



Şizofrenide nörobilişsel bozukluklar ve işlevsellikle ilişkisi

The relationship between neurocognitive dysfunction and functionality in schizophrenia

Zekiye Çelikbaş, Serhat Ergün

Tokat Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, ????Bölüm????, Tokat, Turkey
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

Özet

Şizofreni, dünya çapında 24 milyondan fazla erişkini etkilemektedir. Şizofreni bireysel, sosyal ve ekonomik yük ile ilişkilendirilmektedir. Bu yükün çoğu şizofreni hastalarının işlevselliklerindeki bozulmayla ilişkilidir. Şizofreni hastaları okul başarısı, iş bulma ve çalışmayı sürdürme, sosyal ilişki kurma, bağımsız yaşama ve günlük ihtiyaçlarını karşılama konusunda zorluk çekmektedirler. Bilişsel defisitler, şizofreninin ana semptomlarından ve işlevsellikte bozulmayla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu derlemede güncel bilgiler doğrultusunda şizofreni hastalarında gözlenen nörobilişsel bozulma ve bunun işlevsellikle ilişkisinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: İşlevsellik; nörobilişsel bozukluk; şizofreni.

Şizofreni yaşamı etkileyen, bilişsel yeti yitimine yol açarak işlevselliği bozan en önemli zihinsel hastalıklardan biridir.^[1] Şizofrenide gözlenen davranışsal belirtiler hastadan hastaya ya da aynı hastada zaman içinde değişkenlik gösterse de hastalıkla ilişkisi olduğu düşünülen nörobilişsel bozukluklar görece daha sabittir.^[2] Nörobilişsel bozukluklar, işlevsellikte gözlenen bozulmada klinik semptomlardan daha etkin rol oynamaktadır.^[3]

Kognitif test performanslarındaki bozulma şizofrenide bilişsel defisitleri göstermek adına ciddi bir kanıttır. Şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre birden çok bilişsel alanda bozulmanın olduğu gösterilmiştir.^[4] Premorbid işlevselliği yüksek olan şizofreni hastalarının klinik nöropsikolojik değerlendirmelerinde bilişsel işlevlerde belirgin bozulma göstermeseler de bu hastaların bilişsel test performanslarının premorbid seviyelerinden beklenene göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.^[5]

Abstract

Schizophrenia affects more than 24 million adults worldwide. It is associated with personal, social, and economic burden. Most of its burden is due to the functional disabilities from which patients with schizophrenia suffer. Patients with schizophrenia have difficulty succeeding at school, obtaining or maintaining a job, having social relationships, living independently and taking care of their basic daily needs. Cognitive deficits are considered as core features of schizophrenia and have been found to be strongly associated with patients' functional disabilities. This review aimed to review the neurocognitive impairments and their relation to functionality in patients with schizophrenia.

Keywords: functionality; neurocognitive dysfunction; schizophrenia.

Psikoz gelişimi açısından yüksek risk grubundaki bireylerin işlevselliğinde azalma gözlemlendiği bildirilmiştir.^[6,7]

Bilişsel bozukluklar, şizofreninin bütün fazlarında gözlenmektedir. Bunun yanında psikoz gelişme riski yüksek olan bireylerde de yaygın bir bilişsel bozulmanın olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^[8,9] Literatürde bozulan bilişsel alanlarla ilgili değişik veriler olmakla birlikte en belirgin kayıplar dikkat, sözel bellek, çalışma belleği ve yürütücü işlevlerde görülmektedir.^[10] Birçok çalışmada şizofreni hastalarında yaygın bilişsel bozulmanın olduğu ve bu bozulmanın ilk epizottan itibaren var olduğu ve süreç içinde görece stabil kaldığı bildirilmiştir.^[11] Şizofreni hastaları ilerleyen yaşlarda belirli derecelerde bilişsel bozulma gösterebilse de bu bozulmanın sağlıklı kontrollerde yaşla birlikte görülen bilişsel gerilemeden herhangi bir farkının olmadığı gösterilmiştir.^[12] Yaşamın ilerleyen dönemlerinde şizofreni hastaları çeşitli bilişsel alanlarda yaşla ilgili gerileme-

ler göstermeye devam etmektedir. Özetle, bilişsel bozulma hastalığının her fazında gözlenmektedir ve şizofreninin temel semptomlarından biridir.

