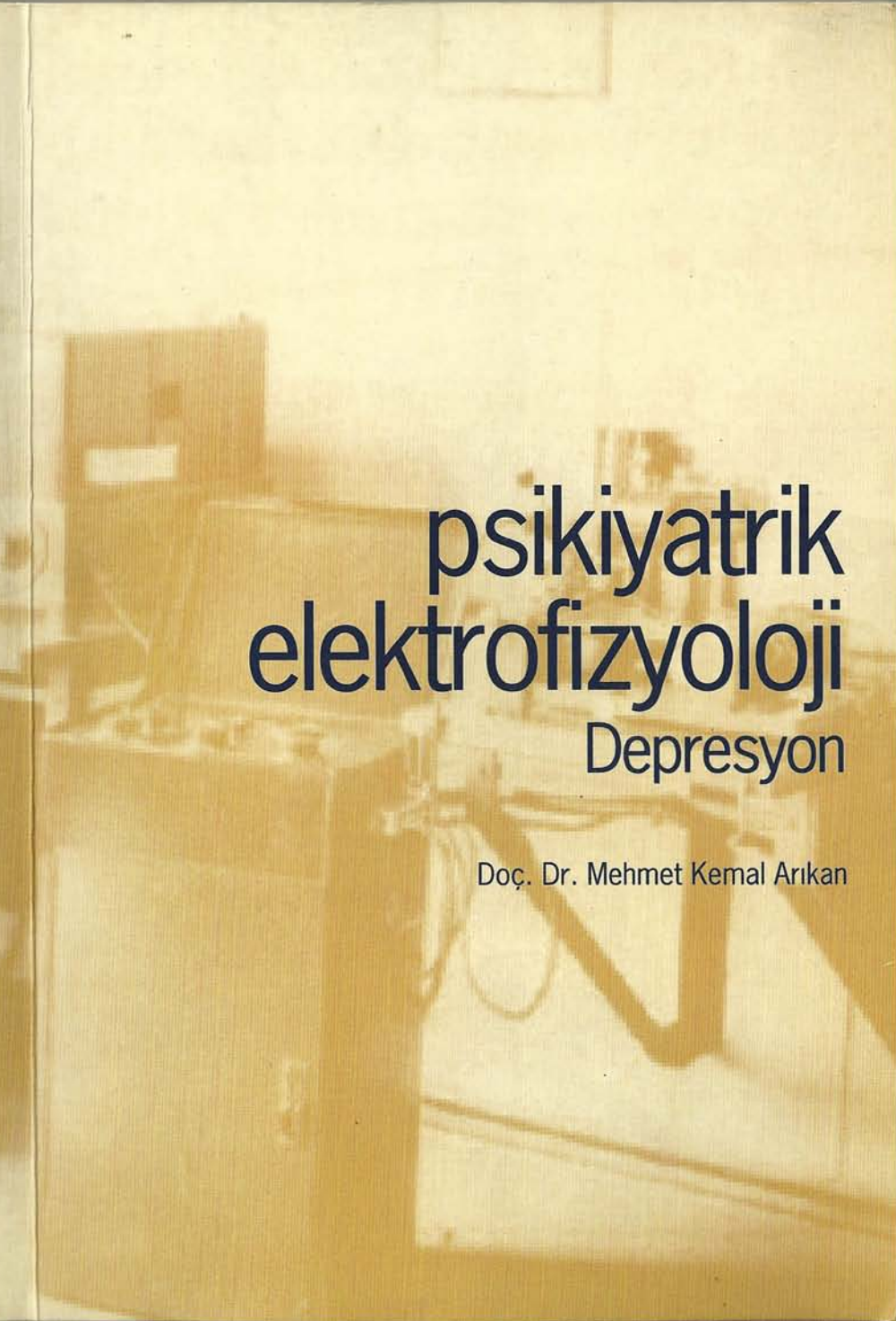


psikiyatrik elektrofizyoloji

Depresyon

Doç. Dr. Mehmet Kemal Arıkan

Bu kitabı sevgili eşim Ayşe Arıkan'a ithaf ediyorum...

Mehmet Kemal Arıkan
15.4.1998

Teşekkür

Yazının redaksiyonunda verdiği emek için sevgili dostum Akın Yılmaz'a, basım ve dağıtımında sağladıkları destek nedeniyle Lilly ilaç şirketinin değerli çalışanlarına en içten teşekkürlerimi sunarım...

Yazarın özgeçmişi

Dr. Kemal Arıkan, 1960 yılında Kahramanmaraş'ta doğdu. Babasının görevi nedeniyle, ilk ve orta öğrenimini ülkenin değişik kent ve kasabalarında tamamladı.

Tıp eğitimini İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde tamamladıktan sonra T.Ü. Tıp Fakültesinden Tıp Doktoru diplomasını aldı.

1985-1987 yıllarında zorunlu hizmetini Ağrı Devlet Hastanesi Acil Polikliniğinde Pratisyen Hekim ve Ağrı Sağlık Müdür Yardımcısı olarak yerine getirdi.

1987-1989 yıllarında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde Psikiyatri ihtisasına başladı

Uzmanlık eğitimine 1989-1990 yıllarında Amerika Birleşik Devletleri'nde devam etti. NIH'de (National Institutes of Health) dokuz ay süre ile dopaminerjik sistem üzerinde deneysel yöntemler öğrendi. Ardından, 1990-1992 yıllarında, New York Medical College'da psikiyatrik elektrofizyoloji eğitimi aldı.

1992 yılında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde uzman oldu. WHO elektrofizyolojik projeler saha monitorlüğü ve Türkiye araştırmacısı olarak görev aldı.

1993 yılında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilimdalında Psikiyatri Doçenti oldu. Halen aynı kurumda öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Ayrıca, İ.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Psikoloji bölümünde biyolojik psikiyatri ve psikiyatrik elektrofizyoloji konusunda ön-lisans ve yüksek lisans öğrencilerine ders vermektedir.

Evli ve iki çocuk babasıdır.

İÇİNDEKİLER

Giriş 11

Neden Konvansiyonel EEG'deki Dalgalı Çizgileri Sayısallaştırmak Gerekiyor? 15

Komputerize EEG Ve Beyin Haritalarının Geliştirilmesi 15

Fourier Analiz nedir? 16

İşlemin Elektronik Otomasyonu 17

Brain Mapping (Beyin Haritası) 18

CEEG / DBM metodolojisinin araştırmacıya sağladığı bilimsel avantajlar nelerdir? .. 21

a) Kan - Beyin Bariyeri

b) Düşük Kan ve İdrar Düzeyleri

c) Aktif Metabolitler

FDA ve ACNP Önerileri 23

Kantitatif Farmako EEG 25

Kantitatif Farmako - EEGí nin tanımı 25

CEEG/DBM İle İlaçlar Nasıl Sınıflandırılabilir? 27

Değerlendirme sonucunda amaçlananlar 27

Niceliksel Etki (quantitative effect)

Niteliksel Etki (qualitative effect)

Dört Temel Psikoaktif İlaç Grubunun Profilleri Nasıldır? 28

UYKU EEG`Sİ 29

Uyku EEG sinde kullanılan diğer parametreler 31

ERP ve CNV 33

Komputerize Elektrofizyolojik Metodoloji İle Yanıtı Aranan Bazı Sorular 35

1) Bir ilacın herhangi bir MSS (Merkez Sinir Sistemi) etkisi var mıdır?
2) Yeni bileşiğin herhangi bir psikotropik etkinliği var mıdır?
3) Kimyasal bileşiğin beyin fonksiyonlarına etkileri zaman ve doza bağlı mıdır?

4) Hastanın tedaviye vereceği yanıt önceden kestirilebilir mi?
5) Komputerize elektrofizyolojik yöntemler psikodinamik süreçler ile biyodinamilk süreçlerin diyalektik etkileşimini açığa çıkarmakta yardımcı olabilir mi?
6) Komputerize elektrofizyolojik yöntemler, beyin biyodinamiklerinin anlaşılmasında yardımcı olabilir mi?
7) Tedavinin izlenmesinde objektif kriterler kullanılabilir mi?
8) Komputerize elektrofizyolojik metodolojiler kullanılarak psikiyatrik komplikasyonlar önceden kestirilebilir mi?
9) Komputerize elektrofizyolojik parametreler, psikiyatride sosyal faktörlerin aldığı rolün anlaşılmasında yardımcı olabilir mi?
10) Komputerize elektrofizyolojik metodoloji ile psikiyatrik hastalıklar için riskli populasyon anlaşılabilir mi?
11) Komputerize elektrofizyolojik parametreler psikiyatrik hastalıklarda nüks riskini belirleyebilir mi?
12) Komputerize elektrofizyolojik metodoloji psikiyatrik hastalıkların alt gruplarının saptanmasında yararlı olabilir mi?

