

# Ülkemizde Kullanılan Serotonin-Dopamin Antagonisti (SDA) Atipik Antipsikotik İlaçların Şizofrenideki Bilişsel Bozukluklara Etkileri: Kısa Bir Gözden Geçirme

Bülent KAYAHAN \*, Baybars VEZNEAROĞLU \*\*

## ÖZET

Son yirmi yılda şizofreni belirtilerinin değerlendirilmesinde önemli değişiklikler olmuştur. Geçmişte değerlendirmelerin odak noktası paranoid belirtiler ve halüsinasyonlar gibi klinik olarak gözlemlenebilen fenomenlerken, son zamanlarda hastalığın nörogelişimsel ve bilişsel yönleri ilginç odak noktası olmaya başlamıştır.

Şizofreni hastaları değişik bilişsel bozukluklar gösterirler. Dikkat, bellek ve yönetici işlevlerdeki bozukluklar yaygın bir bilişsel bozukluğun zemininde gelişirler.

Tipik antipsikotikler şizofrenide bilişsel bozukluklar üzerinde etkisizdirler ya da daha da kötüleştirirler. Günümüzde kullanıma giren güçlü 5-HT<sub>2A</sub> reseptör antagonizması yapan atipik antipsikotiklerin, tipik antipsikotiklere göre bilişsel işlevleri düzeltmede anlamlı derecede daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Bu gözden geçirme yazısında atipik antipsikotiklerin şizofrenide bilişsel işlevlere etkilerinin nörobiyolojik temelleri tartışılmış ve ülkemizde halen kullanılmakta olan serotonin-dopamin antagonisti antipsikotiklerin (klozapin, risperidon, olanzapin ve ketiyapin) şizofrenideki bilişsel bozukluklar üzerindeki etkileri gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Şizofreni, bilişsel bozukluklar, atipik antipsikotikler

*Düşünen Adam*; 2004, 17(4): 214-220

## ABSTRACT

### *The Effects of Serotonin-Dopamin Antagonistic Atypical Antipsychotics Currently Used in Turkey on Cognitive Dysfunctions in Schizophrenia: A Brief Review*

There are considerable differences in the assessment of schizophrenic symptoms in the last 20 years. Formerly, the focus of assessments was observable symptoms like hallucinations and paranoid symptoms but recently neurodevelopmental and cognitive aspects of schizophrenia has become the focus of interest.

Schizophrenic patients have various cognitive dysfunctions. Dysfunctions in attention, memory and executive functions develop on the basis of a generalized cognitive dysfunction.

Typical antipsychotics have no effect on the cognitive dysfunctions of schizophrenia, on the contrary they worsen the cognitive dysfunctions. It is shown that atypical antipsychotics which have strong 5-HT<sub>2A</sub> antagonism improve cognitive dysfunctions in schizophrenia in comparative studies with typical antipsychotics.

In the present review, the neurobiological basis of the effects of atypical antipsychotics on cognitive dysfunctions in schizophrenia is discussed and the effects of serotonin and dopamin antagonistic atypical antipsychotics currently used in Turkey (clozapine, risperidone, olanzapine and quetiapine) on cognitive dysfunctions in schizophrenia are reviewed.

**Key words:** Schizophrenia, cognitive dysfunctions, atypical antipsychotics

---

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, \* Uzm. Dr., \*\* Doç. Dr.

## GİRİŞ

Son yirmi yılda şizofreni belirtilerinin değerlendirilmesinde önemli değişiklikler olmuştur. Geçmişte değerlendirilmelerinde odak noktası paranoid belirtiler ve hallüsinasyonlar gibi klinik olarak gözlemlenebilen fenomenlerken, son zamanlarda hastalığın nörogelişimsel ve bilişsel yönleri ilginin odak noktası olma-ya başlamıştır. Şizofreni hastaları değişik bilişsel bozukluklar gösterirler. Dikkat, bellek ve yönetici işlevlerdeki bozukluklar yaygın bir bilişsel bozukluğun zemininde gelişirler. Erken hastalık başlangıç yaşı, erken yaşlarda ilk hastaneye yatış, uzun hastalık süresi olan şizofreni hastalarının daha fazla bilişsel bozukluğa sahip olduğu gösterilmiştir (1).

