

Defisit Sendrom Şizofreni: Biyolojik Kanıtlara Dair Bir Gözden Geçirme

Murat Beyazyüz¹, Yakup Albayrak², Murat Kuloğlu³

¹Yard. Doç. Dr., ²Doç. Dr., Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tekirdağ

³Prof. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Antalya

Yazışma adresi: Murat Beyazyüz, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tekirdağ

E-mail: beyazyuz@yandex.com - Tel: 0539 3974656 - Fax: +902822509950

Geliş Tarihi: 13 Aralık 2015 - Kabul Tarihi: 20 Aralık 2015

ÖZET

Şizofreninin klinik görünümünün homojen olmadığı, bu nedenle bu hastalığın birden fazla alt tipi olabileceği düşüncesi Kraepelin'den beri mevcuttur. Bununla beraber önde gelen tanı sistemlerinde yer alan şizofreni alt tiplerinin tanınabilirliği de hep tartışma konusu olmuştur. Bir tanınabilir sınıflandırmanın geçerliliğini güçlendirecek en önemli dayanakların biyolojik kanıtlar olduğu iddia edilebilir.

"Defisit sendrom şizofreni" terimi şizofreni tanısı almış hastalar içinde klinik belirti ve bulgular açısından göreceli olarak homojen bir grubu tanımlamak için ileri sürülmüştür. "Defisit sendrom şizofreni" terimi bugün için şizofreni hastalığını alt tiplere ayırma konusunda güçlü sayılabilecek bir öneri gibi görülmektedir. Bu gözden geçirme yazısında defisit sendrom şizofreninin tarihçesi, klinik özellikleri ve tanılandırılmasına kısa bir şekilde değinilecek, defisit sendrom şizofreni ile ilgili biyolojik çalışmaların sonuçları değerlendirilecek ve bu sınıflamanın biyolojik açıdan geçerliliği hakkında bilgiler sunulacaktır.

Anahtar sözcükler: Defisit, şizofreni, biyolojik kanıtlar, sınıflandırma, alt tipler

ABSTRACT

Deficit Syndrome Schizophrenia: A review about biological evidences

Especially because of the lack of clinical homogeneity within schizophrenia patients, opinions claiming that there should be subtypes of schizophrenia have been existing since Kraepelin. Nevertheless, diagnostic validity of schizophrenia subtypes in leading classification systems has been controversial. It can be asserted that the biological proofs are the most important references to strengthen the validity of a classification system.

The concept of "deficit syndrome schizophrenia" was introduced to identify a relatively homogeneous group within the schizophrenia patients, in terms of clinical signs and symptoms. This concept can be considered as a promising candidate for the attempts to identify subtypes of schizophrenia. In this review, the history of "deficit syndrome schizophrenia", its clinical aspects and its diagnostic validity will be addressed shortly and then results of the biological studies about deficit syndrome schizophrenia will be evaluated, and by this way some information about the biological validity of this classification system will be presented.

Key words: Deficit, schizophrenia, biological evidences, classification, subtypes

GİRİŞ

Şizofreni toplumda %1 oranında görülen, önemli ölçüde işlevsellik kaybına neden olan bir hastalıktır.¹ Şizofreninin tarihçesine bakıldığında, Kraepelin'in "dementia praecox" tanımından bu zamana kadar bu hastalığın homojen bir bozukluktan ziyade, birden fazla alt tipi olan bir hastalık olduğu konusuna dikkat çekildiği görülebilir.² Hastalığın bu heterojen doğası nedeniyle Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabının 4. düzenlenmiş baskısında (DSM-IV-TR) şizofreni hastalığı, paranoid, hebefrenik, katatonik, rezidüel ve ayrışmamış tipler olmak üzere sınıflandırılmıştır.³ Ancak bu alt sınıfların tanısal geçerliliğinin zayıf olduğu düşünüldüğü için DSM-5'te alt tiplere yer verilmemiştir.⁴ Alt tipler açısından süregelen karmaşanın, DSM-5'te alt tiplerin yer almamasıyla aşılamadığı, bilakis tiplendirme konusundaki belirsizliğin daha da arttığı söylenebilir.

Negatif belirti ve bulguların şizofreni görüngüsünde önemli bir yere sahip olduğu ile ilgili görüşler ilk kez 1980'lerde dile getirilmiştir.^{5,6} Bununla beraber zaman içinde şizofrenideki negatif ve pozitif belirti ve bulguların ayrımı ile ilgili yapılan çalışmaların önemli kısıtlılıkları olduğu düşünülmüştür.^{7,8} Çeşitli çalışmalarda ağırlıklı olarak negatif belirti ve bulgular gösterdikleri için negatif belirtili olarak sınıflandırılan hastaların zaman içinde belirti ve bulgular açısından farklılık gösterebildikleri ve bu nedenle önceden belirlenen tanısal sınıfa uymadıkları görülmüş, bu nedenle negatif ve pozitif belirtiler esas alınarak yapılan sınıflandırmanın etkin ve işlevsel olmadığı düşünülmüştür. Bu çalışmalardan elde edilen bulguların tutarsızlık göstermesi, negatif ve pozitif kümeler için yapılan faktör analizlerinde beklenen sonucun çıkmaması şizofreninin negatif ve pozitif şizofreni şeklinde ayrılmasının doğru olmayacağını göstermiştir.⁹⁻¹² Bunun yanı sıra, şizofrenide hem negatif hem pozitif bulguların bir arada olma ihtimalinin nadir olmadığı, şizofrenide görülen negatif bulguların pozitif bulgulara, sosyal izolasyona, depresyona, özellikle ilk kuşak antipsikotiklerin kullanımı sırasında görülen yan etkilere ikincil olabileceği de bildirilmiştir. Bu sebeplerle "negatif şizofreni" ve "pozitif şizofreni" sınıflaması zamanla geçerliliğini yitirmiştir.¹³ Dolayısıyla şizofreni ile ilgili sınıflama ihtiyacı tekrar ortaya çıkmıştır. Bu ihtiyaç doğrultusunda Carpenter ve arkadaşları 1988'de "defisit sendrom şizofreni" (DS) terimini ve bu terim etrafında şekillendirdikleri yeni bir sınıflama sistemini psikiyatri literatürüne sunmuşlardır.¹⁴