Komputerize EEG inin Değerlendirilmesine Özgü Esaslar 48
a) 'Amerikan Nöroloji Akademisi ve Amerikan Klinik Nörofizyoloji Cemiyetleri'nin belirlediği esaslar
b) Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından belirlenen esaslar

Antidepresanların Elektrofizyolojik Özellikleri 50

A. Görsel Değerlendirme 50

B. Analog Frekans Analizi 50

a) **Trisiklik Antidepresanlar** 51
1) Amitriptilin
2) İmipramin
3) Protriptiline
4) Klomipramin
5) Desipramin
6) Trimipramin

b) **MAO inhibitörleri** 54
1) Tranilsipromin
2) İzokarboksazid
3) Moclobemid

c) **Psikomotor Stimülanlar** 54
1) Dekstroamfetamin
2) Metilfenidat

d) **Lityum** 55

e) **SSRI Grubu Antidepresanlar** 55
1) Fluoxetin
2) Fluvoxamin
3) Paroksetin
4) Sertralin

f) **Atipik Antidepresanlar** 56
1) Nefazodon
2) Bupropion
3) Venlafaxin
4) Tianeptin
5) Trazodon

g) **Psikoterapi** 57

h) **Alternatif Tedaviler** 57
1) Akupunktur
2) Masaj

Bir Bileşiğin Antidepresan Özellik Gösterip Göstermediğinin Öngörülmesinde Komputerize EEG Profilleri 58

a) **Hayvan Farmakolojisi ile Antidepresan olarak öngörülen ilaçlar** 58

b) **Hayvan farmakolojisi ile antidepresan olmadığı iddia edilen ancak Kompüterize Farmako EEG ile bu öngörünün yanlış olduğu anlaşılan ilaçlar** .. 59
1) Siklazosin
2) Mianserin Hidroklorid
3) Mesterolon

c) **Hayvan farmakolojisi ile antidepresan olduğu iddia edilen ancak Kompüterize Farmako EEG ile bu öngörünün yanlış olduğu anlaşılan ilaçlar** . 60

1) **Clenbuterol:**

Depresyonda EEG bulguları nelerdir? 61

Depresyon Alt Tipleri 68
a) Bipolar Affektif Bozukluk
b) Ajite ve Retarde Depresyon Alt Grupları
c) Tipik-Atipik Depresyon Alt Grupları
d) Psikotik Depresyon
e) Distimik-Siklotimik Depresyon Alt Grupları
f) Mevsimsel Depresyon

Depresyonda Ayırıcı Tanı 72
a) Şizofreni-Depresyon Ayırıcı Tanısı
b) Depresyon Demans Ayırıcı Tanısı
c) Depresyonda organisite ayırıcı tanısı
d) Menapoz ve Depresyon
e) Yas Reaksiyonu
f) Çocukta Depresyon
g) Yaşlıda Depresyon
h) Yeme Bozukluğu Depresyon Ayırıcı Tanısı
ı) Obsesif Kompulsif Bozukluk- Depresyon Ayırıcı Tanısı
i) Panik bozukluk Depresyon ayırıcı tanısı
j) Post-Travmatik Stres Bozukluğu (PTSD), Depresyon Ayırıcı Tanısı
k) Narkolepsi Depresyon Ayırıcı Tanısı

ÖZET 79

(Dipnot 1) 81

(Dipnot 2) 87

Kaynaklar 89

ÖNSÖZ

Merkez sinir sisteminde çok sayıda nörotransmitter sistemi bulunmaktadır. Değişik psikiyatrik bozukluklarda bu sistemlerin bir ya da birkaçının rol aldığına dair çeşitli izlenimler elde edilmektedir. Ancak şu ana dek hiç bir psikiyatrik bozukluk için spesifik (patognomonik) denilebilecek herhangi bir nörotransmitter patolojisi bulunamamıştır.

Oysa ki, söz konusu nörotransmitter sistemleri MSS de birbirleriyle sürekli etkileşim içerisindedir. Bu dinamik etkileşim genel anlamda MSS de belirli bir zamanda belirli bir dengenin korunmasına yöneliktir. Genel denge durumu ise belirli bir zamanda belirli MSS bölgesindeki eksitasyon/inhibisyon dengesidir.

Psikiyatrik bozukluklar için özgün denilebilecek herhangi bir nörotransmitter patolojisi bulunamaması, büyük olasılıkla, nörotransmitter sistemlerinin belirli durumlardaki analizinin "desktriptif" nitelikte olmasıdır. Bu yaklaşım, sistemler arası denge dinamikleri hakkında fazla bir ipucu vermemektedir. O nedenledir ki, değişik araştırmacılar, MSS yi değişik denge konumlarında analiz etmekte ve psikiyatrik bozukluk-nörotransmitter ilişkisine dair birbirleriyle çelişkili sonuçlar elde etmektedirler.

Oysa ki, MSS de öncelikle, denge bozulmalarında kompansasyon mekanizmalarının ve denge sürecini etkileyen biyo-dinamiklerin, psiko-dinamiklerin ve insanın içerisinde bulunduğu, sosyal, tarihsel, ekonomik, politik vb. etkenlerin anlaşılması gerekmektedir. Tüm bunlar bütünlük içerisinde anlaşılmadıkça, bir psikiyatrik bozuklukta, MSS de herhangi bir zamanda ve herhangi bir lokalizasyonda, herhangi bir nörotransmitter sisteminin az ya da fazla etkinleşmesinin, o sistemin özgün patolojisinden mi yoksa orada ve o zamanda üstlendiği kompansatuar rolden mi kaynaklandığını anlamak mümkün değildir.

Şu ana dek aşılamayan bir diğer sorun da, nörotransmitter sistemlerine dair biyokimyasal ve reseptör analizlerinin klinikle korelasyonunun yapılamamasıdır. Çünkü buna olanak sağlayacak non-invaziv, sensitif ve spesifik bir metodoloji yoktur. Bu kitabın temel amacı, okuyucuda merkez sinir sisteminde yer alan nörotransmitter sistemlerinin, eksitasyon/inhibisyon dengesinin hangi etkenlerle bozulabildiği ve bozulduğu durumlarda ne tür kompansasyon mekanizmalarının işlediğini araştırma dürtüsü oluşturmaktır. Söz konusu analizler için, EEG verilerinin toplanması ve kompüterize edilmesinin, denge sürecinde kompansatuar mekanizmalar hakkında klinik verilerin elde edilmesine olanak sağlayabileceğinin altı çizilmektedir.

Bir başka ifadeyle bu kitapta, depresyon örneği kullanılarak, genelde psikiyatrik elektrofizyolojinin insan beynini etkileyen tüm faktörleri birlikte ve bir bütünlük içerisinde inceleme olanağı sağlayan ve söz konusu sistemler arasında adeta bir köprü rolü üstlenebilecek bir model olabileceği anlatılmaya çalışılmıştır.

GİRİŞ

Günümüzde artık, psikiyatride ortodoks psikodinamik ve ortodoks biyolojik yaklaşımlar terk edilmektedir. Aslında böyle ortodoks yaklaşımların karşısına ilk çıkan bilim emekçisi, psikodinamik kuramın sahibi, bizzat Sigmund Freud olmuştur. Psikiyatriye yeni bir açılım getiren kuramında, insanların düşünce biçimini belirleyen somut parametreler olduğunu göstermiştir. İnsanlarda düşünce, duygulanım ve davranışların evrensel temelleri olduğunu sergilemiştir. Bunu kanıtlayacak birçok bilimsel yapıt ortaya koymuştur. Temelde öğretinin ilgi çekiciliği, sahip olduğu bu bilimsel sistematikten kaynaklanmaktadır. Aynı yıllarda, Freud, merkez sinir sistemine etkili bir takım kimyasal maddelerin davranış, düşünce, ve duygular üzerindeki etkisini sergileyen, özellikle kokain kullanarak yaptığı çalışmalarla, biyodinamiklerin önemine ilk dikkat çeken araştırmacılardan birisi olma vasfına da sahiptir. Buna karşın, günümüze dek, psikiyatride ortodoks dinamik ve biyolojik yaklaşımların kavga düzeyinde çatışmalara yol açtığına da tanık oluyoruz.

Bunun temel nedeni, beyin hakkındaki bilgilerin görece yetersiz olmasıdır. Konu doğrudan insan psikolojisini ilgilendirdiği için bu kavgaya bir çok dinsel, sosyal, politik ve hatta ekonomik başka nedenlerin de eklendiği bir gerçektir.

Oysa bugün en azından, insan psikolojisinin, kendisini belirleyen tüm faktörler birlikte ele alınarak, bütüncül ve diyalektik bilimsel ilkelere uygun bir şekilde tanımlanabileceğini anlamış bulunmaktayız. İnsan psikolojisinin bilimsel yöntemlerle anlaşılabilir olduğunu göstermek kuşkusuz bir devrim niteliği taşımaktadır. Söz konusu devrimde komputerize elektrofizyolojik yöntemlerin önemli katkısı vardır.

Bunun tam olarak anlaşılabilmesi için, günümüzün çağdaş psikiyatri anlayışını kısaca bir gözden geçirme gereksinimi hissediyorum. Çağdaş psikoloji ve psikiyatri anlayışında hem psikodinamik ve hem de psikobiyolojik dinamikleri belirli bir diyalektik etkileşim içerisinde ele alan yaklaşıma Psikosomatik Tıp adı verilmektedir. Yani psikosomatik, günümüzün çağdaş tıp anlayışının terminolojik karşılığıdır ve şu temel varsayımlara dayanmaktadır:

1. Akıl ve beyin aynı şeylerdir.

2. Beynin temel işlevi bilgi işlem yapmaktır.

3. Beyin, bireyin geçmiş yaşantısında elde ettiği deneyimler sonucunda meydana getirdiği "internal- representasyonlar" dan yararlanmaktadır. Bir başka ifade ile, kişi yaşamı boyunca öğrendiği şeyleri beyninde depolamakta ve bunları sürekli kullanmaktadır.

4. Davranış ve beyin işlevleri arasındaki ilişki; moleküler ve nöronal düzeyden başlayarak, nöral- network ve entegre nöral sistemler aşamalarında, çağdaş bilimsel yöntemlerle araştırılabilir ve anlaşılabilir.

Hiç kuşku yok ki, insan davranışları, sıradan bir etki-tepki ilişkisi içerisinde değerlendirilemez. İnternal representasyonların bireysel ve hatta aynı birey için, zamansal ve konumsal dinamik değişkenliği buna olanak tanımaz. Söz konusu dinamiklerin belirleyenleri, bizzat insanın kendi doğal durumu başta olmak üzere; kendisinin de üyesi olduğu tüm doğal süreçler ve ona ek olarak, içerisinde yaşadığı tarihsel, sosyal, ekonomik, politik süreçler tarafından belirlenmektedir. Yani, insan basit bir makine ya da bilgisayar olarak kabul edilemeyecek denli doğal; ve basit bir doğal organizma olarak kabul edilemeyecek denli kompleks bir bilgi işlem sistemidir.

