge: Hastaya sağ ve sol görsel alanlarına horizontal planda 45 derece açıdaki bir kalemin ucuna bakması ve bakışlarını 30 saniyeden fazla odaklaması söylenir.

Değerlendirme:

0. Odaklamada sapma yok.

1. 20 sn.den sonra odaklamada sapma var.

2. 20 sn.den önce odaklamada sapma var.

22. Parmak-burun testi (sol ve sağ)

Yönerge: Hastaya gözlerini kapaması ve burnunun ucuna işaret parmağının ucuyla dokunması söylenir.

Değerlendirme:

0. intensiyonel tremor ya da burnunu tutturamama yok.

1. Ilımlı intensiyonel tremor veya burnunu tutturamama.

2. Belirgin intensiyonel tremor veya burnunu tutturamama.

23. Glabellar tepki:

Yönerge: Hastaya odanın karsı duvarında bir noktaya gözlerini dikmesi söylenir. Hastaya, görüş alanına girmeden yukarısından yaklaşılır ve görüşmeci işaret parmağı ile glabellar bölgeye 10 kez vurur.

Değerlendirme:

0. Üç ya da daha az göz kırpma.

1. Dört ya da beş tam göz kırpma veya altı kısmi göz kırpmadan fazla.
2. Altı ya da daha fazla göz kırpma.

24. Snout tepkisi:

Yönerge: Hastaya gevşemesi söylenir ve görüşmeci hastanın filtrumuna parmağıyla basınç uygulanır.

Değerlendirme:

0. Orbikularis orisde kontraksiyon yok.
1. Orbikularis oriste herhangi bir kontraksiyon.

25. Yakalama tepkisi (Sol ve Sağ)

Yönerge: Hastaya yakalama hareketi yapmaması söylenir ve görüşmeci hastanın işaret parmağıyla başparmağı arasındaki bölgeye vurur. Bu hareketi bir saniye arlarla yinelenirken hastaya "imdat" sözcüğü geriden harf harf söyletilir.

Değerlendirme:

0. Hastanın parmaklarında fleksiyon yok.
1. ilk dönemde hastanın parmaklarında ılımlı fleksiyon veya ikinci dönemde herhangi bir fleksiyon.
2. ilk dönemde hastanın parmaklarında belirgin fleksiyon.

26. Emme tepkisi

Yönerge: Görüşmeci işaret parmağının eklem yerini ya da dil basacağını hastanın dudakları arasına koyar.

Değerlendirme: 0. Hareket yok. 2. Hastanın dudaklarında herhangi bir emme hareketi.

EK 3. FRONTAL DEĞERLENDİRME BATARYASI (FDB)

1.Benzerlikler (Konseptualizasyon)

Birazdan söyleyeceğim 2 kelime arasındaki en temel benzerlik (ya da ortak yön) nedir?

Muz- Portakal

"benzemezler" tam başarısızlık, "her ikisininde kabuğu vardır. "kısmi başarısızlık." O zaman hastaya muz, portakal her ikisi de… diyerek yardımcı olun, fakat bu madde için puan vermeyin. Aşağıdaki kelime grupları için yardımcı olmayın.

Masa ve sandalye

Lale, gül ve papatya

Skorlayın (sadece meyve, mobilya, çiçek cevaplarını kabul edin.)

3 doğru: 3 puan

2 doğru: 2 puan

1 doğru: 1 puan

2.Kelime Akıcılığı (Mental Esneklik)

S harfi ile başlayan, özel isim olmamak kaydıyla sayabildiğiniz kadar çok kelime sayın.

Eğer hasta ilk 5 saniye hiç cevap vermezse, şöyle söyleyin "örneğin sinek" Eğer 10 saniye duraklarsa, hastayı "S harfiyle başlayan herhangi bir kelime" diyerek stimüle edin. Toplam süre 60 saniyedir.

Skorlayın (kelime tekrarları ya da çeşitlemeleri (sandalye, sandalyeci), adlar, soyadılar ve özel isimler doğru cevap olarak sayılmaz.

9 kelimeden fazla: 3 puan

6 ile 9 kelime: 2 puan

3 ile 5 kelime: 1 puan

3 kelimeden az: 0 puan

3.Motor Seriler (Programlama)

"Ne yaptığıma dikkatlice bakın"

Hekim hastayla karşı karşıya oturur iken, sol eliyle üç defa Luria'nın söyleyerek el serilerini hastaya gösterir "yumruk, kenar, avuç içi" 'Şimdi siz aynı hareketleri önce benimle, sonra yalnız olarak yapın'. Hekim serileri üç defa hastayla birlikte yapar, sonra hastaya "şimdi siz bu hareketleri kendiniz yapın" der.

Skorlayın:

Hasta 6 motor seriyi tek başına doğru olarak gerçekleştirirse: 3 puan

Hasta en az 3 ardışık motor seriyi doğru olarak gerçekleştirirse: 2 puan

Hasta tek başına hiçbir motor seriyi doğru olarak gerçekleştirememiş ancak hekimle beraber 3 motor seriyi yapmayı başarmışsa: 1 puan

Hasta ardışık 3 motor seriyi hekimle beraber yapmayı başaramamışsa: 0 puan

4.Çelişen Yönergeler (İnterferansa duyarlılık)

"Ben elimi masaya bir defa vurduğumda siz iki defa vurun"

Hastanın yönergeyi anladığından emin olmak için üçlü seri yapılır. 1-1-1

"Ben elimi masaya 2 kez vurduğumda siz bir defa vurun". Hastanın yönergeyi anladığından emin olmak için üçlü seri yapılır. 2-2-2

Hekim aşağıdaki seriyi uygular: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

Skorlayın:

Hata yok: 3 puan

Bir veya iki hata: 2 puan

İki hatadan fazla: 1 puan

Hasta hekimin elini masaya vurduğu sayıda en az 4 kez masaya vurur: 0 puan

5.Yap-yapma (İnhibitör kontrol)

"Ben elimi masaya bir kez vurduğumda siz bir defa vurun"Hastanın yönergeyi anladığından emin olmak için üçlü seri yapılır.1-1-1.