Bu gözden geçirme yazısında şizofrenide gözlenen bilişsel bozukluklar, kullanılabilir nörobilişsel testler, bilişsel bozulma ve işlevsellik arasındaki ilişki ele alınmıştır.

Şizofreni ve Nörobilişsel Bozukluklar

Nörobilişsel testler sıklıkla tek bir alandan çok birden çok bilişsel fonksiyonu değerlendirmektedir. Bu nedenle bilişsel defisit profili tanımlama açısından literatür derlemeleri farklılık gösterebilmektedir.^[5] Şizofrenide bilişsel bozulmayı araştıran ilk geniş çaplı meta analizde global ve selektif verbal bellek, non-verbal bellek, bilateral ve unilateral motor performans, görsel ve işitsel dikkat, zekâ düzeyi, uzamsal beceri, yürütücü işlevler, dil ve interhemisferik taktik-transfer test performansı açısından şizofreni hastalarının kontrol grubunun ortalama 0.9 standart sapma altında performans gösterdikleri bulunmuştur.^[4] Takip eden meta analizlerde başta epizodik bellek ve işleme hızı olmak üzere birçok alanda bozulma olduğu gösterilmiştir.^[7]

Şizofrenide bilişsel bozulmayla ilgili yayınlanan bir meta analizde şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre bellek fonksiyonları, global bilişsel fonksiyonlar, dil işlevleri, yürütücü işlevler ve dikkat alanlarında bozulmalar olduğu saptanmıştır.^[13]

Şizofrenide tüm bilişsel alanları etkileyen yaygın bir bozukluk söz konusudur. Bu yaygın bilişsel bozukluk şizofrenide kortiko-sebellar-talamik-kortikal döngüleri içine alan bir etkilenmeyi gösteriyor olabilir. Frontal lobun özellikle dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) kısmı, yürütücü işlevler, dikkat, bellek (özellikle çalışma belleği) ile ilgilidir. Bu işlevlerin davranış kontrolünü sağladığı ve şizofreni hastalarındaki DLPFK'deki hacim azalmasının bu işlevlerde bozulma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.^[14] Orbitofrontal kortekste ise girus rektusun viziospasyal çalışma belleği ile; sol orta frontal girus hacminin ise sözel çalışma belleği performansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.^[14]

Temporal lob, işitsel ve görsel bilişsel işlevler, bellek ve emosyon işlevlerinin merkezidir. Limbik bölge ve diğer temporal lob alt bölgeleri öğrenme ve hatırlamadan sorumludur. Sol temporal lob hacmi sözel bellek, sağ temporal lob hacmi sözel olmayan bellek ile ilişkili bulunmuştur.^[15] Parahipokampal bölge hacmi ise şizofreni hastalarında semantik sistem, soyutlama, kategorize etme, yüksek sözel zeka düzeyi ile doğrudan ilişkili bulunmuştur.^[16]

Şizofrenide görülen bilişsel bozulmanın en önemli bileşenleri aşağıda gözden geçirilmiştir.

Vijilans ve Dikkat

Dikkat, bireyin duyu organları aracılığıyla ulaşabildiği ve bu yolla farkında olduğu fenomenal çevresinde meydana gelen uyarıcı ya da uyarıcılara zihinsel alıcılarını yönlendirmesi olarak tanımlanır. Dikkat, bilgi işleme süreçleri açısından kritik öneme sahiptir.^[17]

Seçici dikkat, dikkatin çevresel uyanları yok sayarak bazı uyanlara odaklanabilmesidir. Vijilans veya dikkati sürdürme ise hedef uyanı ayırt edip dikkati odaklama ve sürdürme işlevidir.^[5,17]

Birçok çalışmada vijilansı ölçmek için kullanılan standart test Continuous Performance Test (CPT)'tir. Bu testin "AX" versiyonunda (AX-CPT) saniyede bir harf olacak şekilde hastaya bilgisayar ekranından harfler gösterilmektedir ve X harfinden sonra A harfi geldiğinde butona basması istenmektedir. AX-CPT ile şizofreni hastalarında ciddi vijilans problemleri olduğu gösterilmiştir.^[18] Vijilanstaki bozulma, hastaların sosyal konuşmaları, tedavi, terapi veya işle ilgili önemli yönergeleri takip edebilmesini, kitap okumak veya televizyon izlemek gibi günlük aktiviteleri yerine getirebilmesini zorlaştırmaktadır.^[5]