Şizofrenide bilişsel işlevlerin düzeyi ile sosyal ve mesleki yeterlilik arasında ilişki vardır. Şizofreni hastalarında uygulanan yoğun bilişsel tedavi, bilişsel işlevlerin bazı alanlarını geliştirebilmektedir, fakat normale döndürememektedir. Çoğu bilişsel bozukluk aynı kalmaktadır hatta antipsikotik tedaviyle semptomlarda iyileşmeler görülse bile, bilişsel bozukluklarda düzelmeler görülmemektedir (2).

Yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, şizofrenik hastalarda tipik antipsikotiklerin farklı bilişsel işlevler üzerindeki etkisinin çok az olduğu sonucuna varılmıştır. Tipik antipsikotiklerin mezokortikal sistemlerden frontal loblara uzanan fonksiyonel dopaminerjik innervasyona zarar vererek bu etkiyi yaptığı öne sürülmektedir. Dopaminerjik iletiyi D2 reseptör blokajı aracılığıyla azaltan tipik antipsikotik ilaçlar dikkati ve bilgi işleme kapasitesini azaltmaktadırlar (3).

Günümüzde güçlü 5-HT<sub>2A</sub> reseptör blokaj özellikleri olan yeni antipsikotik ilaçların kullanıma girmesiyle, bilişsel işlevlerle ilgili olarak "serotonin" in rolü üzerinde daha çok durulmaya başlanmıştır. Serotonin-Dopamin antagonisti (SDA) ilaçlarla, tipik antipsikotiklerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, SDA ilaçların (risperidon ve klozapin) şizofrenik hastalarda bilişsel işlevleri düzeltmede anlamlı derecede daha iyi olduğu gösterilmiştir. Gallhofer ve ark.'nın (1999) yaptığı bir çalışmada, risperidon ve klozapin kullanan şizofrenik hastaların, frontal işlemlemeyi değerlendiren testlerde, ilaç kullanmayan ve tipik antipsikotik kullanan hastalardan daha iyi performans-

larının olduğu gösterilmiştir (4).

## SDA İlaçların Bilişsel İşlevlere Etkilerinin Dopaminerjik- Kolinergic ve Serotonergic Temelleri

Dopaminin santral bilgi işlemede bütünleyici bir rolü vardır. Prefrontal korteksteki nöronlarda, diğer nörotransmitterlerin girdisine (input) duyarlılığı artırdığı şeklinde bir hipotez vardır. Böylece nöronların sinyalleri iletme yetisini artırmaktadır. Dopamin agonistleri dikkati ve bilişsel fonksiyonları geliştirmektedir. Dopamin agonistleri ile CPT (Continuous Performance Test)'de performansın arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda D<sub>2</sub> reseptör agonistleri verildikten sonra "faal bellek" performansında da düzelmeler bildirilmiştir. D<sub>1</sub> reseptörleri aracılığıyla da dopaminerjik mekanizmaların "faal bellek"le ilgili olduğu düşünülen prefrontal korteksin aktivitesinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (5).

Beyinde serotonergic sistem ile dopaminerjik sistem arasında güçlü bağlar mevcuttur. Dorsal raphe çekirdeği kortikal ve striatal bölgelere uzantılar gönderirken, mediyan raphe çekirdeği limbik bölgelere uzantılar gönderir. 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri dorsal raphe çekirdeği ile substantia nigra arasındaki iletime aracılık eder ve dopaminerjik nöronların ateşlenmesini inhibe eder. 5-HT<sub>2</sub> antagonizması dopaminerjik sistem üzerindeki baskının kalkmasına neden olur. Atipik antipsikotikler 5-HT<sub>2</sub> antagonizması yaparak ve dopaminerjik reseptörleri daha az bloke ederek etki göstermektedirler. Böylelikle serotonin azalması aracılığıyla, özellikle frontal kortekste dopamin üzerindeki baskı kalkmaktadır (6).

Keefe ve arkadaşları asetil kolin, dopamin, 5-HT, NE ve glutamat gibi nörotransmitterlerle antipsikotik ilaçlar arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkinin bilişsel işlevlere etkisini gözden geçirmiştir.