Günümüzde yeni bir tanısal sınıflandırmayı güçlü kıla-

cak en geçerli dayanakların sınıflamaya dair biyolojik kanıtların ortaya çıkarılması olduğu söylenebilir. Bu gözden geçirme yazısında DS'nin tarihçesi, klinik özellikleri ve tanılandırılmasına kısa bir şekilde değinilecek ve DS ile ilgili yapılan biyolojik çalışmalarla ilgili literatür taraması yapılarak bu sınıflamanın biyolojik açıdan geçerliliği hakkında bilgiler sunulacaktır.

DS'NİN TARİHÇESİ

DS'nin tarihçesinin göreceli olarak çok uzun olmadığını söylemek mümkündür. DS ilk kez 1988 yılında Carpenter ve arkadaşları tarafından tariflenmiştir. Bu tarife göre DS olarak kabul edilen hastalar şizofreni tanımlı hastalar arasında göreceli olarak homojen bir grup olarak görülmektedir. Tanımlamaya göre negatif belirti ve bulguların hastalığın başlangıcından itibaren olması ve süregelen olması ön koşullardır. Bu koşulların var olup olmamasına göre şizofreni hastaları DS ve defisit sendrom olmayan şizofreni (non-deficit) (ND) olarak iki gruba ayrılabilir.¹³

Bu tanımlama yapıldıktan sonra sınıflandırmanın geçerliliği ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Epidemiyolojik çalışmalara göre şizofreni popülasyonu içinde DS hastalarının ND olanlara göre daha düşük bir oranda olduğu bildirilmektedir. Şöyle ki, ilk epizod şizofreni hastalarındaki DS oranının %15, klinik örneklemdeki oranın %25-30 ve popülasyon çalışmalarındaki oranın %17 olduğu bildirilmektedir.¹⁵ DS ile ilgili daha geniş örneklem gruplarını içeren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

TANI VE KLİNİK ÖZELLİKLER

DS'nin tanılandırılmasında altın standart hastaların Defisit Sendrom Skalasındaki (DSS) kriterlere göre değerlendirilmesidir. DSS psikiyatristler, psikologlar ve diğer ruh sağlığı profesyonelleri tarafından şizofreni hastalarına uygulanabilecek yarı yapılandırılmış bir ölçektir.¹⁶ DSS kullanılarak DS ve ND ayrımının yapılması, hasta ile yapılan görüşmeden, hastanın klinik kayıtlarından, hasta yakınlarıyla yapılan görüşmelerden elde edilen bilgilerle mümkün olur. Bu değerlendirmenin akut psikotik durumlarda yapılması uygun değildir, bu nedenle değerlendirme sırasında hastanın klinik açıdan stabil olması gerekmektedir. Dolayısıyla DSS'nin uygulanabilmesi için uygulayıcı ruh sağlığı profesyonelinin deneyimli ve bu konuda eğitilmiş olması da bir zorunluluktur.¹³

Şizofreni tanısının konulmasının güçlüğünün yanında negatif belirti ve bulguların birincil ya da ikincil olup olmadığını belirlemek de kolay değildir. Ancak DSS'nin

kullanımıyla DS-ND ayrımının yapılmasındaki test-tekrar test güvenilirliğinin 0,73-1 arasında değiştiği ve bu açıdan güvenilir olduğu söylenebilir.¹³ DSS'nin yanı sıra Kirkpatrick ve ark. DS tanısının konması için başka yöntemler de ileri sürmüşlerdir. Bu yöntemlerin DSS kadar geçerli olmadığı, fakat yine de araştırmalarda ve klinik uygulamalarda kullanılabileceği düşünülmektedir.^{13,17,18} DSS'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Çıtak ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.¹⁹

DS'nin klinik görünümünde ND'ye göre önemli bazı farklılıklar olduğu bildirilmektedir.¹³ Tahmin edilebileceği gibi DS'de negatif belirtilerin ön plandadır, fakat bu hastalarda şüphecilik, disfori, hostilite, özkıyım düşünceleri gibi belirtiler ve madde kötüye kullanımı eş tanısı ND hastalarına göre daha nadirdir. Yine iki grup arasında pozitif belirtiler açısından da önemli farklılıklar vardır.²⁰⁻²⁵

DS hastalarında nörolojik bozukluklar ND'ye göre daha sıktır. Bu konuda yapılan çalışmalarda nörolojik değerlendirme ölçeğine göre "duyusal bütünleştirme" alt ölçek puanlarının DS hastalarında ND hastalarına göre daha düşük olduğu bildirilmektedir. Bunun yanı sıra «motor eşgüdüm» ve «karmaşık motor hareket sekanları» alt ölçek puanlarının DS'de ND'ye göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.^{26,27} Yakın zamanda tarafımızca yapılan çalışmada, nörolojik silik işaretler ölçeğinin toplam puanlarının ve alt ölçek puanlarının DS hastalarında ND hastalarına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.²⁸