Bellek ve Öğrenme

Bellek işlevleri bilginin kaydedilmesini, depolanmasını ve geri çağırılmasını içerir. Şizofreni açısından önemli bazı bellek çeşitleri vardır. Bunlardan biri olan işlemsel bellek, beceri ve motor hareketleri öğrenme yeteneğini ifade etmektedir. Epizodik bellek ise çevresel ve kişisel olayları hatırlama, gün içinde planlanan şeylerin tamamlanıp tamamlanmadığının hatırlanmasını sağlamaktadır.^[17]

Sözel bellek, sözel bilgileri öğrenme ve hatırlamayla ilgili bellek türüdür. Prefrontal korteksin lateralleşmesi ile ilgili çalışmalar kelimelerin kodlanmasının sol prefrontal kortekste olduğunu göstermiştir. Sol hipokampus, bilgiyi kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarmada rol oynamaktadır.^[19]

Görsel bellek, daha önceden görülen görsel uyarıcıları, biçim, ayrıntı, konum ya da diğer önemli özellikleriyle görsel olarak hatırlayabilme yetisi olarak tanımlanmıştır. Soyut şekillerin kodlanması sağ prefrontal kortekstedir. Sağ temporal lob yüzler ve soyut şekillerin kodlanması ve hatırlanması açısından büyük önem taşımaktadır.^[20]

Genel olarak şizofreni hastalarında öğrenme akılda tutmadan daha fazla bozulmuştur ve öğrenmeyi ölçmek için kullanılan testler tipik olarak kelime listesi ya da kısa hikayeleri içermektedir.^[5] California Sözel Öğrenme Testi'nde normal kontrol grubu ilk denemede 16 kelimedenden 8'ini söyleyebilirken, şizofreni hastalarında bu sayı 5'e düşmektedir. Ardışık beş tekrardan sonra kontrol grubu en az 13 kelime hatırlarken şizofreni grubu yalnız 9 kelime hatırlayabilmektedir. Bu da hastaların hem anlık kodlamalarının hem de öğrenme yetilerinin bozulduğunu göstermektedir.^[21]

Nöroleptiklere yanıt vermeyen şizofreni hastalarında Weschler Bellek Ölçeği alt testlerinden mantıksal bellek ve sözel çağrışım çiftlerinde daha fazla bozulma olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, zayıf klinik gidişat gösteren ilk epizod psikoz hastalarında mantıksal bellek alt testlerinde belirgin bozulma gösterilmiştir.^[3,22]

Görsel belleğin değerlendirilmesiyle ilgili testlerin çoğu gösterilen şeklin daha sonra hafızadan çizilmesini ya da daha önce gösterilen şeklin hangisi olduğunun bulunmasını içermektedir. Bilişsel fonksiyonun görsel öğrenmeyle ilgili kısmının genel

olarak sözel bellek kadar bozulmadığı bulunmuştur.^[5] Yapılan bir çalışmada psikotik belirtileri devam eden ilk epizod psikoz hastalarının Weschler Bellek Ölçeği görsel üretim alt testlerinde bozulma gözlenmiş olup, tüm ilk epizod psikoz hastaları dahil edildiğinde bu eğilimin kaybolduğu gözlenmiştir.^[23]

Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler terimi literatürde kavramsallaştırma, problem çözme, zihinsel esneklik, yaratıcılık, karar verme, planlama, bozucu etkiye karşı koyabilme ve tepki ketlemesi yapabileceği gibi çok geniş bir alanı tanımlamak için kullanılmaktadır.^[24]

Yakın zamandaki kanıtlar, heterojen nöropsikolojik testler yapılmasına rağmen, şizofreni hastalarındaki entelektüel defisitlerin yürütücü işlev disfonksiyonuna yol açtığı hipotezini desteklemektedir. Dahası, sözel akıcılık gibi bilişsel esneklik alanında yapılan ölçümlerin de defisit anlamında büyük etki büyüklüğüne sahip olması yürütücü işlev süreçlerinde spesifik bir bozulmadan ziyade genel bir entelektüel bozulma olduğunu göstermektedir.^[7]

Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarının alındığı bir meta analizde, şizofreni hastalarında yürütücü işlevlerin kullanıldığı görevler sırasında (N-geri, Stroop testi gibi) DLPFK ve rostral-dorsal singulat kortekste hipoaktivite ve diğer prefrontal korteks bölgelerinde kompensatuar hiperaktivite olduğu belirtilmiştir.^[25]

Muhakeme ve problem çözmeyi değerlendirmede sıklıkla kullanılan testlerden biri Wisconsin Kart Eşleme Testidir. Şizofreni hastalarında bu testte görülen düşük performans ve test sırasında DLPFK aktivitesindeki azalmanın gözlenmesi şizofreninin frontal hipoaktivasyon hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur.^[2]

İşlem Hızı

Birçok nörobilişsel test bilgiyi hızla işleme ile ilgili bölümler içermektedir. Bunun standart bir örneği Wechsler Erişkin Zeka Testi'nde yer alan sayı sembol alt testidir. Bu testte her bir numara farklı bir sembolle ilişkili olup kişinin 90 saniyede yapabildiği kadar fazla numaralarla ilişkili sembollerini kopyalaması istenmektedir. Bu alandaki bozulma şizofreni hastalarının günlük yaşamını, iş yaşamını ve bağımsız yaşama statüsünü etkilemektedir.^[5]

İz Sürme Testi-A kullanılarak yapılan bir çalışmada psikotik belirtileri devam eden şizofreni hastalarının daha kötü performans gösterdikleri saptanmıştır.^[26] Devam eden çalışmalarda İz Sürme Testi-A, İz Sürme Testi-A ve Weschler Bellek Ölçeği zihinsel kontrol alt testi veya İz Sürme Testi-A ve Wechsler Erişkin Zeka Testi basamak sembol alt testini kullanan çalışmalarda psikotik belirtileri devam eden ve etmeyen gruplar arasında belirgin farklılık gözlenmemiştir.^[3]

Sözel Akıcılık

Sözel akıcılığı ölçen nörokognitif testlerin birçoğu fonolojik

veya semantik akıcılığı ölçmektedir. Fonolojik akıcılık bir kişinin belirli bir harfle başlayan kelimeleri 60 saniye içinde sayabildiği kadar sayma becerisidir. Semantik akıcılık ise belirli kategoride bulunan kelimeleri üretebilme becerisidir. Şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere göre yalnızca az kelime üretmekle kalmadıkları; aynı zamanda uygunsuz bir kategoriden örnekler de verebildikleri gösterilmiştir (örn. sebze yerine meyve ismi).^[5]

Yakın Bellek/Çalışma Belleği

Çalışma belleği şizofrenide en çok çalışılan bellek alt tiplerindedir. Çalışma belleği kısa süreli belleğin bir işlevidir; kapasitesi sınırlıdır ancak 6-7 kadar bilgiyi saklayabilir. Yakın veya kısa süreli bellek olarak da bilinen çalışma belleği, gerek duyulduğunda bilgilerin akılda tutulduğu ve uzun süreli depolama için işleme sokmak üzere transfer edildiği işlemlerin toplamı olarak tariflenmektedir.^[17] Çalışma belleğinin ölçümünde kullanılacak testler aritmetik ve sayı menzili, harf-sayı sıralama, uzaysal menzil, ileri-geri sayılar, iz sürme, süreli dikkat, 3-7 süreli performans testidir.^[14]

Çalışma belleği çeşitli yazarlar tarafından şizofrenideki bilişsel bozulmanın ana bileşeni olarak tanımlanmıştır. Şizofrenide bozulmuş olan dikkat, planlama, bellek ve zeka alanlarıyla çalışma belleği arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır. Bununla ilişkili olarak da çalışma belleğinde prefrontal kortikal bölgelerin rol aldığı öne sürülmüştür.^[5]

