

Şizofreni ve Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlev Bozukluklarının Değerlendirilmesi ve Tedavisi

Evaluation and Treatment of Cognitive Dysfunctions in Schizophrenia and Bipolar Disorder

Çağdaş Eker¹

¹Ege Üniversitesi, İzmir

ÖZ

Bilişsel bozukluklar hem şizofreni hem de bipolar bozukluk seyrinde iyileşme ile en yakından etkili hastalık bileşenidir. Bilişsel işlevlerdeki bozulma hem bir endofenotip özelliği göstermekte hem de tedavi sürecine bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. Şizofrenide ilk ataktan başlayarak bilişsel esneklik, baskılama, sözel akıcılık, sözel bellek ve görsel-motor işleme alanlarında bozulmalar gözlenmekte ve kronik hastalık evresinde bu bulgular değişmemektedir. Öte yandan bipolar bozukluk hastaları ise bilişsel işlevler yönünden birbirinden çok farklı özellikler göstermektedir. Bir grup hastada hiçbir bilişsel bozukluk saptanmazken; diğer bir grupta sınırlı alanlarda (işlem hızı, dikkat, sözel öğrenme ve sosyal biliş) bozukluk gözlenmektedir; üçüncü bir grupta ise şizofrenideki benzer yaygın ve ağır bilişsel bozukluklar izlenmektedir. Bu hastalıklarda oynadığı önemli role karşın bilişsel işlevlerin tedavisinde ne yazık ki istenilen sonuçlara ulaşılamamıştır. Bu gözden geçirme yazısında şizofreni ve bipolar bozuklukta görülen bilişsel işlev bozuklukları ve bunların tanınmasına yönelik testler, bilişsel rehabilitasyon için yapılabilecekler ve henüz gelişme aşamasındaki bilişsel işlev farmakoterapisine yer verilecektir.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, bipolar bozukluk, bilişsel işlev bozukluğu, bilişsel onarım, bilişsel değerlendirme

ABSTRACT

Cognitive dysfunction is the most important determinant for the recovery in schizophrenia and bipolar disorder. Cognitive dysfunction serves as an endophenotype although it may be a consequence of drug treatments. In schizophrenia starting from the first episode, pronounced cognitive defects such as cognitive flexibility, inhibition, verbal fluency, verbal memory and visual-motor processing are observable. These cognitive defects remain stable in the chronic phase of schizophrenia. On the other hand, cognitive dysfunctions in bipolar disorder patients have a heterogeneous pattern. One group of patients show no evidence of cognitive dysfunction while one group has limited dysfunction (of processing speed, attention, verbal learning and social cognition) and another one has wide spread dysfunctions as seen in schizophrenia. Despite its importance, no satisfactory results have been achieved in the treatment of cognitive dysfunctions in schizophrenia and bipolar disorder. In this article, the evaluation and treatment of the most frequent cognitive dysfunctions of schizophrenia and bipolar disorder are reviewed.

Keywords: Schizophrenia, bipolar disorder, cognitive dysfunction, cognitive evaluation, cognitive remediation

Giriş

19. yüzyılın kapandığı günlerde Psychiatrie isimli kitabının 6. baskısını yayımlayan Kraepelin o günlerde "demans prekoks" olarak bilinen şizofreniyi manik-depresif hastalıktan (bipolar bozukluk) ayırırken şizofreni seyrinde bilişsel yıkım görülürken manik depresif hastalıkta yıkım gözlenmemesini dikkate almıştı (Sedler 1994). 20. yüzyıl boyunca Kraepelin'in getirdiği dikotomik yaklaşım geçerliliğini korumuşken yüzyıl kapanırken yapılan çalışmalar bilişsel bozukluğun sadece şizofrenide değil bipolar bozuklukta da var olduğunu göstermiştir (Douglas ve ark. 2018, Li ve ark. 2020). Dahası, hem şizofreni hem de bipolar bozuklukta hastalığın seyri ve yaşam kalitesi üzerine de en çok etkide bulunan hastalık bileşenin bilişsel işlevlerdeki bozukluk olduğu belirlenmiştir (Green 2006).

Şizofrenide bilişsel bozukluğun kanıtları gözle görünür düzeydeyken bipolar bozuklukta görülen bilişsel bozukluklar alevlenme dönemlerindeki dikkat ve motivasyon bozukluklarına bağlanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ise bipolar bozuklukta gözlenen bilişsel bozukluğun rahatsızlığın zemininde ve ötimik dönemlerde de bulunduğunu göstermektedir (Douglas ve ark. 2018, Eker ve Altınbaş 2020). Bunlara ek olarak bipolar bozuklukta şizofrenideki benzer bir yıkımın olup olmadığı da tartışılmaktadır. Bipolar bozukluğun erken başlangıçlı ve psikotik özellikli türünün rahatsızlık başlamadan önce de bilişsel bozukluklar sergilediği öne

sürülmektedir (Eker ve Altınbaş 2020). Bu gözden geçirmede şizofreni ve BPB'ta gözlenen bilişsel bozukluklar ve değerlendirilmesine ilişkin bilgiler verildikten sonra tedavi için yapılabilecekler tartışılacaktır.