DS ile ilgili uzun dönem tanı tutarlılığı ve sendromun uzun dönem seyri ile ilgili de çalışmalar mevcuttur. Amador ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada DS ve ND hastaları ilk tanıdan ortalama 3.8 yıl sonra ilk tanıya kör olan bağımsız uygulayıcılar tarafından tekrar değerlendirilmişlerdir. Bu değerlendirme sonucunda tanı tutarlılığının DS için %83, ND için % 88 olduğu bildirilmiştir.²⁹ Galderisi ve arkadaşları da DS ve ND şizofreni alt tiplerinin beş yıl sonra tekrar değerlendirilmesi sonucunda uzun dönem tanı tutarlılığının önemli ölçüde korunduğunu bildirmişlerdir.³⁰

DS'nin seyri ile ilgili yapılan çalışmalarda DS hastalarında hastalığın ND hastalarına göre daha kötü seyrettiği bildirilmektedir. DS hastalarının ND hastalarına göre daha düşük hayat kalitesine sahip olmaları, sosyal ve mesleki işlevlerde daha fazla yıkım göstermeleri ve bu hastalardaki negatif belirtilerin daha uzun süreye yayılması seyrin kötü olmasındaki etkenler olarak belirtilebilir.³¹ Ek olarak antipsikotiklerin-özellikle birinci

kuşak antipsikotiklerin- negatif belirtilere daha az etki göstermeleri kötü seyrin bir başka sebebi olabilir.³² Bununla beraber antipsikotiklerin etkileriyle ilgili güncel çalışmalar ve sosyal ve mesleki işlevselliği arttırmaya yönelik rehabilitasyon çalışmaları DS'de görülen kötü seyrin değiştirilebileceğini düşündürmektedir.¹³

DS'DE BİYOLOJİK KANITLAR

Günümüzde tüm psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi şizofrenide de biyo-belirteçler konusu dikkat çekmekte ve bu konuyla ilgili araştırmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Uzun zamandan beri psikiyatrik bozuklukların tanılandırılmasında tanımlayıcı yöntemler kullanılmaktadır ve bu durum tanısız geçerlilikler ve güvenilirlik hakkında bazı şüphelere sebep olmaktadır. Özel olarak şizofreni hastalığı ve hastalığın heterojen doğası göz önünde bulundurulduğunda bu bozukluktaki biyo-belirteç çalışmalarının hem hastalığın tanısının geçerliliğinde, hem de hastalığı alt sınıflara ayırmada önemli bir yer tutabileceği düşünülmektedir.³³ DS'nin tanımlanmasından günümüze kadar bu konuda birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda DS'nin ND'den farklı özellikler gösteren ve ayrı bir tanısız alt grup olduğu tezini güçlendiren sonuçlar elde edilmiştir.³⁴ Günümüze kadar DS ile ilgili sosyodemografik, obstetrik, nörobilişsel özellikleri, premorbid uyum ve işlevsellik düzeylerini, klinik özellikleri araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ancak bu belirtilen özellikler tam olarak biyolojik belirteç şeklinde tanımlanamayacağı için bu gözden geçirmenin kapsamı dışında bırakılmıştır.

Bu bölümde, DS'nin biyolojik altyapısına ilişkin genetik, nörofizyolojik, nörobiyokimyasal, nöro-görüntüleme ve diğer biyo-belirteçlerle ilgili literatür gözden geçirilecektir.

Genetik Çalışmalar

Şizofreninin genetik yönü uzun zamandır dikkat çeken bir konudur. Şizofreni hastalığının genetiği ile ilgili ilk dikkat çeken bulgular ailesel geçiş ve ikiz çalışmaları ile elde edilmiştir. Çelişkili bulguların yanı sıra şizofreninin genetiği ile ilgili tutarlı bulgular da mevcuttur.³⁵ DS'nin genetik yönüyle ilgili en temel saptama DS hastalarının ailelerinde şizofreni öyküsünün varlığıdır.^{13,34} Çalışmalarda DS hastalarında ND hastalarına göre ailesel öykünün yüksek olduğu bildirilmektedir.^{36,37} Kirkpatrick ve arkadaşlarının çalışmasında aile öyküsü ile DS arasında önemli bir ilişki olduğu bildirilmiştir (OR:3,45).³⁸ Bunun yanı sıra DS hastalarının yakınlarında ND hastalarının yakınlarına kıyasla daha ciddi sosyal izolasyon olduğu bildirilmektedir.³⁸

Yukarıda bahsedilen ailesel özelliklerle ilgili bulguların literatüre sunumu sırasında ve sonrasında özgül genetik çalışmalar da yapılmıştır. Wonodi ve ark. DS ve ND hastalarında katekol-O-metil transferaz (COMT) alel ve genotip frekanslarını incelemiş ancak her iki grup arasında önemli bir farklılık olmadığını tespit etmişlerdir.³⁹ Başka bir çalışmada nörogelişimden sorumlu olduğu düşünülen nöroglin-1 (NRG-1) geni DS ve ND hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda incelenmiş, bu genin ND ile daha fazla ilişkili olduğu bulunmuş ve NRG-1'in ND'de nörogelişimsel bozukluğun bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir.⁴⁰