Şizofrenide çalışma belleğinde görülen bozulma bellek kaydından ziyade yürütücü işlevlerde bozulmayla ilişkili görünmektedir.^[27] Şizofreni hastalarında yapılan bir meta analizde çalışma belleğinin 3 alanında da (fonolojik döngü, görsel-mekansal kopyalama ve merkezi yürütücü) bozulma saptanmıştır.^[28]

Sosyal Biliş

Şizofrenide sosyal bilişle ilgili literatür zihin teorisi becerileri ve sosyal algılamaya odaklanmaktadır. Zihin teorisi, başkalarının niyetini algılama becerisini ve/veya başkalarının zihinsel durumunu kavrama yeteneğidir. Şizofreni hastaları zihin teorisi ile ilgili testlerde düşük performans göstermektedir. Zihin teorisi becerilerindeki bozukluğun genel bilişsel defisitlerle ilişkisi tartışmalıdır.^[5,17]

Şizofreni hastalarının yüz ifadelerini tanımakla ilgili zorluklarının olduğu, özellikle negatif duyguları ve korkuyu tanıma konusunda bozulmaların olduğu gösterilmiştir.^[29]

Bilişsel fonksiyonlar ve sosyal defisit arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu belirten çalışmalar literatürde mevcuttur.^[5] Hem hasta hem de bakım veren tarafından doldurulan bir ölçek ile sosyal biliş değerlendirildiğinde şizofreni hastalarının belirli görevleri yerine getirmede belirgin zorluk yaşadıkları saptanmıştır. Bununla uyumlu olarak klinik açıdan kötü gidişata sahip ilk epizod psikoz hastalarının tüm sosyal biliş alanlarında belirgin zorluklar yaşadığı gösterilmiştir.^[30,31]

Nörobilişsel Bozulma ve İşlevsellik

Bilişsel işlevler ve sosyal işlevsellik arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. İlk epizod psikoz hastalarının alındığı bir takip çalışmasında dikkat, sözel akıcılık, bellek ve çalışma belleğinin sosyal işlevselliği yordayan faktörler oldukları gösterilmiştir.^[32] Kısa süreli bellek ve çalışma belleği kronik hastalarda akut alevlenmeyi takiben sosyal işlevsellikte bozulma ile ilişkili bulunmuştur.^[33] Erken başlangıçlı şizofreni hastalarında sözel bellek, yürütücü işlevler, işlem hızı ve çalışma belleği sosyal işlevselliğin belirleyicileridir.^[34,35] Ayrıca dikkat, çalışma belleği, sözel belleğin erken başlangıçlı şizofreni hastalarında kişisel yaşam becerilerini yordayan kognitif bileşenler olduğu gösterilmiştir.^[34]

Kronik ve stabil şizofreni hastalarında ise sosyal işlevsellik yürütücü işlevlerle ilişkili bulunmuştur.^[36] Çalışma belleği, sosyal ilişkilerdeki memnuniyetle de ilişkili bulunmuştur.^[37]

Dikkat, bir işi başlangıçta öğrenme aşamasında önemliyken, sözel bellek görevi devam ettirme aşamasında önemli bir belirteçtir.^[38] Dikkat, ayrıca 2 yıllık takip periyodunda çalışmayı devam ettirmede, sözel bellek ise akut hospitalizasyonu takiben 5 yıllık periyodda çalışmayı devam ettirmede yordayıcı olarak bulunmuştur.^[39,40] Çalışma belleği, dikkat, sözel bellek, erken algılama ve işlem hızı ilk epizod psikozun stabilizasyonundan sonra çalışmaya dönmenin belirleyicisi olarak bulunmuştur.^[41]

Sözel bellek, yatan hastalarda fonksiyonel bağımsızlık, toplumda yaşama yetileri ile ilişkiliyken; adölesan başlangıçlı şizofreni hastalarında, hastalığın başlangıcındaki dikkat, sözel bellek ve çalışma belleği sonraki dönemdeki sosyal iletişim, kişisel ve toplumsal yaşam ile anlamlı biçimde ilişkili bulunmuştur.^[34] Bir başka çalışmada ise yürütücü işlevlerin uzun vadede sosyal işlevselliği en çok etkileyen test olduğu gösterilmiştir.^[42] Literatürde şizofrenide genel işlevselliği ve prognozu doğrudan etkileyen bilişsel semptomları tanımanın, takip etmenin ve tedavi hedeflerinin içine alınmanın önemli olduğu vurgulanmaktadır.^[43]