Klozapinin kolinergic iletideki tek etkisinin, güçlü muskarinik antagonist olduğu şeklindedir. Buna göre klozapinin değişik bilişsel işlevlerde özellikle sözel (verbal) bellek testlerinde gerekli olan yeni bilgileri kaydetme işlevini bozması beklenmektedir. Ancak klozapinin, klonlanmış insan M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub> reseptör genleri ile transfekte edilmiş hamster ovaryum hücrelerinde M<sub>4</sub> reseptörlerinin tam agonisti, klonlanmış M<sub>4</sub> reseptörlerinin kısmi agonisti ve striatal M<sub>4</sub> reseptör-

lerinin tam antagonisti olduğu gösterilmiştir. Daha önemlisi, yakın zamanda klozapinin fare prefrontal korteks, nukleus akkumbens ve striatumunda asetil kolinin ekstrasellüler konsantrasyonunu arttırdığının in vivo mikrodializ yöntemi kullanılarak gösterilmiş olmasıdır. Asetil kolin konsantrasyonundaki artış klozapin tarafından oluşturulan muskarinik reseptör blokajının üstesinden gelebilecek kadar büyüktür. Böylece, klozapin direkt etkili muskarinik agonist veya antagonist olduğu kadar, bir indirekt kolinerjik agonist olarak da kabul edilmelidir. Sonuç olarak klozapinin belleğe kayıt etme işlevini güçlendirmesi ve sözel akıcılık işlevini de etkilememesi beklenmelidir (7).

İkinci olarak Goldman-Rakic ve arkadaşlarının “faal bellek”in şizofreninin etiolojisindeki önemini belirten ve dopaminerjik aktivitenin ve uygun düzeylerdeki D1 reseptör uyarılmasının düzenleyici rolü üzerindeki hipotezleridir. Bu, “faal bellek”in prefrontal korteks etkinliğine ve özellikle prefrontal kortekste artmış dopaminerjik etkinliğe bağlı olduğu görüşü ile de uyumlu bir hipotezdir. Hem “faal bellek”, hem de yönetici işlevlerin ölçümünde kullanılan Wisconsin Kart Sıralama Testi (WKST) sırasında şizofrenik hastalarda dorsolateral prefrontal kortekste azalmış kan akımı olduğuyla ilgili bulgular vardır. Bununla beraber yakın zamanda fare prefrontal korteks piramidal nöronlarının apikal dendritleri üzerinde 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin varlığının keşfedilmesi, 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin “faal bellek” için D1 reseptörleri kadar veya daha önemli olduğu şeklinde hipotezin ileri sürülmesine neden olmuştur. Klozapinin bilişsel işlevler ve psikopatoloji üzerindeki yararlı etkilerini 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerini antagonize ederek veya bu reseptörlerde down-regulasyon yaparak ortaya çıkardığı ileri sürülmüştür. Bu ilginç bir hipotezdir, fakat klozapinin neden verbal çalışan bellek üzerindeki etkisinin çok az olduğunu açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Uzaysal (Spasiyal) faal bellek üzerindeki etkileriyle ilgili de henüz veri yoktur. Dahası 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin down regulasyonu antidepresanlar, haloperidol ve klorpromazin gibi tipik antipsikotik ilaçlarla da oluşturulabilmektedir. “Faal bellek” ve diğer bilişsel işlevler üzerindeki 5-HT, DA ve asetil Kolinin birleşik etkisini saptamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (8).

## Atipik Antipsikotik İlaçların Bilişsel İşlevler Üzerine Etkileri

Günümüzde kullanılan atipik antipsikotik ilaçlar farmakolojik profil olarak bazı benzerliklere sahiptir (D2 reseptör affinitesine görece, güçlü 5-HT<sub>2A</sub> affinitesi gibi), fakat aynı zamanda önemli farklılıkları da vardır.

Bu ilaçlar arasında klozapin en geniş etki spektrumuna sahiptir. 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, M1-M5, alfa-1 adrenerjik, histamin H1 ve D4 reseptörlerine yüksek affinitesi vardır. Olanzapinin 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, D2, M1-M5 ve H1 reseptörlerine yüksek affinitesi vardır. Risperidonun 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, D2, D3, alfa-1 ve alfa-2 adrenerjik ve H1 reseptörlerine yüksek affinitesi vardır (9). Ketiyapinin D1 ve D2 reseptörlerine düşük/orta, 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerine düşük/orta, alfa1 ve alfa2 reseptörlerine orta/yüksek ve H1 reseptörlerine yüksek düzeyde affinitesi vardır (10).

