

Şizofreni Hastalarında Önem Atfetme İşlevinde Bozukluk ve DSM-V Çalışmaları

Çağrı Yüksel¹, Alp Üçok²

¹Dr., ²Prof.Dr., İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

DSM tanı sistemi kullananların çoğunu memnun etmemesine karşın bu sistemde yapılması düşünülen değişiklikleri destekleyecek yeni kanıtlar ortaya çıkmadığından sistemin yeni versiyonlarında radikal değişikliklerin nadiren gerçekleştiğini görüyoruz. Bu durum DSM-IV şizofreni tanı ölçütleri için de geçerlidir. Mevcut kategorik yaklaşım çeşitli yönlerden eleştirilmektedir. Aslında tüm bu eleştirilerin arkasında yatan gerçek şizofreninin etiyojisine ilişkin tutarlı ve genellenilecek kanıtların bulunmamasıdır. DSM-V versiyonunun 2012 yılında kullanıma sunulması bekleniyor. Bu süreç dolaylı olarak etiyojiye yönelik yeni model arayışlarına da ivme kazandırdı. Belki yeni tanı ölçütlerinde radikal bir değişiklik olmayacak, hatta çok tartışılan kategorik yaklaşımın boyutsal yaklaşımca desteklenmesine yönelik bir adım dahi atılmayacak, ama bu arayışlar şizofreniyi anlama sürecinde bir kazanç olarak eklenecektir.

Psikotik yaşantılar şizofreninin temel klinik görünümlerindedir. Etiyopatogenezleriyle ilgili çeşitli nörobiyolojik teoriler bulunmasına karşın, bu teoriler psikozun aynı zamanda psikolojik/davranışsal bir fenomen olması nedeniyle yetersiz kalmaktadır. Psikotik semptomların patogenezinde biyolojik bozukluklar ile sonuçta ortaya çıktığı varsayılan zihinsel değişikliklerin ilişkisini tanımlayan bir çerçeve olarak bozulmuş önem atfetme (saliency) hipotezi önerilmiştir (Kapur 2003). Bu

hipoteze göre psikotik semptomlar, şizofrenideki dopaminerjik sistemdeki aksaklıkların sonucu ortaya çıkan bozulmuş 'motivational salience' ve buna ikincil gelişen kognitif ve davranışsal adaptasyonlar sonucu meydana gelmektedir. Bu makalede psikozda bozulmuş önem atfetme kavramı ve bu kavramın DSM-V'in hazırlığı çerçevesinde psikotik bozukluklarla ilgili kategorizasyon çalışmalarındaki yerinden bahsedilecek ve ağırlıklı olarak Kapur (2003), Kapur ve ark. (Kapur ve ark. 2005, Jensen ve Kapur 2009) ve Van Os'un ilgili makalelerinin (van Os 2009a, van Os 2009b) içerikleri gözden geçirilecektir.

Şizofrenide Dopamin Anormallikleri ve Bozulmuş Önem atfetme

Dopamin hipotezi şizofreni ile ilgili en eski nörokimyasal hipotezlerden biridir ve yeni veriler ışığında yenilenmektedir (Howes ve Kapur 2009). Son haliyle, şizofreniyle ilgili çeşitli risk faktörlerinin bir son yolak olarak dopaminerjik sistemi etkilediği ve bunun sonucunda subkortikal dopaminin presinaptik bölgede artarak aşırı dopamin transmisyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Artan dopaminerjik aktivite semptom boyutlarından özellikle psikotik semptomların artışıyla ilişkilidir ve bu bağlamda şizofreniyle sınırlı değildir. Yanı sıra, henüz hastalığın tam olarak ortaya çıkmadığı prodromal dönemde de gözlemlenebilmektedir. Dopaminerjik aktivitenin D2 reseptör blokaj özelliği olan

antipsikotik ilaçlarla azaltılması antipsikotik etkinlik için şarttır ve psikotik semptomların çözülmesinde etkili olmaktadır.