Sonuç

Bilişsel defisitler şizofreninin ana semptomlarından ve sadece hastalığın iyileşmesiyle değil, aynı zamanda işlevselliğin iyileşmesiyle de ilişkilidir. Şizofreni hastaları belirgin bilişsel bozulma göstermektedirler. Ayrıca, bilişsel bozulma gidişatının en önemli belirteçlerinden biridir. Bozulma gözlenen en önemli bilişsel alanlar dikkat, sözel bellek, çalışma belleği ve yürütücü işlevlerdir. Çalışma belleği ve yürütücü işlevlerdeki bozulma yeni bilgileri edinme, depolama ve geri çağırma becerilerini kısıtlamakta ve ilişki kurma ve işe devam etme gibi işlevsellik alanlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca günlük problem çözme becerileri, işlem hızı, sözel bellek ve çalışma belleği ile belirgin korelasyon göstermektedir.

Şizofrenide antipsikotik tedaviler pozitif semptomların tedavisinde etkili olmakla birlikte negatif semptomlar ve nörobilişsel bozulma üzerindeki etkisi kısıtlıdır. Negatif semptomlar ve

nörobilişsel bozulmanın tedavisinde onaylanmış farmakolojik bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Diyet, egzersiz ve bilişsel yeniden yapılandırma gibi çeşitli davranışsal müdahaleler bilişsel işlevleri iyileştirmede kullanılabilir. Transkraniyal manyetik uyarım (TMS) ve transkraniyal doğru akım uyarımı (tDCS) semptomları azaltmada ve bilişsel yeniden yapılandırma yaklaşımlarını güçlendirmede kullanılmaya başlanmıştır.^[44] Şizofrenide bilişsel işlevleri ve dolayısıyla fonksiyonel becerileri iyileştirmek açısından, bilişsel işlevler ve tedavileri ile ilgili daha çok veriye ihtiyaç vardır. Nörokognisyon ve gidişat arasındaki ilişkiyi anlamak için güvenilir ve tutarlı sonuçlar sağlayacak, klinik pratiğe çevrilebilecek ölçüm yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Green MF, What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996;153:321–30.
- Özen NE, Yüksel N, Kognitif Nörobilimler, Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2010.
- Lepage M, Bodnar M, and Bowie CR, Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2014;59:5–12.
- Heinrichs RW and Zakzanis KK, Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426–45.
- Keefe RSE, Easley CE, Neurocognitive Impairments. *Textbook of Schizophrenia*. 2006: The American Psychiatric Publishing.
- Bora E and Murray RM, Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull*, 2014;40:744–55.
- Bortolato B, et al., Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:3111–25.
- Brewer WJ, et al., Generalized and specific cognitive performance in clinical high-risk cohorts: a review highlighting potential vulnerability markers for psychosis. *Schizophr Bull* 2006;32:538–55.
- Addington J and Barbato M, The role of cognitive functioning in the outcome of those at clinical high risk for developing psychosis. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2012;21:335–42.
- Ceylan ME, Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri - Şizofreni 1. Cilt. 2009: İstanbul. p. 75–831.
- Hill SK, et al., Neuropsychological impairments in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *Am J Psychiatry* 2013;170:1275–84.
- Rajji TK, et al., Cognitive performance of individuals with schizophrenia across seven decades: a study using the MATRICS consensus cognitive battery. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2013;21:108–18.
- Fioravanti M, Bianchi V, and Cinti ME, Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence.