Şizofrenide Görülen Bilişsel Bozukluklar

Şizofrenide tanı ölçütlerini oluşturan pozitif ve negatif belirtiler yanında bilişsel bozukluklar, dürtü denetiminde güçlükler ve duygudurum belirtileri de görülmektedir (APA 2013). Şizofreni hastalarında saptanan bilişsel bozukluklar sıklıkla rahatsızlığın tanı ölçütlerinden bağımsız olarak karşımıza çıkar. Bilişsel bozukluklar şizofreni hastalarında farmakoterapi ve psikoterapiye yanıt, ilişkilerde denge, iş yaşamında süreklilik ve yaşam süresiyle ilişkili bulunmuştur. Şizofrenide en sık gözlenen bilişsel bozukluklar dikkat, işleyen bellek, işleme hızı, sözel ve sözel olmayan bilgiler için epizodik öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler, akıl yürütme ve sorun çözme becerileridir. Bu becerilerdeki gerilik toplum genelinden 0,5-0,75 standart sapma kadardır. Öte yandan genel toplumun %30'u bu alanlarda 0,5 standart sapma veya altında beceri gösterdiği de unutulmamalıdır (Husain ve Schott 2016).

Şizofreni hastalarının hastalık öncesi durumları değerlendirildiğinde çocukluk çağına başlayan bilişsel bozukluğun ergenlik döneminde ve hemen hastalık öncesinde yoğunlaştığı görülmektedir. Hastalığın kronik döneminde nörobilişsel belirtilerin yaygınlık ve sıklığında belirgin bir değişiklik gözlenmemektedir. Hastanın sosyal ve bilişsel işlevselliğinde hastalık öncesi durumu da etkili olmaktadır (Woodberry ve ark. 2008, Menkes ve ark. 2019).

Ergenlik dönemine denk gelen rahatsızlığın erken evrelerinde özellikle yürütücü işlevler ve sorun çözme becerilerinde gerilik olduğu gözlenmektedir. Bu durumun zeminde yatan nörogelişimsel bozukluğa işaret ettiği öne sürülmüştür. Sağlıklı kişilerde ilerleyen yaşla birlikte sözcük dağarcığında artma beklenir. Buna karşılık, şizofreni hastalarında sözcük dağarcığındaki bozulma dikkati çekmektedir. Bu durumun şizofrenideki hızlanmış yaşlanma varsayımı ile uyumlu olduğu iddia edilmektedir. Hastalığın ilk atağından başlayarak bilişsel esneklik, baskılama, sözel akıcılık, sözel bellek ve görsel-motor işleme alanlarında bozulmalar gözlenmekte ve kronik hastalık evresinde bu bulgular değişmemektedir. Öte yandan ilk atak hastalarında daha az sıklıkta görsel analiz ve yapılandırma bozukluğu gözlenirken, hastalığın ilerleyen evrelerinde bu bozukluk daha sık saptanmaktadır (Tschenstcher ve ark. 2023).

Şizofrenide görülen bilişsel bozuklukların endofenotip özellikleri gösterdiğine ilişkin diğer kanıtlar hastaların sağlıklı akrabalarından gelmektedir. Öte yandan bu verilerin çalışma sırasında sağlıklı olan ancak sonradan hastalığın belireceği kişilere ait olma ihtimali de bulunmaktadır (Agnew-Blais ve Seidman 2013). Bilişsel bozuklukların ailesel geçiş gösterdiği pek çok çalışmada gösterilmiş ve bu alanda kapsamlı gözden geçirme ve meta-analizler yayınlanmıştır (Sitskoorn ve ark. 2004, Agnew-Blais ve Seidman 2013). Şizofreni hastalarına benzer şekilde sağlıklı akrabaların sağlıklı kontrollerden daha kötü performans gösterdikleri alanlar sözel bellek ve İz Sürme - B testi olmuştur (Sitskoorn ve ark. 2004). Öte yandan hiçbir bilişsel test sağlıklı akrabalarla sağlıklı kontrolleri ayırt etmeye yetmemekte, etki büyüklükleri % 65'lik bir örtüşmeye işaret etmektedir. Bu durum, çok sayıda sağlıklı akrabanın normal bilişsel işlevlere sahip olduğunu göstermektedir.

Hastalığın doğasında bulunan bilişsel bozukluklara tedavide kullanılan ilaçların da katkıda bulunduğu öne sürülmektedir. Özellikle birinci kuşak antipsikotik ilaçların ve klozapinin etkileri olumsuz olarak değerlendirilmiştir. Buna karşılık, klozapin dozu belirsizdir ve klozapinin daha kötü performansa sahip tedaviye dirençli hastalarda seçildiği akılda tutulmalıdır (Baldez ve ark. 2021). Avrupa Psikiyatri Birliği (European Psychiatric Association) bilişsel yan etkilerle karşılaşmamak için birinci kuşak antipsikotik ilaçlardan kaçınmayı önermektedir (Vita ve ark. 2022).

Özetle, ilk rahatsızlık dönemi ardından yapılan nörobilişsel değerlendirmelerde bu hastaların kronik hastalardan çok da farklı olmayan bilişsel bozukluklara sahip olduğu gözlenmiştir (Hoff ve ark. 1999, Meshulam-Gately ve ark. 2009). Sağlıklı akrabalarında da bilişsel bozuklukların sıkça görüldüğü dikkate alınırsa, şizofreniyi yaygın bilişsel bozukluğa neden olan nörogelişimsel bir hastalık olarak ele almak doğru olacaktır (Rapoport ve ark. 2012).