Fizyolojik olarak dopaminerjik sistem 'ödüllendirme' ve 'pekiştirme' ile ilişkilendirilmiştir. Bu işlevlerde dopaminin rolü ile ilgili olarak hayvan deneylerine dayanan kanıtlarla iki düşünce öne sürülmüştür. Yeni potansiyel ödüllerle karşılaştığında ya da ödüllendirmeyle ilgili kurulmuş bağlantılar bir şekilde bozulduğunda, milisaniyeler içinde subkortikal dopaminerjik sistem aktivitesinde artış meydana geldiği gözlemine dayanarak, dopaminin 'ödül öngörme' fonksiyonu olduğu öne sürülmüştür (Schultz 2002). Fakat, bu hipotez dopaminin daha uzun süren ve davranış değişikliklerini sağlayan etkisini açıklamaya yetmemektedir. Berridge ve Robinson tarafından bu etkileri de açıklayan dopaminin 'motivational salience'yi yönettiği hipotezi önerilmiştir (Berridge ve Robinson 1998). Bu hipoteze göre dopamin uyarıların özne için buldukları nötral durumdan çıkararak ödüllendirici ya da aversif olarak kodlanmasını sağlayan nöral değişiklikleri sağlamakta ve kurulan bu bağlantılara göre davranışın yönlendirilmesinde rol oynamaktadır. Subkortikal dopaminerjik aktivitenin artmasıyla uyarı ile 'ödül' ya da 'ceza' arasında bir bağlantı kurulmakta, böylece uyarı 'salient' (önemli) hale gelmekte, diğer bir anlatımla dikkati çekmekte, harekete geçmeyi sağlamakta ve amaca yönelik aktivitenin nesnesi olmaktadır (Kapur ve ark. 2005).

Kapur şizofrenideki psikotik semptomların dış ve iç uyarılara bozuk önem atfedilmesinden kaynaklandığını önermektedir (Kapur 2003, Kapur ve ark. 2005). Bu hipoteze göre normalde iç veya dış uyarı ile aktifleşen subkortikal dopaminerjik sistem psikoz öncesinde uyarıdan bağımsız ve aşırı düzeyde aktif hale gelmektedir. Bunun sonucunda bağlamdan ve durumdan bağımsız olarak çeşitli uyarılar uygunsuz ve aşırı şekilde 'yeni' ya da 'önemli' olarak algılanmaktadır. Buna bir kanıt olarak Kapur hastaların psikoz öncesi dönemde yaşadıklarıyla ilgili olarak aktardıkları, kendi ifadeleriyle örneğin farkındalıklarında, çevrelerindeki şeylerle ilgili önemlilik algılarında meydana gelen artışla ilgili aktardıkları anektodları öne sürmektedir. Örneğin mahalledeki bir kişiye birden ayrı bir önem yüklenmekte, ya da işyerindeki bir

obje birden fark edilir hale gelmektedir. Yüzlerce benzerinden ayrı bir önem kazanan bu "şey" daha sonra "her şeyin açıklık kazandığı, bütün taşların yerine oturduğu" hezeyanlı açıklamaların da anahtarıdır. Hastalığın nörobiyolojisiyle bağlantılı olarak bu durum süregelen olmakta ve anlamlandırma çabasıyla şekillenen bir kognitif adaptasyonla karşılanmaktadır. Sonucunda bu bozuk önem atfetme deneyimleriyle ilgili hastanın dinamikleri ve kültürel ortamla uyumlu açıklamalara varılması sonucu hezeyan sistemi kurulmakta ve bu kognitif yapı daha sonraki yaşantılarda hezeyan sistemiyle ilgili verileri toplamaya devam etmektedir. Halusinasyonlar da benzer şekilde kişinin algı ve bellek yüküyle ilgili iç(sel) temsillere bozuk önem atfetmesinden kaynaklanmaktadır. Özellikle şizofreni hastalarında henüz hastalık ortaya çıkmadan önce bulunan kognitif ve sosyal defisitler de psikotik semptomların oluşmasına katkıda bulunmaktadır.

Bu hipotezde antipsikotik tedavinin bozulmuş önem atfetmeyi bastırarak etkinlik gösterdiği önerilmektedir (Kapur 2003). Bozuk önem atfetmeye neden olan aşırı dopaminerjik aktivitenin antipsikotik ilaçlarla önüne geçilmesi ile öncelikle mevcut hezeyan ya da halusinasyonların artık eskisi kadar önemli, rahatsız edici olmamaları sağlanmakta ve davranışa yansımaları engellenmektedir. Bir başka deyişle antipsikotiklerin temel etkisi psikotik semptomları kesip atmak değil bunların hasta için önemini (salience) azaltmaktır. Zamanla, antipsikotik tedaviyle sağlanan biyolojik ortam ile hastalar genellikle kendi imkanları ölçüsünde kognitif şemalarını gözden geçirme ve her zaman başarılmasa da değiştirme olanağı bulurlar, böylece yanlış inançları ve algıları konusunda ilerleme sağlarlar. Bu bağlamda biyolojik tedaviler için dopaminerjik sistem üzerinde etkinlik temel olsa da iyileşme sürecinde psikoterapötik müdahalelerin de eklenmesinin kritik olabileceğine işaret edilmektedir. Antipsikotik tedaviler altta yatan biyolojik bozukluğu değiştirmek yerine son yolak üzerinden etki ettikleri için etkileri bir şekilde azaldığında (örneğin ilaç kesimi veya stres kaynağı yaşam olaylarıyla) semptomlarda alevlenme görülebilmektedir.

