

Şizofrenideki Kognitif İşlevlerdeki Yetersizliğin Strese Karşı Duyarlılıkla Bağlantısı

Ash BOSTANCI *, Melten EFE SEVİM *, Erdal YURT **, Salih Yaşar ÖZDEN ***

ÖZET

Şizofreni tanısı almış hastalar kognitif yetersizlikler ve strese karşı anormal duyarlılık gösterirler. Şizofreni hastalarındaki günlük yaşam olaylarına verilen emosyonel stres reaksiyonunun kognitif yetersizliğin bir sonucu olmadığı ileri sürülmüştür, çoğu zaman ters bir ilişki ileri sürülmüştür. Şizofreninin heterojen yapısında iki esas form bulunmaktadır ve bu formlar şizofreninin prognozu ile ilgilidir: Epizodik, reaktif, predominant olarak pozitif semptomlar gösteren, iyi prognozlu form ya da daha çok kronik karakterli, predominant olarak negatif semptomların ve kognitif yetersizliklerin ön planda olduğu formdur. Strese karşı duyarlılık predominant olarak pozitif semptomlar gösteren hastalık tipinde yüksekken, nöropsikolojik yetersizlikler negatif semptomlarla seyreden kronik şizofrenide daha sık görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, kognitif yetersizlik, strese duyarlılık

Düşünen Adam; 2003, 16(1): 14-17

SUMMARY

Patients with a diagnosis of schizophrenia display cognitive impairments and abnormal sensitivity to stress. Emotional reaction to stress in the daily lives of patients with schizophrenia may not be a consequence of cognitive impairments and that the two mechanisms may act through different pathways. Such pathways may be related to the extremes of clinical outcome that have been observed in schizophrenia: an episodic, reactive, good outcome and a more chronic form characterized by high levels of negative symptoms and cognitive impairments.

Key words: Schizophrenia, cognitive impairments, sensitivity to stress

GİRİŞ

Şizofreni hem hastalar hem de aileler üzerinde son derece olumsuz etkileri olan ciddi bir psikiyatrik bozukluktur (1). Şizofreni, çekirdek pozitif ve negatif belirtilerin belirgin sosyal ya da mesleki işlev bozukluğuyla bağlantılı olduğu karmaşık bir psikopatoloji ile karakterizedir (DSM-IV) Tipik olarak adolesan çağın sonlarında ya da erken erişkinlikte ortaya çıkan şizofreni, genellikle nöks eder ve kronik bir seyir gösterir (2). Günümüzde şizofreni tek bir hastalık olarak değil, çok değişik nedenler, klinik türler, gidiş ve sonlanım gösteren bir bozukluklar

kümesi olarak kabul edilmektedir. Hastaların büyük bölümünde ilk epizod sonrasında psikotik belirtilerde iyileşme gözlenmesine karşın, nöks riski ileri derecede yüksektir ve sonuç olarak pozitif ya da negatif rezidüel semptomlara veya bunların her ikisine bağlı kalıcı morbidite gelişebilir, nörokognitif bozukluklar görülebilir, sosyal ve mesleki performansta önemli kayıplar izlenebilir (2). Bu bulgular, şizofrenideki kognitif patolojinin pozitif ve negatif semptomlardan ayrı bir klinik seyri olabildiğini ya da kognitif fonksiyonu uzun dönemde karakterize etmekte yaşanan güçlüklerin henüz tam olarak aşılanmadığını düşündürmektedir (3).

Şizofreninin belirti ve sonlanım biçimlerindeki çeşitlilikten dolayı, tek bir oluş nedeninin şizofreniyi ortaya çıkardığını söyleyebilmek olası değildir (7). En sık kullanılan ise stres-diatez (zorlanma-yatkınlık) modelidir (7). Bu modelde hastaların şizofreniye biyolojik yatkınlığı olduğu ve stresle tetiklenmesi sonrası şizofrenik belirtilere neden olduğu ileri sürülmektedir (7). Streslerin kalıtsal, biyolojik ve psikososyal kökenli olabileceği bildirilmiştir.