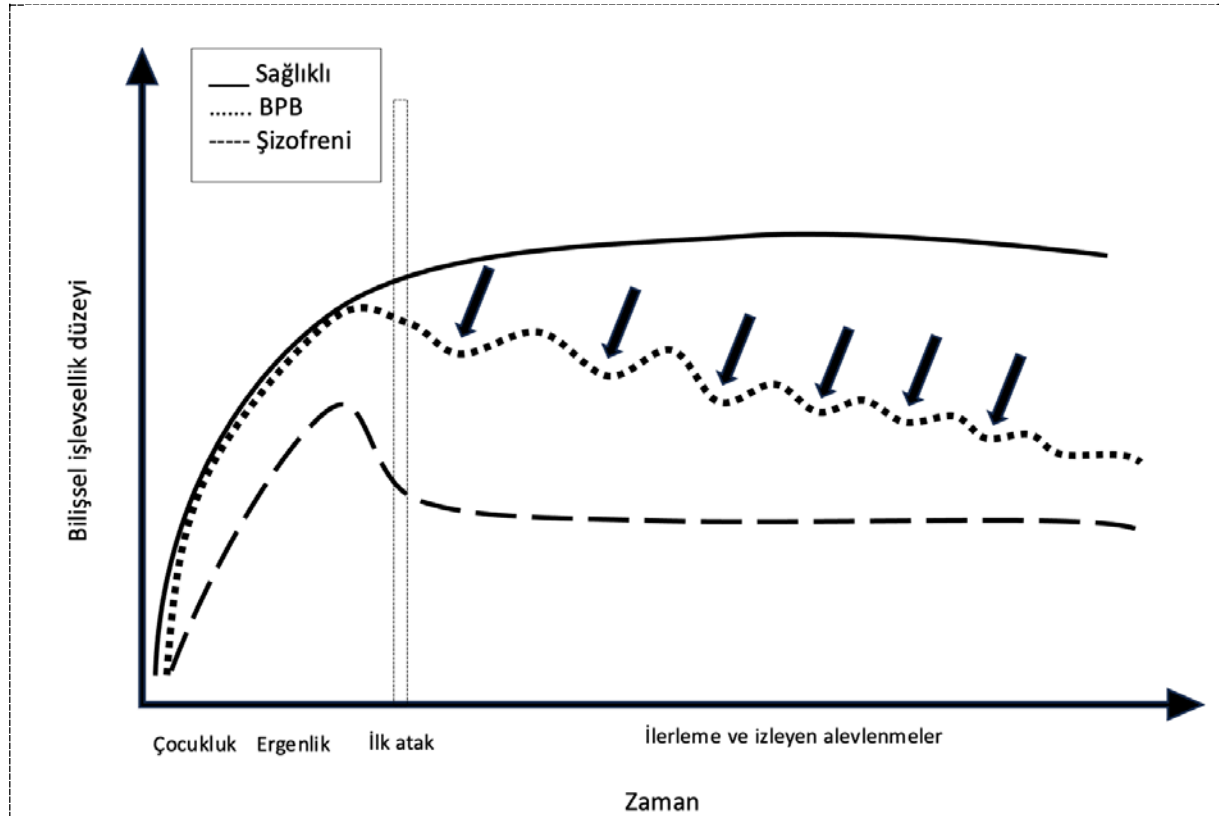
Bipolar Bozuklukta Görülen Bilişsel Bozukluklar

Bipolar bozukluk temelde duygudurum belirtileri ile seyretse de bilişsel bozulma da sıklıkla gözlenmektedir. Bipolar bozuklukta bilişsel bozukluklara ilişkin ilk çalışmalarda elde edilen bulgular rahatsızlığın alevlenme dönemlerinde gözlenen dikkat ve/veya motivasyon bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (Bulbena ve Berrios 1993). Sonraki çalışmalarda ise nörobilişsel bozuklukların uzun ve kronik seyirli hastalıkla ilişkili olduğu, dahası

ötistik dönemlerde bile bu bozuklukların gözlemlendiği bildirilmiştir. Hastaların ötik dönemde olmalarının sözel bellek ile yürütücü işlevlerdeki bozukluğu telafi etmediği görülmüştür (McKay ve ark. 1995, van Gorp ve ark. 1998). Nitekim, günümüzde sözel bellek ve yürütücü işlevlerdeki bozuklukların bipolar bozuklukta en sık görülen nöropsikolojik bozukluklar olduğu bilinmektedir (Cotrena ve ark. 2020). Bipolar bozukluk hastalarının sahip olduğu endofenotipleri taşıdığı varsayılan sağlıklı akrabaları incelendiğinde, hastalar kadar olmasa da sözel bellek, yürütücü işlevler ve sosyal biliş alanlarında sağlıklı kontrollerden daha kötü performans gösterdikleri saptanmıştır (Bora ve ark. 2009, Bora ve Özerdem 2017).