Farmakolojilerindeki farklılıklar atipik antipsikotik ilaçlar arasındaki önemli klinik farklılıkların da temelini oluşturmaktadır. Örneğin, EPS oluşturma potansiyelleri arasındaki farklılıklar, bu ilaçların farmakolojisindeki farklılıkları yansıtmaktadır. Bu önemli farmakolojik farklılıklar bilişsel işlevler üzerindeki etkilerine de katkıda bulunabilmektedir. Değişik bilişsel ölçümler 5-HT, asetil kolin ve glutamatın etkisine duyarlıdır. Bilişsel işlevlerde karmaşık nörotansmitterlerin rolünün olması, bilişsel işlevlerin motor fonksiyonlardan etkilenmesi, bu ilaçların bilişsel işlevler üzerindeki etkileri açısından önemli farklılıkları olabileceğini düşündürmektedir. Atipik antipsikotik ilaçlar arasındaki bilişsel işlevler yönünden farklılıklar hem teorik, hem de klinik açıdan önemlidir (9).

## Klozapin

1999 yılına kadar klozapinin değişik bilişsel ölçümler üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği 12 çalışma tanımlanmıştır. Klozapinin iki bilişsel işlev alanında güçlü etkisi olduğu bulunmuştur: Sözel akıcılık ve dikkat. Yönetici işlevlerin bazı alanlarını, sözel öğrenme ve bellek işlevlerini düzeltme yetisi olduğu şeklinde bazı kanıtlar da vardır. “Faal bellek”de düzelmeye neden olduğuna dair ise, daha az kanıt

vardır. Hiçbir çalışmada klozapinle tüm bilişsel alanlarda düzelmeye bulunmamıştır. Diğer yandan üç çalışmada klozapinin herhangi bir bilişsel alanda önemli etkisi olduğu bulunmamıştır. Ancak, bu üç çalışmanın çeşitli açılardan bazı kısıtlılıkları vardır (9). 1999 yılından sonra yapılan çalışmalarda, Pallanti ve arkadaşları (1999) klozapin tedavisinin şizofreni hastalarında hastalık farkındalığını ve içgörüyü arttırdığını saptamıştır (11). Sharma ve arkadaşlarının (2003) çalışmasında klozapinin sözel akıcılık, sözel öğrenme, sözel ve görsel bellek alanlarında düzelmeye sağladığı gösterilmiştir (12). Scherer ve arkadaşlarının çalışmasında (2004) klozapin kullanan hastalarda, haloperidol kullanan hastalara göre görsel-motor işlemsel (prosedural) öğrenme testinde bozukluk saptanmamıştır (13).

Hastalarda tipik antipsikotik ilaçlara iyi yanıt öyküsünün, bilişsel işlev bozukluklarının klozapin tedavisine iyi yanıt vereceğinin iyi bir öngörücüsü olduğu saptanmıştır. Gelecekteki çalışmalarla da bu doğrulanırsa, pozitif belirtileri tipik antipsikotik ilaçlara yanıt veren hastalarda klozapin kullanılması için geçerli bir neden daha ortaya çıkmış olacaktır (14).

Klozapinle bilişsel ölçeklerde sağlanan düzelmeye, yaşam kalitesi arasında da anlamlı ilişkiler bulunmuştur (15).

Testlerde, tedaviden önceki başlangıç performansının, cinsiyetin, hastalık süresinin, tedavi süresinin, ilaç dozunun ve ek ilaç tedavilerinin klozapinin bilişsel işlevler üzerindeki etkilerine nasıl katkıda bulunduğu anlaşılması için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır (16).

Klozapin tedavisi sonucu oluşan bilişsel değişikliklerin hangilerinin psikopatolojideki değişimlerle bağlantılı olduğu da açık değildir. Hagger ve arkadaşları (1993) negatif belirtilerdeki düzelmelerin, dikkat, yönetici fonksiyonlar, sözel öğrenme ve bellek ve sözel akıcılık testindeki düzelmeye bağlantılı olduğunu bulmuşlardır. Pozitif belirtilerdeki düzelmeye, bilişsel işlev bozukluklarında düzelmeye arasında bağlantı bulunmaması ilginçtir (17). Bununla beraber Galletly ve arkadaşları (1997) pozitif belirtileri de içeren psikopatolojideki düzelmelerin, çeşitli bilişsel ölçeklerdeki düzelmeye beraber olduğunu bulmuştur. Sonuç olarak, bilişsel performanstaki bazı değişiklikler, psi-

kopatolojideki değişikliklerle bağlantılıdır (18).