Çağdaş bilimsel anlayış, ruh ve bedenin ayrı olmadığını, her ikisinin de aracı bir organ olan beyinde bütünleştiğini ortaya koyduğu gibi, beyin de parçalar ya da bölümler halinde ele alınamaz. Bir başka ifade ile, beyin işlevlerini bir bütün olarak entegre nöral sistemler aracılığı ile gerçekleştirir. Entegre nöral sistemler bir takım işlevler için özelleşmiş alt birimlerin (nöral-network) dinamik etkileşimi ile oluşmaktadır. "Nöral-network" ler, spesifik beyin bölgelerinde yer alırlar. Ve yine spesifik input'ların proses öncesi giriş işlemlerini yaparlar. Ama son ürün diğer nöral network sistemleri ile entegrasyon sağlandıktan sonra ortaya konabilir. Nöral-network ise bireysel sinir hücrelerinden oluşmaktadır. Her sinir hücresi içerisinde bulunduğu "nöral-network" ün özgün işlevleri için özel nitelikler taşımaktadır. Bunların temel işlevi, içerisinde bulundukları "network" e input taşımak ve oradan diğer "network" lere output iletmektir. Bir anlamda, internal ve eksternal sistemler arasındaki bağlantıyı kurmakla görevli en alt ünitelerdir. Nöronlar, söz konusu input ve output işlevlerini moleküler ve genetik düzeyde gerçekleştirmektedirler. Süreç, kalitatif (iletiyi önlemek ya da önlememek gibi) ve kantitatif (iletiyi güçlü ya da zayıf düzeyde önlemek ya da artırmak gibi) özellikler taşımaktadır.

Yukarda özetlenen çağdaş psikoloji anlayışına kolay ulaşılmamıştır. Konuyu tarihsel süreç içerisinde şöyle kısaca bir gözden geçirecek olursak, örneğin Descartes'ın "Cartesian Dualism" inin etkili olduğu bir dönem görürüz. Nativizm de denilen bu düşünüşe göre, insanoğlu yaradılıştan bir takım bilgilerle donatılmıştır. Örneğin; "Tanrı" kavramı, "ben" kavramı, hatta bazı temel geometrik aksiyomlar insanlarda yaradılıştan vardır. Sonradan öğrenilmez. Yine akıl, önceden kestirilebilecek, düzenli kural ve kanunlarla açıklanabilecek bir işleyişe sahip değildir. Akıl ve beyin, akıl ve beden farklı şeylerdir. Buna karşın Empiricism ya da Bristish Associationism olarak bilinen düşünüş, insanların dünyaya bütünüyle masum ve hiç bir kavrama sahip olmaksızın geldiğini ileri sürmektedir. İnsanlar sahip oldukları bütün fikirleri doğrudan ya da dolaylı bir takım kişisel dene-

yimlerle elde ederler. Doğumda beyaz bir sayfaya benzeyen "akıl", süreç içerisinde, deneyimlerle sağlanan fikir ve bilgilerle dolar. Fikirler, çağrışımlar (associations) sayesinde ortaya çıkar. Akıl önceden kestirilebilir refleks vb bir takım yasalara dayalı olarak çalışır. Çağrışımlar iki dizi kurala dayanır:

Primer (çağrışımlar nasıl oluşur?)

komşuluk (contiguity)
benzerlik (similarity)
zıtlık (contrast)

Sekonder (çağrışımların oluşum sürecini etkileyen faktörler)

uyarının şiddeti (intensity of stimulus)
uyaran sıklığı (frequency of stimulus)
uyaranın yeniliği (recency)

Günümüzün çağdaş anlayışına yakınlık göstermekle birlikte Empirisistler de, akıl-beden ikileminden kurtulabilmiş gibi gözükmemekte, yukarda sıralanan anlayışlarını "aklın" işleyişi olarak tanımlamaktadırlar.

Ardından Darwinist düşünüşün ortaya çıkışına tanık oluyoruz. Söz konusu düşünüşe göre, içerisinde yaşadıkları doğa koşullarına en iyi ayak uyduran bireyler hayatta kalmakta ve bunlar kendilerinden sonra gelen nesillere genlerini aktarmaktadırlar. Davranış özellikleri, duygusal dışavurum karakteristikleri ve zeka da tıpkı diğer fiziksel özellikler gibi evrimsel süreçten geçer ve nesilden nesile genetik düzeyde aktarılır. Biyolojik bilimler için eksen niteliği taşıyabilecek denli büyük bir felsefe olmakla birlikte, Darwinizm, akıl-beden ikilemi konusunda çok kesin ifadelere sahip değildir. Aslında, nörobiyolojinin temelinde hücrelerin yattığının, 1839 a dek, henüz daha teori düzeyinde bile dile getirilmemiş olması göz önüne alınırsa, Darwinism ve diğer yukarda sözü edilen düşünüş biçimlerinin içerdiği eksiklikleri anlayışla karşılamamak elde değildir. Beyinde özel işlevi olabilecek bir hücrenin var olabileceği ilk kez Theodor Schwann tarafından 1839'da kuramsal olarak dile getirilmiştir. Bunun ardından nöronun varlığını görebilmek için insanlar daha bir 30 yıl beklemek zorunda kalmıştır. Nihayet 1870'de ilk kez Camillo Golgi ve Santiago Ramon y Cajal, beyin içerisinde bireysel nöronların olduğunu ortaya çıkarabilecek bir boya hazırlamayı başarmış ve böylece insan beyninin nöronlardan oluştuğu ortaya konmuştur. Söz konusu ilkel denebilecek teknik daha uzun yıllar tek seçenek olarak kullanılmış ve nihayet, 1886 yılında insan sinir sisteminin anatomik bir bütünlük içerisinde olduğu ortaya konabilmiştir.

Beyinin anatomik ayrıntıları henüz tam anlamıyla bilinmemekle beraber, günümüze dek elde edilen verilerin hiçbirisi, yukarıda sözü edilen bütünselliğe ters düşebilecek nitelikte olmamıştır.

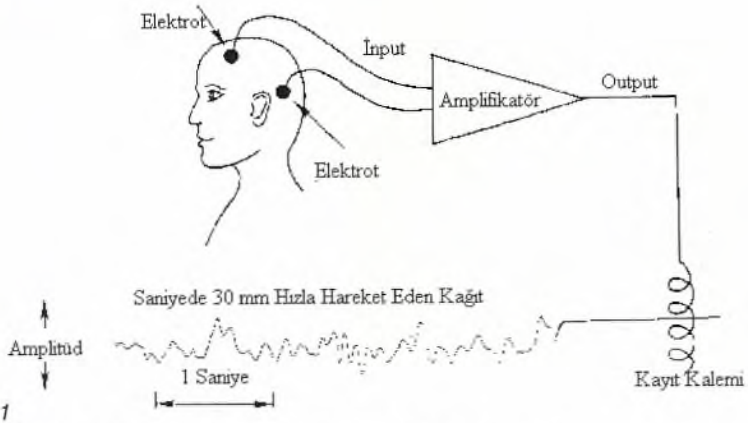
Sinirbilimdeki bu gelişmeler günümüzün "holistik", çağdaş psikoloji anlayışını ortaya koymuş ve her yeni bilimsel gelişme bunu güçlendiregelmiştir. Bu dönemin önemli bazı görüşlerini de kısaca özetlemek gerekirse, hemen ilk akla gelen Watson, Thorndike, Hebb, Lashley gibi isimler olmaktadır. Örneğin; Watson, 1913 yılında yazdığı bir yazıda (Psychological Rewiev) şunları söylemektedir: "Behaviorist açıdan bakıldığında, psikoloji, tümüyle objektif ve deneysel temellere dayalı olan doğal bilimlerin bir üyesidir." Ancak Watson, insanı, salt etki-tepki sürecinde ele almakta ve dolayısıyla çağdaş bir çıkış yapmakla birlikte, pek çok insani fenomeni açıklamakta güçlük çekmektedir. Buna karşın psikolojiyi doğal bilimler kategorisine alma çabası ve bu yöndeki çok değerli bazı deneysel çalışmaları ile günümüzün anlayışına adeta bir açılış yapmıştır. Ardından Thorndike "connectionistic" düşünüşü destekleyen, örneğin; öğrenme sürecinde "deneme-yanılma" (operant şartlanma) nın yeri, davranışlar üzerinde başarı ve başarısızlığın yeri gibi, süreçleri ortaya koyan önemli çalışmalara imza atmıştır. Böylece bireysel anıların, ya da bir başka ifade ile "internal representasyon" ların, behavioristik analizlerde kullanılan etki-tepki ilişkisindeki farklılıkların nedeni olabileceğini göstermiş ve psikoloji bilimini daha gerçekçi bir düzeyde ele almaya olanak doğurmuştur. Hebb, nörolojide iki nöronun birbirleri üzerinde fizyolojik etkiye sahip olabileceğini ortaya koymuş ve böylece nöroanatomideki gelişmeler nörofizyolojide gelişmelere yol açmıştır. Ardından reductionistic görüşler, yani her beyin bölgesinin bir mental işlev için özelleştiği gibi spekülasyonlara karşı, Lashley "engram" kavramını ileri sürmüş ve görüşünü destekleyen önemli bazı deneysel çalışmalar yapmıştır. Buna göre, hafızayı sinir sisteminin izole bir yerine özgü bir işlev olarak kabullenmek olası değildir. Belki de beynin belli bölgeleri, öğrenme ve öğrenilen şeylerin saklanması için temel işlev görüyor olabilir, ama işleve katılan diğer pek çok bölge olduğu da bilinmektedir. Son aşamada, söz konusu tüm bölgeler işlevsel düzeyde ele alındığında, birbiriyle denklik taşımaktadır. Engram, işlevsel bir ünite olup, ilgili tüm beyin alanlarını kapsamaktadır **(1)**.