"Ben elimi masaya iki kez vurduğumda siz elinizi masaya vurmayın" : Hastanın yönergeyi anladığından emin olmak için üçlü seri yapılır. 2-2-2

Hekim aşağıdaki seriyi uygular.1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

Skorlayın:

Hata yok: 3 puan

Bir veya iki hata: 2 puan

İki hatadan fazla: 1 puan

Hasta hekimin elini masaya vurduğu sayıda en az 4 kez masaya vurur: 0 puan

6.Yakalama Davranışı (çevresel otonomi)

Hekim hastanın karşısında otururken, hastanın elleri dizlerinin üstüne, avuç içleri yukarı gelecek şekilde yerleştirilir. Hekim hiçbir şey söylemeden ve hastaya bakmadan ellerini hastanın elinin yakınına getirir ve hastanın her iki avuç içine dokunur, hastanın spontan olarak elini yakalayıp yakalamadığına bakar. Eğer hasta hekimin elini yakalarsa (tutarsa), hekim şöyle söyler ve tekrar dener: "şimdi ellerimi tutmayın"

Skorlayın:

Hasta hekimin elini yakalamaz (veya tutmaz) : 3 puan

Hasta tereddüt eder ve ne yapması gerektiğini sorar: 2 puan

Hasta tereddütsüz hekimin elini yakalar: 1 puan

Hasta hekimin elini uyarılmasına rağmen yakalarsa: 0 puan

EK 4. KLİNİK GLOBAL İZLEM ÖLÇEĞİ(CGI)

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

EK 5. POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ(PANSS)

POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS) FORMU

1. Yok 2. Çok Hafif 3. Hafif 4. Orta 5. Orta-Ağır 6. Ağır 7. Çok Ağır

Tarih : Hastanın Adı :	1	2	3	4	5	6	7	8
P1. Sanrılar								
P2. Düşünce Dağınıklığı								
P3. Varsanılar								
P4. Taşkınlık								
P5. Büyüklük Duyguları								
P6. Şüphecilik / Kötülük Görme								
P7. Düşmanca Tutum								
N1. Duygulanımda Küntleşme								
N2. Duygusal İçe Çekilme								
N3. İlişki Kurmada Güçlük								
N4. Pasif / Kayıtsız Biçimde Kendini Toplumdan Çekme								
N5. Soyut Düşünce Güçlüğü								
N6. Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcı Olmasının Kaybı								
N7. Stereotipik Düşünce								
G1. Bedensel Kaygı								
G2. Bunaltı								
G3. Suçluluk Duyguları								
G4. Gerginlik								
G5. Manyerizm ve Vücut Duruşu								
G6. Depresyon								
G7. Motor Yavaşlama								
G8. İşbirliği Kuramama								
G9. Olağandışı Düşünce İçeriği								
G10. Yönelim Bozukluğu								
G11. Dikkat Eksikliği								
G12. Yargılama ve İçgörü Eksikliği								
G13. İrade Bozukluğu								
G14. Dürtü Kontrolsüzlüğü								
G15. Zihinse Aşırı Uğraşı								
G16. Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma								
Pozitif Belirtiler								
Negatif Belirtiler								
Genel Psikopatoloji								
TOPLAM								

EK 6. ETİK KURUL ONAYI

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES

284

KARAR

Doç. Dr. Mehmet Cemal KAYA, Dr. Eda TAYFUR isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Esrar kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarında nörolojik silik belirtiler ve bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi" başlıklı araştırmaya *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u* tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.

Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.

DECISION

The project titled as "The evaluation of neurological soft signs and cognitive function in cannabis use and not use schizophrenia patients" planned by Mehmet Cemal KAYA, Eda TAYFUR has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.

Oturum No (Meeting number) :	Tarih (Date): 13.07.2016	Saat (Hour): 13:00-15:00
KURUL BAŞKANI (CHIEF)	Prof. Dr. Aydın ECE	

KURUL ÜYELERİ / MEMBERS

	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Aydın ECE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Çocuk Sağlığı ve Hst.	
2	Yrd. Doç. Dr.	İbrahim KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Süleyman GÖREN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Adli Tıp	
4	Yrd. Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç.Dr.	A. Çetin TANRIKULU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Göğüs Hast.	
6	Doç. Dr.	Abdullah BÖYÜK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
7	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
8	Doç. Dr.	Uğur FIRAT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
9	Doç. Dr.	Orhan ATEŞ	Dicle Üniversitesi İlahiyat Fakültesi	Temel İslam Bilimleri	
10	Doç. Dr.	Mehmet Uğur ÇEVİK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Nöroloji	
11	Avukat	Şahhanım KAPLAN	Dicle Üniversitesi Hastaneleri Başhekimlik	Avukat	