### Risperidon

Risperidon klinik pratikte kullanılmaya başlanan ikinci atipik antipsikotik ilaçtır. EPS ve psikopatoloji üzerine olan etkileri klozapin ve muhtemelen olanzapinden daha fazla doza bağımlıdır. 6 mg/g'den daha düşük dozlarda genellikle daha az EPS'ye neden olur. Daha yüksek dozlarda EPS sıklığı artar ve aynı zamanda daha az etkin olduğuna dair kanıtlar vardır. Risperidonun bilişsel işlevlere etkisinin de doza bağımlı olup olmadığı henüz saptanmamıştır.

Risperidonla yapılan iki çalışmada risperidonun algısal/motor işleme, tepki (reaksiyon) zamanı, yönetici işlevler, "faal bellek", sözel öğrenme ve bellek, ve motor fonksiyon gibi bazı bilişsel ölçeklerde istatistiksel olarak anlamlı etkiler gösterdiği bulunmuştur. Fakat, verbal akıcılık ve motor öğrenme üzerinde benzer etkiler bulunmamıştır. UCLA çalışmasında tedaviye dirençli hastalarda risperidon ve haloperidol karşılaştırıldığında, psikopatolojideki değişikliklerin, nörobilişsel performansda gözlenen düzelmelere katkısı olmadığı bulunmuştur. Benzer şekilde Meltzer ve arkadaşlarının çalışmasında risperidonla düzelen "faal bellek" in, total BPRS skorlarındaki düzelmeye bağlantılı olmadığı gösterilmiştir (19,20).

Cuesta ve arkadaşlarının (2001) çalışmasında risperidonun olanzapin ve tipik antipsikotiklere göre WKST'de daha fazla sayıda kategoride düzelmeye sağladığı gösterilmiştir (21). Weiser ve arkadaşlarının (2000) çalışmasında risperidonun tipik antipsikotiklere göre dikkat ve yönetici işlevleri ölçen görsel-motor testde daha fazla düzelmeye sağladığı gösterilmiştir. Risperidon kullanan hastalarda EPS şiddeti haloperidol kullanan hastalarla aynı olduğu halde, bilişsel testlerdeki performans daha iyi bulunmuştur. Bu sonuç, atipik antipsikotiklerle bilişsel işlevlerde sağlanan düzelmelerin, EPS'deki düzelmeye bağlantılı olmadığını düşündürmektedir (22). Scherer ve arkadaşlarının çalışmasında (2004) risperidonun, haloperidol kadar görsel-motor işlemsel öğrenme testinde bozulmaya neden olmadığı saptanmıştır (13).

Chua ve arkadaşlarının (2001) çalışmasında risperidonla sözel akıcılık, bellek ve yönetici işlevlerde dü-

zelme sağlandığı gösterilmiştir (23). Mazza ve arkadaşlarının (2003) çalışmasında bir yıllık izlem sonucunda risperidon ile tedavi edilen hastalarda sosyal yeterlilik becerisinde anlamlı düzelme gösterilmiştir (24).

Barkic ve arkadaşlarının (2003) çalışmasında tipik antipsikotiklerden risperidona geçilen hastalarda, tedavinin 3. ayında entelektüel yetilerde, soyut ve somut düşünme yetisinde ve mental hızda anlamlı düzelme olduğu saptanmıştır (25).

### Olanzapin

Olanzapin etkinlik olarak haloperidole eşit veya üstün bulunan fakat önemli derecede daha az EPS'ye neden olan atipik bir antipsikotik ilaçtır. Weiser ve arkadaşlarının (2000) yaptığı çalışmada olanzapinin, tipik antipsikotiklere göre dikkat ve yönetici işlevleri ölçen görsel-motor testde daha fazla düzelme sağladığı gösterilmiştir (22).

Cuesta ve arkadaşlarının (2001) yaptığı çalışmada olanzapinin diğer antipsikotik ilaçlara göre sözel bellekte daha fazla düzelme sağladığı bulunmuştur (21). Stip ve arkadaşları (2003) olanzapinin sözel akıcılık ve sözel öğrenme testlerinde düzelme sağladığını göstermiştir (26). Harvey ve arkadaşları (2003) ziprasidonla karşılaştırmalı yaptıkları bir çalışmada olanzapinin dikkat, bellek, "faal bellek", motor hız, yönetici işlevler ve sözel akıcılıkta anlamlı düzelme sağladığını göstermiştir (27).

