

Negatif ve Pozitif Belirtili Şizofreni: Kavramlar, Bulgular ve Çelişkiler

Dr. İsmet Kırpınar*, Dr. Nazan Aydın**, Dr. Aii Çayköylü***

Şizofreni, genellikle heterojen bir bozukluk olarak bilinir. Klinik özellikler, tedaviye cevap, patofizyoloji ve gidiş gibi değişkenlerde gözlenen farklılıklara dayanarak, Crown ve Andreasen gibi araştırmacılar, şizofreninin negatif ve pozitif alt tiplere ayrılabilirliğini öne sürmüşlerdir. Bu gözden geçirme yazısında, negatif/pozitif şizofreni belirtileri, bunlara eşlik eden klinik ve etyolojik özellikler ile sınıflandırmada karşılaşılan sorunlarla ilgili olarak bildiklerimiz özetlenmeye çalışılmaktadır.

[Psikiyatri Bülteni, 3 (3): 129-141]

Şizofreni hastalığının, kavramsal/tanımsal ölçütleri ve alt tiplere ayrılması ile ilgili temel konular, eskiden beri dünyanın her tarafındaki psikiyatristlerin ilgisini çekmektedir. Bu ilgi, Kraepelin ve Bleuler'in çalışmalarından sonra yoğunlaşarak sürmektedir. Klinik belirtiler, hastalığın gidişi ve tedaviye yanıt bakımından homojen bir süreci temsil etmeyen şizofreni hastalığı için, değişik alt tip tanımlamaları ve etyolojik model arayışları mevcuttur. Kimi bilimadamları şizofreniyi kesitsel (cross-sectional) fenomenolojik bir yaklaşımla, paranoid-nonparanoid ve şizoafektif - nonşizoafektif subtiplere ayırırlarken (1, 2), başka bazı çalışmacılar, hastalığın boylamsal (longitudinal) gidişine vurgu yaparak, süreç-reaktif veya iyi-kötü prognozlu ayrımını önermişlerdir (3, 4). En çok kullanılan iki sınıflandırma sistemi olan DSM ve ICD sınıflandırmaları, Kraepelinian-Bleulerian yaklaşımı izleyerek şizofreniyi basit, hebefrenik, katatonik, paranoid gibi alt tiplere ayırmışlardır (5, 6). Bütün bu ayrımlarda amaç; şizofreninin daha homojen gidiş alt hastalık grupları şeklinde biçimlendirilmesidir.

Yetmişli yıllar boyunca işe-vuruk (operational) tanımlamalar ön plana çıkarak, bu hastalığın tanısına ilişkin, mantar biter gibi türeyen yeni modeller ortaya çıkmıştır (7-10). Bu sistemler, büyük bir homojenite ve uygulayıcılar arası güvenilirlik doğurmuş ancak şizofreni kavramını, affektif semptomu olan veya olmayan görece kronik formlarla, belirli affektif komponentten yoksun renkli semptomlara sahip formlar olarak basitçe sınırlandırmıştır (11).

Yakın yıllarda, işe-vuruk tanımlamalar ve kesin araştırma tanı ölçütlerinin kullanılmasına karşın, şizofreninin alt tiplendirmesinde bir heterojenite kaldığına ilişkin kanılar yaygınlaşmıştır. Ayrıca bu sistemler ve alt-tiplendirmeler, hastalığın altta yatan patolojisini

ayırmağa yardımcı olmamaktadır. Bu durum Houghling-Jackson'un, herhangi bir hastalığın semptomlarının, baskın pozitif (renkli) ve baskın negatif (kayıp) diye 2 kategoriye ayrılabilirliği şeklindeki önerisine ilginin tekrar yoğunlaşmasına neden olmuştur. Pek çok çalışmacı, bu yaklaşımı kullanarak şizofreniyi pozitif ve negatif alt tiplere ayırmışlardır (12-16). Daha yakınlarda duyarlı ve güvenilir negatif semptom ölçekleri geliştirilmiş (17-21) ve pek çok çalışma ile ölçeklerin geçerliliği vurgulanmıştır (11, 22-25). Hem DSM-IV'te, hem de ICD-10'da, negatif belirtiler ilk defa bu isimle şizofreninin karakteristik semptomları arasında bir tanı ölçütü olarak kullanılmıştır (5, 6).

Negatif ve pozitif belirtili şizofreni kavramları, hastalığın daha homojen gidiş alt gruplara ayrılması sonucunu doğurmakla kalmamakta, bu gruplara ilişkin etyoloji, gidiş ve prognoz belirleme süreçleri ile tedavi seçenekleri için de modeller sunmaktadır. Ancak, bu kavramlar için geliştirilmiş bir sürü açıklayıcı tanımlamaya ve yapılmış yüzlerce çalışmaya karşın negatif-pozitif ayrımının kesinleşmiş bir modeli yoktur. Üstelik, bu ayrımı kullanarak yapılan çalışmalar, birbiriyle çelişen farklı veriler üretmektedir.

Bu yazıda, negatif ve pozitif belirtili şizofreni kavramlarının gelişimi ile bu ayrımın tanımsal ölçütleri, etyolojik modelleri ve geliştirilmiş ölçekler hakkındaki bilgiler, ana başlıklar halinde özetlenmeye çalışılmaktadır.

Negatif ve Pozitif Belirtili Şizofreni Kavramları

Şizofrenik semptomların pozitif ve negatif kategorilere ayrılması, psikiyatrik literatürde ilk defa Strauss ve ark. tarafından sunuldu (sosyal içe çekilme üçüncü bir kategori olarak ayrıldı), ancak negatif semptomlar başka isimler altında klinik ve teorik şizofreni kavrayışları içinde uzun zamandır önemli bir rol oynuyordu (26). Şizofreninin negatif ve pozitif tiplere ayrılması şeklindeki bir dikotomi, şizofrenideki oldukça çeşitli ve karmaşık kuramları basite indirgemekte ve tanımlayıcı

* Doç. Dr.: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

*** Uz. Dr.: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

vektörler ile bütünlük, bütünlük ve bütünlük süreçler arasında bir bütünlük kurma fırsatı vermektedir. Sass, şizofreninin semptomları, sendromları ya da alt tiplerine ilişkin dikotomileri Tablo 1'de olduğu gibi göstermektedir (27).

Tablo 1. Şizofreni için geliştirilmiş dikotomilerden bazıları.

I	II
Pozitif	Negatif
Akut	Kronik
Artı	Eksi
İkincil (sekonder)	Birincil (primer)
Yardımcı (aksesuar)	Esas (fundamental)
Üretimsel (produktif)	Yetersizlik (defisiyent)
Hiperfaz	Hipofaz
Renkli	Silik
Etkin	Tortu

Birçok İngiliz ve Amerikalı araştırmacının "negatif" ve "pozitif" terimini daha önceleri kullanmasına karşın, pozitif ve negatif belirtilerin etkileşimi ve bunlara eşlik eden diğer önemli fenomenler için geliştirilmiş ilk ayrıntılı kuram Crow'a aittir. Crow'un bu semptom sınıflarının iki ayrı etyolojik ve prognostik şizofreni alt tipi olduğu yolundaki varsayımını izleyerek, negatif semptomlar üzerindeki çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Sık kullanılan terimleriyle, emosyonel ve sosyal iç çekilme, yüzeysel affekt, apati, düşünme ve konuşma yoksulluğu gibi negatif semptomlar normal işlevselliğin yokluğu veya nicel yetmezliğini yansıtırken, hallüsinasyonlar, hezeyanlar ve eksite katatonik motor davranış gibi pozitif semptomlar ise anormal işlevselliğin varlığını yansıtır (14, 28, 29). Crow'un bu modelinin ve genelde negatif-pozitif belirtili şizofreni ayrımının Jackson'un görüşlerinden köken aldığına inanılır. Nörolog J. Hughling Jackson'ın kullandığı biçimiyle negatif semptomlar terimi, onun nörolojik semptomların yapısı ve etyolojisi hakkındaki düşüncelerini yansıtıyordu. Belirli bazı semptomlar "negatif"dir, çünkü bunlar doğrudan normal ifade edilen davranışların üretiminden sorumlu beyin alanlarının hasarına bağlıdır. Semptom, genel olarak azalmış bilinçlilik hali içinde beklenen davranış veya kapasitenin yokluğudur. Geri çekilme, dikkat azalması ve irade kaybı negatif olarak etiketlenir, çünkü normal insanlarda bulunduğu inanılan davranışların yokluğunu ifade ederler. Pozitif semptomlar ise, normal inhibitör kontrolden kurtulan hasarlı beyin ürettiği semptomlardır. Hezeyanlar, hallüsinasyonlar ve bazı düşünce bozukluğu tipleri pozitif olarak nitelendirilir, çünkü tipik olarak normal insanlarda bulunmadıklarına inanılır. Negatif semptomlar ontogenetik olarak yeni, yüksek düzeylerin işlev kaybı

ve pozitif semptomlarda, karbonlanmış antijenetik olarak eski, alt seviyelerin varlığını içerir. Yani Jackson, ayrımı hiyerarşik bir değerlendirmeyle yapmıştır. Nihayet en önemlisi, negatif semptomlar olmaksızın negatif semptomların olabileceğini (ve heparatif)

Berrios, Jackson'dan önce bu ayrımı, John Russell Reynolds'un yaptığı iddia etmektedir. Ona göre Reynolds, bu ayrımı daha 1858'de, vital tonusun eksikliği ve fazlalığı biçiminde yapmıştır. Reynolds'un negatif-pozitif ayrımını daha önce ve hem de bu iki durumun birbirinden bağımsız olgular olduğunu vurgulayarak yaptığını, Jackson'un ondan aldığı kavramları işlevsel bir hiyerarşinin sonuçları gibi kullandığını ve bu yüzden kavramın gerçek sahibinin Reynolds olduğunu öne sürmektedir (30).

Strauss ve ark., Jackson'dan farklı olarak belirti sürekliliğinin, pozitif negatiften ayıran bir ölçüt olduğunu, negatif belirtilerin sürekliliğine karşın pozitif belirtilerin zaman içinde dalgalanmalar gösterdiğini, bu iki gruba girmeyen ve sosyal davranışlarla ilgili üçüncü bir belirti grubu olduğunu tanımlamışlardır (13).