Bozulmuş önem atfetme hipotezi şizofreninin tüm yönlerini kapsamak için değil, psikotik semptom-

ların patogenezindeki biyolojik değişiklikler ile psikolojik/davranışsal değişiklikler arasında bir bağ kurmak için ortaya atılmıştır. Kapur tarafından önerildikten sonra bu hipotezi test etmek için çeşitli görüntüleme çalışmaları ve davranışsal çalışmalar yapılmış ve hipotez lehine sonuçlar alınmıştır (Jensen ve Kapur 2009).

Bozulmuş Önem Atfetme Hipotezi ve DSM-V Çalışmaları

Şizofreninin tanısı için de kullanılan DSM ve ICD tanı sistemlerinin yeni versiyonlarının (DSM-V, ICD-11) oluşturulması için yapılan revizyon çalışmaları sürmektedir. Kapur'un önerdiği bozuk önem atfetme hipotezi bu çalışmalara da yansımış ve Amerikan Psikiyatri Derneği DSM-V Psikotik Bozukluklar Çalışma Grubu üyelerinden J. Van Os tarafından şizofreniyi de kapsayan psikotik bozukluklar için 'önem atfetme sendromu' ismi ve yeni bir kategorik tanı sistemi önerilmiştir (van Os 2009a, van Os 2009b). Değişiklik önerisinin dayanakları aşağıda ayrıntılarından bahsedilecek olan psikotik bozuklukların mevcut tanı kategorileriyle ilgili aksaklıklar ve şizofreni isminin beraberinde getirdiği sakıncalar olarak özetlenebilir.

DSM-IV'de psikotik bozukluklar non-affektif psikotik bozukluklar, affektif psikotik bozukluklar, madde ile tetiklenen psikotik bozukluklar ve genel tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluk ana başlıkları altında toplanabilecek 11 ayrı tanı ile yer almaktadır. İdeal olarak, tanı kategorilerinin geçerlilikleri için, etiyoloji, semptomatoloji, tedaviye yanıt ve prognoz açısından özgüllük kriterini karşılaması gerekmesine rağmen (Robins ve Guze 1970) benzer genetik ve çevresel yatkınlıkları, kognitif değişiklikleri ve tedavi yanıtlarını paylaşan psikotik bozuklukların özgüllüklerine dair yeterli kanıt olmadığı düşünülmektedir (Kendell ve Jablensky 2003). Bunun karşılığında tanılar arasında bazı hastalık boyutlarının prezentasyonlarının (örneğin Schneider belirtileri, negatif semptomlar) yoğunluğu açısından farkların olduğu öne sürülse de bu belirtiler tanı için düşük olasılık oranına sahiptir, tanı değeri taşımamaktadırlar (Peralta ve Cuesta 1999). Şu ana kadar elde edilen veriler ışığında hastalarla ilgili faktörlerden sadece manik semptomların ve şizofrenideki hastalık öncesi çocukluk çağında görülen gelişimsel kognitif bozuklukların

psikotik bozukluklar arasında yeterince ayırt edici özelliğe sahip olduğu bilinmektedir (van Os ve ark. 2000a, Murray ve ark. 2004).

Şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tanısı için kullanılan semptomların normal topluluklarda da yaygın olduğu görülmektedir. Örneğin, yakın zamanda yapılan bir meta-analizde pozitif psikotik semptomların toplumdaki prevalansı yaklaşık %8, insidansı yaklaşık %3 bulunmuştur (van Os ve ark. 2009). Epidemiyolojik çalışmalarda subklinik psikotik semptomların genellikle geçici olduğu (Hanssen ve ark. 2005) fakat psikotik bozukluklarla epidemiyolojik, psikopatolojik ve etiyolojik bir devamlılık gösterdikleri ortaya çıkmaktadır (van Os ve ark. 2009). Ayrıca psikotik bozukluklarla ilintili çeşitli semptom boyutları klinikte görülen hastalardakine oranla daha gevşek de olsa bir arada bulunma eğilimindedirler (van Os ve ark. 2000b). Bu fenotipin hastalık olarak klinik psikiyatrinin konusu olması ise semptom boyutlarından en az birinin tedaviyi gerektirecek düzeyde ilerlemesi nedeniyle olmaktadır. Dolayısıyla şizofreni normalden ayrı duran bir hastalık olmaktan ziyade, normale devamlılık gösteren çeşitli semptomların, nedenini bilmediğimiz şekilde bir araya gelmesinden oluşan bir sendrom görünümündedir .