Bipolar bozukluk hastaları farklı sıklık ve alanlarda bilişsel bozulma sergilemektedir. Bir grup hastada hiçbir bilişsel bozukluk saptanmazken, diğer bir grupta sınırlı alanlarda (işlem hızı, dikkat, sözel öğrenme ve sosyal biliş) bozukluk gözlenmekte, üçüncü bir grupta ise şizofrenidekine benzer yaygın ve ağır bilişsel bozukluklar izlenmektedir (Burdick ve ark. 2014). Psikotik belirtilerle seyreden alevlenme dönemleri ve şiddetli mani dönemlerinin daha kötü bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu da gösterilmiştir (Bora 2018). Bilişsel bozukluk olmayan bipolar bozukluk grubunun sosyal bilişlerinin sağlıklı gruptan daha iyi olduğu saptanmıştır.

Özetle, bazı bipolar bozukluk hastalarının nörogelişimsel bozukluk veya nörogelişimsel zeminde nörodejeneratif süreçlere bağlı olarak daha kötü nöropsikolojik test performansı ortaya koyduğu ve bu hastaların psikotik belirtili, erken başlangıçlı ve sık atak yaşayan bir alt grubu oluşturduğu öne sürülmekte (Bora 2016, Kloiber ve ark. 2020), diğer hastaların uzunlamasına izleminde genel olarak bilişsel yıkım görülmemesi de bu düşüncüyü desteklemektedir (E. Bora ve Özerdem 2017). Nöropsikolojik test sonuçlarını yorumlarken bu heterojenite yanında hastaların maruz kaldığı ilaç yan etkileri, uyku bozukluğu ve eşik altı belirtilere de sık rastlandığı akılda tutulmalıdır.



Şekil-1: Sağlıklı kişilerin bilişsel işlevsellik düzeyinin bipolar bozukluk ve şizofreni hastaları ile karşılaştırması (Lewandowski ve ark. 2011)

Bilişsel Bozuklukların Tanınması ve Değerlendirilmesi

Psikiyatrik tanı sistemlerinin laboratuvar bulgularına dayanmaması ve pek çok belirtinin yorumunun klinisyene bırakılması tanı ve tedavide zorluklara neden olmaktadır. Öte yandan, tıbbın pek çok alanında olduğu gibi gerek tanı gerekse tedavi için ölçülebilir özellikler ve hedefler koymak psikiyatrik rahatsızlıklarda zor olsa da gereklidir. Şizofrenideki bilişsel bozukluklar alanında çalışan araştırmacılar bu amaçla MATRICS (Measurement and Treatment Research for Improving Cognition in Schizophrenia: Şizofrenide Bilişi İyileştirme için Ölçüm ve

Tedavi Araştırması) projesi geliştirmişlerdir. MATRICS projesi FDA (US Food and Drug Administration) ve EMEA (European Medicines Agency) tarafından kabul görmüştür. Üzerinde uzlaşılan test bataryası (MATRICS consensus cognitive battery, MCCB) standart, performansa dayalı bilişsel değerlendirmeleri içermektedir (Tablo-1). MATRICS dışında CNTRICS (Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: Şizofrenide Biliş İyileştirme için Bilişsel Sinirbilim Tedavi Araştırmaları) ve CNTRACS (Cognitive Neuroscience Test Reliability and Clinical Applications for Schizophrenia: Şizofrenideki Klinik Uygulamalar için Bilişsel Sinirbilim Testlerinin Güvenilirliği) de şizofrenideki bilişsel işlevlerin araştırılması için önerilerde bulunmuştur (MacQueen ve Memedovich 2017).

Tablo 1. MATRICS Uzlaşılı Bilişsel Bataryası (MCCB)
İşlem hızı
Kategorik akıcılık Şizofrenide Kısa Bilişsel Değerlendirme (BACS, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia)-Simge Kodlama İz sürme testi A
Dikkat/Vijilans
Sürekli Performans Testi – Benzer Eşler (Continuous Performance Test—Identical Pairs, CPT-IP)
İşleyen bellek
Sözel: Maryland Üniversitesi Harf- Sayı Genişliği (Letter-Number Span) Sözel olmayan: Weschler Bellek Ölçeği –III (Wechsler Memory Scale, WMS—III Spatial Span) - Uzaysal Genişlik
Sözel öğrenme
Hopkins Sözel Öğrenme Testi (Hopkins Verbal Learning Test, HVLT) — revize edilmiş
Görsel öğrenme
Kısa Görsel-Uzaysal Bellek Testi (Brief Visuospatial Memory Test, BVMPT) — revize edilmiş
Akıll yürütme ve sorun çözme
Nöropsikolojik Değerlendirme Bataryası (Neuropsychological Assessment Battery, NAB) — Labirentler
Sosyal biliş
Meyer-Solovay-Caruso Duygusal Zekâ Testi (Meyer-Solovay-Caruso Emotional Intelligence Test)

Bipolar bozukluk emosyonel dalgalanmaların ön planda yer aldığı bir hastalıktır. Uyarıların emosyonel yükü şizofreniden daha önemlidir ve bilişsel işlevleri etkilemektedir. Bu nedenle Bipolar bozukluğun emosyonel değeri de dikkate alan bilişsel işlev değerlendirmesine gereksinim olduğundan bu bozuklukta bilişsel bozuklukların şizofrenide kullanılan yöntemlerle araştırılmaması uyarıları bulunmaktadır (MacQueen ve Memedovich 2017, Tschentscher ve ark. 2023). Affektif Bozukluklarda Kısa Bilişsel Değerlendirme (Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders: BAC-A) bu amaçla geliştirilmiştir (Tablo-2). Öte yandan MATRICS, CNTRICS ve CNTRACS önerilerini de yeterli bulan araştırmacılar da vardır (MacQueen ve Memedovich 2017).