Crow şizofreniyi, pozitif (Tip1) ve negatif (Tip 2) olarak iki ayrı etyolojik alt tipe ayırdı. Tip 1 hastalarda varsanı, sanrı ve düşünce bozuklukları gibi renkli belirtilerin baskın olduğunu, daha akut başlangıçlı, nöroleptiklere iyi yanıt veren, kognitif bozuklukların olmadığı ve olasılıkla hiperdopaminerjik aktivite esas olmak üzere biyokimyasal düzensizliklerle ilgili durumlar olduğunu ileri sürdü. Tip 2 hastalarda ise tamamen farklı özellikler tanımladı: Duygulanımda küntlük, düşünce ve konuşma fakirliği, enerji azlığı gibi negatif belirtilerle kronik bir gidiş, nöroleptiklere zayıf yanıt, kognitif bozukluklar ve beyinde yapısal değişiklikler. Crow'un modeli, pozitif ve negatif belirtilerin, şizofrenide bağımsız patolojik süreçler olduğunu iddia etmektedir (14, 28, 29). İki tip şizofreninin bazı ayırıcı özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Crow, daha sonraları beyin yapısal değişiklikleri ve nörokimyasal süreçlere ilişkin bulgular doğrultusunda Tip II kavramını yeniden gözden geçirmiştir. Tip II veya defekt durumu olarak nitelendirdiği sendromun, nöroleptik tedaviye yanıt vermeme ve şizofreninin kronik yetersizlik özellikleri ile sıkı ilişkili bir olgu olduğunu ve bu özelliklerin: a) Negatif belirtiler, b) entellektüel yıkım, c) davranışsal gerileme ve d) diskinezi olduğunu belirtmiştir (32).

Andreasen ve ark., şizofreni konusundaki karmaşıklık ve karışıklık içinde, şizofreninin temel belirtilerine yeniden ilgi duyulması, psikopatolojinin kapsayıcı bir biçime sokulması gereği ve psikopatoloji ile nörobiyolojinin birleştirilmesinin önemi gibi tutarlı gördükleri bazı temalardan hareket ederek, bugün için en güncel sayılan modellerini geliştirmişlerdir (33).

Andreasen'in modeli, pozitif ve negatif belirtilerin tek bir patolojinin bipolar bölünmesi sonucu ortaya çıkan iki

Tablo 2. Tip 1 ve Tip 2 şizofreninin ayırıcı özellikleri.

Özellik	Tip 1	Tip 2
Belirtiler	Pozitif belirtiler	Negatif belirtiler
Yaygın görünüm	Akut tablo	Kronik tablo
Nöroleptiklere cevap	İyi	Kötü
Entellektüel bozukluk	Yok	Var
Gidiş ve sonlanış	Geri döner	Geri dönmez
Patoloji	DA reseptörlerinde artma	Kortikal atrofi

karşıt sonuç olduğunu varsayar. Andreasen, pozitif belirtilerin yüksek kortikal işlevlerden kaynaklandığını, negatif belirtilerin ise beyin yıkımını yansıttığını ve pozitif- negatif ayrımının özellikle bizar davranış temelinde birleştiğini ileri sürer (34, 35). Lenzenweger, bu modelin hastalığın gidişi ve değerlendirilmesinde, Crow modeline göre daha az uygun olduğunu öne sürmüştür (36). Andreasen ve ark.'nın ölçütleri, hastaları pozitif, negatif ve mikst (=karışık) diye üçe ayırır. Andreasen'in negatif, pozitif ve karışık belirtili şizofreni alt tipleri için belirlediği ölçütler Tablo 3'te verilmiştir.

Kulhara ve ark., DSM, Schneider ve RDC kullanarak seçilen 98 şizofrenik hasta üzerinde Andreasen-Olsen ölçekleri ile yaptıkları çalışmada, hastaların negatif, pozitif ve mikst kategorilere ayrılmasının mümkün olduğunu gösterdiler (11). Bu ölçütlere göre hastaların çoğu mikst şizofreni tanısı almaktadır. Andreasen ve ark., bu şekilde şizofrenik hastaların % 76'sının mikst şizofreni tanısı aldığını bildirmektedirler. Bunun üzerine yeni bir model geliştirmişlerdir. Önerdikleri alternatif modele göre, pozitif semptomlara bakılmaksızın en az 2 belirli derecede SANS negatif semptomunun olması halinde negatif şizofreni tanısı konmaktadır (35).

Defisit (kayıp) sendromu yakın bir zamanda şizofreninin kalıcı negatif semptomlarla karakterize bir alt gurubu olarak önerilmiştir (37, 38). Defisit belirtilerin, süreklilik gösteren negatif belirtiler olduğu, defisit olmayan negatif belirtilerin ise disforik durum veya ilaçların neden olduğu ikincil negatif belirtiler olabileceği ileri sürülmüştür. Carpenter ve ark., defisit sendromunu tanımlarken şu ölçütlerin bulunmasını önermektedirler (16):

1. Hasta DSM-III şizofreni ölçütlerini içermelidir.
2. Aşağıdaki negatif semptomların en az ikisi bulunmalıdır:
 - a) kısıtlı duygulanım,
 - b) duygu sınırlarının daralması,
 - c) ilgi durması ve istek azalması ile birlikte konuşmada fakirleşme,
 - d) amaçlarda azalma,
 - e) azalmış sosyal dürtü.

Tablo 3. Andreasen'in negatif ve pozitif belirtili şizofreni tanı ölçütleri.**Pozitif belirtili şizofreni**

1. Aşağıdakilerden en az biri bulunmalıdır:
 - a) Belirgin varsanılar
 - b) Sanrılar
 - c) Yapısal düşünce bozuklukları
 - d) Acayip ve dağınık davranışlar
2. Aşağıdakilerden hiçbiri bulunmamalıdır:
 - a) Aloji
 - b) Affektif körleşme
 - c) İstenç yokluğu - apati
 - d) Dikkat eksikliği
 - e) Anhedoni- sosyal çekilme

Negatif belirtili şizofreni

1. Aşağıdakilerden en az ikisi bulunmalıdır:
 - a) Aloji
 - b) Affektif körleşme
 - c) İstenç yokluğu - apati
 - d) Dikkat eksikliği
 - e) Anhedoni- sosyal çekilme
2. Aşağıdakilerden hiçbiri bulunmamalıdır:
 - a) Belirgin varsanılar
 - b) Sanrılar
 - c) Yapısal düşünce bozuklukları
 - d) Acayip ve dağınık davranışlar

Mikst = Karışık belirtili şizofreni

Pozitif ve negatif şizofreni tanı ölçütlerini tam karşılamayan hastalar.

3. Bu semptomların pozitif semptomlar, anksiyete ya da depresyon, mental retardasyon, uyarın azlığı veya ilaç yan etkilerine ikincil olmaması gerekir.

4. Bu negatif belirtilerin ikisi ya da daha fazlası en az 1 yıllık periyotta mevcut olmalıdır ve kronik psikotik dönem dahil, kliniğin stabil olduğu dönemlerde veya psikotik alevlenme dönemlerinde kesintisiz olarak devam etmelidir.

İlk çalışmalarından sonra Carpenter ve ark. defisit sendromun özgül belirtilerini, konuşmada yoksulluk maddesini konuşma yoksulluğu ve ilgi durması diye ikiye ayırmak suretiyle modifiye etmiş ve bu revizyon toplam 6 ayrı defisit semptomla sonuçlanmıştır (21). Carpenter ve ark. defisit (kayıp) belirtilerle negatif belirtilerin farklı kavramlar olduğunu vurgulamaktadırlar. Kayıp belirtiler süreklilik gösteren ve ikincil olmayan negatif belirtileri ifade eder ve şizofreniyi alt gruplara ayırırken negatif belirtilerden çok kayıp belirtiler esas alınmalıdır. Pozitif belirtilere veya hastalığın diğer sonuçlarına ikincil gelişen negatif belirtiler (örneğin, sosyal geri çekilme sıklıkla hezeyan ve hallüsinasyonlara bir yanıt olarak

gelişebilir), kalıcı ve tedaviye dirençli birincil negatif belirtilerden ayrılmalıdır. Kalıcı negatif veya kalıcı defisit semptom dendiğinde bunların 1 yıldan fazla devam edenleri anlaşılır. Mueser ve ark., kalıcı defisit semptomları fazla olanların, düşük olanlara göre daha kötü bir prognoza ve sosyal uyum, yaşam niteliği ve düşünce bozukluğunda daha kötü sonuçlara sahip olduğunu göstermişlerdir (38).

Pozitif ve negatif belirtileri, psikopatolojinin iki ayrı boyutunu temsil eder şekilde kavramsallaştırmanın yetersizliği ve başka boyutların da söz konusu olabileceğini bildiren yayınlar artmaktadır. Yakınlarda yapılan çalışmalar, SANS'ın aloji ve SAPS'in pozitif formel düşünce bozukluğu ile bizar davranış alt maddelerini içeren dezorganizasyon faktörü diye üçüncü bir bağımsız faktör olduğunu bildirmektedirler (39, 40). Thompson, faktör analizi yaparak şizofreni hastalarında üç belirti grubu belirlemiştir: (1) Negatif semptomlar faktörü: SANS'ın 5 maddesinden 4'ü (donuk affekt, aloji, apati, dikkat eksikliği var, anhedoni yok), (2) pozitif semptomlar faktörü (Hallüsinasyonlar, hezeyanlar ve davranış bozuklukları var, düşünceler yok) (3) dezorganizasyon faktörü: İllojik veya bozulmuş düşünce, SANS'ın affektif donukluk ve aloji ile SAPS'in düşünceler, bizar davranış maddeleriyle ilişkili bir faktör (41). Andreasen ve ark. da, sonraki çalışmalarında üç ayrı faktörün varlığını ortaya koyduklarını ve şu anda bu boyutların klinik ve biyolojik karşılıklarını araştırdıklarını bildirmektedirler. Birinci faktör negatif belirtileri, ikinci faktör dezorganizasyonu ve üçüncü faktör pozitif belirtileri yansıtmaktadır (33).