Özet olarak, olanzapin yönetici işlevler, sözel öğrenme ve bellek, ve sözel akıcılık gibi bilişsel fonksiyonların ölçüldüğü bazı ölçeklerde önemli etkiye sahiptir. Bu etkiler daha önce klozapin ve risperidonla bildirilenlerden genellikle daha fazladır. Bununla birlikte, bu sonuçlar diğer atipik antipsikotiklerle karşılaştırmalı, çift-kör, randomize araştırmalarla desteklenmelidir (9).

### Keti-yapın

Purdon ve arkadaşlarının (2001) çalışmasında ketiyapın ve haloperidol kullanan hastalar karşılaştırılmıştır. 6. ayın sonunda ketiyapının özellikle sözel anlamlandırma, sözel akıcılık, anlık bellek, yönetici işlevler ve görsel-motor testlerde olumlu etkisi olduğu

gösterilmiştir (28).

Velligan ve arkadaşlarının (2002) çalışmasında yine ketiyapın ve haloperidol karşılaştırılmıştır ve 6. ayın sonunda ketiyapının yönetici işlevler, bellek ve dikkatle ilgili bilişsel testlerin hepsinde anlamlı olarak daha fazla düzelme sağladığı gösterilmiştir. Bu farkın benzotropin kullanımı, ilaç yan etkisi ve şizofreni belirtilerindeki düzelmeye bağlantılı olmadığı da gösterilmiştir (29).

Good ve arkadaşlarının (2002) çalışmasında ise ketiyapınla bir yıllık tedavinin sonucunda ilk atak 13 şizofreni hastasında dikkat, sözel akıcılık ve yönetici işlevlerde anlamlı düzelme saptanmıştır (30).

Velligan ve arkadaşlarının bir diğer çalışmasında (2003) ketiyapının, tipik antipsikotiklere göre sözel akıcılık ve sözel bellek testlerinde anlamlı olarak daha fazla düzelme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, ketiyapın kullanan hastalarda yaşam kalitesi de anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (31).

Tyson PJ ve arkadaşlarının (2004) bir çalışmasında 5-HT<sub>2A</sub> reseptör affinitesi yüksek olan atipik antipsikotiklerle (klozapin, olanzapin, risperidon) ile 5-HT<sub>2A</sub> reseptör affinitesi düşük olan veya hiç olmayan atipik antipsikotikleri (ketiyapın ve amisulprid) kullanan hastalar nöropsikolojik testlerle karşılaştırılmıştır. Yüksek 5-HT<sub>2A</sub> reseptör affinitesi olan atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda görsel tanıma belleği ve planlama yetisi testlerinde performans düşük bulunmuştur. 5-HT<sub>2A</sub> reseptörüne düşük affinitesi olan antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda diğer testlerde olduğu gibi, bu testlerde de düzelme saptanmıştır (32).

### Sonuç

Eğer çalışmalardan elde edilen sonuçlar, doğrulanırsa ve genişletilebilirse, yukarıda kısaca gözden geçirilen çalışmaların klinik pratik için büyük önemi olabilir. Herhangi bir ilaç için bildirilen bilişsel işlevlerdeki düzelmelerin oranının, klinik anlamının olup olmadığı henüz belli değildir. Ancak, sözel öğrenme ve belleğin, mesleki ve sosyal işlevsellik için önemli olduğuna dair kanıtlar vardır. Klozapin kullanan hastaların önemli bir oranının, bir yıl veya daha uzun süreli tedavi sonunda part time veya full time çalışabil-

diği gösterilmiştir. Risperidonun “faal bellek” üzerinde güçlü etkisi var gibi görünmektedir. Bu bilişsel alanın (boyutun) tüm şizofreni sendromunda büyük önemi olduğu düşünülmektedir (9).

Atipik antipsikotik ilaçların bilişsel işlevlerin değişik alanlarındaki etkilerinin eşsiz bir profile sahip olduğu doğrulanırsa, birçok ilginç sonuçlar ortaya çıkacaktır.