Sonuç olarak insan holistik bir perspektifle ele alınmak zorundadır. Başka türlü bir yaklaşım insan hakkında ileri sürülen bilgilerin bilimselliğine kuşku ile bakılmasını gerektirir. En azından, psikodinamikler göz ardı edildiğinde, bilinmezlerle dolu insan beynine dair bir çok fenomen gözden kaçacak, psikobiyoloji göz ardı edildiğinde ise günümüzün büyük biyoteknolojik gelişmelerinden yararlanma olanağı ortadan kalkacaktır. Bu riskler hem uygulamacı ve hem de bilim emekçisi için katlanılabilecek türden değildir.

Özetle, psikoloji ve psikiyatride, eskiden ruh ya da akıl olarak tanımlanan şeyin, söz konusu belirleyenlerin bir ortak paydası olarak aslında "beyin" olduğu bilinmekte ve beynin de holistik anlamda analiz edilmesi gerekmektedir. Çünkü, beyni anlamak, onun işlevlerini, anatomisini veya biyokimyasını parçalar halinde ele almakla mümkün değildir. Oysa elektrofizyolojik metodoloji, beyinin işleyişini bir bütün olarak yansıtmaktadır. Dolayısıyla, psikoelektrofizyolojik metodolojilerin bu iki süreç arasındaki diyalektik dengeleri ortaya koymakta, spekülasyonlardan ve metodolojik hatalardan uzak kalmak kaydı ile, önemli bir avantaja sahip olduğu açıktır.

Neden Konvansiyonel EEG'deki Dalgalı Çizgileri Sayısallaştırmak Gerekiyor?

Çok sayıda psikiyatrik tanı grubunun ve normal populasyonun EEG'sinin (**Resim1**) sayısallaştırılması ve bu bilgilerin bir bilgisayarda depolanmasıyla, beynin elektriksel aktivitesinin normal ve anormal parametrelerine ait zengin bir bilgi birikimine ulaşmak mümkündür. Elde edilecek birikim sayesinde, EEG'nin, tanı, tedaviye cevap olasılığı, prognozun izlenmesi ve risk saptanması gibi işlevlerinin artacağı açıktır.



Resim 1

Komputerize EEG Ve Beyin Haritalarının Geliştirilmesi:

EEG ile elde edilen frekansın sayısal analizi, Berger'in insan EEG'sini 1931'de ilk kez tanımlamasından hemen sonra bizzat kendisi tarafından başlatılmıştır (Resim 2). Bu gelişmenin ardından, 1932'de, Dietsch EEG'nin kısa bölümlerinin, Fourier analizini rapor etmiştir **(2)**. Fourier analizin EEG'de kullanılması komputerize elektrofizyoloji metodolojisinin temel taşı niteliğindedir.



Resim 2

Fourier Analiz nedir?

En dar anlamıyla Fourier analizi veya bir zaman serisinin harmonik analizi, serilerin sinüzoidal komponentlerinin bir toplamı şeklinde ele alınabileceği fikrine dayanır. Bununla beraber, daha geniş anlamıyla; Fourier analizi, zaman serilerindeki dalgalanmaları sinüzoitlerle karşılaştırarak ölçen bir veri analiz prosedürü olarak da tanımlanabilir.

Fourier analizinin temeli, periyodik nitelik taşıyan bilgilerin sinüzoidal fonksiyonlar şeklinde ifade edilmesidir. Bu noktada, bir çok diğer periyodik fonksiyon aileleri gibi EEG dalgaları da, sinüzoitlerin en azından bazı özelliklerini paylaştıklarından, söz konusu analizin seçilişine rasyonel oluşturmaktadır. Bu analiz yöntemi sayesinde nonsinüzoidal nitelikli EEG dalgaları daha kullanışlı bir şekle dönüşmüş olmaktadır.

Sinüzoidleri zaman serilerinin analizi için genel olarak uygun yapan en temel özellik, zamana bağlı değişkenliğin sayısal ölçümüne olanak tanımalarıdır **(3)**.

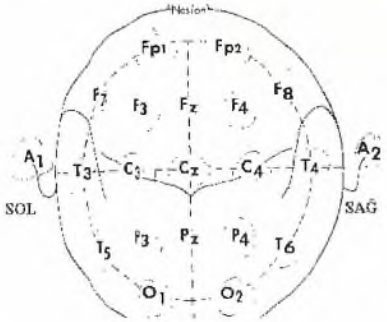
Fourier analiz yönteminin kullanılmaya başlandığı ilk yıllarda, EEG traselerinin optik olarak büyütülerek el ile ölçümler yapıldığını, ardından dalgaları saymak için bir takım cetveller kullanıldığını, sonra, en azından aritmetik hesapları kolaylaştırmak üzere mekanik masa hesap makinelerinin kullanıldığını görüyoruz. Son derecede sıkıcı ve zaman alıcı olmakla birlikte, o dönemlerde, bilim emekçilerinin, yöntemi defalarca bıkmadan kullanmış olmaları ilginçtir. Belki de çalışmalarında, normal ve anormal EEG frekanslarında anlamlı farklılıklar gözlemiş olmaları, bunun temel motivasyon kaynağı idi.

Literatür gözden geçirildiğinde, o dönemlerde konuya merak salan epey bir araştırmacı olduğu anlaşılıyor. Bunlardan adına sıkça rastlananlar, başta Berger olmak üzere **(4, 5, 6)**, Livanov **(7)**, Grass ve Gibbs **(8)**, ve Knott **(9)** olarak sıralanabilir. Burada adı sayılan ve sayılmayan o dönemin pek çok bilim emekçisi, Fourier analiz tekniğini kullanan öncüler olarak kabul edilebilir.

İşlemin Elektronik Otomasyonu

Sürecin zaman alıcı ve can sıkıcı niteliğinin araştırmacıların sabrını taşırdığını ve çözüm arayışlarına yönelttiğini görüyoruz. Bu arayışın ilk ürünlerinden birisi, Grey Walter tarafından geliştirilmiş ve tanıtılmış elektromekanik bir cihaz olan "frekans analizörü" dür (frequency analyzer) **(10)**.

Bu cihaz EEG'yi 10'ar saniyelik "epoch" (kesit) lere ayırmaktaydı. Veriler, 0.5 ile 30 Hz arası, 24 frekans bandında gösterilmekte idi. Frekans analiz cihazı, EEG makinesi üzerinde kalem defleksiyonları ile ortaya çıkan frekans içeriğinin 10'ar saniyelik kesitlere ayrılmasını sağlamaktaydı. Böylece, frekans analizi, genellikle düz EEG verisi ile beraber ve aynı kağıt üzerinde elde ediliyordu. Bu metot, 1Hz'lik frekans bantları gibi bir darlıkta, frekans aktivitesinin ayrımına olanak sağlayan ilk pratik ve otomatik EEG sinyal işlem prosedürüdür. Yöntemde, çıktıların on-line ve gerçek zamanda elde edildiği vurgulanmalıdır. Ancak, ciddi bir dezavantajı vardı. Tek bir EEG kanalını analiz etmekle kısıtlı idi. Bu nedenle simultan şekilde elde edilen frekans analizi sonuçları topografik gösterim için uygun değildi. Bugün biliyoruz ki, kanal sayısının az olması sadece topografik gösterim zorluklarına değil, ayrıca, kemik ve deri kalınlığından kaynaklanan lokalizasyon hatalarına da sebep olmaktadır. Oysa kanal sayısı arttıkça bu olasılık azalmaktadır **(11)**.



Resim 3

Günümüzde, EEG'nin elektronik otomasyonunda, güncel kullanımda uygulanan bütün elektrot yerleşimleri (FP1, FP2, FZ, CZ, PZ, OZ, F3, C3, P3, T3, T5, O1, F4, C4, P4, T4, T6, O2) analiz edilebilmektedir **(Resim 3)**. Bu, yukarıda sözü edilen kanal kısıtlamasının sona ermiş olduğu anlamına gelmektedir. Bu yöntemlerden birisi, İtil tarafından tanımlanmış "modifiye orta-hat çaprazlama analizi" (modified zero cross analysis) metodudur **(12)**. Dünya Sağlık Örgütü tarafından bir standart olarak kabul edilmiş olan bu metotla ortalama amplitüd, ortalama frekans ve 20 frekans bandına ait komputerize EEG verileri analiz edilebilmektedir.