Bu kuramlar, negatif semptomları genelde organik bir defisit durumunun görünümü olarak tedaviye yanıt vermez olarak nitelirmektedir. Ancak bu, birkaç soruyu akla getirmektedir. Örneğin, negatif semptomlarla başlayıp biten basit şizofrenileri açıklayamamaktadır. Klinik olarak hem negatif, hem de pozitif semptomlar hiperdopaminerjik durumun, defisit durumu ile eşzamanlı süreçler olduğunu ima eder biçimde birlikte bulunur. Dahası, negatif semptomlarla belirli katatonik stuporun ezından kısmen nöroleptiklere yanıt verdiği çok iyi bilinmektedir (42). Benzer şekilde uzun süren negatif semptomlu pek çok hastanın tedaviye yanıt verdiği de iyi bilinmektedir. Bir kısım araştırmacı, negatif belirtili hastaların ilaç tedavisine daha az yanıt verdiğini ve SSS anormalliklerini düşündüren yumuşak nörolojik bulgulara sahip olduğunu bildirmektedirler (14, 15, 28, 43-45). Ancak birçok çalışma negatif semptomların, pozitifler kadar tedaviye iyi yanıt verdiğini göstermektedir. Otuz yıl önce A.B.D. Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü'nce yapılan bir çalışma, şizofrenik hastaların önemli bir kısmında negatif belirtilerin konvansiyonel nöroleptik tedavisine yanıt verdiğini ortaya çıkarmıştır (46). Daha yeni çalışmalar nöroleptik tedavisi sırasında, negatif belirtilerde önemli düzelme olduğu, dahası pozitif ve negatif belirtilerin düzelme ve kötüleşme bakımından benzer örüntüler izlediğini

göstermiştir (31, 46-49). Breier ve ark., bir grup genç kronik şizofrende anti-psikotikleri kesince, BPRS negatif belirti kümesi ve emosyonel küntlük puanlarında artış olduğunu ve anti-psikotik eklenince bu puanların düştüğünü gösterdiler (47). Özellikle klozapin ve zotepin gibi atipik nöroleptiklerin negatif belirtilerin tedavisinde diğer nöroleptiklerden daha etkin olduğu rapor edilmiştir (50, 51). Meltzer ve ark. ise, klozapinle değil de tipik nöroleptiklerle iyileşme olduğunu bildirdi (49). Carpenter ve ark., yalnızca sekonder olarak ortaya çıkan negatif belirtilerin tipik nöroleptiklere yanıt verdiğini bildirdi (52). Csernansky ve ark., alprazolamın negatif belirtiler üzerine etkili olduğunu bildirmektedirler (53). Vazopressinin negatif belirtilerde önemli iyileşmeler yaptığı gösterilmiştir (54). Daha önce yapılan çalışmalarda karbamazepin ile, dirençli şizofrenlerde emosyonel çekilme gibi negatif belirtilerde düzelme bildirilmişken, Nachsoni ve ark. DSM-III'e göre kronik şizofren, negatif semptom baskınlığı olan 30 hastada yaptıkları 7 haftalık çift-kör çalışmada, karbamazepin eklenmesinin negatif semptomlar üzerine etkisiz kaldığını buldular (55).

Sonuç olarak, birbiriyle çelişen sonuçlar vermelerine karşın çoğu çalışmada, değişik farmakolojik ajanların negatif belirtiler üzerinde düzeltici etkilerinin gözlemlendiği açıktır. Dolayısıyla negatif belirtileri, Crow ya da başkalarının tanımladığı gibi, tedaviye yanıt vermeyen bir grup gibi görmek güçleşmektedir.

Farklı tanımlamalar veya tanı ölçütlerinin kullanımı, kuşkusuz negatif/pozitif veya defisit/non-defisit ayrımının sınırlarını belirsizleştirmektedir. Negatif veya pozitif belirtilere ilişkin tanı ölçütlerinin geniş ya da dar tutulması, bu şizofreni tipinin prognozunu kestirilmesini doğrudan etkilemektedir. Ayrıca, prognozu belirlemek için yalnızca negatif belirtilerin dikkate alınması halinde, yalnızca akut psikotik atak sırasında izleme yeterli olmamaktadır. Bu devredeki belirtiler, bazen tedavinin bir yan etkisi veya açık psikotik belirtilere bir uyum çabası olarak ikincil kaynaklı ve yanıltıcı olabileceği için, hastanın akut atak sonrası dönemde de izlenmesi gerekir. Negatif belirtiler tanımlanırken, bu belirtilerin doğrudan negatif belirtili şizofreniye özgü bir belirti olup olmadığının ayrımı da önem kazanmaktadır. Örneğin, sosyal çekilme negatif bir belirti değil de, bir bütün olarak pozitif, negatif ve karışık belirtili şizofrenik sürecin ortak sonucu olarak karşımıza çıkabilir.

Johnstone, özellikle negatif belirtiler için normallik sınırlarının tanımlanmasındaki zorluktan söz etmektedir. Bir negatif belirtinin hastada var olduğunu söylemek, sonuçta "negatif gözleme" dayanan bir süreçtir. Hasta davranışının gözlenmesi ile elde edilecek veriler ise hastanın yaşı, kültürel özellikleri, öğrenim durumu gibi pek çok değişken tarafından kolayca etkilenebilecek bulgulardır. Örneğin "affektif körleşme", hastada tamamen kültürel bir davranış biçimi olarak var olabilir. Bu yüzden, Johnstone: "15 yıllık bir süre içinde,

1200'den fazla hastanın mental durumlarını tekrar tekrar değerlendirerek edindiğim tecrübem, şizofreni bulgularını tatmin edici bir biçimde ayırabilme olanağı sağlayamadı ancak değerlendirmedeki güçlüklerden dolayı benim daha uyanık olmamı sağladı" demektedir (44).

Negatif ve Pozitif Belirtili Şizofreni Modelleri

Bazı araştırmacılar, negatif ve pozitif semptomların baskın olduğu şizofrenilerin etyoloji, patofizyoloji ve tedaviye yanıt gibi boyutlar bakımından ayrı hastalık süreçlerini temsil ettiğini ileri sürerler (14-16, 32, 34, 35). Başka bazı araştırmacılar ise negatif ve pozitif belirtilerin şizofreninin ayrı alttiplerinin varlığını değil, boyutları veya sendromlarını ifade ettiğini ileri sürerler (48, 56, 57). Bu yüzden, negatif-pozitif ayrımına dayanan şizofreni modellerini, ikili durum modelleri ve üniter model olarak iki grupta incelemek mümkündür.

1. İkili Durum Modelleri

Çeşitli hipotezlerden en çekici ve üzerinde en çok çalışılan Timothy Crow ve Nancy Andreasen tarafından geliştirilenleridir. Crow, dopamin transmisyonunun sorumlu olduğu, nöroleptiklere yanıt veren, postmortem beyin dopamin reseptörlerinde artışla seyreden pozitif şizofrenler ve hücre kaybı, nöroleptiklere yanıtızlık, ventrikül genişlemesi, entellektüel defisit ve postmortem dopamin reseptörlerinde artış gözlenmeyen negatif şizofrenler tanımlamıştır. Andreasen ve Olsen benzer bir konumu farklı teorik zeminden hareketle bulmuşlardır. Pozitif semptomlar yüksek kortikal işlevlerin baskısının ortadan kalkması, negatif semptomlar ise beyin atrofi ile açıklanmaktadır. Bulgular, pozitif ve negatif semptom gruplarını yalnızca tek bir madde; bizar davranış üzerinden birleştirmektedir. Eğer negatif ve pozitif belirtiler bağımsız ise hastalığın 3 grubu mümkündür: negatif, pozitif ve mikst. Yapılan çalışmalarda, gerçekten de hastaların çoğunun son kategoriye girmekte olduğu görülmektedir.

2. Üniter Model

Aschroft ve ark., pozitif ve negatif belirtiler arasında ilişki olduğunu ve hastalığın değişik gidişine tek bir modelin uyduğunu ileri sürerek bunun "üniter model" olduğunu bildirmişlerdir. Pozitif ve negatif semptomlar eşzamanlı olarak ortaya çıkar ve altta yatan aynı sürece bağlıdır (57). Bu modeli ilk öneren kişi aslında Kraepelin'dir. Ona göre şizofreni, affekt bozukluğu, dürtü kontrol kaybı, kognitif yetilerin yıkımı ve kişilik deteriyorasyonu ile birlikte olan primer defektif bir durumdur. Bleuler'e göre, hezeyanlar, hallüsinasyonlar, eksitasyon ve ajitasyon ikincil belirtilerken negatif belirtiler şizofreninin çekirdek belirtileridir. Bu kuram negatif belirtilerin beyin hasarı veya sosyal/çevresel değişikliklerin sonucu olmadığını ileri sürer ve Crow'un negatif belirtilerin uzun süreli bir şizofrenik sürecin üretimi

olduğunu iddia eden görüşüne zıttır (42). Ortak etyolojik temele bağlı iki sürecin belirtileri arasındaki farklı görünüm ise, çevresel faktörlerin modülasyonuna bağlıdır. Bu model, belirtiler arasındaki farklılıktan çok altta yatan sürece vurgu yapılmasını önermektedir. Ayrıca, aşırı ilaç verilmesi veya sosyal izolasyon gibi negatif belirti ürettiği varsayılan durumlarda, bireyler arasında ortaya çıkan farklılıkları da, bu şekilde açıklayabileceğini ileri sürmektedir (58).

İzleme çalışmaları, pozitif ve negatif belirtilerin hastalığın boylamsal gidişi sırasında stabil kalmadığını göstermiştir (59, 60). Pozitif ve negatif belirtilerin prognostik özellikleri, hastalığın değişik evrelerinde farklıdır. Negatif belirtiler, şizofreninin kronik rezidüel fazında görülürse kötü prognozu işaret eder (61). Şizofrenik hastaların çoğunda negatif ve pozitif belirtiler birlikte bulunmaktadır (62, 63). Howells ve ark., çocukluk çağı şizofrenisi olarak teşhis edilen hastaları 20 yıl sonra yeniden değerlendirdiklerinde, negatif belirtilerin büyük ölçüde aynı kaldığını bulmuş ve Crow'un tanımladığı Tip II şizofreninin, çocukluk çağı şizofrenisinin bir devamı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (64). Phaff ve Winokur, bir kart tarama çalışmasında, negatif semptomların daha geç ortaya çıktığını ve zaman geçtikçe prevalanslarının arttığını bildirmişlerdir (65). Johnstone ve ark., 4 yıl süreyle izledikleri hastalarda negatif belirtilerde artış olmadığını gösterdiler. Ancak, hastaların kronik ve hastanede uzun süredir yatan kişiler olması, bu durumdaki hastalarda zaten daha çok kötüleşme beklenemeyeceğini akla getirmektedir (66). Ring ve ark., 40 şizofren hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, negatif belirtilerin varlığının hastalık süresi veya atak sayısı ile ilintili olmadığını ve giderek artmadığını gösterdiler (67). Garyfallos ve ark., negatif belirtilerle hastalığın süresi arasında bir ilişki olmadığını bulurken (68), Raskin ve ark., kronik şizofren hastalarda, hastanede yatma süresi ile negatif semptomlar arasında anlamlı ilişki buldular (69). Pogue-Geile ve Harrow, 2.5 ve 5 yıl sonra tekrar değerlendirdikleri hastalardan, ilk başvurularında negatif belirtisi olmayanların yalnızca % 5'inde sonradan negatif belirtilerin ortaya çıktığını gösterdiler (61).