Minoretti ve ark., GNAS-1 genindeki T393C fonksiyonel tek nükleotid polimorfizminin şizofrenide risk faktörü olup olmadığını ve bu polimorfizmin DS ve ND alt grupları arasında fark gösterip göstermediğini incelemişlerdir. 393TT genotipinin DS hastalarında ND hastalarına göre ve sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir.⁴¹ Pelka-Wysiecka ve arkadaşlarının Polonyalı şizofreni hastaları üzerindeki çalışmalarında rs4680 COMT genotip dağılımının DS ve ND arasında önemli ölçüde farklı olduğunu, homozi-got val-val genotipinin ND'de DS'ye göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada hastalar BDNF gen polimorfizmi açısından da incelenmiş, ancak DS ve ND grupları arasında herhangi bir farklılık bulunmamıştır.⁴² Çok yakın zamanlı bir çalışmada matriks metalloproteina-9 (MMP-9) gen polimorfizmi DS ve ND hastalarında kıyaslanmış, MMP-9 geninin fonksiyonel polimorfizmi açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık olmadığı bildirilmiştir.⁴³ Görüldüğü üzere DS'de sınırlı sayıda genetik çalışma vardır ve bu çalışmaların sonuçları birbirleriyle tutarlı değildir. DS ve ND ayrımı açısından daha ileri genetik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Elektrofizyolojik Çalışmalar

Elektrofizyolojik çalışmalar, elektroensefalografi (EEG), magnetoensefalografi (MEG), uyarılmış potansiyeller (UPs) ve uyku çalışmalarını içermektedir. Şizofreni hastalarında tutarlı fizyolojik değişiklikler olmasına rağmen bunların hiçbirisi şizofrenide tanı koydurucu değildir. Bunun en büyük sebeplerinden biri şizofreninin heterojen doğasıdır.⁴⁴ Nörofizyolojik çalışmalar genellikle görüntüleme çalışmaları ile birlikte yapılmaktadır, ancak tek başına nörofizyolojik çalışmalar da klinik uygulama ve araştırmalar için değerlidir.⁴⁴ Şizofrenide genel olarak delta ve teta yavaş dalgalarının artışı bildirilmiştir.¹³ Spektral EEG çalışmaları negatif semptomların sıklığı ile artmış yavaş aktivite arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Her ne kadar şizofrenideki negatif

belirti ve bulgular ve EEG parametreleri arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalar olsa da bilgimize göre özel olarak DS hastalarını içeren bir EEG çalışması bulunmamaktadır.¹³

Okülomotor disfonksiyonun DS ile önemli derecede ilişkili olduğu ve DS'deki okülomotor disfonksiyon ile serebral kortikal döngülerdeki patofizyolojinin aynı yollarla ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{45,46} Ayrıca DS'de gözle takip etmenin zayıflamasının azalmış duyuşal integrasyonla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁷ Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları DS hastalarında görülen belirti ve bulgularla bu hastalardaki gözle takip etmedeki bozukluğun aynı beyin bölgeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bunun yanı sıra DS hastalarında ND hastalarına göre görsel tepki zamanında anlamlı derecede uzamalar olduğu saptanmıştır.⁴⁸ Olay ilişkili potansiyelleri (Event related potentials (ERPs)) araştıran çalışmalarda DS hastalarında ND hastalarına göre M-1 amplitüdünde azalma, topografide azalma ve P-3 amplitüdünde artma olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak DS ve ND hastaları üzerinde yapılan ERPs çalışmasında kortikal kaynakların incelenmesinde ND hastalarında bazı farklar olduğu bildirilmiştir. Yukarıda bahsedilen çalışmalar göz önüne alınarak DS'nin başka bir klinik antite olabileceği iddia edilmiştir.⁴⁹ Nkam ve ark., göz takip hareketleri açısından DS ve ND hastaları arasında herhangi bir fark bulamamışlardır.⁵⁰ Hong ve ark. ise, ND ve DS hastalarını ve hastaların etkilenmemiş yakınlarını incelemiş, sadece DS hastaları ve yakınlarında azalmış başlangıç performansı olduğunu bildirmişlerdir.⁵¹ Li ve ark.'nın DS ve ND hastalarında uyarılmış beyin potansiyellerini inceledikleri çalışmalarında şarta bağlı negatif değişiklikler açısından ND hastalarında S2'-C latansında sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gecikme görülmüş, DS hastalarında bu latans sağlıklı kontrol grubuna göre daha kısa bulunmuştur. Aynı çalışmada sadece DS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre şarta bağlı negatif değişikliklerdeki A noktasının latansında gecikme olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda yazarlar DS'nin şizofreni hastaları içinde göreceli olarak homojen bir grup olduğunu ve bu hastalardaki patofizyolojik değişikliklerin özgün olduğunu iddia etmişlerdir.⁵²

Literatürdeki DS ile ilgili nörofizyolojik çalışmalar DS'in ve ND'nin ayrı birer klinik antite olabileceğini güçlü bir şekilde desteklemektedir.

Nörogörüntüleme çalışmaları

Psikiyatrik bozuklukların hemen hepsi ile ilgili literatürde nöro-görüntüleme çalışmaları önemli bir yer