XIX. yüzyılda İngiliz nörolog Hughlings Jakson psikiyatride ilk defa pozitif ve negatif semptomlar terimini kullanmıştır (5). 1958 yılında Jackson negatif semptomların yüksek mental fonksiyonların kaybının bir sonucu olduğunu öne sürmüştür. 1974 yılında John Strass ve arkadaşları pozitif ve negatif semptomlardan oluşan fenomenolojinin tamamen farklı patofizyolojilere sahip şizofreni tipleri olduğunu ortaya atmıştır (6). 1980 yılında Crow bu hipotezi geliştirmiştir. Tip I şizofreniyi predominant olarak pozitif semptomları olan, nöroleptiklere cevaplı, iyi premorbid fonksiyonları olan, akut başlangıçlı, daha iyi prognozu olan ve daha az kognitif bozulma gösteren tip; Tip II şizofreniyi temel olarak negatif semptomları olan, tedaviye dirençli, kötü premorbid fonksiyonları olan, sinsi başlangıçlı, kötü prognozu olan ve daha çok kognitif yıkım gösteren tip olarak tanımlanmıştır. Crow tip I şizofreniye yapısal olarak normal beyinde hiperdopaminerjik aktivitenin neden olduğunu; Tip II şizofreninin yapısal olarak anormal beyindeki geri dönüşü olmayan nöron kaybı olduğuna inanmıştır (1980, 1985).

1990'lı yıllarda şizofrenide, pozitif ve negatif semptomlar dışında üçüncü bir semptom kümesi daha tanımlanmıştır (14). Bilişsel bozulma olarak adlandırılan bu semptom kümesinde özellikle dikkat, hafıza ve icra işlevlerinde (problem çözme, planlama, organize etme) bozulma vardır (4,5,6). Son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalar; şizofreni hastalarında görülen bilişsel işlevlerdeki bozulmanın nöropatolojik temelleri, klinik değişkenler ve alt tiplerle olan ilişkisi ile hastalığın seyrine olan etkisine odaklanmıştır (2). Şizofrenide dikkat bozukluğunun frontal, striatal ve talamik bölgelerle ilişkili olduğu belirtilmektedir (9).

Şizofreni hastaları yaşam olaylarına duyarlıdır (10). Günlük olaylar, kritik çevre faktörleri onları diğer

bireylerden daha çok etkiler (11). Bu kişiler bilişsel yetersizlikler ve strese karşı anormal duyarlılık gösterirler (10). Şizofreni nörokognitif bir hastalık olarak tanımlanır. Andreasen ve ark.'ları şizofrenide frontal-talamus-serebellar bağlantıda bozukluk olduğunu bildirmiş ve ortaya çıkan klinik bozukluğu "bilişsel dismetri" kavramı ile tanımlamışlardır (9). Şu ana kadar yapılmış bir çok çalışmada strese duyarlılığın kognitif yetersizliğin bir sonucu olmadığı ortaya çıkartılmış, çoğu zaman ters çevrilmiş bir ilişki saptanmıştır (7). Nöropsikolojik testlerde daha iyi performans gösteren hastaların strese karşı daha fazla emosyonel reaksiyon verdikleri saptanmıştır (7). Strese karşı duyarlılık iç gözlem kapasitesinin cevabıdır (7).

Psikiyatrik semptomların haritalanması için araştırmalarda son dönemlerde en sık Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale) ve Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası (Positive and Negative Syndrome Scale) kullanılmıştır (15).

Şizofreninin heterojen yapısında iki esas form bulunmaktadır: 1) Epizodik, reaktif özellik gösteren, iyi prognozlu, predominant olarak pozitif semptomlar gösteren form, 2) Süregen, nörokognitif yetersizliklerin olduğu, predominant olarak negatif semptomlar gösteren form (6,17).

Strese karşı duyarlılık epizodik, reaktif özellikler gösteren, predominant olarak pozitif semptomlar gösteren hastalık tipinde yüksekken, nöropsikolojik yetersizlikler negatif semptomların fazlalığını gösteren hastalığın kronik özelliği ile ilgilidir. Nöropsikolojik değerlendirmelerin kapsadığı alanlar epizodik hafıza, semantik akıcılık, dikkat ölçümü, kompleks bilgi işlenmesinin hızıdır (7).