Bütün bu çalışmalarda elde edilen çelişkili bulgular, negatif belirtilerin değişmez olmamasına karşın diğer belirtilere göre daha stabil olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak, negatif belirtilerin gelişimsel modeli kesin değildir ve zamanla ilişkisi de doğrusal değildir. Bu yüzden, başlangıçta mevcut olan veya hastalığın süregenliğine bağlı olarak ortaya çıkan birden fazla negatif sendrom olabileceği, bu yüzden birincil ve ikincil negatif belirtiler ayrımına gidilmesi gerektiği önerilmektedir (70).

Negatif belirtilerin, genellikle toplumsal rollerde ve verimlilikte bozulmalarla seyrettiği hem boylamsal, hem de kesitsel çalışmalarla doğrulanmıştır. Ancak negatif

belirtilerin varlığının, işlevsellikte bozulmanın habercisi olduğunu gösteren çalışma sonuçları (16, 60) yanında, ilk başvuru sırasında kötü işlevsellik düzeylerine sahip olan hastalarda negatif belirtilerin ortaya çıkması riskinin yüksek olduğunu bulan çalışmalar da vardır (59, 66). Negatif belirtilerin etkileşimi, toplumsal ve mesleki işlevsellikte kötüleşmeye neden olabileceği gibi, negatif belirtiler doğrudan işlevsellik bozulmasının sonucu olarak üretilmiş de olabilir. Pogue-Geile, ayrıca bazı önemli etkenlerin bozukluğunun, hem duyguların ifadesini, hem de işlevselliği bozan ortak bir süreç gibi rol oynayabileceğini de öne sürmektedir. Aynı yazar, negatif belirtilerin daha stabil olduğu şeklindeki genel inanın da abartılı olduğu görüşündedir (58).

Negatif ve Pozitif Belirtilerin Etiyolojisi

A. Organik Araştırmalar ve Modeller

1. Yapısal Bulgu ve Modeller

Frontal lob sendromlarında negatif semptomlara benzer kişilik sapmaları olduğunun gözlenmesi, negatif semptomlarda frontal lob rolünü desteklemektedir (71). Donuk affektle, frontal lob bütünlüğüne bağlı motor işlev yetersizliği arasındaki ilişki (72), frontal lob işlevselliğini gösteren performans ödevleri sırasında frontal lob kan akımı azalması (73) ve PET'le bulunan hipofrontalite (74, 75) bu çalışmalardan bazılarıdır. Hayvanlarda prefrontal kortekste deneysel olarak oluşturulan lezyonlar sonucu, bu hayvanlarda belirgin şekilde sosyal içe çekilme ve emosyonel davranış eksiklikleri gösterilmiştir (71). Wolkin ve ark., ilaç kullanmayan 20 şizofren hastada yaptıkları PET çalışmasında, özellikle sağ dorsolateral prefrontal kortekste olmak üzere negatif belirtiler ile prefrontal metabolizma arasında yakın bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (76).

Bu bulgular, (1) negatif semptomların perinatal organik problemleri olan bir grup hastada ortaya çıktığını, (2) şizofrenik hastalığın gidişi sırasında negatif semptomlarla sonuçlanan organik değişiklikler olduğunu, (3) hastalık sürecinin kendisinin dopamin sisteminde organik değişikliklere predizpozisyon sağladığını gösteriyor olabilir.

Negatif semptomların doğum travması ve diğer organik nedenlere bağlı olabileceğini gösteren bulgular vardır. Andreasen'in bulguları pozitif grubun % 5'ine karşılık negatif semptomlu grubun % 56'sında EKT yapıldığını, daha geç başlangıçlı, kötü premorbid uyumlu, düşük eğitilmiş ve iş durumu bozuk olanların negatif belirtili grupta daha fazla olduğunu gösteriyordu. Bu bulgular, EKT ve premorbid etkenlerin negatif semptomlardaki etyolojik rolünü destekler (15). Kay ve Singh, şizofrenik düşünce bozukluğunu nöroleptiklere yanıt veren-uyanıklığa bağlı ve nöroleptiklere dirençli-gelişimsel temelli diye iki gruba ayırır ve nöroleptiğe direnci organik etyolojiye bağlar (77). Opler ve ark., negatif semptomlu şizofrenlerde psikolojik testlerde organik profiller, yumuşak nörolojik işaretler, genişlemiş

ventriküller ve zayıf nöroleptik yanıt tanımlar (78). Negatif semptomlu bu hastalar doğum travması, perinatal etkiler ve mevsimsel insidanslı yavaş virüs enfeksiyonları gibi organik etyolojilerle açıklanabilir. Ancak bunların şizofrenik olarak nitelendirilmesinin doğru olmayacağı, şizofrenik semptomlu organik hastalıklar olarak değerlendirilmeleri gerektiği öne sürülmektedir (42).

Düşünce fakirliğinin, bilişsel işlevlerdeki kısıtlılığı yansıttığı, ancak pozitif belirtilerin böyle bir kısıtlılıkla ilişkili olmayıp kognitif işlevsellikteki kontrol kaybını işaret ettiği öne sürülmüştür (25, 79). Allen ve Frith, frontal lob işlevselliğini değerlendiren bir sözel akıcılık testi kullanarak, primer olarak negatif belirtili hastalarda, pozitiflerde olmayan bir frontal bellek disfonksiyonu gösterdiler (80). Losonczy ve ark. ise, negatif belirtilerin kognitif yıkımla yapısal beyin anormallliği arasındaki ilişkiden bağımsız olduğunu bildirmektedirler (81).

Addington ve ark., tarafından yapılan çalışmada Wechsler gibi nöropsikolojik test bataryaları kullanarak 6 yıllık izleme yapılmış ve kognitif defisitlerin daha çok yüksek negatif belirti oranları ile birlikte olduğu bulunmuştur (82). Negatif belirtilerle, genel zekâ yeteneği ve verbal usamlama testlerinde yetersizlik arasında ve frontal lob işlevselliğini ölçen testlerdeki defisitlerle negatif belirtiler arasında ilişki elde edilmiştir. Nihayet, birlikte bulunan kognitif işlevsellik bozulması düzelindiğinde pozitif belirtiler düzelirken, negatif belirtilerde düzelme görülmemiştir. Bu sonuçlarla, pozitif belirtilerin verbal testler ve seçici dikkat testlerindeki defisitlerle ilişkili olduğuna (83) ve negatif belirtilerin görsel-uzamsal yeti testlerinde defisitlerle seyrettiğine (84) ilişkin çalışmalar arasında çelişki vardır.

Şizofrenik hastalardaki radyolojik anormalliklerle ilgili çalışmalar, negatif belirtilerin organik teorisini desteklemektedir (85-87). Donnely ve ark., Halstead Reitan bataryasında yetersizlikle BT tarama anormallikleri ve negatif semptomlar arasında ilişki göstermiştir (88). Şizofrenik hastalarda BT ve MRI anormalliklerinin varlığının, zayıf premorbid kişilik (89), nöropsikolojik defisit (90), nöroleptiklere zayıf yanıt (91) ve negatif belirtilerin pozitiflere göre fazla olduğu durumlar (92-94) gibi değişikliklerle ilgili olduğu gösterilmiştir. Değişik beyin görüntüleme çalışmaları, negatif belirtilerle frontal loblarda azalmış beyin kan akımı (95) ve azalmış glikoz kullanımı (96) arasında ilişki olduğu bulunmuştur.

Ancak başka çalışmalar, normallerden anlamlı farklar bulamamışlardır. Ventrikül-beyin oranının yaş, cinsiyet, hastalığın süresi, ilaca yanıt, yumuşak nörolojik bulgular ve kognitif defisitlerle ilgisiz olduğunu bulan çalışmalar vardır. Kolakowska ve ark., nörolojik yumuşak bulgular ve geniş ventrikülü olanlarda kognitif defisitler olmadığını bildirmektedirler (97). Pearlson ve ark., bir grup negatif belirtili şizofrende ventrikül-beyin oranının işsizlikle kuvvetli biçimde ilgili olduğunu göstermiştir (87). Genişlemiş ventriküller, kurumsallaşma, ilaçların

kullanımı veya kötü beslenme gibi nedenlere bağlı olabilir (42). Losanczy, yaptığı gözden geçirmede negatif belirtilerin, kognitif yıkım ve yapısal beyin anormallliği ile ilişkisinin zayıf olduğunu bildirmektedir (81). Andreasen ve ark., negatif belirtiler ve frontal lob, kraniyal ve serebral alan ölçümleri arasındaki ilişkiyi inceleyen iki çalışmaları arasında ilkinde, negatif belirtileri fazla olanlarda daha küçük serebral ve kraniyal alan ölçümleri gözlerken, ikinci çalışmalarında bu ilişkiyi saptayamadılar (85, 86). Buchanan ve ark., yaptıkları MRI çalışmasında, non-defisit hastalarda daha küçük prefrontal volüm buldular ve prefrontal bölgedeki yapısal değişikliklerin defisit belirtilerinden sorumlu olmadığını ileri sürerek, defisit belirtileri olanlarda buldukları sağ kaudat büyüklüğüne dayanarak, sağ kaudat bölgenin bu belirtilerin üretimindeki önemine dikkat çektiler (94). Ayrıca, negatif belirtilerle inferior paryetal kortekste beyin kan akımı azalması arasında ilişki bulunmuştur (95). Marks ve Luchins, gözden geçirdikleri 18 çalışmada nöroanatomik bozuklukla negatif belirtiler arasında ilişki bulunduğunu, 5 çalışmada ilişki bulunmadığını ve 3 çalışmada ise beklenenin tersi bir ilişki bulunduğunu bildirmektedirler (98).