Tablo-2: Affektif Bozukluklarda Kısa Bilişsel Değerlendirme (BAC-A)
Temel Kısa Bilişsel Değerlendirme
Sözel bellek
Liste öğrenme
İşleyen bellek
Basamak sıralama görevi (Digit Sequencing Task)
Motor hız
Jeton Motor Görevi (Token Motor Task)
Semantik akıcılık
Sözel akıcılık, kategorik
Yürütücü işlevler
Londra Kulesi Testi (Tower of London Test)
Dikkat ve motor hız
Simge Kodlama (Symbol Coding)
Emosyonel Testler
Emosyonel baskılama
Emosyonel Stroop
Duygusal İşleme Testi (Affective Processing Test)

Bilişsel Bozuklukların Tedavisi

İlaç Dışı Yöntemler

İşlevsellik ve hayat kalitesinin geri kazanılması tüm ruhsal rahatsızlıklarda en önemli hedefdir. Öte yandan özellikle şizofrenide bu kazanıma ulaşılması sıklıkla mümkün olmamaktadır. Son yıllarda yürütülen çalışmalar

bazı bipolar bozukluk hastaları için de benzer bir durum olduğunu göstermektedir (Burdick ve ark. 2014). Şizofreni ve bipolar bozuklukta gözlenen bilişsel bozukluklar işlevselliği ve hayat kalitesi belirleyen temel etkenler olsa da bu bozuklukları tam anlamıyla düzeltebilen biyolojik bir tedavi bulunmamaktadır (Bowie ve ark. 2020).

İlaç dışı müdahale olarak Bilişsel Onarım Tedavilerinin (BOT) bir alternatif oluşturduğu öne sürülmüştür. BOT farklı alanlarda iyileşmeye yardımcı olan davranışçı egzersizleri kapsayan bir tedaviler bütünüdür. BOT, işlevsel düzelmeyi hedeflerken öğrenmenin bilimsel ilkelerinin uygulandığı, bilişsel bozuklukları davranışsal eğitimlerle tedavi etmeyi amaçlayan bir girişimdir. Günlük işlevselliğe destek olan ve öğrenilenleri deneme fırsatı veren bir bağlamda daha etkili olmaktadır. Hedeflenen temel bilişsel bozukluklar dikkat, bellek, yürütücü işlevler, sosyal biliş ve metakognisyon olmalıdır (Bowie ve ark. 2020).

Bilişsel onarım tedavilerinin şizofrenideki etkinliği tek başına uygulandığında ne yazık ki sınırlı kalmaktadır. Pek çok çalışma sosyal beceri eğitimi, uğraş tedavisi veya işyeri ortamında destekleme gibi diğer psikiyatrik rehabilitasyon yöntemleri de birlikte uygulandığında BOT'nin daha etkili olduğunu göstermiştir. Tedavilerin sonuçlarını değerlendiren araştırmalarda bilişsel işlevlerde sınırlı bir düzelme gözlenirse de iyileşmenin işlevselliğe etkisinin daha büyük olduğu görülmektedir (Wykes ve ark. 2011).

Rehabilitasyon programlarında devamlılığı sağlamak en önemli sorunlardan birisidir. Motivasyonu canlı tutmak amacıyla bu programların gündelik hayata dönük, eğlenceli ve etkileşime dayalı olarak uygulanması hem hasta katılımını artıracak hem de sürekliliği sağlayacaktır. Şizofreni hastalarının yaşadıkları sosyal zorluklar dikkate alındığında grup ortamının bazı hastalarda daha yararlı olabileceği değerlendirilmelidir. Bipolar bozukluk hastalarının "normale" dönme beklentilerinin kısmen gerçekçi olduğu ve her adımda desteklenmesi gerektiği unutulmamalıdır (Wykes ve ark. 2011, Bowie ve ark. 2020)

Farmakoterapi

Nöroleptik tanımı verilen ilacın yarattığı duygusal, zihinsel ve motor donukluğa dayanmaktadır. Birinci kuşak antipsikotikler bu yönüyle klasik nöroleptik tanımına uymaktadır. Daha yaygın kullanılmakta olan ikinci kuşak antipsikotiklerin nörolepsis etkileri ise tartışmalıdır. İkinci kuşak antipsikotik negatif belirtiler ve bilişsel işlevler üzerine etkilerinin daha iyi olduğu varsayılmaktadır. Örneğin lurasidonun ötimik bipolar bozukluk hastalarında ekleme tedavisi olarak kullanımının bilişsel işlevler üzerinde yararlı olduğu bildirilmiştir (Yatham ve ark. 2017) Klozapinin sosyal işlevsellik üzerine belirgin etkisine karşılık antikolinergik yan etkilerinin de bilişsel işlevlerdeki bozulmayla ilişkili olabileceği unutulmamalıdır (Kapczinski ve ark. 2021, Joshi ve ark. 2021). Nitekim, şizofreni hastalarının hipokampuslarında muskarinik reseptör-1'e (M1) bağlanmanın zaten az olduğu, bu durumun da öğrenme üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu gösterilmiştir (Bakker ve ark. 2020)

Şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan serotonin (5-HT) - dopamin (D) modülatörü antipsikotiklerin hem D hem de serotonin 5-HT reseptörleri üzerine kısmi agonist etkileri ile bilişsel işlevlerde iyileşmeye yardımcı olacağı düşünülmektedir. Dopamin reseptörü-2'ye (D2) oranla dopamin reseptörü-3 (D3) üzerine daha etkili olan kariprazin ile daha çok D2 üzerine etkili olan breksiprazolün 5-HT1A kısmi agonist etkilerinin hem negatif belirtilerde hem de bilişsel işlevlerde iyileşmeyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Brilaroksazinin şizofreninin pozitif ve bilişsel belirtilerine etkili olmasında D2, D3 ve D4 ile 5-HT1A ve 5-HT2A üzerinde kısmi agonistik etkilerinin rol oynadığı varsayılmaktadır (Lobo ve ark. 2022).

Serotonin sistemi üzerinden etkileri D sistemine oranla daha fazla olan çok yeni antipsikotik ilaçlar geliştirilmiştir. Bu en yeni kuşak ilaçların da bilişsel belirtilerde etkili olabileceği öngörülmektedir. 5-HT2A ve sigma-2 reseptör antagonisti Roluperidonun özellikle sözel bellekte iyileşmeyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Lobo ve ark. 2022). 5-HT2A antagonisti ve aynı zamanda presinaptik D2 agonisti - postsinaptik D2 blokeri olarak çalışan lumatoperonun da şizofreninin negatif belirtilerine etkili olduğu öne sürülmüştür. Serotonin üzerinden işleyen ve bilişsel işleve etkili olduğu düşünülen başka bir antipsikotik de Pimavanserindir. Pimavanserinin 5-HT2A ters agonisti olarak etki göstermektedir (Lobo ve ark. 2022).

İz amin-ilişkili reseptör-1 (TAAR-1) agonisti ulotaront ise bambaşka bir şekilde antipsikotik etki gösterdiğinden FDA tarafından çığır açan tedavi olarak tanımlanmıştır. Şizofrenideki çekirdek belirtilerin yanında bilişsel işlevlerde de düzelmeyi sağladığı gözlenmiştir (Koblan ve ark. 2020). Ancak bu tedavilerle ilgili daha çok kanıt gereksinim duyulmaktadır.

N-metil D-aspartat tipi (NMDA) glutamat reseptörlerinin hem şizofreninin çekirdek belirtilerinde hem de bilişsel bozukluğunda rol oynadığı bilinmektedir (Veselinović ve Neuner 2022). Glisin, D-serin, D-sikloserin ve D-aspartat NMDA reseptörlerinde ko-aktivist olarak görev alır. Glisin taşıyıcısı-1 (GlyT-1) baskılayıcısı biopterinin negatif belirtiler üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Şizofrenide NMDA reseptör işlevlerinde azalma

ve D-serin düzeylerinde düşüklük olduğu bildirilmiştir (Kuo ve ark. 2022). İnflamatuar sitokinler kynürenik asid düzeyini artırmakta, bu durum da DLPPK'te NMDA reseptörleri üzerindeki glisin alanlarını işgal ederek NMDA reseptörlerinin işlevini bozmaktadır (Sathyaasikumar ve ark. 2011, Kindler ve ark. 2020). Bunlara ek olarak, şizofrenide D-amino asid oksidaz (DAAO) etkinliğinin artmış olduğu da gözlemlendiğinden DAAO baskılanmasının NMDA işlevlerini artırarak işe yarayabileceği düşünülmüştür. DAAO antagonisti sodyum benzoat ve luvadaksistat TAK-831'in bu alandaki kullanımına ilişkin çalışmalar sürmektedir (Veselinović ve Neuner 2022).

Öte yandan, NMDA reseptör antagonisti memantin eklemesi tedavisi olarak şizofreninin negatif ve bilişsel belirtilerinde yararlı olduğuna ilişkin veriler de bulunmaktadır (Veselinović ve Neuner 2022). Yarışmacı olmadan NMDA reseptör antagonisti etkiler gösteren döteryum (d6)-dekstrometorfan hidrobromid ve aşırı düşük dozda kinidin sülfatın (AVP786) da şizofreninin negatif belirtileri üzerine etkileri araştırılmaktadır (Shah ve Iqbal 2023). Alzheimer tedavisinde kullanılan başka bir psikotrop olan galantaminin de şizofrenideki bilişsel işlevler üzerinde olumlu etki yaratabileceğine ilişkin veriler bulunmaktadır (Koola ve ark. 2020).

Oksidatif yükün arttığı pek çok durumda olduğu gibi şizofrenide de glutatyon düzeylerinin düşük olduğu gözlenmiştir (Veselinović ve Neuner 2022). Glutatyon öncülü N-asetil sisteinin (NAC) nöroprotektif ve şizofreninin bilişsel belirtileri üzerine etkileri konusunda araştırmalar yürütülmektedir. Alfa-lipoik asid, omega-3 yağ asitleri, nitrik oksit ve NAC'in şizofrenideki bilişsel işlevlere olumlu etkilerine ait veriler genellikle hayvan çalışmalarına dayanmaktadır (Vasconcelos ve ark. 2015, Pitsikas 2015, Pawełczyk ve ark. 2018).