İlk olarak, şizofrenisi olan hastaları, özel bilişsel işlev alanlarındaki bozukluklarına göre gruplandırmak ve de özellikle bu bozukluğu en çok düzeltme ihtimali olan antipsikotik ilacı seçmek gerekli olacaktır. Örneğin, risperidon özellikle “faal bellek” ve yönetici işlev bozukluğu olan hastalarda, klozapin ve olanzapin de sözel akıcılığı bozuk olan hastalarda kullanılabilir. Elbet de, hastaların gösterebileceği bilişsel işlev bozukluklarının yapıları, ilaçların etki yapılarından farklı olabilecektir. Bu ikinci soruyu akla getirmektedir: Antipsikotik ilaçları bu gibi hastalar için kombine olarak kullanmak ve her iki ilacın da avantajlarından yararlanmaya çalışmak işe yarayacak mıdır? Böyle bir stratejide her iki ilacın da yan etkileri ve maliyeti dikkate alınmalıdır. Klozapin ve risperidon veya olanzapin kombinasyonlarıyla bildirilen anektodal raporlarda bu kombinasyonun avantajlarını farmakolojik olarak açıklamak zor olmuştur (9).

Hangi faktörlerin atipik antipsikotik ilaçların bilişsel işlevleri düzeltmesine etkide bulunduğu saptanması da önemlidir. Örneğin, cinsiyet, hastalığın süresi, yaş, eşlik eden tedaviler ve antipsikotiklere direnç durumu gibi faktörlerin etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu ve diğer konularda geniş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (9).

Şizofreninin gidiş ve sonlanışında bilişsel işlevlerin çok önemli olduğunu bildiren verilerle beraber, atipik antipsikotik ilaçların bilişsel işlevleri güçlendirici etkileriyle, tipik antipsikotik ilaçlar karşısında klinik olarak önemli avantajları olduğu sonucuna varmak mümkündür. Şizofreninin tedavisi için geliştirilen ilaçlarda bilişsel işlevlerdeki düzelmenin hedef olarak belirlenmesi gerektiği ileri sürülmektedir.

Sonuç olarak, şizofrenide bilişsel işlevlerde, hastaların öğrenme ve normal sosyal etkileşim için gerekli

olan becerilerini bozan bir gerileme vardır. Tedavide kullanılan tipik antipsikotik ilaçlar da bilişsel fonksiyonlardaki bozulmayı arttırmaktadırlar. İyi bir bilişsel fonksiyon sosyal rehabilitasyonu sağlamak ve yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmak için gereklidir. Bilişsel işlevlerdeki bozukluğun temelini ve bilişsel bozukluklarla, şizofreni semptomları arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için daha ileri araştırmalar gereklidir. Şizofreni ilk ortaya çıktığında, hastalarda bilişsel işlevlerde hızlı bir gerileme görülmektedir. Hastalığın daha sonraki yıllarında bilişsel kayıplar aynı kalmaktadır. Bundan dolayı ilk atak şizofreni hastalarında bilişsel gerilemeyi en düşük düzeyde tutmak çok önemlidir (9).

## KAYNAKLAR

1. Lindström E: Symptoms in schizophrenic syndromes in relation to age, sex, duration of illness and number of previous hospitalizations. *Acta Psychiatrica Scand* 89:274-278, 1994.
2. Borison RL: The role of cognition in the risk-benefit and safety analysis of antipsychotic medication. *Acta Psychiatr Scand* 94: 5-11, 1996.
3. Mortimer AM: Cognitive function in schizophrenia- Do neuroleptics make difference? *Pharmacol Biochem Behav* 56(4): 789-795, 1997.
4. Gallhofer B, Lis S, Meyer ve Lindenberg A, et al: Cognitive dysfunction in schizophrenia: a new set of tools for the assessment of cognition and drug effects. *Acta Psychiatr Scand (Suppl 395):* 118-128, 1999.
5. Ganguli R, Brar JS, Vemulapalli, et al: Mini-Mental State Examination (MMSE) performance of partially remitted community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 33(81-2): 45-52, 1998.
6. Tibbo P, Warneke L: Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: epidemiologic and biologic overlap. *J Psychiatry Neurosci* 24:15-24, 1999.
7. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, et al: The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 25(2): 201-22, 1999.
8. Jakab RL, Goldman-Rakic: 5-HT<sub>2A</sub> serotonin receptors in the primate cerebral cortex: possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites. *Proc Natl Acad Sci USA* 20, 95(2):735-40, 1998.
9. Meltzer HY: The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 25: 2, 1999.
10. Hirsch SR, Link CG, Goldstein JM, et al: ICI 204,636: a new atypical antipsychotic drug. *Br J Psychiatry Suppl* 29: 45-46, 1996.
11. Pallanti S, Quercioli L, Pazzagli A: Effects of clozapine on awareness of illness and cognition in schizophrenia. *Psychiatry Res* 86(3): 239-49,
12. Sharma T, Hughes C, Soni W et al: Cognitive effects of olanzapine and clozapine treatment in chronic schizophrenia. *Psychopharmacology* 169: 398-403, 2003.
13. Scherer H, Bedard MA, Stip E ve ark: Procedural learning in schizophrenia can reflect the pharmacologic properties of the antipsychotic treatment. *Cogn Behav Neurol* 17(1): 32-40, 2004.
14. Lee MA, Jayathilake K, Meltzer HY: A comparison of the effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function on neuroleptic responsive schizophrenia. *Schizophrenia Research*