Negatif-pozitif belirtiler ve lateralite konusu da incelenmiştir. Gruzelier ve Manchandro, şizofrenik hastalarda lateralizasyon farklılıklarını saptamak için kullanılan elektrodermal uyarıda, negatif belirtisi olanların daha fazla sağ el yanıtı, affektif ve pozitif belirtisi olanlarınsa daha çok sol el yanıtı gösterdiklerini buldular. Negatif belirtisi olanlardaki sağ el yanıtının depresif sol hemisferin aktivasyonunu, pozitif belirtisi olanlardaki sol el yanıtının muhtemelen aşırı sol hemisfer aktivasyonunu yansıttığını speküle ettiler (99).

2. Biyokimyasal Bulgu ve Modeller

Negatif belirtiler dopamin yetmezliği ile açıklanır (100-102). L-dopa gibi dopaminerjik ajanların, negatif semptomların tedavisinde etkin olduğu iddia edilmiştir (94, 102). Mac Kay, bütün şizofrenik belirtilerin bir hipodopaminerjik durumda oluştuğunu ancak epizodik eksitasyonların kompensatuar hiperdopaminerjik

durumlara bağlı olabileceğini iddia etmiştir (12). Bu kuram, başka araştırmacılar tarafından da desteklenmiş ve pozitif belirtilerin de artmış mezolimbik dopaminerjik işlevle ilgili olduğu öne sürülmüştür (14, 28, 103). Bu çalışmalardan yola çıkarak, dopamin agonistleri ile apati, emosyonel çekilme gibi defisit şizofrenik belirtilerin tedavi edilebileceğine ilişkin çalışmalar yapıldı (102, 104, 105). Bu çalışmalarda, dopaminin bir prekürsörü olarak L-dopa veya dopamin salınımını indükleyen bir ajan olarak D-amfetamin kullanıldı ve negatif belirtilerde azalma bulundu. Ohmari ve ark., bir D₂ agonisti olan talipeksol dihidroklorid (B-HT-920)'in 8 haftalık uygulaması sonunda, 15 şizofrenik hastada negatif belirtilerin kısmen iyileştiğini gösterdi (106).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) çalışmaları ile. şizofren hastalarda prefrontal bölgede hipoaktivite, subkortikal ve limbik bölgelerde ise hiperaktivite gösterilmiştir. Bu durumda, negatif belirtilerin frontal bölgede azalmış dopamin aktivitesine, pozitif belirtilerin ise subkortikal ve limbik bölgelerde artmış dopamin aktivitesine bağlanması mümkündür. Andreasen'a göre, prefrontal korteks dopamin sistemi ile subkortikal dopamin sistemi arasında birbirini kontrol eden bir "feedback" halkası vardır. Eğer prefrontal kortekste yapısal bir bozukluk meydana gelirse (hipofrontalite), bunun kimyasal sonucu dopaminerjik aktivitedeki azalma, klinik görünüm ise negatif belirtilerdir. Halkanın hipofrontalite nedeniyle kopması, subkortikal bölgede hiperdopaminerjik aktivasyonun ortaya çıkmasına ve bu da pozitif belirtilere neden olur. Tablo 4 bütün belirsizliklere karşın Andreasen'ın, beynin şu anda bilinen yapı ve işlev özelliklerine dayanarak önerdiği bu modeli özetlemektedir.

Bu model, pozitif ve negatif belirtilerin hem boylamsal, hem de kesitsel ilişkilerini göz önüne almaktadır. Subkortikal ve frontal sistemler dengede olduğunda, herhangi bir belirti oluşmaz. Psikozen erken dönemlerinde, subkortikal (limbik veya bazal gangliyon) alanların görece etkinlik artışı, dengenin bozulmasına ve bu da pozitif belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur. Belirtilerin devamı, aşırı etkin subkortikal alanların frontal loblar üzerine aşırı uyarma yapmasına ve bu da down-

Tablo 4. Andreasen'in negatif ve pozitif belirtilerin nöral düzenekleri modeli.

Hastalık dönemi	Frontal ve subkortikal-limbik alanların dengesi	Belirtiler
Normallik	Tam denge	Belirti yok
Erken psikotik dönem	Subkortikal-limbik sistemlerin görece etkinlik artışı	Pozitif belirtiler
Şiddetli psikotik dönem	Subkortikal-limbik etkinlik artışı ve frontal sistemlerde down-regülasyon	Pozitif ve negatif belirtiler
Son dönem psikoz	Subkortikal-limbik ve frontal sistemlerin tümünden down-regülasyonu	Negatif belirtiler

regülasyon oluşmasına yol açar. Bu durumda, hastada hem pozitif, hem de negatif belirtiler görülecektir. Nihayet son dönemde, limbik sistem de artık *down-regüle* olmuştur; hastanın uzun süreli görünümü pozitif belirtilerin yokluğu ve negatif belirtilerin kalıcılığıdır. Bu kuramı destekleyen bulgular vardır: Hipofrontalite ve negatif belirtilerin görüldüğü hastalarda dopamin miktarı azalmaktadır ve çok düşük dozlarda nöroleptik uygulaması, dopamin sekresyonunu kamçılıyarak negatif belirtiler üzerinde iyileşmeler yapabilmektedir (107).

Ancak, daha karmaşık ve dinamik olmasına karşın, Andreasen'in kendisi de, bu modelin nöral düzeneklerin aşırı basitleştirilmiş bir modeli olduğunu ve insan beyninin yapısal ve nörokimyasal karmaşıklığını azaltacak gelişmeler ve dikkatli izleme çalışmaları ile desteklenmesi gerektiğini ifade etmektedir (107).

Tandon ve Greden, fizostigmin gibi kolinomimetik ajanlar ve kolinesteraz inhibitörleri uygulanmasının normal olgularda negatif şizofreni belirtilerine benzer semptomlar çıkarması, şizofrenide görülebilen bedensel belirtilerin kolinerjik etkinlikle ilgisi, antikolinerjik ajanların şizofrenide sıkça sistimal edilmesi ve negatif belirtiler üzerindeki olumlu etkileri, özellikle antikolinerjik etkinliği yüksek anti-psikotiklerin negatif belirtiler üzerindeki iyileştirici etkisi ve diğer polisomnografik, nöroendokrin ve farmakolojik bulgulara dayanarak, negatif şizofrenik belirtilerin patogeneğinde muskarinik hiperaktivitenin rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (108). Kolinerjik aktivitedeki artma ile negatif belirtilerdeki artış arasındaki ilişki, santral kolinerjik aktivitenin psikotik alevlenme sırasında, bu hastalarda görülen dopaminerjik hiperaktiviteyi dengelemek için artmasıyla açıklanabilir. Nöroleptik tedavisi sırasında, dopaminerjik aktivitede azalma olduğu gibi, muskarinik aktivitede de azalma olur ve negatif semptomlarda da iyileşme gözlenir. Klorzapin ve zotepin gibi bazı atipik nöroleptiklerin, negatif belirtiler üzerinde etkili olmaları (5, 50), bu ilaçların yüksek antikolinerjik aktivifelerine bağlanmaktadır.

Levine ve Meltzer, erkeklerde yüksek trombosit monoaminooksidaz, düşük 5-HT ve negatif belirtiler arasında bir ilişki gözlemler ve yüksek MAO aktivitesine sekonder olarak ortaya çıkan düşük serotoninin, negatif belirti oluşumundan sorumlu olabileceğini düşündüler (109). Negatif belirtili hastaların hipokampus ve amigdal bölgelerinde asetilkolin ve vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) (110) ve kolesistokinaz düşmesi (111) gösterildi. Crow, post-mortem çalışmaların, Tip II sendromunun limbik bölgelerde kolesistokinaz nöronlarının kaybı ve MAO-B enziminin azalması ile birlikte seyrettiğini bildirmektedir (32). Negatif semptomların etyolojisinde, noradrenerjik mekanizmaların işe karıştığına işaret eden çalışmacılar da vardır (112).

Nöroendokrin çalışmaların çoğu, limbik sistem-hipotalamus-hipofiz-böbrek üstü bezi (LHHA) ekseninde yoğunlaşmıştır. Negatif belirtili şizofrenlerde yüksek Deksmetazon Supresyon Testi (DST) pozitifliği

(113, 114), pozitif belirtili şizofrenlerde artmış bazal kortizol düzeyleri (115) gibi sonuçlar, negatif belirtilerle LHHA ekseninde ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak, DST pozitifliği ile negatif belirtiler arasında ilişki olmadığını bulan çalışmalar da vardır (68).

Bu biyokimyasal veriler, negatif belirtilerin üretiminin değişik hormonların sorumlu olabileceğini ve ayrıca hastalığın değişik görünümünün değişik biyokimyasal anormallikler tarafından modüle edildiğini aklığa getirmektedir.

3. Genetik Model

Negatif belirtili şizofren ikizlerde, yüksek konkordans bildirilmektedir (116). Lewine ve Meltzer, negatif şizofren erkeklerde yüksek trombosit MAO'nun genetik markerını buldular (109). Bunu destekleyen ek bir veri, zayıf premorbid kişilik, düşük eğitim düzeyi, zayıf iş uyumu ve işsizlik ile negatif belirtiler arasında bulunan bağlantılardır (117).

Erkekler ve kadınlar şizofreniden eşit oranda etkilenmezler. Kadınlar hastalıklarının ilk atağında daha az şizofreni tanısı alır ve ilk başvuru zamanları genellikle daha ileri yaşlardır (118). Kadınlardaki şizofreni, daha iyi bir prognoza sahiptir (62). Ancak en ilginç farklılık, şizofrenisi olan erkeklerde affektif donuklaşma ve negatif/defisit semptomların kadınlardan fazla olmasıdır (119).

Ring ve Tantam, 101 şizofrenik hastanın ilk başvurularını incelediklerinde kesin şizofreni tanılarının daha çok erkekler, atipik psikoz tanılarının daha çok kadınlar olduğunu, negatif semptom şiddeti ile hastalığın uzaması ve depresyon arasında anlamlı ilişki olduğu buldular. Sonuçta, erkeklerin negatif semptomlara biyolojik yatkınlığının ve sosyal işlev bozukluğunun daha fazla olduğu ve bunun kesin tanı şizofreninin erkeklerde fazla olması ve prognozunun daha kötü olmasının bir açıklaması olabileceğini gösterdiği kanısına varıldı (67).