Günlük yaşam olaylarında stresörlere karşı verilen emosyonel reaksiyon deneyim toplama metodu ile ölçülür. Stres değerlendirilirken Olayla Bağlantılı Stres (Event-Related Stress) ve Aktiviteyle Bağlantılı Stres (Activity-Related Stress) olmak üzere iki kategoride incelenir (13). Şizofrenideki negatif semptom kümesi psikomotor retardasyon, avolizyon, apati, anhedoni, dikkat eksikliği ve azalmış emosyonel dışa vurumdur. Negatif semptomlar kötü premorbid fonksiyon, erkek cinsi ve düşük IQ ile bağlantılıdır ve kötü prognozla ilişkilidir (7,17).

Mueser ve arkadaşları Yaşam Kalitesi Skalası ve Negatif Semptomları Değerlendirme Skalası ile ciddi negatif semptomları olan ve olmayan hastaları değerlendirmiş ve yoğun negatif semptomları olan hastaların sosyal uyum, yaşam kalitesi ve düşünce bozukluğunun ağırlığı konusunda daha kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır (14). Mc Glashan ve Fenton'un yazdıkları bir derlemede negatif semptomların pozitif semptomlardan yarı bağımsız (semi-independent) olduğu saptanmıştır (5,6,7). Negatif semptomların hastalığın başında değişebileceği gibi zaman ilerledikçe daha ciddi, stabil ve prognozu belirleyici olduğu saptanmıştır (5,6,7). Konvansiyonel antipsikotikler negatif semptomlar üzerine çok az etkilidir (5).

1981 yılından beri şizofrenideki fonksiyonel beyin görüntüleme yöntemleri hakkında 100'den fazla makale yayınlandı (16). Sağlıklı deneklerle kıyaslandığında şizofreni hastaları üzerinde yapılan PET (Positron Emission Tomography) ve SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) çalışmalarında bölgesel serebral kan akımı (r CBF) ve metabolizması değerlendirilmiş ve birçok anomali saptanmıştır (16). Potkin ve arkadaşları sağlıklı gönüllülerde ve predominant olarak pozitif semptomları olan ve predominant olarak negatif semptomları olan şizofreni hastalarında beyin metabolizmasını incelediler ve her iki şizofreni grubunda da sağlıklı kontrol grubuna oranla yüksek metabolizma hızına rastladılar (16). Pozitif semptomları olan hastalar frontal ve temporal loblarda normale oranla daha yüksek metabolizma hızı gösterirken; negatif semptomları olan hastalar daha düşük metabolizma hızı gösterdiler (16). Negatif semptomları olan hastalarda sağ hemisferde metabolizma hızı pozitif semptomları olan gruba göre yavaşlamıştır; özellikle de temporal ve prefrontal kortekste diğer gruplara oranla düşük glukoz metabolizma hızı gösterirken; serebellar korteks ve aşağı derin serebellar nükleusta yüksek glukoz metabolizma hızı göstermiştir (19). Negatif semptomları olan hastalarda serebellar kortekste ki metabolizma daha fazladır, frontal hipometabolizma ve yüksek kortikotalamik-serebellar kortikal dairede anomali vardır (16,19). Kishimoto ve arkadaşları hiç ilaç kullanmamış akut şizofreni hastalarında hiperaktif talamik ve cingulate bölgeler tanımlarken hiç ilaç kullanmamış kronik şizofreni hastalarında frontal, parietal ve temporal gyruslarda hi-

poaktif bölgeler saptamışlardır (16,19). Kim ve arkadaşları drog-naive kronik şizofreni hastalarında düşük prefrontal ve yüksek talamik ve serebellar beyin kan akımı saptamışlar ve bu bulguların hastalığın süregenliği ile alakalı olmadığı; ilaçla tedavinin bir sonucu olmadığını saptamışlardır (16,19). Şizofrenideki negatif semptomlar prefrontal kortekste ki yapısal yetersizlikle ilgilidir ve santral hipodopaminerjik substrat nedeniyle oluşmaktadır. PET görüntüleme çalışmaları ile predominant olarak negatif semptomları olan hastaların hipofrontalite gösterdiği saptanmıştır (20). Predominant olarak negatif semptomları olan şizofreni hastalarının predominant olarak pozitif semptomları olanlara oranla özellikle de frontal, temporal ve serebellar bölgelerde daha fazla metabolizma anomalisi olduğu saptanmıştır (16). Bu bulgular şizofrenide negatif semptomlardan sorumlu bölgeler olan kortikobazal, kortikokortikal ganglion; mezokortikal dopamin ve serebellar-talamik-prefrontal daire ile bağlantılıdır (18,19,20).