Östrojenin nöroprotektif etkisi nedeniyle şizofreni hastalarının bilişsel işlevlerine iyi geldiğine ilişkin veriler de bulunmaktadır. Östrojenin antipsikotik tedaviye eklenmesi durumunda metaforik konuşma ve somut düşünme üzerine olumlu etkilerinin olduğu gözlenmiştir (Bergemann ve ark. 2008).

Sonuç

Şizofreni ve bipolar bozukluk gibi ağır ruhsal hastalıklarda bilişsel yıkımla sıkça karşılaşılmaktadır. Hastalık öncesi işlevsellik düzeyi kadar hastaların içinde yaşadıkları ortam, yaşam tarzı ve rehabilitasyon olanakları da bilişsel işlevler üzerinde etkide bulunmaktadır. Bilişsel işlevlerdeki bozulma hastalığın seyri ve yaşam kalitesi üzerine de en çok etkide bulunan hastalık bileşeni olduğundan her hastada mutlaka araştırılmalıdır. Henüz bu rahatsızlıklardaki bilişsel bozuklukları iyileştirecek kesin bir çözüm olmamasına karşın yeni geliştirilen ilaçlar ve Bilişsel Onarım Tedavileri umut vaat etmektedir.

Kaynaklar

- Agnew-Blais J, Seidman LJ (2013) Neurocognition in youth and young adults under age 30 at familial risk for schizophrenia: A quantitative and qualitative review. *Cogn Neuropsychiatry*, 18:44-82.
- APA (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5)* Washington DC, American Psychiatric Association.
- Bakker G, Vingerhoets C, Bloemen OJN, Sahakian BJ, Booij J, Caan MWA, van Amelsvoort TAJM (2020) The muscarinic M1 receptor modulates associative learning and memory in psychotic disorders. *NeuroImage Clin*, 27:102278.
- Baldez DP, Biazus TB, Rabelo-da-Ponte FD, Nogaro GP, Martins DS, Kunz M et al. (2021) The effect of antipsychotics on the cognitive performance of individuals with psychotic disorders: Network meta-analyses of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*, 126:265-275.
- Bergemann N, Parzer P, Jaggy S, Auler B, Mundt C, Maier-Braunleder S (2008) Estrogen and comprehension of metaphoric speech in women suffering from schizophrenia: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Bull*, 34:1172-1181.
- Bora E (2016) Differences in cognitive impairment between schizophrenia and bipolar disorder: Considering the role of heterogeneity. *Psychiatry Clin Neurosci*, 70:424-433.
- Bora E (2018) Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord*, 229:125-134.
- Bora E, Özerdem A (2017) Meta-analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: Comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychol Med*, 47:2753-2766.
- Bora E, Özerdem A (2017) Social cognition in first-degree relatives of patients with bipolar disorder: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*, 27:293-300.
- Bora E, Yucel M, Pantelis C (2009) Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*, 113:1-20.
- Bowie CR, Bell MD, Fiszdon JM, Johannesen JK, Lindenmayer JP, McGurk SR et al. (2020) Cognitive remediation for schizophrenia: An expert working group white paper on core techniques. *Schizophr Res*, 215:49-53.
- Bulbena A, Berrios GE (1993) Cognitive function in the affective disorders: A prospective study. *Psychopathology*, 26:6-12.