Sonuç olarak, pozitif ve negatif belirtilerin birçok hastada zamanla birbirine karışması, nöronal kayıp ve hiperdopaminerjik transmisyon gibi yalın modellerin bu durumları açıklamasını imkânsızlaştırmaktadır. Üstelik hastaların yine birçoğunda, zaman içerisinde şizofreninin belirtileri değişmektedir. Bazı hastalarda önce negatif belirtiler ortaya çıkmakta ve bunları pozitif belirtiler izlemekte iken, diğerlerinde bunun tersi olabilmektedir. Nihayet SSS'nin yapısal ve nörokimyasal işlevlerinin karmaşıklığı, organik modeller geliştirilmesini zorlaştıran asıl nedendir. Değişik beyin alanları işlevsel olarak özgülleşmişlerdir ve etkinlikleri, karşılıklı bağlantıları olan bir sürü nörotransmitter sistemi tarafından modüle edilmektedir. İnsan beyni henüz tam anlamıyla haritalanamamıştır.

B. Psikososyal Yaklaşım

Negatif belirtiler ya bir defisit durumu veya bir psikososyal sonuç olarak kavramsallaştırılabilir (S, 16). Çevrenin yoksullaşması, düzenli ve uygun uyarıların yoksunluğu, ödül ve sonuçların belirsizliği negatif belirtileri üretir. Negatif belirtiler, özünde çevreye uyumsuzluğun

sonuçlarıdır. Wing ve Brown'a göre negatif belirtiler bir defisit değil hastalığın içsel bir parçasıdır ve en azından bir kısmı çevreye bağlanabilir. Negatif belirtili şizofrenler, eşik altı uyaranlara duyarlıdır ve dolayısıyla negatif belirti, aşırı uyarılmış bir hastada birden çok uyarıdan kaynaklanan kognitif bozukluğa karşı korunma amacıyla inhibisyonun doğal sonucu olabilir. Bu model, böylece negatif belirtilerin geriye dönebilirlik ihtimalinin varlığını da açıklar (120).

Daha özgül bir model, Greunberg'in "sosyal kırıma sendromu" tanımlamasıdır ve çevresel etkenlerin bir sonucu olarak gelişen negatif belirtilerin düzeltilmesini de çevrenin düzelmesi ile ilgili görür. Ancak bu model, çevresel değişikliklere tüm negatif belirtilerin yanıt vermemesi ve zengin bir çevrede de negatif belirti ortaya çıkabileceği gerçeğini açıklamaktan uzaktır (121).

Wing ve Brown, Pfohl ve Winokur gibi araştırmacılar, kronik şizofrenik hastalardaki negatif belirtilerin, kurumsallaştırmaya bağlı olduğunu iddia etmişlerdir. Hastaları daha çok aktive ve stimüle eden bir koğuş veya hastane çevresinde negatif semptomlar azalabilir (65, 121). Andreasen ve ark., daha ciddi kronik yatan hastalarda, daha az ciddi ayakta hastalara göre negatif semptom ciddiyetinde yükseklik bildirmektedirler (35).

Strauss ve ark., negatif belirtilerin ortaya çıkıp süreklilik kazanmalarında, aşağıdakilere benzer bazı psikososyal etmenlerin rol oynadığını öne sürmektedirler (13):

1. Umudun ve kendine güvenin kaybı.
2. Pozitif belirtilerin verdiği güçlükler, garip ve saçma davranma korkusu, tekrar hasta bir kimlik geliştirme korkusu ve stres oluşturan davranışlarla karşılaşma korkusu gibi nedenlerle hastada ortaya çıkan sosyal çekilme.
3. Yaptıklarından dolayı duyulan suçluluk ve şizofreni damgası yemiş olmanın getirdiği utanç duyguları.
4. Sekonder kazançlar.
5. Uzun süreli hospitalizasyon.

C. İkincillik Modeli

Negatif belirti gösteren bazı hastalarda bu belirtilerin depresyon veya EPS'a ikincil olarak ortaya çıktığı iddia edilmiştir. Örneğin, Zubin 1985, bu davranışların nöroleptiklerin akinetik etkilerine bağlı olduğunu ileri sürmüştür. İlaça bağlı akinezi ve negatif belirtili şizofreni arasındaki belirsizlik, şizofrenik hastalarda tedavi sırasında özel bir değerlendirme güçlüğü oluşturur (122). Depresyonda da negatif belirtiler görülebilir ve bunlar bazen uzun süre devam edebilir. Şizofreniyi izleyen post-şizofrenik depresyon, daha 1920'de Mayer-Gross tarafından tanımlanmıştır ve bu durumda ortaya çıkan ilgi kaybı, yavaşlık ve konuşmada duraklamalar gibi belirtiler, aynı zamanda negatif belirtili şizofreni ölçütleridir. Gerçek negatif semptomlarla depresif retardasyonun üst üste binmesi mümkündür (123). Bu olgu, negatif semptomların nöroleptik medikasyona yanıt

vermesini açıklayabilir (47) ve hatta ilk ataktaki negatif semptomların iyi bir prognozu gösterdiğini iddia eden görüşü de (117), depresyonun düzelmesi ile açıklar.

Bütün bu birbiriyle çelişen ve uzlaşan bulgu ve sonuçlar karmaşasını dikkate alarak, pozitif ve negatif belirtili şizofreni ayrımı için belirleyebildiği kesin ölçütleri, Johnstone, şu şekilde özetlemektedir:

1. Pozitif belirtiler hastalığın erken dönemlerinde ve negatif belirtiler geç dönemlerde daha belirgindir.

2. İlaçların pozitif belirtiler üzerindeki etkileri, negatif belirtiler üzerindeki etkilerinden daha fazladır.

3. Pozitif belirtilerin görece daha değişken, negatif belirtilerin daha stabil olduğu söylenebilir (44).

Negatif Belirti Ölçekleri

Negatif belirti ölçekleri; Andreasen, Kay ve ark., Alphas ve ark., Kirkpatrick ve ark. gibi çok sayıda çalışmacı tarafından, ayrı tanımlamalar kullanılarak geliştirilmiştir (17, 19, 21, 22, 124)

Andreasen ve ark. tarafından geliştirilmiş olan. Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği SANS (=Scale for the Assessment of Negative Symptoms) ile Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği SAPS (=Scale for the Assessment of Positive Symptoms) en çok kullanılan ölçeklerdir. SAPS, toplam olarak 34 madde ve 4 alt ölçekten (varsanılar, sanrılar, yapısal düşünce bozukluğu ve bizar davranış), SANS ise 25 madde ve 5 alt ölçekten (aloji, affektif donuklaşma, istenç yokluğu, apati, anhedoni-sosyal çekilme ve dikkat eksikliği) oluşmaktadır. Bu ölçeklerdeki her başlık, 0= belirti yok. 1= şüpheli, 2= hafif, 3= orta, 4=belirgin, 5= şiddetli olarak derecelendirilmiştir (17, 18). Her iki ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği çeşitli çalışmacılar tarafından gösterilmiştir (19, 23, 24, 107).

Dikkatte azalmanın, bir *hiperarousal* işlevi olabileceği ve bu yüzden pozitif bir belirti sayılabileceği, gerçekten de hem pozitif, hem de negatif belirti kümeleriyle eşit oranda bağlantılı olduğunun gösterilmesiyle vurgulanmaktadır (125). Üstelik bu ölçekler, psikopatolojinin toptan ciddi olduğu durumlarda veya hastalığın alevlenme durumlarında, negatif ve pozitif belirtilerin birlikte artabileceğini hesaba katmamaktadır (19).

Bu sorunları aşmak için Kay ve ark., 7 puanlık derecelendirmeye dayanan 30 maddeden oluşan ve negatif/pozitif belirtileri ve genel psikopatolojiyi içeren. Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale= PANSS) geliştirmişlerdir (19).

Alphas ve ark., yakın zamanda yeni bir negatif belirti değerlendirme ölçeği geliştirdiler (Negative Symptom Assessment= NSA). NSA, 30 madde ve negatif semptomların şiddetini değerlendiren bir ek maddeden oluşan, 6 rasyonel veya olmazsa olmaz semptom kategorisi (iletişim güçlükleri, emosyon kaybı/donuk affekt, sosyal etkinlik azlığı, ilgi ve motivasyon kaybı, bilişsel güçlükler ve

psikomotor retardasyon)'nden ibarettir (124). Raskin ve ark.'nın yaptığı çalışmada, şizofrenik 101 hastada NSA'nın iyi bir negatif semptom ölçeği olduğu anlaşıldı. Hastaların çoğu yaşlı kronik şizofreni ve uzun süre nöroleptik alıyordu. Buna karşın 2/3'ü ılımlı-orta düzeylerde NSA toplam skoru aldılar (69).

Carpenter grubu ise, yukarıda tanımlanan defisit belirtili şizofreniyi Defisit Sendromu Ölçeği (The Schedule for the Deficit Syndrome= SDS) kullanarak tanılamaktadırlar (21). SDS negatif belirtilerin varlığını, sürelerini ve primer veya sekonder olup olmadıklarını özgül ölçütlerle değerlendiren bir ölçektir.

Manchester Ölçeği, Krawiecka ve ark. tarafından geliştirilmiş ve kronik şizofrenik hastalardaki negatif ve pozitif belirtileri, 5 maddeyle puanlayan kısa ve uygulaması kolay, ancak eski bir ölçektir (126). Crow, Tip I ve Tip II ayrımını yaparken hastalarında bu ölçeği kullanmıştır (32).

Bu çalışmalarda ölçek, teorik bir çerçevenin işe-vuruk tanımı olmaktadır. Bu "geçerli negatif belirti, Negatif Belirti Değerlendirme Ölçeği'nin ölçtüğü şeydir" demekle eşdeğerdir. Örneğin, defisit sendromu, Carpenter grubunun SDS kullanarak, negatif şizofreni ise Andreasen ve ark.'nın SANSla kesitsel olarak koydukları tanımlara dayanır. Negatif belirtilerin puanlanması konusu oldukça tartışmalıdır. Maddelerin belirlenmesi, ölçek elenmesi, nicelleştirme, klinik değerlendirme süresi ve belirtilerin özgül olmaması sorunlara yol açmaktadır.

Johnstone, özellikle negatif belirtilerin puanlanmasındaki zorluğa dikkat çekmektedir. Bir belirtinin "var" veya "yok" olduğunu söylemek görece mümkündür ancak, örneğin "konuşmada fakirlik" maddesini puanlamak, kültürel farklılıklar gibi birçok değişken yüzünden kolay değildir. Puanlama, kaçamak veya histrionik yanıtlar gibi tutumlar yüzünden kolayca gölgelenebilir (44). Uygun olmayan duygulanım ve dikkat bozukluğunun negatif belirti olarak alınmaması gerektiği, konuşma yoksulluğu ve anhedoninin bileşik ve kesin bir tanımdan yoksun olduğu, bu nedenle depresyon ve akinezi ile karışabileceği gibi değişik uyarılar yapılmaktadır (127).