- BMC Psychiatry 2012;12:64.
14. Çakır S, Şizofreni ve Kognitif Bozukluklar. Klinik Psikiyatri 2008;11:9–16.
 15. Baddeley AD, Neurobiological foundations of human memory, in The Handbook of Memory Disorder. 2002, Chichester: Wiley.
 16. Crespo-Facorro B, et al., Neuropsychological functioning and brain structure in schizophrenia. Int Rev Psychiatry 2007;19:325–36.
 17. Yıldız DÖ, Bilişsel Rehabilitasyonun Şizofreni Tanılı Hastaların Tedavisindeki Etkinliği ve Psikososyal İşlevsellik Üzerindeki Etkisi, in Psikiyatri Kliniği. 2009, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi: İstanbul.
 18. Cornblatt BA and Keilp JG, Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. Schizophr Bull 1994;20:31–46.
 19. Gleissner U, Helmstaedter C, and Elger CE, Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65:665–9.
 20. Sözen D, SBST Sözel Bellek ve WMS Görsel Bellek Testleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi 2005;8:73–83.
 21. Paulsen JS, et al., The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. J Int Neuropsychol Soc 1995;1:88–99.
 22. Bodnar M, et al., Cognitive markers of short-term clinical outcome in first-episode psychosis. Br J Psychiatry 2008;193:297–304.
 23. Bodnar M, et al., The parahippocampal gyrus as a neural marker of early remission in first-episode psychosis: a voxel-based morphometry study. Clin Schizophr Relat Psychoses 2011;4:217–28.
 24. Karakaş S, Şizofrenideki Bilişsel Süreçlerin Değerlendirilmesinde Nöropsikolojik Testler: Bellek ve Dikkatin Ölçülmesi. Şizofreni Dizisi 1999;4:132–52.
 25. Minzenberg MJ, et al., Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2009;66:811–22.
 26. Helldin L, et al., Remission and cognitive ability in a cohort of patients with schizophrenia. J Psychiatr Res 2006;40:738–45.
 27. Rodriguez-Blanco L, et al., Efficacy of cognitive rehabilitation of attention, executive functions, and working memory in psychotic disorders: A systematic review. Actas Esp Psiquiatr 2017;45:167–78.
 28. Forbes NF, et al., Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. Psychol Med 2009;39:889–905.
 29. Addington J and Addington D, Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. Schizophr Res 1998;32:171–81.
 30. Ciudad A, et al., Remission in schizophrenia: results from a 1-year follow-up observational study. Schizophr Res 2009;108:214–22.
 31. Montreuil T, et al., Social cognitive markers of short-term clinical outcome in first-episode psychosis. Clin Schizophr Relat Psychoses 2010;4:105–14.
 32. Malla AK, et al., Symptoms, cognition, treatment adherence and functional outcome in first-episode psychosis. Psychol Med 2002;32:1109–19.
 33. Smith TE, et al., Recovery from psychosis in schizophrenia and schizoaffective disorder: symptoms and neurocognitive rate-limiters for the development of social behavior skills. Schizophr Res 2002;55:229–37.
 34. Cervellione KL, et al., Neurocognitive deficits in adolescents with schizophrenia: longitudinal stability and predictive utility for short-term functional outcome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;46:867–78.
 35. Oie M, Sundet K, and Ueland T, Neurocognition and functional outcome in early-onset schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder: a 13-year follow-up. Neuropsychology 2011;25:25–35.
 36. Woonings FM, et al., Learning (potential) and social functioning in schizophrenia. Schizophr Res 2003;59:287–96.
 37. Fujii DE, Wylie AM, and Nathan JH, Neurocognition and long-term prediction of quality of life in outpatients with severe and persistent mental illness. Schizophr Res 2004;69:67–73.
 38. Bryson G and Bell MD, Initial and final work performance in schizophrenia: cognitive and symptom predictors. J Nerv Ment Dis 2003;191:87–92.
 39. Tandberg M, et al., Neurocognition and occupational functioning in patients with first-episode psychosis: a 2-year follow-up study. Psychiatry Res 2011;188:334–42.
 40. Velligan DI, et al., Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? J Nerv Ment Dis 2000;188:518–24.
 41. Nuechterlein KH, et al., Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. Schizophr Bull, 2011;37 Suppl 2:S33–40.
 42. Fujii DE and Wylie AM, Neurocognition and community outcome in schizophrenia: long-term predictive validity. Schizophr Res 2003;59:219–23.
 43. Gold JM, Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. Schizophr Res 2004;72:21–8.
 44. Javitt DC, Current and emergent treatments for symptoms and neurocognitive impairment in schizophrenia. Curr Treat Options Psychiatry 2015;1:107–20.