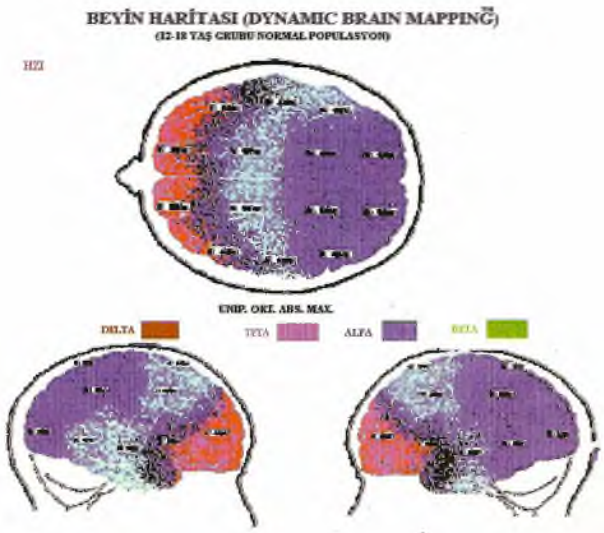
Beyin Haritası (Brain Mapping)

Beyin Haritası, (Brain Mapping), EEG karakteristiklerinin topografik bir gösterimidir. EEG karakteristiklerinin topografik gösterimi, EEG'nin bazı öncüleri tarafından başlatılmıştı. Başlangıçta birçok değişik yöntem denenmiştir **(13, 14, 15, 16)**. İlk topografik EEG, Gray Walter ve Shipton tarafından geliştirilen toposkop adı verilen katot ışın tüpleri ile elde edildi **(17)**. Cihaz, sadece frekansı değil, faz bilgisini de gösterebilmekteydi. Toposkop, bazı EEG komponentlerinin anlaşılmasına katkıda bulunmuş olmasına rağmen teknik karmaşıklığı ve yorumlama için deneyim gerektirmesi nedeniyle uygulamaları kısıtlamıştır.

1950'lerde, günün teknolojisi kullanılarak, topografik görüntüleme ve frekans analiz çalışmaları devam etmiştir **(3)**. Araştırmacıları benzer sonuçlara götüren ve daha az çaba gerektiren alternatif yaklaşımlar da denenmiştir. Bu yaklaşımlara örnek olarak, EEG analizi için oto ve çapraz korelasyon gösterilebilir **(18, 19)**. Bu tekniklerle, EEG sinyalleri artı veya eksi bir zaman farkı değişkeni kullanılarak, kendi kendisi ile karşılaştırılır. Bu metot alfa gibi birçok EEG ritimlerindeki her bir dalganın birbirine çok benzer görünmesi avantajını kullanır. EEG'nin bu doğal yapısı daha az hesaplama zamanı gerektiren korelasyon analizinin frekans analiz sonuçlarını aynen yansıtmasına olanak sağlar. Bu genel yaklaşım EEG'nin "stochastic" bir sinyal olarak model alınmasına ve EEG sinyal analizinde diğer istatistiksel yaklaşımların kullanılmasına meydan verir. Çapraz korelasyon (cross-correlation), iki EEG kanalı arasında sayısal karşılaştırmaların yapılmasını da olanaklı kılar. EEG sinyalinin bu şekilde ele alınması, ayrıca kanallar arasındaki faz farklılıkları ve zaman gecikmelerinin matematiksel olarak anlaşılmasına yardımcı olabilecek "koherans" (cohorence) analizinin kullanımına da öncülük etmiştir. Dijital bilgisayarların kullanılması bu değerlendirme tekniklerini büyük ölçüde geniş-leterek 1960 larda Brazier ve arkadaşları tarafından üzerinde çalışılmaya başlanmış olan, "power spectrum", koherans ve EEG'nin diğer istatistiksel özelliklerine dair daha modern kavramların gelişmesine yol açacaktır **(20)**.

Bu arada, frekans analizini aynı şekilde başarıyla geçekleştirebilen ve zaman tasarrufu sağlayan başka cihazlar ve analiz yöntemleri de geliştirilmiştir. Örneğin, periyot analizi ve orta-hat çaprazlama analizi (zero crossing analysis), EEG sinyalinin ne sıklıkta inip çıktığını ortaya koymaktadır **(21)**. Bu tip, çabuk ve ucuz frekans analizleri son yıllarda büyük ilgi görmektedir. Oto regresif analiz, bilgisayar için orijinal Fourier tekniğinden daha az zaman gerektiren, bir başka sayısal metot olarak geliştirilmiştir. Amplitüd veya frekans parametreleri ile tanımlanan EEG'yi kolay anlaşılır hale getirebilecek ürünler, otoregresif model benzeri temel bir model kullanılarak, bilgisayar yardımı ile sağlanabilir. Elde edilecek ürünlerin gerçeği yansıtabilmesi, seçilen modelin geçerli ve güvenilir olması ile yakından ilgilidir. Örneğin, yukarıda sözü edilen otoregresif model, EEG'nin is-

tendiği kadar küçük frekans parçalarına bölünmesine ve dolayısıyla sürekli değişim içerisindeki EEG'nin değişim sürecinin ne ölçüde dengeli olup olmadığının anlaşılmasına olanak sağlayabilecek doğru bir model olabilmektedir. Bilgisayar teknolojisinin gelişimi ile birlikte, Fast Fourier Transform (FFT) programları bilgisayarcılar tarafından geliştirilmiş ve hemen EEG'ye uygulanmıştır **(22)**. 1970'lerde EEG'de frekans analizi konusuna ilginin arttığını görmekteyiz. Bu alandaki bilimsel raporlar 1950'lerde 50'yi geçmezken, 1960'larda 100'den fazla ve 1970'lerde 400'lere varmıştır. Bu artış yıllar içerisinde büyük bir tempo ile devam etmektedir. Örneğin, 1997 yılında, sadece bir yıl içerisinde ve sadece "index medicus" da indekslenmiş yayın sayısı; 70'li yıllarda 10 yıl içinde yapılan çalışma sayısının çok üstünde, binlerle ifade edilebilecek düzeylere ulaşmıştır. Birçok farklı konu ve kavramlar bu zaman içinde ortaya atılmıştır **(23)**. EEG kanallarını birbiriyle karşılaştıran benzer korelasyon analizleri, koherans ve faz kavramlarını ele alan birçok çalışma yapılmıştır. İstatistik teknikler netleştirilmiş ve istatistik teknikler kullanılarak tipik EEG sinyalinin sabit ve öngörülebilir karakteristiklerini değerlendiren ve ölçen EEG'nin muhtelif modelleri geliştirilmiştir. Bu yaklaşımların bir çoğu FFT analizini kullanmıştır. Bazı bilim emekçileri FFT-power kullanılarak yapılan analiz sonuçlarının çelişkili sonuçlar vermesi nedeniyle, FFT aproksimasyon analizinin, FFT-power'dan üstün olduğunu iddia ederken **(24)**, başka bazı bilim emekçileri, benzer sonuçlar veren alternatif metotlar da kullanmıştır. Örneğin, İtil, kullanılacak analiz tipinin FFT ile konvansiyonel power spectrum değil, "time domain analysis" gibi, EEG okuyucusunu taklit edecek tarzda olması gerektiği iddiasındadır.



Resim 4

Kullanılan istatistik ya da analiz modeli ne olursa olsun, EEG den elde edilen rakamlar bir beyin imajı üstünde ya da başka türlü grafiklerde gösterilebilmekte idi. İtil örneğini ele alacak olursak, kendisi yukarıda belirtilen iddiasına uygun olarak Dinamik Beyin Haritası adı altında bir ürün geliştirmiştir. Burada "time domain" ile elde edilmiş sayısal veriler, renklerin kodlanmasında kullanılmaktadır. Sonra bu renkler uluslararası 10-20 sistemine göre elektrot yerleştirilmiş, anatomik olarak doğru bir beyin imajı üzerinde gösterilmektedir. Elektrotlar arasında kalan bölgelerin renk kodlaması İtil'in "blending" algoritması ile saptanmaktadır **(25)**. Bu ürün, komputerize elektrofizyolojik metodolojinin, insan beynini nasıl bir bütünsellik içerisinde yansıttığına dair çok iyi bir örnektir **(Resim 4)**.

CEEG / DBM metodolojisinin araştırmacıya sağladığı bilimsel avantajlar nelerdir?

CEEG / DBM metodolojisi, beyin araştırma metodu olarak, hayvan modeliyle karşılaştırıldığında, güvenilir, geçerli, sensitif, spesifik ve tekrarlanabilir özelliklere sahiptir. Hayvan modellerinde elektrofizyolojik yaklaşımlar global EEG çalışmalarından tek ünite kayıtlara kadar çeşitlilik göstermektedir. Psikiyatrik bozukluklar konusu ile ilgilenildiğinde, her şeyden önce, insan ruhunun ince yönlerini ortaya koyabilecek her hangi bir hayvan modeli olmadığı açıktır. Bundan başka, çözülmesi gereken birçok teknik problem vardır. Örneğin, serbest şekilde davranan hayvanlarda tek hücre kayıtları uygulanamaz, uyanık hayvanlarda ise global EEG çalışması fazla artifakt üretme eğilimindedir.

İnvitro çalışmalarda, örneğin hipokampal bölgeden alınan ince kesitlerde "long-term potentiation" (LTP) analizleri öğrenme çalışmaları için nöronal model olabilir **(20)**. Fakat bunun normal beyin fonksiyonlarındaki rolü hala netleştirilememiştir **(26)**.

İnsanda yapılan nöroşirurjik deneyler sırasındaki elektrofizyolojik uygulamalar, hareketlerin mekanizmasını anlamada kullanılabilecek bir diğer metodolojidir. Bu metodun en önemli başarısızlığı veri tabanı oluşturulmasında kullanılabilecek denek sayısının kısıtlı olması ve psikiyatrik araştırmalarda ve günlük klinik kullanımda önemle dikkate alınması gereken psikofizyolojik mekanizmaların dinamik yönleri konusunda kısıtlı bilgiler vermesidir. Ayrıca, bu prosedürün dikkate değer teknik güçlükleri de vardır: iyi eğitilmiş, bilgili, nörofizyolojist hekimler tarafından uygulanması gereklidir. Çalışma koşullarının, sinir sistemini en az risk düzeyine indirgeyecek şekilde organize edilmesi bir başka zorunluluktur.