Sonuç

Negatif ve pozitif belirtili şizofreni kavramları, şizofreninin daha homojen alt gruplara ayrılmasının bir gereği olarak ortaya atılmıştır. Böylece, şizofreni hastalarında klinik belirtiler, prognoz ve tedaviye yanıtta ortaya çıkan farklılıkların anlaşılması yanında, eşlik eden farklı nörobiyolojik düzeneklerin açıklanabileceği de düşünülmüştür.

Ancak, ortada birden fazla model vardır ve hem belirtilerin sınıflandırılmasında, hem de etyolojik açıklamalarda, birbiriyle çelişen bulgular elde edilmektedir.

Belirtilerin negatif veya pozitif olarak ayrılmasının büyük ölçüde kullanılan sisteme bağlı olması ve negatif belirtilerle ilgili birden çok modelin varlığı, ayrımı belirsizleştirmektedir. Özellikle pozitif ve negatif gruba girmeyen hastaların çokluğu ve belirtileri ayırırken

ikiden fazla faktörün söz konusu olabileceğinin gösterilmesi, aşılması gereken bir sorun olmaktadır.

Andreasen ve ark.'nın belirttiği gibi, daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır ve ileride yapılacak çalışmalarda, ilk atağı geçiren veya çok kısa süredir şizofreni tanısı almış hastaları daha özgül ayırma ölçütleri kullanarak saptadıktan sonra ileriye dönük (prospektif) izlemek, daha kesin bilgilere ulaşmamızı sağlayacaktır (35). Günden güne gelişen yöntemlerle beyindeki temel düzeneklere ilişkin bilgimiz arttıkça ve özenli klinik tanımlamalar, dikkatli hasta seçimi ve uygun izleme süreci ile desteklenmiş çalışmalar çoğaldıkça, bu konudaki belirsizlikler azalacaktır.

Kaynaklar

1. Tsuang MT, Winokur G: Criteria for subtyping schizophrenia: clinical differentiation of hebephrenic and paranoid schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 31: 43-47, 1974.
2. Kasanin J: The acute schizoaffective psychosis. *Am J Psychiatry* 90: 97-126, 1963.
3. Stephens JH, Asrtup C, Mangrum JC: Prognostic factors in recovered and deteriorated schizophrenics. *Am J Psychiatry* 122: 1116-1121, 1966.
4. Vaillant GE: Prospective prediction of schizophrenic remission. *Arch Gen Psychiatry* 11: 509-518, 1964.
5. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4'üncü baskı. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994.
6. Dünya Sağlık Örgütü: ICD-10: Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması, Öztürk MO, Uluğ B (cev. ed.), Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayınları, Ankara, 1993.
7. Feighner JP, Robins E, Guze SB, et al: Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 26: 57-63, 1972.
8. Carpenter WT, Strauss JS, Bartko JJ: A flexible system for the diagnosis of schizophrenia: report from the WHO international pilot study of schizophrenia. *Science* 182: 1275-1278, 1973.
9. Astrachan BM, Harrow M, Adler D, et al: A check list for the diagnosis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 121: 529-539, 1972.
10. Spitzer RL, Endicott J, Robins E: Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 35: 773-782, 1978.
11. Kulhara P, Kota SK, Joseph S: Positive and negative subtypes of schizophrenia. *Acta Psychiatry Scand* 74: 353-359, 1986.
12. Mackay A: Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine: discussion. *Br J Psychiatry* 137: 379-383, 1980.
13. Strauss JS, Hafez H, Lieberman P, et al: The course of psychiatric disorder II. longitudinal principles. *Am J Psychiatry* 142: 289-296, 1985.
14. Crow TJ: Positive and negative symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 155 (suppl 17): 26-31, 1980.
15. Andreasen NC, Olsen S: Negative & positive schizophrenia: definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 39: 789-794, 1982.

16. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AMI: Deficit and nondescript forms of schizophrenia: The concept. *Am J Psychiatry* 145: 578-583, 1988.
17. Andreasen NC: The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City, Iowa: The University of Iowa, 1983.
18. Andreasen NC: The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City, Iowa: The University of Iowa, 1984.
19. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP: The positive and negative syndrome scale (PANSS): rationale and standardization. *Br J Psychiatry* 155 (suppl.7): 59-65, 1989.
20. Lewine RRJ, Fogg L, Meltzer HY: Assessment of negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Bull* 9: 368-376, 1983.
21. Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, et al: The Schedule for The Deficit Syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 30: 119-123, 1989.
22. Andreasen NC: The scale for the assessment of negative symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry* 155 (suppl.7): 49-52, 1989.
23. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C ve ark.: Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 4(2): 14-15, 1991.
24. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C ve ark.: Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 4(2): 20-24, 1991.
25. Allen AH, Allen SD: Positive symptoms and the organization within and between ideas in schizophrenic speech. *Psycholog Medicine* 15: 71-80, 1985.
26. Strauss JS, Carpenter WT, Bartko JJ: The diagnosis and understanding of schizophrenia II. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull* 11: 61-76, 1974.
27. Sass H: The historical evolution of the concept of negative symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 155 (suppl. 7): 26-31, 1989.
28. Crow TJ: Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process? *Br Med J* 280: 1-9, 1980.
29. Crow TJ: The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull* 11: 471-486, 1985.
30. Berrios GE: Positive and negative symptoms and Jackson. *Arch Gen Psychiatry* 42: 95-97, 1985.
31. Sommers AA: Negative symptoms: conceptual and methodological problems. *Schizophr Bull* 11(3):364-379, 1985.
32. Crow TJ: A current view of the Tip II syndrome: age of onset, intellectual impairment, and the meaning of structural changes in the brain. *Br J Psychiatry* 155 (suppl. 7): 15-20, 1989.
33. Andreasen NC, Flaum M, Arndt S ve ark.: Pozitif ve negatif belirti ve sendromlar: değerlendirme ve biyolojik karşılıkları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 3 (3): 171-176, 1992.
34. Andreasen NC: Negative symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 39: 784-788, 1982.
35. Andreasen NC, Flaum M, Swayze WB II, et al: Positive and negative symptoms in schizophrenia: A critical reappraisal. *Arch Gen Psychiatry* 47: 615-621, 1990.
36. Lenzenweger MF, Dworkin RH, Wethington E: Models of positive and negative symptoms in schizophrenia: An empirical evaluation of latent structures. *J Abnorm Psychol* 98: 62-70, 1989.
37. Wagman AMI, Heinrichs DW, Carpenter WT Jr: Deficit and nondescript forms of schizophrenia: Neuropsychological evaluation. *Psychiatry Res* 22: 319-330, 1987.
38. Mueser KT, Douglas MS, Bellack AS, Morrison RL: Assessment of enduring deficit and negative symptom subtypes in schizophrenia. *Schizophr Bull* 17(4): 565-582, 1991.
39. Liddle PF: The symptoms of chronic schizophrenia: a re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 151: 145-151, 1987.
40. Arndt S, Alliger RJ & Andreasen NC: The distinction of positive and negative symptoms. The failure of a two-dimensional model. *Br J Psychiatry* 158: 317-322, 1991.
41. Thompson PA, Meltzer HY: Positive, negative, and disorganization factors from the schedule for affective disorders and schizophrenia and the present state examination: A three-factor solution. *Br J Psychiatry* 163:344-351, 1993.
42. Ananth J, Djenderdian A, Shamasunder P, et al: Negative symptoms: psychopathological models. *J Psychiatr Neurosci* 16 (1): 12-17, 1991.
43. Johnstone EC, Crow TJ, Fritf CD, et al: Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 924-926, 1976.
44. Johnstone EC: The assesment of negative and positive features in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 155 (suppl. 7): 41-44, 1989.
45. Angrist B, Rotrosen J, Gershan S: Differential effects of amphetamine and neuroleptics on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology* 11: 1-3, 1980.
46. Cole JO, Goldberg SC, Davis JM: Drugs in the treatment of psychosis. Solomon P (ed.): *Psychiatric Drugs'ta*. Grune & Stratton, New York, 1966, s: 153-180.
47. Breier A, Wolkowitz JW, Doran AR, et al: Neuroleptic responsivity of negative and positive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 144: 1549-1555, 1987.
48. Meltzer HY, Zureich J: Negative symptoms in schizophrenia: a target of new drug development. Dahl SG, Gram LF (ed.): *Clinical Pharmacology in Psychiatry: From Molecular Studies to Clinical Reality'de*. Springer-Verlag, Berlin, 1989, s: 1-77.
49. Meltzer HY, Sommers AA, Luchins DJ: The effect of neuroleptics and other psychotropic drugs on negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 6: 329-338, 1986.
50. Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS, et al: The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol* 7: 377-384, 1987.
51. Fleischacker WW, Barnas C, Stuppach C, et al: Zolopine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 20: 58-60, 1987.
52. Carpenter WT, Heinrichs DW, Alphs LD: Treatment of negative symptoms. *Schizophr Bull* 11:440-452, 1985.
53. Csernansky J, King R, Faustman W, et al: Five-5HIA in cerebrospinal fluid and deficit schizophrenic characteristics. *Br J Psychiatry* 156: 501-507, 1990.