- Burdick KE, Russo M, Frangou S, Mahon K, Braga RJ, Shanahan M et al. (2014) Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: Clinical implications. *Psychol Med*, 44:3083-3096.
- Cotrena C, Damiani Branco L, Ponsoni A, Samamé C, Milman Shansis F, Paz Fonseca R (2020) Executive functions and memory in bipolar disorders I and II: New insights from meta-analytic results. *Acta Psychiatr Scand*, 141:110-130.
- Douglas KM, Gallagher P, Robinson LJ, Carter JD, McIntosh VVW, Frampton CMA et al. (2018) Prevalence of cognitive impairment in major depression and bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 20:260-274.
- Eker MC, Altınbaş K (2020) Duygudurum bozukluklarının etiolojisi. In: *Duygudurum Bozuklukları Tanı Ve Tedavisi*, (Ed K Altınbaş):15-50. Konya, Bahçivanlar Basım.
- Green MF (2006) Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 67:3-8.
- Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE (1999) Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 156:1336-1341.
- Husain M, Schott JM (2016) *Oxford Textbook of Cognitive Neurology and Dementia*. New York: Oxford University Press.
- Joshi YB, Thomas ML, Braff DL, Green MF, Gur RC, Gur RE et al. (2021) Anticholinergic medication burden-associated cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 178:838-847.
- Kapczinski F, Pfaffenseller B, Dursun SM, Cardoso TA (2021) Clozapine for bipolar disorder: What do we know so far and what next? *Bipolar Disord*, 23:115-116.
- Kindler J, Lim CK, Weickert CS, Boerrigter D, Galletly C, Liu D et al. (2020) Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 25:2860-2872.
- Kloiber S, Rosenblat JD, Husain MI, Ortiz A, Berk M, Quevedo J, Vieta E et al. (2020) Neurodevelopmental pathways in bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 112:213-226.
- Koblan KS, Kent J, Hopkins SC, Krystal JH, Cheng H, Goldman R et al. (2020) A non-D2-receptor-binding drug for the treatment of schizophrenia. *N Engl J Med*, 382:1497-1506.
- Koola MM, Looney SW, Hong H, Pillai A, Hou W (2020) Meta-analysis of randomized controlled trials of galantamine in schizophrenia: Significant cognitive enhancement. *Psychiatry Res*, 291:113285.
- Kuo CY, Lin CH, Lane HY (2022) Targeting D-amino acid oxidase (DAAO) for the treatment of schizophrenia: Rationale and current status of research. *CNS Drugs*, 36:1143-1153.
- Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D (2011) Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*, 41:225-241.
- Li W, Zhou FC, Zhang L, Ng CH, Ungvari GS, Li J et al. (2020) Comparison of cognitive dysfunction between schizophrenia and bipolar disorder patients: A meta-analysis of comparative studies. *J Affect Disord*, 274:652-661.
- Lobo MC, Whitehurst TS, Kaar SJ, Howes OD (2022) New and emerging treatments for schizophrenia: A narrative review of their pharmacology, efficacy and side effect profile relative to established antipsychotics. *Neurosci Biobehav Rev*, 132:324-361.
- MacQueen GM, Memedovich KA (2017) Cognitive dysfunction in major depression and bipolar disorder: Assessment and treatment options. *Psychiatry Clin Neurosci*, 71:18-27.
- McKay AP, Tarbuck AF, Shapleske J, McKenna PJ (1995) Neuropsychological function in manic-depressive psychosis, Evidence for persistent deficits in patients with chronic, severe illness. *Br J Psychiatry*, 167:51-57.
- Menkes MW, Armstrong K, Blackford JU, Heckers S, Woodward ND (2019) Neuropsychological functioning in early and chronic stages of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Schizophr Res*, 206:413-419.
- Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ (2009) Neurocognition in first-episode schizophrenia, A meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23:315-336.
- Pawelczyk T, Piątkowska-Janko E, Bogorodzki P, Gębski P, Grancow-Grabka M et al. (2018) Omega-3 fatty acid supplementation may prevent loss of gray matter thickness in the left parieto-occipital cortex in first episode schizophrenia, A secondary outcome analysis of the OFFER randomized controlled study. *Schizophr Res*, 195:168-175.
- Pitsikas N (2015) The role of nitric oxide donors in schizophrenia, Basic studies and clinical applications. *Eur J Pharmacol*, 766:106-113.
- Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N (2012) Neurodevelopmental model of schizophrenia, Update 2012. *Mol Psychiatry*, 17:1228-1238.
- Sathyasaikumar KV, Stachowski EK, Wonodi I, Roberts RC, Rassoulpour A, McMahon RP et al. (2011) Impaired kynurenine pathway metabolism in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 37:1147-1156.
- Sedler MJ (1994) Foundations of the new nosology. *J Med Philos*, 19:219-238.
- Shah AA, Iqbal SZ (2023) Recent advances in psychopharmacology, From bench to bedside novel trends in schizophrenia. *J Pers Med*, 13:411.
- Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJH, Appels MCM, Kahn RS (2004) Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia, A meta-analysis. *Schizophr Res*, 71:285-295.
- Tschentscher N, Woll CFJ, Tafelmaier JC, Kriesche D, Bucher JC, Engel RR, Karch S (2023) Neurocognitive deficits in first-episode and chronic psychotic disorders, A systematic review from 2009 to 2022. *Brain Sci*, 13:299.

- van Gorp W, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W (1998) Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence: A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry*, 55:41-46.
- Vasconcelos GS, Ximenes NC, de Sousa CNS, Oliveira TQ, Lima LLL, Lucena DF et al. (2015) Alpha-lipoic acid alone and combined with clozapine reverses schizophrenia-like symptoms induced by ketamine in mice, Participation of antioxidant, nitrenergic and neurotrophic mechanisms. *Schizophr Res*, 165:163-170.
- Veselinović T, Neuner I (2022) Progress and pitfalls in developing agents to treat neurocognitive deficits associated with schizophrenia. *CNS Drugs*, 36:819-858.
- Vita A, Gaebel W, Mucci A, Sachs G, Barlati S, Giordano GM et al. (2022) European Psychiatric Association guidance on treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 65:e57.
- Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ (2008) Premorbid IQ in schizophrenia, A meta-analytic review. *Am J Psychiatry*, 165:579-587.
- Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P (2011) A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia, Methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry*, 168:472-485.
- Yatham LN, Mackala S, Basivireddy J, Ahn S, Walji N, Hu C et al. (2017) Lurasidone versus treatment as usual for cognitive impairment in euthymic patients with bipolar I disorder, A randomised, open-label, pilot study. *Lancet Psychiatry*, 4:208-217.

Yazarların Katkıları: Çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağlandığı ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olunduğu tüm yazar(lar) tarafından beyan edilmiştir.

Danışman Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma için finansal destek alındığı beyan edilmemiştir.

Authors Contributions: The author(s) have declared that they have made a significant scientific contribution to the study and have assisted in the preparation or revision of the manuscript

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared.

Financial Disclosure: No financial support was declared for this study.