Şizofreni kelimesi de çeşitli sorunları beraberinde getirmektedir. Van Os isim değişikliği ihtiyacının sosyal stigmatizasyonu önlemenin yanısıra iyatrojenik stigmatizasyonu da engelleme amacı taşıdığına işaret etmektedir (van Os 2009b). Şizofreni kelimesinin klinik kullanımı adeta sahte bir onaylama ile, bilimsel verilerle örtüşmeyen şekilde, şizofreninin doğada var olan bir 'hastalık' olarak hem klinisyenler hem de toplum tarafından kabul görmesi sonucunu doğurmaktadır. Buna ek olarak şizofreninin kelime anlamının 'bölünmüş zihin' olması ve bu tanımın kişiler tarafından kendi uslamalarıyla ilişkilendirilememesi nedeniyle toplumda korkuya yol açmakta ve sonucunda etiketin taşıyıcılarını ayırma maruz bırakmaktadır (van Os 2009b).

Van Os DSM-V'de psikotik bozukluklarla ilgili kategorik sınıflandırmanın yerine biyolojik değişikliklerle psikolojik değişiklikler arasında bağlantıyı açıklayan, böylece kişilerin durumun doğasını kavramasına yardımcı olabilecek 'önem atfetme sendromu' tanısının geçmesini teklif etmektedir.

Mevcut psikotik bozukluk tanıları için ayırt ediciliği bilinen manik epizod ve gelişimsel kognitif defisitlerin bulunduğu ve her ikisinin de bulunmadığı hastaları ayırmak için 'affektif özellikli önem atfetme sendromu', 'gelişimsel özellikli önem atfetme sendromu' ve 'başka türlü adlandırılmayan önem atfetme sendromu' kategorik tanımlarını önermektedir. Bu tanım bilimsel verilere dayanmasının yanı sıra, şizofreni kelimesinin aksine bu durumun normal uslamayla ilişkisini, bir hastalık olmaktan çok bir sendrom olarak

mevcudiyetini ve psikiyatrinin bu sendromla ilgili agnostik durumunu yansıtmaktadır (van Os 2009b). Ancak başta da belirttiğimiz gibi bu muğlaklık ve açmazların giderilebilmesi ancak şizofreninin etiyo-lojisine ilişkin daha tutarlı verilerin ortaya çıkmasını beklememiz gerekecektir.

Yazışma adresi: Dr. Alp Üçok, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, alpuçok@superonline.com

KAYNAKLAR

- Berridge KC, Robinson TE (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive önem atfetme? *Brain Res Brain Res Rev*, 28(3): 309-369.
- Hanssen M, Bak M, Bijl R ve ark. (2005) The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population. *Br J Clin Psychol*, 44(Pt 2): 181-191.
- Howes OD, Kapur S (2009) The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull*, 35(3): 549-562.
- Jensen J, Kapur S (2009) Salience and psychosis: moving from theory to practise. *Psychol Med*, 39(2): 197-8.
- Kapur S (2003) Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160(1):13-23.
- Kapur S, Mizrahi M, Li M ve ark. (2005) From dopamine to salience to psychosis--linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr Res*, 79(1):59-68.
- Kendell R, Jablensky A (2003) Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry*, 160(1): 4-12.
- Murray RM, Sham P, Van Os J ve ark. (2004) A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*, 71(2-3): 405-416.
- Peralta V, Cuesta MJ (1999) Diagnostic significance of Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia. Comparative study between schizophrenic and non-schizophrenic psychotic disorders. *Br J Psychiatry*, 174: 243-8.
- Robins E, Guze SB (1970) Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 126(7): 983-987.
- Schultz W (2002) Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 36(2): 241-263.
- van Os J (2009a) A salience dysregulation syndrome. *Br J Psychiatry*, 194(2): 101-103.
- van Os J (2009b) 'Salience syndrome' replaces 'schizophrenia' in DSM-V and ICD-11: psychiatry's evidence-based entry into the 21st century? *Acta Psychiatr Scand*, 120(5): 363-372.
- van Os J, Gilvarry C, Bale R ve ark. (2000a) Diagnostic value of the DSM and ICD categories of psychosis: an evidence-based approach. UK700 Group. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 35(7): 305-311.
- van Os J, Hanssen M, Bijl R V ve ark. (2000b) Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr Res*, 45(1-2): 11-20.
- van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I ve ark. (2009) A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med*, 39(2): 179-195.