tutmaktadır. Literatürde şizofreni ile ilgili nöro-görüntüleme çalışmalarının yoğunluğu da dikkat çekmektedir. DS ile ilgili nöro-görüntüleme çalışmaları oldukça dikkat çekici sonuçlar vermiştir.⁵³ DS'de yapısal magnetik rezonans görüntüleme çalışmalarının (MRG) sonuçları birbirinden farklılık göstermektedir. Buchanan ve ark. çalışmalarında DS, ND ve sağlıklı kontrol gruplarının beyin yapılarını yapısal MRG ile incelemişler ve ND hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre prefrontal beyaz cevher hacminde azalma olduğunu, DS hastalarında ise prefrontal korteks hacminin sağlıklı kontrollerdekinden farklı olmadığını bulmuşlardır.⁵⁴ Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile yapılan çalışmalarda DS ve ND hastalarının incelenmesi sonucunda dorsolateral prefrontal korteks disfonksiyonunun DS hastalarındaki semptomlarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir.⁵⁵ Tamminga ve ark. yaptıkları beyin PET çalışmasında DS ve ND hastaları ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmışlar ve DS hastalarında talamusta, frontal ve pariyetal kortekslerde glukoz kullanımının azaldığını göstermişlerdir. Bir başka PET çalışmasında DS hastalarında ND hastaları ve sağlıklı kontrol grubuna göre dorsolateral prefrontal ve inferior parietal kortekslerde kan akımının azalmış olduğunu bildirmişlerdir.⁵⁶ Liddle ve ark. süregelen negatif semptomları olan şizofreni hastalarında dorsolateral prefrontal kortekste bölgesel kanlanmanın azaldığını göstermişlerdir.⁵⁷ Proton MRG ile DS hastalarında ND hastaları ve sağlıklı kontrollere kıyasla medial prefrontal kortekste nöron kaybının anlamlı oranda yüksek olduğu bildirilmiştir.⁵⁸ Casella ve arkadaşlarının DS, ND ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları görüntüleme çalışmalarında, DS hastalarında bilateral insula, medial temporal ve oksipital bölgelerdeki gri madde hacminde azalma olduğunu göstermişlerdir. Ek olarak üst frontal girus, bilateral üst temporal giruslar, sol suplementar motor alan, sol anterior singulat alan ve sağ putamendeki gri cevher azalmalarının DS hastalarında önemli ölçüde daha fazla olduğunu ve DS ve ND hastaları için ayırıcı olduğunu bildirmişlerdir. Takayanagi ve ark. DS hastalarında sağ ön singulat girus hacminin ND hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde azaldığını göstermişler ve kategorik nöroanatomik değişikliklerin DS ve ND ayrımında önemli bir yere sahip olabileceğini iddia etmişlerdir.⁵⁹ Volpe ve ark. dorsolateral prefrontal korteks hacimleri açısından DS ve ND hastalarını birbirleriyle ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda her iki şizofreni hasta grubunda dorsolateral prefrontal korteks hacim azalmasının sağlıklı kontrolle göre önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ek olarak bu hacim azalmasının DS hastalarında ND

hastalarına nazaran daha fazla olduğunu ve DS hastalarında görülen ciddi klinik tablonun ve kötü prognoz bu hacim azalması ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.⁵⁹ Lei ve ark. yakın zamandaki görüntüleme çalışmalarında DS hastalarında ND hastalarına kıyasla serebellum, bilateral ekstrasükleer ve frontotemporal alanlarda, korpus kallozumda, posterior superior longitudinal fasikül ve unsinat fasikülde beyaz cevher ile ilişkili hacim azalmasının daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca DS hastalarının birinci derece yakınlarında sağ ekstrasükleer beyaz cevher hacim kaybının anlamlı olarak fazla olduğunu ve görülen bu beyaz cevher değişikliklerinin DS için bir endofenotip adayı olabileceğini bildirmişlerdir.⁶⁰ Kitis ve arkadaşlarının çalışmasında DS hastaları, ND hastaları ve sağlıklı kontrol grubu unsinat fasikül fraksiyonel anizotropisi açısından karşılaştırılmış, fraksiyonel anizotropi değerlerinin DS hastalarındaki sol unsinat fasikülde ND hastaları ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.⁶¹

DS ve ND ayrımına dair yukarıda belirtilen çalışmalar göz önüne alındığında, görüntüleme çalışmalarının sonuçlarının tutarlı olduğu ve şizofreni hastalarının DS ve ND şeklinde sınıflandırılması için bu çalışmaların önemli kanıtlar sunduğu görülmektedir.

Nörobiyokimyasal Çalışmalar

Şizofreni ile ilgili nörobiyokimyasal çalışmalar uzun süredir yapılmaktadır ve bu çalışma alanı halen güncelliğini korumaktadır. Şizofreni ile ilgili nörobiyokimyasal çalışmalara oldukça önem atfedilmekte ve bu çalışmalar dikkat çekmektedir.⁶² Çünkü nörobiyokimyasal çalışmalardan elde edilen sonuçlar günlük klinik pratiğe de yansıtılabilecektir. Daha da önemlisi bu sonuçlar şizofreni ile ilgili tanısal geçerlilik ve güvenilirliği güçlendirecektir.

Şizofrenideki nörobiyokimyasal çalışmalar arasında DS ve ND ayrımı üzerine yapılan nörobiyokimyasal çalışmaların sayısının önemli ölçüde az olduğu dikkati çekmektedir. Ribeyre ve ark. plasma homovalinik asit düzeylerinin DS'de ND'ye nazaran önemli ölçüde azalmış olduğunu saptamışlardır. Thibault ve arkadaşlarının benzer yöntemle yaptıkları çalışmanın sonuçları da Ribeyre ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçları destekler niteliktedir.⁶³ Bunun yanı sıra Nibuya ve ark. ise cinsiyet ve yaş eşleştirilmiş DS ve ND gruplarındaki plazma homovalinik asit düzeylerini karşılaştırmış ve DS grubunda plazma homovalinik asit düzeyinin önemli ölçüde yüksek olduğunu bildirmişlerdir.⁶⁴ Özdemir ve arkadaşları çalışmalarında DS, ND ve sağlıklı kontroller arasında N-Asetil Aspartat düzeylerini karşılaştırmışlardır.