Şu an ki çalışmalar göstermiştir ki kognitif fonksiyonlar strese karşı emosyonel reaksiyonları değiştirmez (13). Başka bir deyişle ters çevrilmiş bir ilişki mevcuttur (13). Nöropsikolojik testlerde iyi performans günlük yaşam olaylarında daha duyarlı olmayı getirir (7). Strese karşı duyarlılık bilişsel yetersizliğin bir sonucu değildir (7). Strese karşı duyarlılık hastalığın daha epizodik tipi ve pozitif semptomların predominansı ile ilgilidir (7).

Gerek kognitif yetersizliğin gerekse strese karşı aşırı duyarlılığın hastaların birinci derece akrabalarında da olduğu gözlenmiştir (1).

Bilişsel yetersizlikleri olan hastalar kognitif çözüm bulma terapilerinden yararlanırlar (6). Diğer bir deyişle günlük yaşam olaylarında karşılaşılan güçlüklerle başa çıkma ile ilgili çözümler üzerinde durulur (6).

Mevcut çalışma sonuçlarına göre strese duyarlılık ve kognitif yetersizlik arasındaki bağlantı tam olarak aydınlanmış değildir ve bu iki endofenotip arasında bilinmeyen daha pek çok unsur vardır. Bu konuda daha çok araştırma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Torrey EF (ed): Surviving Schizophrenia: A manual for families, consumers, and providers. New York, Harper Collins, 1995, p.409.
2. Aksaray G, Oflu S, Kaptanoğlu C: Şizofrenide bilişsel işlevlerde bozulma. *Düşünen Adam* 10(4):205-210, 2001.
3. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE ve ark.: Neuropsychological function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 48:618-624, 1991.
4. Keefe RSE, Perkins D, Lieberman JA: The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a meta-analysis and methodological review. *Schizophr Bull* 1998 (in pres).
5. Gold JM, Harvey PD: Cognitive deficits in schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America* 16(2):295-312, 1993.
6. Sharma Tonmay, Harvey Philip: Cognition in Schizophrenia 193-205.
7. Germeys Inez, Krabbendam L, Jolles J: Are cognitive impairments associated with sensitivity to stress in schizophrenia? An experience sampling study. *Am J Psychiatry* 159:443-449, 2002.
8. Weickert TW, Goldberg TE, Gold JM, Bigelow LB, Egan MF, Weinberger DR: Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Arch Gen Psychiatry* 57:907-913, 2000.
9. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS: "Cognitive dysmetria" As an integrative theory of schizophrenia: A dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 24:203-218, 1998.
10. Normal RMG, Malla AK: Stressful life events and schizophrenia: A review of the research. *Br J Psychiatry* 162:161-166, 1993.
11. Ceylan E: Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri şizofreni 159-177.
12. Green MF: What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153:321-330, 1996.
13. Butzlaff RL, Hooley JM: Expressed emotion and psychiatric relapse: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 55:547-552, 1998.
14. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AMI: Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 145:578-583, 1988.
15. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261-276, 1987.
16. Potkin SG, Alva G: A pet study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:227-237, 2002.
17. Andreasen NC, Olsen S: Negative and positive schizophrenia: Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 39:789-794, 1982.
18. Wu JC, Amen D, Bracha HS: Neuroimaging in clinical practice, in Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th ed. Edited by Sadock BJ, Sadock VA. New York, Williams&Wilkins 2000, pp.373-385.
19. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin CJ, Sokoloff L, Kuhl DE: Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (18 F) 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose: Validation of Method. *Ann Neurol* 6:371-388, 1979.
20. Crow TJ: Brain changes and negative symptoms in schizophrenia. *Psychopathology* 28:18-21, 1995.