54. Brambilla F, Bandiolotti GP, Maggioni M, et al: Vaso-pressin therapy in chronic schizophrenia: effects on negative symptoms and memory. *Neuropsychobiology* 20: 113-119, 1988.
55. Nachsoni T, Levin Y, Levy A, et al: A double-blind trial of carbamazepine in negative symptom schizophrenia. *Biol Psychiatry* 35: 22-26, 1994.
56. Liddle PF, Barnes TRE: Syndromes of chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 157: 558-561, 1990.
57. Ashcroft GW, Blackwood GW, Beeson JAO, et al: Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry* 138: 268-272, 1981.
58. Pogue-Geile MF: The prognostic significance of negative symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 155 (Suppl. 7): 123-127, 1989.
59. Kay SR, Fiszbein A, Lindenmeyer JP, et al: Positive and negative syndromes in schizophrenia as a function of chronicity. *Acta Psychiatr Scand* 74: 507-518, 1986.
60. Lindenmeyer JP, Kay SR, Friedman C: Negative and positive schizophrenic syndromes after the acute phase: a prospective follow-up. *Compr Psychiatry* 27: 276-286, 1986.
61. Pogue-Geile MF, Harrow M: Negative symptoms in schizophrenia: their longitudinal course and prognostic importance. *Schizophr Bull* 11: 427-439, 1985.
62. Lewine RRJ: Sex difference in age at first hospital admission for schizophrenia: fact or artifact. *Am J Psychiatry* 138: 440-444, 1981.
63. Rosen WG, Mohs RC, Celeste AJ, et al: Positive and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res* 13: 277-284, 1984.
64. Howells JG, Waguhi R: Childhood schizophrenia 20 years later. *Arch Gen Psychiatry* 41: 123-128, 1984.
65. Phoff B, Winokur G: The evaluation of symptoms in institutionalized hebephrenic and catatonic schizophrenics. *Br J Psychiatry* 141: 567-572, 1982.
66. Johnstone EC, Owens DGC, Frith CD, et al: The relative stability of positive and negative features in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 150: 60-64, 1987.
67. Ring N, Tantam D, Montague L, et al: Gender differences in the incidence of deficit schizophrenia and atypical psychosis-focus on negative symptoms of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 84: 489-496, 1991.
68. Garyfallos G, Lavrentiadis G, Amoutzias D, et al: Negative symptoms of schizophrenia and the dexamethasone suppression test. *Acta Psychiatr Scand* 88: 425-428, 1993.
69. Raskin A, Pelchat R, Sood R, et al: Negative symptom assessment of chronic schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 19(3): 627-635, 1993.
70. McGlashan T, Fenton W: The positive-negative distinction in schizophrenia: review of natural history validators. *Arch Gen Psychiatry* 49: 63-72, 1992.
71. Levin S: Frontal lobe dysfunction in schizophrenia. II: impairments of psychological and brain functions. *J Psychiatry Res* 18: 57-72, 1984.
72. Berman KF, Weinberger DR, Mithisa JM, et al: Xenon-133 inhalation, regional cerebral blood flow: application to psychiatric research. Mithisa JM (ed.): *Brain Imaging in Psychiatry*. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1984. s. 41-64.
73. Ingvar DH, Franzen G: Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 50: 425-462, 1974.
74. Farkas T, Wolf AP, Jaeger J, et al: Regional brain glucose metabolism in chronic schizophrenia: a positron emission transaxial tomographic study. *Arch Gen Psychiatry* 41: 293-300, 1984.
75. Buschsbaum MS, Ingvar DH, Kessler R, et al: Cerebral glucography with positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 39: 251-259, 1982.
76. Wolkin A, Jaeger J, Brodie JD, et al: Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 142: 564-571, 1985.
77. Kay SR, Singh MM: Cognitive abnormality in schizophrenia: a dual process model. *Biol Psychiatry* 14: 155-176, 1979.
78. Opler LA, Kay SR, Rosado V, et al: Positive and negative syndromes in chronic schizophrenic inpatients. *Journal of Nervous and Mental Disease* 17:317-35, 1984.
79. Liddle PF, Morris DL: Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br J Psychiatry* 158: 340-34, 1991.
80. Allen AH, Frith CD: Selective retrieval and free emission of category exemplars in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 74: 481, 1983.
81. Losonczy MF, Song IS, Mahs RC, et al: Correlates of lateral ventricular size in chronic schizophrenia I: Behavioral and treatment response measures. *Am J Psychiatry* 143: 976-981, 1986.
82. Addington J, Addington D, Maticka-Tyndale E: Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 5: 123-134, 1991.
83. Green M, Walker E: Neuropsychological performance and positive and negative symptoms in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 94: 460-464, 1985.
84. Braff DL: Sensory input deficits and negative symptoms in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 146: 1086-1011, 1989.
85. Andreasen NC, Nasrallah HA, Dunn V, et al: Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 43: 136-144, 1986.
86. Andreasen NC, Swayze VWII, Flaum M, et al: Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with computed tomographic scanning: effects of gender, age, and stage of illness. *Arch Gen Psychiatry* 47: 1008-1015, 1990.
87. Pearlson GD, Garbacz DJ, Breakey WR, et al: Lateral ventricular enlargement associated with persistent unemployment and negative symptoms in both schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res* 12: 1-5, 1984.
88. Donnely EF, Weinberger DR, Waldman IN, et al: Cognitive impairment associated with morphological brain abnormalities in computed tomography in chronic schizophrenic patients. *J Nerv Men Dis* 168: 305-308, 1980.
89. Weinberger DR, Cannon-Spoon E, Potkin SG, et al: Poor premorbid adjustment and CT scan abnormalities in chronic schizophrenia: an association with poor responses to treatment. *Arch Gen Psychiatry* 37: 11-13, 1980.

90. Golden CJ, Hammeka TA: Discrimination of schizophrenic and brain injured patients by a standardized version of Lurias neuropsychological tests. *J Consult Clin Psychol* 46: 1266-1273, 1978.
91. Weinberger DR, Bigelow LB, Kelnman JG, et al: Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia: an association with poor responses to treatment. *Arch Gen Psychiatry* 37: 11-13, 1980.
92. Keilp JG: Cognitive impairment in schizophrenia: specific relations to ventricular size and negative symptoms. *Biol Psychiatry* 24: 47-55, 1988.
93. Pfefferbaum A, Zipursky RB, Lim KO, et al: Computed tomographic evidence for generalized sulcal and ventricular enlargement in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 45: 633-640, 1988.
94. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Heinrich DW, et al: Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 147: 290-294, 1990.
95. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, et al: Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 160: 179-186, 1992.
96. Wolkin A, Sanfilipo M, Wolf AP, et al: Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 144: 151-158, 1992.
97. Kolakowska T, Williams AO, Jambar K, et al: Schizophrenia with poor and good outcome. III. Neurological "soft" signs, cognitive impairment and their clinical significance. *Br J Psychiatry* 140: 348-357, 1985.
98. Marks RC, Luchins DJ: Relationship between brain imaging findings in schizophrenia and psychopathology. Andreasen NC (ed.): *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, Basal, Karger, 1990. s. 89-123.
99. Gruzelier J, Manchandro R: Electrodermal response, lateral asymmetries and clinical ratings. *Br J Psychiatry* 141: 1488, 1980.
100. Alpert M, Freidoff AJ: An undopamine hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull* 6: 380-1982.
101. Chouinard G, Jones BD: Schizophrenia. *Psychopharmacologia* 44: 105-110, 1975.
102. Inanaga K, Inoue K, Tachibana H, et al: Effects of L-dopa in schizophrenia. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 26: 145-157, 1972.
103. Synder SH: The dopamine hypothesis in schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry* 133: 197-202, 1976.
104. Gerlach J, Lohdoff K: The effect of L-dopa on chronic schizophrenia. *Psychopharmacology* 44: 105-110, 1975.
105. Angrist B, Peselow E, Rubinstein M, et al: Partial improvement in negative schizophrenia symptoms after amphetamine. *Psychopharmacology* 78: 128-130, 1982.
106. Ohmori T, Koyama T, Inoue T, et al: B-HT-920, a dopamine agonist, in the treatment of negative symptoms of chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 33: 687-693, 1993.
107. Andreasen NC: Neural mechanisms of negative symptoms. *Br J Psychiatry* 155 (Suppl 7): 1989.
108. Tandon R, Greden JF: Cholinergic hyperactivity and negative schizophrenic symptoms: A model of cholinergic/dopaminergic interactions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 46: 1989.
109. Lewine RJ, Meltzer HY: Negative symptoms and platelet monoamine oxydase activity in male schizophrenic patients. *Psychiatric Res* 12: 99-109, 1982.
110. Kreiger DT: Brain peptides: what, where and why? *Science* 222: 975-985, 1983.
111. Ferrier IN, Roberts JW, Crow TJ, et al: Reduced cholecystokinin like and somatostatin like immunoreactivity in limbic lobe is associated with negative symptoms in schizophrenia. *Life Sci* 33: 475-482, 1983.
112. Stein L, Wise CD: Possible etiology of schizophrenia: progressive damage to the noradrenergic reward system by 6-hydroxydopamine. *Science* 171: 1032-1036, 1971.
113. Tandon R, Goodson J, Silk KR, et al: Positive and negative symptoms in schizophrenia and DST. *Biol Psychiatry* 25: 788-791, 1989.
114. Minas TH, Jackson HJ, Burgess PM, et al: Depression, negative and positive symptoms and the DST in schizophrenia. *Schizophr Res* 3: 321-327, 1990.
115. Özçankaya R, Kırpınar İ: Negatif ve pozitif belirtili şizofren hastalarda bazal kortizol düzeylerinin karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 5(1): 52-56, 1994.
116. Dworkin RH, Lenzenweger MF: Symptoms and the genetics of schizophrenia: implications for diagnosis. *Am J Psychiatry* 141: 1541-1546, 1984.
117. Lindenmeyer JP, Kay SR: Affective impairment in young chronic schizophrenics: its structure, course and prognostic significance. *Acta Psychiatr Scand* 75: 287-296, 1987.
118. Strömberg E: Changes in the incidence of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 150: 1-7, 1987.
119. Nasrallah H, Vilcox J: Gender differences in the etiology and symptoms of schizophrenia: genetic factors versus brain injury factors. *Ann Clin Psychiatry* 1: 51-53, 1989.
120. Wing JK, Brown GW: Institutionalisation and Schizophrenia. Cambridge University Press, London, 1970.
121. Greunberg E: Social breakdown syndrome: some origins. *Am J Psychiatry* 123: 1482-1489, 1967.
122. Zubin J, Magaziner J, Steinhauer SR: The metamorphosis of schizophrenia: from chronicity to vulnerability. *Psychol Med* 13: 551-571, 1983.
123. Siris SG, Adan F, Cohen M, et al: Postpsychotic depression and negative symptoms: an investigation of syndromal overlap. *Am J Psychiatry* 145: 1532-1537, 1988.
124. Alphas LD, Summersfeld A, Lann H, et al: The negative symptoms assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 25: 1989.
125. Bilder RM, Mukherjee S, Ruder RO, et al: Symptomatic and neuropsychological components of defect states. *Schizophr Bull* 11: 409-419, 1985.
126. Krawiecka M, Goldberg D, Vaughan M: A standardised psychiatric assessment scale for rating chronic psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand* 55: 299-308, 1977.
127. De Leon J, Wilson WH, Simpson GM: Measurement of negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatric Developments* 3: 211-234, 1989.