Çalışma sonucunda DS grubunda N-Asetil Aspartat düzeyinin ND grubuna ve sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir.⁶⁵ Tarafımızca yapılan çalışmada DS, NDS ve sağlıklı kontroller arasında total antioksidan kapasite, total peroksit düzeyleri ve oksidatif stres karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda DS grubunda diğer gruplara kıyasla total antioksidan kapasitenin önemli ölçüde düşük ve oksidatif stresin ise yüksek olduğu gösterilmiştir.⁶⁶ Valentia-Gomez ve ark.'nın çalışmasında DS, ND ve sağlıklı kontroller arasında serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeyleri karşılaştırılmıştır. Şizofreni hastaları bütün olarak sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum BDNF düzeyinin sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde düşük olarak saptanmış, fakat DS ve ND hastaları arasında önemli bir farklılık olmadığı bildirilmiştir.⁶⁷ Yakın zamanda tarafımızca serum BDNF düzeyleri DS, ND ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda, serum BDNF düzeyinin, sağlık kontrol grubu ve ND grubunda benzer olduğu, DS grubunda ise her iki gruba göre önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir.⁶⁸ DS hastalarının serum kortizol düzeyleri açısından ND hastaları ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada DS hastalarının ND hastalarına ve sağlıklı kontrol grubuna göre dikkat çekici biçimde daha düşük kortizol düzeyleri olduğu saptanmıştır.⁶⁹ Glukoz toleransı açısından DS hastaları, ND hastaları ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada plazma 2. saat glukoz düzeylerinin ND hastalarında DS hastalarına ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, DS hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark olmadığı sonucuna varılmıştır.⁷⁰

DS ve ND ayrımı açısından nörobiyokimyasal çalışmaların sayısının kısıtlı olduğu görülmektedir. Bu alanda nörobiyokimyasal açıdan bir kanaatin oluşabilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Diğer Çalışmalar

DS'de yukarıdaki başlıklarda sunulan bilgiler haricinde biyolojik olarak değerlendirilebilecek başka sonuçlara ulaşan çalışmalar da mevcuttur. Waltrip ve ark. DS'de ND'ye kıyasla Borna hastalığı virüsüne karşı oluşan antikorların miktarının önemli ölçüde yüksek olduğunu bildirmişlerdir.⁷¹ Başka bir çalışmada Borna virüs antikoları ve şizofreninin negatif belirti ve bulguları arasında önemli bir ilişki olduğu saptanmıştır.⁷² Bir diğer çalışmada DS ile sitomegalovirüs antikorlarının varlığı arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (OR: 2,01; p=0,06).⁷³ Bir çalışmada ise DS ile tardiv diskinezinin

varlığı arasında da önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (OR:2,97; p=0,009).⁷⁴ DS hastalarında koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom riskinin ND hastalarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.⁷⁵

Bu çalışmalar da DS'nin ND'den farklı bir patofizyolojik sürecin sonucu olduğunu veya DS'nin ND'den farklı bir patofizyolojik sürece sebep olduğunu düşündürmektedir.

SONUÇ

DSM-5 sonrasında önceki şizofreni sınıflandırması kaldırılmış, fakat yeni bir sınıflama sistemi sunulmamıştır. Bu açıdan bakıldığında ve şizofreni hastalığının heterojen doğası göz önüne alındığında yeni bir sınıflama sistemine ihtiyaç olduğu aşikardır. Bu yazıda sunulan çalışma sonuçları DS'nin sadece klinik görüngü olarak değil patofizyolojik olarak da ND'den farklılık gösterdiğini kanıtlar niteliktedir. Bu farklılığın farklı klinik görünümünün sebebi mi, yoksa sonucu mu olduğu sorusunun tam olarak aydınlatılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Eaton WW, Martins SS, Nestadt G, Bienvenu OJ, Clarke D, Alexandre P. The burden of mental disorders. *Epidemiol Rev* 2008; 30: 1-14.
2. Kraepelin E. *Psychiatrie: ein lehrbuch fur studierende und artze*. 5. Auflage, Leipzig: A. Abel; 1896.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. 2000.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. 2013.
5. Andreasen NC, Olsen S. Negative versus positive schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 789-794.
6. Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull* 1985; 11: 471-486.
7. Johnstone EC, Owen DG, Frith CD, Crow TJ. The relative stability of positive and negative features in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 60-64.
8. McGlashan TH, Fenton WS. The positive-negative distinction in schizophrenia: review of natural history validators. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 63-72.
9. Galderisi S, Mucci A, Mignone ML, Bucci P, Maj M. Hemispheric asymmetry and psychopathological dimensions in drug-free patients with schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 1999; 34: 293-301.
10. Liddle PF, Barnes TRE. Syndromes of chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 558-561.
11. Smith RC, Kadewari RP, Rosenberger JR, Bhattacharyya A. Non-responding schizophrenia: differentiation by neurological soft signs and neuropsychological tests. *Schizophr Bull* 1999; 25: 813-825.