Etik ilkelere uygun, objektif, kolay, güvenilir, zararsız, sürekli ve ekonomik olarak uygulanabilir olma avantajlarına ek olarak, CEEG/DBM psikotropik ilaçların biyo yararlılığı ve biyo eşdeğerliliğinin değerlendirilmesinde de kullanılabilmektedir. Bu bağlamda, CEEG/DBM, Merkez Sinir Sistemine etkili ilaçların farmakodinamik ölçümlerinde kullanılabilecek yöntemlerden birisi olma özelliğine sahiptir. Bilindiği gibi, biyo-yararlanım; ilaç molekülünün emilme ve etki yerine ulaşabilme oranı olarak tanımlanır **(27)**. Genellikle, verilen ilacın kan konsantrasyonu, akut farmakolojik etkileri veya dışarı atılma hızı ile belirlenir. Terapötik etkiye ulaşmak için ilaç moleküllerinin kompleks bir organizmadaki primer etki yerine ulaşması gerekmektedir. İlaç etkisinin kesin kanıtı, verilen ilacın kendisine ait reseptörlerin bulunduğu bio-faz bölgedeki konsantrasyonu ile, yine aynı ilacın oluşturduğu farmakolojik etki arasındaki ilişkinin sayısal olarak kanıtlanması esasına dayanır.

Ancak, çoğunlukla bir ilacın etki yeri bilinmemektedir, ve/veya etki yerinde ilaç konsantrasyonunu analiz edecek güvenilir bir metot yoktur. Böyle olunca, araştırmacılar ilaç etkisinin varlığını ortaya koyan ikincil (dolaylı) verilere güvenmek zorunda kalmaktadırlar. Reseptörün bulunduğu yeri çevreleyen bio-faz kompartmanındaki ilaç varlılığının dolaylı kanıtı, kanda, dokuda ve organizmanın dışa atım ürünlerinde söz konusu ilacın ve metabolitlerinin görülmesidir.

Buradaki temel hipotez şudur; ilaç kanda veya idrarda saptanabildiğine göre, patolojik süreçte belirleyici rol alan lokalizasyonda terapötik etkisini göstermiştir ve bu etki şiddeti ile kan veya idrardaki ilaç ya da metabolitinin konsantrasyonu arasında bir ilişki olmalıdır. Bu varsayım, periferik organları etkileyen ilaçlar için genel olarak doğru olsa da, psikotropik ilaçların biyoyararlanımını değerlendirmedeki güçlükler nedeniyle her zaman doğru olmayabileceği ortadadır **(28)**.

Merkez sinir sistemine etkili kimyasal bileşiklerin biyoyararlanımı ve biyoeşdeğerliliğinin belirlenmesini zorlaştıran söz konusu faktörlerden bazıları şunlardır.

a) Kan - Beyin Bariyeri :
Genel olarak kabul edildiği üzere, psikotropik ilaçların etki yeri beyindir. Ve bir ilacın beyinde etkili olabilmesi için aktif ürünlerinin Kan-Beyin Bariyerini aşabilmesi gerekmektedir.

Kan - Beyin bariyeri, kanda bulunan bazı kimyasal bileşiklerin geçişine izin verirken belirli bileşiklerin beyin dokusuna girişini önleyebilir veya geciktirebilir. Bu özel bir problem yaratır ve MSS de etkili ilaçların biyoyararlanımı ile ilgili araştırmalarda ek bazı metodolojileri gerektirir (ör. BOS analizi zorunluluğu gibi...).

İlaç metabolitlerinin, periferik plazma düzeyleri veya dışarı atım hızının beyinde yararlanılan ilaç miktarını yansıttığı öngörülebilir. Oysa, neredeyse çalışılan bütün psikotropik ilaçların merkez sinir sistemi sıvısındaki miktarı ile periferik sıvılardaki miktarı arasında hiçbir korelasyon göstermediği çok iyi bilinmektedir. Ayrıca, ilaçların kan seviyesi ile ne terapötik etki ve ne de yan etki açısından bir ilişki bulunmadığı bilinen bir başka gerçektir. Bu nedenle, beyini çokkompartmanlı model içinde ve ayrı bir fizyolojik kompartman olarak görmek daha mantıklıdır.

b) Düşük Kan ve İdrar Düzeyleri :
Birçok psikotropik ilacın, klinik cevap varlığında bile, kan ve idrar düzeyleri çok düşük olabilir. Ölçülmesi güç olsa da kan ve idrar düzeylerindeki ufak değişmeler etkili ve etkisiz bileşikler arasında farklılık gösterebilir. (Spesifik ve sensitif araştırma prosedürlerinin geliştirilmesi, çok düşük dozlarda da verilse, hızlı metabolize edilen ve vücudun hemen her yerine dağılan ilaçların dahi aktif molekül ve metabolitlerinin kan ve idrar düzeylerinin saptanmasına olanak vermektedir.)

c) Aktif Metabolitler :
Psikotropik ilaçlar genellikle terapötik etkenlerin belirlenmesine olanak sağlamayacak düzeyde bir hızda metabolize edilirler. Psikotropik ajanların çoğunda farmakokinetik profil komplekstir. Örneğin, klorpromazin-hidroklorid'in aktiviteleri ve ilacın etkilerine katkılarının ne olduğu net bir şekilde ortaya konamamış, yüzün üstünde metaboliti olduğu saptanmıştır.

Psikotropik ilacın aktif metabolitlerinin farmakokinetik profilleri ana ilacın profillerinden anlamlı şekilde farklı olabilir.

FDA ve ACNP Önerileri:

Amerika Birleşik Devletlerinin resmi kuruluşlarından FDA, (Amerikan "Food and Drug Administration"; Türkiye'de Sağlık Bakanlığı, Eczacılık Şubesi ve Hıfzısıhha Enstitüsü ile benzer görevler üstlenmektedir) 1977'de biyoyararlanımın test edilmesi konusundaki son yönetmeliğinde **(29)**, biyoyararlanımın belirlenmesinde terapötik moleküle ait aktif ilacın sistemik dolaşımdaki konsantrasyonunun ölçülmesini zorunlu kabul eden görüşü reddetmiştir. FDA, bunun yerine, bilim emekçileri tarafından kabul edilen ve açıkça anlaşılabilir, geçerli bilimsel varsayımlara dayanan başka metotların kullanımını biyoyararlanım çalışmaları için esas kabul etmiştir. Bu metotlara örnek olarak, üriner dışa atım hızı veya akut farmokolojik etkiler sıralanmıştır. Buna göre FDA'nın tanımladığı biyoyararlanım: "emilen ilaç ürününün aktif madde veya terapötik molekülünün etki göstereceği yere ulaşma hızı ve miktarı" dır.

Psikotropik ilaçların etki yerinin beyin olduğu kabul edildiğine ve beyin çok kompartmanlı model içinde ayrı bir fizyolojik bölümü temsil ettiğine göre, psikotropik ilaçların biyoyararlanımı beyin içinde çalışılmalıdır.

1975'te "American College of Neuropsychopharmacology" (ACNP) psikotropik ilaçların biyo-yararlanımı ve biyo-eşdeğerliliğini test etmedeki bu çelişkiler ve problemler nedeniyle Psikotropik İlaçların biyoyararlanımı ve biyo eşdeğerliliği konusunda "Task Force" komitesi kurmuştur.

Komitenin raporu 1980'de yayınlanmıştır **(30)**.

Bu rapora göre; Biyo yararlanım ve biyoeşdeğerlilik problemleri pek çok ilaç sınıfı için kesin olarak belgelenmiştir. Şaşırtıcı olan, Amerika'da en yaygın şekilde reçete edilen psikotropik ilaçlar için yapılan sistematik biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlilik çalışmalarının minimal düzeyde olmasıdır. Hatta, biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlilik konusunda konulan yeni kurallar içinde psikotropik ilaçlar kritik ilaçlar sınıfına konmamıştır. Yani bir anlamda, psikotrop ilaçların farmakokinetik profillerinin araştırılması zorunlu değildir.

ACNP Komitesi özellikle, psikotropik ilaçların çoğunlukla, mental olarak rahatsız oldukları gerekçesiyle rızaları alınmayan hastalara uygulandığı gerçeğinin altını çizmektedir.

Tedavi esnasında ortaya çıkan klinik semptomlardaki herhangi bir değişme çoğu kez hastanın idiosenkrazisine bağlanırken, nadiren ilacın bizzat kendisine özgü faktörler akla gelmektedir. Komite psikotropik ilaçların aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan klasik metotların doğrulanması için çabaların sürmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Kan-beyin bariyerinin olası etkilerini göz önüne alan komite, ilaçların beyin fonk-

siyonlarına etkilerini doğrudan yansıtacak (farmakodinamik etki) fizyolojik göstergelerin araştırılmasını da içeren, yeni biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlilik metotların geliştirilmesini önermiştir.

Komite, kan-beyin bariyerini geçen ilaçların etkilerine duyarlı pupillografi ve kantitatif farmako EEG gibi farmakodinamik metotların, şimdilik kabul edilmiş standart yaklaşımlar olmasa da biyoyararlanımı ölçmede kullanılan farmakolojik yöntemlerin geliştirilmesinde önemli katkılar sağlayabileceklerini deklare etmiştir.

Kantitatif Farmako EEG

Kantitatif Farmako EEG (Quantitative Pharmaco-Electroencephalography) denilen metot aşağıdaki gözlemler ışığında geliştirilmiştir **(31, 32, 33, 34, 35, 36)**.

İnsan psikopatolojisinde etkili tüm ilaçlar (psikotropik ilaçlar) kafa derisinden kaydedilmiş EEG'de anlamlı değişikliklere yol açar. İnsan davranış değişiklikleri ile EEG değişmeleri arasında önemli ilişkiler olduğu saptanmıştır. Söz konusu ilişkileri ortaya koyabilmek için ilacın dozu, EEG'si çekilen kişinin özellikleri, EEG'nin çekildiği zaman ve EEG değerlendirme tipi gibi belirli faktörler dikkate alınmalıdır **(37, 38, 36)**. Fink ve İtil'in çalışmaları, insan EEG'sinin "normal" kabul edildiği pek çok durumda kendine özgü bir takım sistematik dalgalanmalar gösterdiğini ve dolayısıyla, EEG'nin kesinlikle sayısal değerlendirme tekniklerine tabi tutulması gerektiğini göstermiştir **(39, 40, 41, 42, 43, 44)**.