in press

15. Goldberg TE, Torrey EF, Gold JM, et al: The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 162: 43-48, 1993.
16. Buchanan RW: The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biological Psychiatry* 36: 717-725, 1994.
17. Hagger C: Improvement in cognitive function and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biological Psychiatry* 34: 702-712, 1993.
18. Galletly CA, Clark CR, McFarlane AC, et al: Relationships between changes in symptom ratings, neurophysiological test performance and quality of life in schizophrenic patients treated with clozapine. *Psychiatry Res* 72(3): 161-166, 1997.
19. Stip E, Remington GJ, Dursun SM, et al: The effect of risperidone on cognition in patients with schizophrenia. *Canadian Journal Psychiatry* 41(Suppl): 35-40, 1996.
20. Rossi A: Risperidone, negative symptoms, and cognitive deficit in schizophrenia: An open study. *Acta Psychiatr Scand* 95: 40-43, 1997.
21. Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A: Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophrenia Res* 48(1):17-28, 2001.
22. Weiser M, Shneider-Beeri M, Nakash N et al: Improvement in cognition associated with novel antipsychotic drugs: a direct drug effect or reduction of EPS? *Schizophrenia Res* 46(2-3):81-9, 2000.
23. Chua J, Chong SA, Pang E ve ark: The effect of risperidone on cognitive functioning in a sample of Asian patients with schizophrenia in Singapore. *Singapore Med J* 42: 243-46, 2001.
24. Mazza M, Tozzini C, Giosure P et al: Social cognition and atypical antipsychotic agents in the treatment of persons with schizophrenia: preliminary data from a naturalistic study. *Clin Ter* 154 (2): 79-83, 2003.
25. Barkic J, Filakovic P, Radanovic- Grguric L: The influence of risperidone on cognitive functions in schizophrenia. *Coll Antropol* 27 Suppl 1: 111-8, 2003.
26. Stip E, Remington GJ, Dursun SM, et al: A Canadian multicenter trial assessing memory and executive functions in patients with schizophrenia spectrum disorders treated with olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 23: 400-4, 2003.
27. Harvey PD, Siu CO, Romano S. Randomized, controlled, double-blind, multicenter comparison of the cognitive effects of ziprasidone versus olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizo-affective disorder. *Psychopharmacology*, 2003.
28. Purdon SE, Malla A, Labelle A ve ark: Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. *J Psychiatry Neurosci* 26: 137-49, 2001.
29. Velligan DI, Newcomer J, Csemansk ve ark: Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophr Res* 53: 239-48, 2002.
30. Good KP, Kiss I, Buiteman C ve ark: Improvement in cognitive functioning in patients with first episode psychosis during treatment with quetiapine: an interim analysis. *Br J Psychiatry Suppl* 43: 45-9, 2002.
31. Velligan DI, Prihoda TJ, Sui D ve ark: The effectiveness of quetiapine versus conventional antipsychotics in improving cognitive and functional outcomes in standard treatment settings. *J Clin Psychiatry* 64: 524-31, 2003.
32. Tyson PJ, Roberts KH, Mortimer AM: Are the cognitive effects of atypical antipsychotics influenced by their affinity to 5-HT<sub>2A</sub> receptors? *Int J Neurosci* 114(6): 593-611, 2004.