12. Tandon R, DeQuardo JR, Taylor SF, McGrath M, Jibson M, Eiser A, ve ark. Phasic and enduring negative symptoms in schizophrenia: biological markers and relationship to outcome. *Schizophr Res* 2000; 45: 191-201.
13. Galderisi S, Maj M. Deficit schizophrenia: an overview of clinical, biological and treatment aspects. *Eur Psychiatry* 2009; 24(8): 493-500.
14. Carpenter Jr WT, Heinrichs DW, Wagman AMI. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 578-583.
15. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter Jr WT, Marder SR. The NIMH/MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006; 32: 214-219.
16. Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, Alphas LD, Carpenter Jr WT. The schedule for the deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989; 30: 119-124.
17. Goetz RR, Corcoran C, Yale S, Stanford AD, Kimhy D, Amador X, ve ark. Validity of a 'proxy' for the deficit syndrome derived from the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophr Res* 2007; 93: 169-177.
18. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Breier A, Carpenter Jr WT. Case identification and stability of the deficit syndrome of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1993; 47: 47-56.
19. Citak S, Oral ET, Aker AT, Senocak M. Reliability and validity of the schedule for deficit syndrome in schizophrenia. *Türk Psikiyatri Derg* 2006; 17(2): 115-127. (Turkish)
20. Fenton WS, McGlashan TH. Antecedents, symptom progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 351-356.
21. Galderisi S, Maj M, Mucci A, Cassano GB, Invernizzi G, Rossi A, ve ark. Historical, psychopathological, neurological and neuropsychological aspects of deficit schizophrenia: a multicenter study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 983-990.
22. Kirkpatrick B, Amador XS, Flaum M, Yale SA, Gorman JM, Carpenter WT, ve ark. The deficit syndrome in the DSM-IV Field Trial. I: alcohol and other drug abuse. *Schizophr Res* 1996; 20: 69-77.
23. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Breier A, Carpenter Jr WT. Depressive symptoms and the deficit syndrome of schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182: 452-455.
24. Danion JM, Rein W, Fleurot O, Amisulpride Study Group. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 610-616.
25. Kirkpatrick B, Ram R, Bromet E. The deficit syndrome in the Suffolk County Mental Health Project. *Schizophr Res* 1996; 22: 119-126.
26. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Heinrichs DW, Carpenter Jr WT. Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 290-294.
27. Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Neurological signs and the heterogeneity of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 560-565.
28. Albayrak Y, Akyol ES, Beyazyüz M, Baykal S, Kuloglu M. Neurological soft signs might be endophenotype candidates for patients with deficit syndrome schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 2825-2831.
29. Amador XF, Kirkpatrick B, Buchanan RW, Carpenter WT, Marcinko L, Yale SA. Stability of the diagnosis of deficit syndrome in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 637-639.
30. Galderisi S, Bucci P, Mucci A, Kirkpatrick B, Pini S, Rossi A, ve ark. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: focus on long-term stability and functional outcome. *Schizophr Res* 2013; 147(1): 157-162.
31. Tek C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. A five-year follow-up study of deficit and non-deficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 253-260.
32. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, ve ark. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 20-26.
33. Razafsha M, Khaku A, Azari H, Alawieh A, Behforuzi H, Fadlallah B, ve ark. Biomarker identification in psychiatric disorders: from neuroscience to clinical practice. *J Psychiatr Pract* 2015; 21(1): 37-48.
34. Grover S, Kulhara P. Deficit schizophrenia: Concept and validity. *Indian J Psychiatry* 2008; 50: 61-66.
35. Chen J, Cao F, Liu L, Wang L, Chen X. Genetic studies of schizophrenia: an update. *Neurosci Bull* 2015; 31(1): 87-98.
36. Dollfus S, Germain-Robin S, Chabot B, Brazo P, Delamillieure P, Langlois S, ve ark. Family history and obstetric complications in deficit and non-deficit schizophrenia: Preliminary results. *Eur Psychiatr* 1998; 13: 270-272.
37. Fouldrin G, Jay M, Bonnet-Brilhault F, Menard JF, Petit M, Thibaut F. Concordance of deficit and non-deficit subtypes in siblings affected with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2001; 102(1): 59-64.
38. Kirkpatrick B, Ross DE, Walsh D, Karkowski L, Kendler KS. Family characteristics of deficit and nondeficit schizophrenia in the Roscommon Family Study. *Schizophr Res* 2000; 45: 57-64.
39. Wonodi I, Mitchell BD, Stine OC, Hong LE, Elliott A, Kirkpatrick B, et al. Lack of association between COMT gene and deficit/non-deficit schizophrenia. *Behav Brain Funct* 2006; 2: 42.
40. Bakker SC, Hoogendoorn ML, Selten JP, Verduijn W, Pearson PL, Sinke RJ, ve ark. Neuregulin 1: Genetic support for schizophrenia subtypes. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 1061-1063.
41. Minorette P, Politi P, Coen E, Di Vito C, Bertona M, Bianchi M, ve ark. The T393C polymorphism of the GNAS1 gene is associated with deficit schizophrenia in an Italian population sample. *Neurosci Lett* 2006; 397: 159-163.
42. Pelka-Wysiecka J, Wroński M, Jasiewicz A, Grzywacz A, Tybura P, Kucharska-Mazur J, ve ark. BDNF rs 6265 polymorphism and COMT rs 4680 polymorphism in deficit schizophrenia in Polish sample. *Pharmacol Rep* 2013; 65(5): 1185-1193.
43. Bienkowski P, Samochowiec J, Pelka-Wysiecka J, Grzywacz A, Skibinska M, Jasiewicz A, ve ark. Functional polymorphism of matrix metalloproteinase-9 (MMP9) gene is not associated with schizophrenia and with its deficit subtype. *Pharmacol Rep* 2015; 67(3): 442-445.
44. Cermolacce M, Micoulaud-Franchi JA, Faugere M, Naudin J, Besson M, Vion-Dury J. Electrophysiology and schizophrenic vulnerability: the N400 component as endophenotype candidate? *Neurophysiol Clin* 2013; 43(2): 81-94.