İkinci ve belki de en önemli gözlem, psikotropik ilaçların terapötik spektrumu ve EEG'de meydana getirdikleri değişikliklerin tipi arasındaki yakın ilişkidir.

İlginç olan şey; alt grubu ne olursa olsun (ör. Fenotiazinler, tioksantenler veya bütirofenonlar) bütün antipsikotik ilaçların yol açtığı EEG paternleri birbirine çok benzemektedir. Söz konusu patern yavaş dalgalarda bir artışla karakterizedir. Buna, klorpromazin tipi EEG reaksiyonu **(45)** veya majör trankilizan ya da "nöroleptik tip EEG reaksiyon" **(38, 46)** adı verilmektedir.

Anksiyolitik denilen ilaçlar senkronize yüksek voltaj hızlı aktivitede bir artışa yol açmaktadırlar. Bu tip EEG değişikliklerine ise minör trankilizan veya "anksiyolitik EEG reaksiyon tipi" denilir **(46, 31, 47)**.

Depresif sendromlarda etkili olan antidepresif ilaçlar alfa aktivitesini azaltarak yavaş dalga gelişimine yol açarlar. Bu fenomen "prometazin EEG reaksiyon tipi" veya "antidepresan EEG reaksiyon tipi" olarak adlandırılır **(38, 46)**.

Vijilansı artıran psikostimülanlar veya kognitif uyarıcılar, alfa aktivitesinde artış oluştururlar.

Kantitatif Farmako - EEG'nin tanımı :

Kafa derisinden kaydedilmiş elektroensefalogram yardımı ile bir kimyasal bileşimin merkez sinir sistemine etkisini ortaya koyan istatistiksel işlemler serisidir. Bir kimyasal bileşimin klinik yararını öngörme ve oral tek doz uygulandığında efektif doz aralığı ve etki süresinin dijital bilgisayar analizi ile saptanması amaçlanır. Tüm bu sürece "Kantitatif Farmako EEG Metodolojisi" denir.

Konvansiyonel elektroensefalogram teçhizatı kullanılır. Kağıt üzerine kaydedilen aktivite tipik bir konvansiyonel elektroensefalogramdır. EEG değerlendirmesinde, bir dijital bilgisayar ile sağlanabilecek 22 periyot analiz parametresi vardır. Bunlar:

1: Primer Dalga (Pimary Wave: PW) 3.5.cps;

2: PW 7.5 cps;

3: PW 13 cps;

4: PW 20 cps;

5: PW 26.6 cps:

6: PW 40 cps;

7: PW 90 cps;

8: PW 90'dan yüksek cps:

9: Süperimpoze Dalga (First-Derivative, FD) 3.5.cps;

10: FD 7.5 cps;

11: FD 13 cps;

12: FD 20 cps;

13: FD 26.6 cps:

14: FD 40 cps;

15: FD 90 cps;

16: FD 90'dan yüksek;

17: PW Ort. Frekans:

18: PW Frekans Deviasyonu;

19: FD Ort. Frekans;

20: FD Frekans Deviasyonu;

21: Ortalama Mutlak Amplitüd;

22: Drohocki (Ort. Mutlak Amplitüd Değişkenliği).

Klasik olarak göz ile yapılan EEG değerlendirmesinde, bir dijital bilgisayar ile sağlanabilecek 22 periyot analiz ölçümünün sadece 4'ü (1,3-3,5; 3,5-7,5; 7,5-13; 13-20 cps) elde edilebilir **(48)**. Bunlardan da sadece 2'si tanı için kullanılabilir (1.3-3.5; 3.5-7.5).

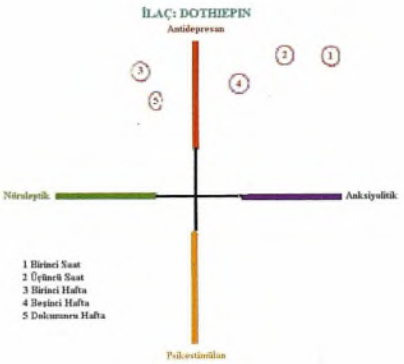
Bununla beraber İtil'in araştırmalarına göre psikoaktif ilaçların belirlenmesinde ve sınıflandırılmasında 22 bilgisayar EEG ölçümünün tamamının elde edilebilmesi gerekmektedir. Konvansiyonel EEG'de kullanılanlarla bu ölçümler aynı olmadığından, kantitatif farmako EEG ile elde edilen aktivitelere "komputerize serebral biopotansiyeller" (computerized cerebral bio-potentials -CCBP-) veya ("Komputer" EEG potansiyelleri) adının verilmesi tercih edilir.

CEEG/DBM İle İlaçlar Nasıl Sınıflandırılabilir?

Psikotropik ilaç EEG'si araştırmalarında en önemli gelişme, oral olarak alınmış tek dozdan sonra MSS'de etkili ilaçların insan EEG'sinde sayısallaştırılabilir değişikliklere yol açtığının keşfedilmesidir. 1960'lara kadar EEG ilaç çalışmaları akut (intravenöz veya intramüsküler) ya da uzun süreli oral ilaç kullanımı ile sınırlıydı. Tek doz diazepam veya amitriptilin alımından 3 saat sonra insan EEG'sinde anlamlı değişikliklerin ortaya çıktığı ve bunun sayısal analizle gösterilebildiği gözlenmiştir. Bu yeni bir metot olan kantitatif farmako - EEG (QPEEG)'nin geliştirilmesine yol açmıştır **(31, 36)**.

Son on yıl içinde bu metot bir çok ilacın psikotropik özelliklerinin keşfedilmesinde kullanılmıştır.

Kantitatif Farmako EEG (QPEEG), sağlıklı deneklere tek doz ilaç uygulanması sonrasında bilgisayar yardımı ile sayısallaştırılmış EEG verilerinin istatistiksel analizlerini içerir (korelasyon ve diskriminant fonksiyon analizleri gibi). **Resim 5**, konuya ilişkin bir örnek olarak verilmektedir. Oral tek doz dothiepin uygulandıktan sonra belirli zaman aralıklarında yapılan analizler, ilacın HZI Sayısal Farmako EEG Veri Bankası değerleri göz önüne alındığında, ilacın antidepresan profile sahip olduğunu ortaya koymaktadır.



Resim 5

Değerlendirme sonucunda amaçlananlar;

Niceliksel Etki (quantitative effect): İlaçların insan beyninin fonksiyonlarına olan etkilerinin sayısal olarak saptanması (plaseboya, doza ve zamana bağlı etkilerden farklarının ortaya konması).

Niteliksel Etki (qualitative effect): İlaçların psikotropik özelliklerinin kalitatif olarak saptanması (yeni bileşiğin CEEG profilini, bilinen bir ilacın CEEG profili ile karşılaştırma)

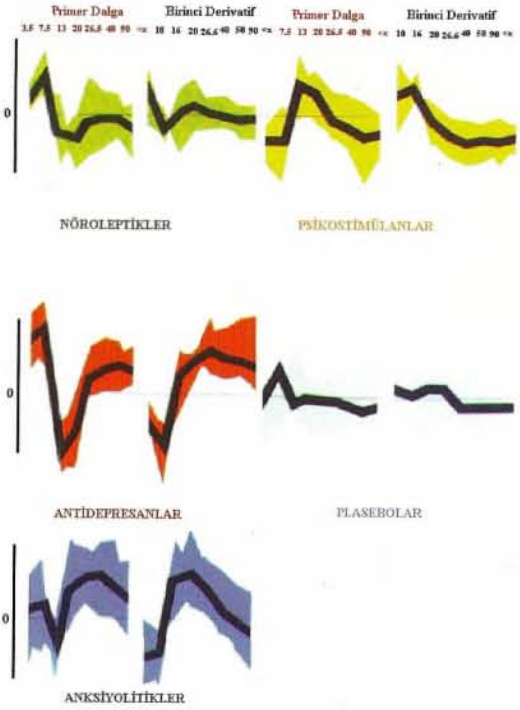
Dört Temel Psikoaktif İlaç Grubunun Profilleri Nasıldır?

Anksiyolitikler primer ve "süperimpoze-dalga" ölçümlerde 20-40 cps aktivitesinde artış yaparlar.

Antidepresanlar yavaş ve hızlı aktiviteleri artırır ve primer dalganın alfa aktivitesini azaltırken first- derivative" ölçümlerin hızlı aktivitesini artırırlar.

Nöroleptikler, her iki ölçümde de yavaş dalgaları artırır, hızlı dalgaları azaltır.

Psikostimulanlar alfa ve yavaş betayı artırırken primer dalga ölçümlerindeki yavaş ve hızlı dalgaları azaltırlar, ayrıca süperimpoze-dalga parametrelerde yavaş dalgaları artırırken hızlıları azaltırlar **(Resim 6)**.



Resim 6 **HZI 4 BAND BİLGİSAYARLI EEG VERİ BANKASI DOSYALARI**

UYKU EEG`Sİ

Uyku EEG'si kendine özgü, parmak izi niteliğindeki karakteristikleri nedeniyle komputerize elektrofizyolojinin önemli ilgi alanlarından birisidir. Söz konusu karakteristikler belirli bir terminolojinin gelişmesine yol açmıştır.