45. Ross DE, Thaker GK, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Lahti AC, Medoff D, ve ark. Eye tracking disorder in schizophrenia is characterized by specific ocular motor defects and is associated with the deficit syndrome. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 781-796.
46. Ross DE, Thaker GK, Buchanan RW, Lahti AC, Medoff D, Bartko JJ, ve ark. Association of abnormal smooth pursuit eye movements with the deficit syndrome in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1158-1165.
47. Ross DE, Buchanan RW, Medoff D, Lahti AC, Thaker GK. Association between eye tracking disorder in schizophrenia and poor sensory integration. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1352-1357.
48. Bustillo JR, Thaker G, Buchanan RW, Moran M, Kirkpatrick B, Carpenter WT. Visual information-processing impairments in deficit and nondeficit schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 647-654.
49. Mucci A, Galderisi S, Kirkpatrick B, Bucci P, Volpe U, Merlotti E, ve ark. Double dissociation of N1 and P3 abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 92: 252-261.
50. Nkam I, Thibaut F, Denise P, Van Der Elst A, Ségard L, Brazo P, ve ark. Saccadic and smooth-pursuit eye movements in deficit and non-deficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 48: 145-153.
51. Hong LE, Avila MT, Adami H, Elliot A, Thaker GK. Components of the smooth pursuit function in deficit and non-deficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 63: 39-48.
52. Li Z, Zheng B, Deng W, Liu X, Zheng Z, Li T. Multi-components of evoked-brain potentials in deficit and nondeficit schizophrenia. *Asia Pac Psychiatry* 2013; 5(2): 69-79.
53. Isobe M, Miyata J, Hazama M, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. Multimodal neuroimaging as a window into the pathological physiology of schizophrenia: Current trends and issues. *Neurosci Res* 2015; 30. pii: S0168-0102(15)00203-5.
54. Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B, Elkashef A, Munson RC, Gellad F, ve ark. Structural abnormalities in deficit vs non-deficit schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 59-65.
55. Turetsky B, Cowell PE, Gur RC, Grossman RI, Shtasel DL, Gur RE. Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia: Relationship to symptoms and clinical subtype. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 1061-1070.
56. Tamminga CA, Thaker GK, Buchanan R, Kirkpatrick B, Alphs LD, Chase TN, ve ark. Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 522-530.
57. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Frackowiak RS. Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. *J R Soc Med* 1992; 85: 224-227.
58. Delamillieure P, Fernandez J, Constans JM, Brazo P, Benali K, Abadie P, ve ark. Proton magnetic resonance spectroscopy of the medial prefrontal cortex in patients with deficit schizophrenia: Preliminary report. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 641-643.
59. Cascella NG, Fieldstone SC, Rao VA, Pearlson GD, Sawa A, Schretlen DJ. Gray-matter abnormalities in deficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 120(1-3): 63-70.
60. Lei W, Deng W, Li M, He Z, Han Y, Huang C, ve ark. Gray matter volume alterations in first-episode drug-naïve patients with deficit and non-deficit schizophrenia. *Psychiatry Res* 2015; 234(2): 219-226.
61. Kitis O, Ozalay O, Zengin EB, Haznedaroglu D, Eker MC, Yalvac D, ve ark. Reduced left uncinate fasciculus fractional anisotropy in deficit schizophrenia but not in non-deficit schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 66(1): 34-43.
62. Kahn RS, Sommer IE. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2015; 20(1): 84-97.
63. Thibaut F, Ribeyre JM, Dourmap N, Menard JF, Dollfus S, Petit M. Plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and homovanillic acid measurements in deficit and nondeficit forms of schizophrenia. *Biol Psychiatr* 1998; 43: 24-30.
64. Nibuya M, Kanba S, Sekiya U, Suzuki E, Matsuo Y, Kinoshita N, ve ark. Schizophrenic patients with deficit syndrome have higher plasma homovanillic acid concentrations and ventricular enlargement. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 50-56.
65. Ozdemir B, Uzun O, Özşahin A, Battal S. Left frontal lobe N-acetylaspartate levels in patients with deficit schizophrenia. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2005; 15: 112-118.
66. Albayrak Y, Ünsal C, Beyazyüz M, Ünal A, Kuloğlu M. Reduced total antioxidant level and increased oxidative stress in patients with deficit schizophrenia: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 45: 144-149.
67. Valiente-Gómez A, Amann BL, Mármol F, Oliveira C, Messeguer A, Lafuente A, ve ark. Comparison of serum BDNF levels in deficit and nondeficit chronic schizophrenia and healthy controls. *Psychiatry Res* 2014; 220 (1-2): 197-200.
68. Akyol ES, Albayrak Y, Beyazyüz M, Aksoy N, Kuloglu M, Hashimoto K. Decreased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in schizophrenic patients with deficit syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 865-872.
69. White RG, Lysaker P, Gumley AI, McLeod H, McCleery M, O'Neill D, ve ark. Plasma cortisol levels and illness appraisal in deficit syndrome schizophrenia. *Psychiatry Res* 2014; 220(3): 765-771.
70. Kirkpatrick B, Fernandez-Egea E, Garcia-Rizo C, Bernardo M. Differences in glucose tolerance between deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2009; 107(2-3): 122-127.
71. Waltrip RW 2nd, Buchanan RW, Carpenter WT Jr, Kirkpatrick B, Summerfelt A, Breier A, ve ark. Borna disease virus antibodies and the deficit syndrome of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 23: 253-258.
72. Iwahashi K, Watanabe M, Nakamura K, Suwaki H, Nakaya T, Nakamura Y, ve ark. Positive and negative syndromes and Borna disease virus infection in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 1998; 37: 59-64.
73. Dickerson F, Kirkpatrick B, Boronow J, Stallings C, Origoni A-Yolken R. Deficit schizophrenia: Association with serum antibodies to cytomegalovirus. *Schizophr Bull* 2006; 32: 396-400.
74. Telfer S, Shivashankar S, Krishnadas R, McCreadie RG, Kirkpatrick B. Tardive dyskinesia and deficit schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 124(5): 357-362.
75. Arango C, Bobes J, Kirkpatrick B, Garcia-Garcia M, Rojas J. Psychopathology, coronary heart disease and metabolic syndrome in schizophrenia spectrum patients with deficit versus non-deficit schizophrenia: findings from the CLAMORS study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21(12): 867-875.