Söz konusu terminolojiye ilk kez, 1937 **(49)** ve 1938 **(50)** yıllarında **Loomis** tarafından yayınlanan yazılarda rastlıyoruz. Buna eski terminoloji adı verilmektedir. Loomis'e göre uyku şu aşamalarda ele alınabilir:

A. Uyanıklık, (uyuklamanın en erken devresi)	: Alfa dominant
B1. Hafif uyuklama	: Alfa yüzdesinde ani azalma
B2. Derin uyuklama	: Vertex dalgalarının ortaya çıkması
C. Hafif uyku	: Spindles (iğcik) ve K-Kompleks dalgalarının ortaya çıkması
D. Derin uyku	: Temel aktivite yavaşlamasında artış, K-Kompleksler ve bir kaç spindle aktivitesi
E. Çok derin uyku	: Temel aktivitede ileri derecede yavaşlama, bir kaç K-Kompleks

Aslında bu sınıflamanın temel sorunu, Loomis'in o yıllarda uykuda REM döneminin varlığını bilmemesidir. 30'lu yılların sonuna kadar REM dönemine ait açık bir gözlem olmamakla birlikte, uyku sırasında yukarıda sayılan dönemlere hiç benzemeyen farklı bir sürecin yaşandığının hissedildiği anlaşılmaktadır. Zira, o dönemin yazılarında "null evre" olarak tanımlanan bir dönemden söz edildiğini görmekteyiz **(51)**.

REM uykusunun keşfinin, **Aserinsky ve Kleitman**'a ait olduğu kabul edilmektedir. Bu iki araştırmacı 1953 yılında yayınladıkları bir yazıda, uyku sırasında insanların belirli periodlarla gözlerini hızlı bir şekilde oynattıklarını belirtmektedirler **(52)**. Bu gözlemin hemen ardından uyku terminolojisi değişmiştir. Uykunun iki bölümde ele alınması gerektiği belirtilmiş ve bunlara REM ve Non-REM dönemleri adı verilmiştir. REM dönemine "paradoksal uyku" veya "hızlı uyku" adı verilirken, Non-REM dönemi "yavaş uyku" olarak da isimlendirilir. Bu dualistik yaklaşım, her bir sürecin kendine özgü nörobiyokimyasal ve nöronal network özelliklerinin olduğuna dair gerçekten çok etkileyici veriler ortaya konuldukça destek kazanmıştır. Örneğin, uy-

ku indüksiyonunun, serotonin; REM sonlanmasının noradrenalin; evre 1, 2, 3 ve 4 indüksiyonunun, serotonin.ve noradrenalin; REM indüksiyonun ise asetilkolin gibi nörotransmitterlerle ilişkili olduğuna dair kuvvetli ipuçları vardır. Öte yandan süreçte rol alan nöronal network'ü ortaya koyması bakımından şu veriler elde edilmiştir; raphe nükleus ve locus coeruleusun, firing rate itibariyle, uyanıklıkta fazla, evre 3 ve 4'de belirgin, ama REM döneminde az aktif olduğu ortaya konmuştur. Buna mukabil REM döneminde gigantocellüler tegmental alan (pontin retiküler formasyon) kolinerjik nöronlarında firing rate çok yüksektir. Non-REM dönemde ise bu aktivite çok zayıflamaktadır. Hatta nörobiyolojide asetil kolin içeren pontin- retiküler formasyon nöronları REM-on, locus coeruleusu da noradrenalin içeren nöronlar REM-off nöronlar olarak adlandırılmaktadır.

Günümüzde kullanılan terminoloji temelde **1957 yılında Dement ve Kleitman**'ın ileri sürdüğü terminolojiye dayanmaktadır **(53)**.

Evre 1
(Uyuklama-"Drowsiness") : Düşük amplitüdlü yavaş ritm.

Evre 2
(Hafif Uyku-"Light Sleep") : Teta dominant, sleep spindle (12-14 cps kısa süren burstler) ve K-Kompleksleri (vertex'de belirgin, keskin negatif ve yavaş pozitif dalga ve superimpoze hızlı aktiviteler).

Evre 3
(Derin Uyku-"Deep Sleep) : Daha yavaş, spindle ve K- kompleksi yok

Evre 4
(Çok Derin Uyku-"Very Deep Sleep") : Yüksek voltaj delta dominant.

REM Sleep : Evre 1 gibidir. Hızlı frekanslarla belirgin desenkronizasyon vardır. Ancak EMG çok düşük bir aktivite verir. Ayrıca epizodik göz hareketleri vardır. Kan basıncı artar, taşikardi meydana gelir ve penil ereksiyon oluşur, vücut ve beyin ısısı artar.

Evre 3 ve 4 birlikte SWS (Slow Wave Sleep) adını alır.

Evre 1, 2, 3, 4 ise Non-REM sleep olarak adlandırılır.

Uyku aşamalarından birinden diğerine geçiş genellikle çok kesin bir sıralama ve düzen içerisinde değildir. Ancak bu geçişlerin anlaşılması deneyimli bir EEG okuyucusu tarafından belli ölçülerde olanaklıdır. Buna uykunun "mikrostrüktürü" (micro-structure of sleep EEG) adı verilir. Komputerize sistemler kullanılmadan, uykunun mikrostrüktürü, zamanlama hatasına yer vermeyecek tarzda ve yeterince objektif olarak saptanamaz. Genellikle geçiş belirleyicisi parametre olarak K-Kompleks kullanılmaktadır. Ayrıca aynı parametrenin uyanış sırasında da ortaya çıktığı belirtilmektedir. Yine uyanma sırasında oksipital alfa aktivitesinin ortaya çıkması önem taşıyan bir başka parametredir. Genel olarak bunlara "döngüsel değişim paternleri" "cyclic alternating patterns" (CAPs) adı verilmektedir **(54)**. Burada uykudan uyanmanın hangi uyku aşamasını izleyeceğinin tam bir kesinlik taşımadığını hatırlatmakta yarar vardır. Kesin zamanlamanın belirlenmesinin, söz konusu parametrelerin ortaya çıkmasının on-line saptanması ile mümkün olabileceği açıktır. Bu ise, yine komputerize sistemlere gereksinim duyurmaktadır. Bunun bir büyük önemi daha vardır. Kesin zamanlamalar belirlenmeden, yukarıda sözü edilen nörobiyolojik bağlamların ortaya konması tartışmalara yol açacak metodolojik hatalara neden olmaktadır. Buna ilişkin bir kaç örnek kitabın ilerleyen bölümlerinde verilecektir.

Uyku EEG'sinde kullanılan diğer parametreler şunlardır:

Kayıt Süresi-RT
(Recording Time) : Kişi kayda alınmak üzere odaya alındığında, uyumasının istendiği, yani ışığın kapatıldığı andan uyanmasının istendiği yani ışığın açıldığı zamana dek geçen süreye denir.

Total Uyku Süresi-TST
(Total Sleep Time) : Uykunun tüm aşamalarında (SWS, Evre 1, Evre 2, REM) geçen toplam süredir.

Uyku Yeterliliği-TST/RT
(Sleep Efficiency) : Total uyku süresinin kayıt süresine oranıdır. Uyumakta güçlük çeken bir insanda uyku yeterliliğinin az olacağı anlaşılmaktadır.

Uyku Latensi
(Sleep Latency) : Işık söndürüldükten sonra uykuya geçişi gösterebilecek ilk EEG "epoch" (kesit) unun ortaya çıktığı zamana dek geçen süreyi ifade eder. Bu geçiş, uykunun hangi aşamasına geçiş olacaktır? Sorunun her zaman geçerli olabilecek bir yanıtı yoktur. Yani kişi uykuya herhangi bir aşamada geçebilir.

REM Latensi (REM Latency) : Uykuya geçiş ile ilk REM parametresinin gözlendiği zamana dek geçen süreden arada ortaya çıkabilecek uyanıklık sürelerinin aritmetik olarak çıkarılmasından sonra geriye kalan zamana denir.

Uyku Aşamalarının Yüzdeleri (Sleep Stages Percentages) : Evre 1 yüzdesi, Evre 2 yüzdesi, REM yüzdesi, ve SWS yüzdesinin TST içerisinde saptanan süreler göz önüne alınarak hesaplanması ile elde edilir **(55)**.

Bütün bu parametrelere komputer sistemlerindeki ve özellikle istatistik bilimindeki gelişmelere paralel olarak, araştırmacıları tatmin edebileceği düşünülen daha pek çok yenileri eklenmiş ve eklenmektedir. Söz konusu atipik denebilecek terminolojinin tanımlanması bu kitabın ilgi alanını aşmaktadır. Buna karşın, yeri geldikçe ileri bölümlerde bazı sık rastlanan kavramlara açıklık getirilmeye çalışılacaktır. Ancak depresyon-uyku ilişkisinin daha iyi anlaşılmasına yarayacağı düşüncesi ile uyku fizyolojisinin kısa bir özeti kitabın sonuna eklenmiştir.

ERP ve CNV

Duyusal uyaranlar, bilindiği gibi pek çok serebral uyandırılmış potansiyel komponentinin oluşmasına yol açar. Bunlardan, kognisyon, muhakeme ve davranış cevabı gibi psikolojik olaylarla bağlantılı olanlarına Event Related Potentials (ERP) denir. Uyandırılmış potansiyeller olarak Türkçeleştirilmiş olan bu paternler, bir EEG çekimi sırasında dışarıdan verilen bir uyarıya karşı, temel aktiviteden belli bir sapma olarak ortaya çıkabilir. Ancak söz konusu sapmaların temel aktivite içerisinde incelenmesi çok güç olmaktadır. O sebeple bir bilgisayar kullanarak, belirli aralıklarla verilen uyaranlardan hemen sonra ortaya çıkan dalgalar ortalaması alınmak suretiyle EP fenomeni incelenebilir bir hale gelir. EP değerlendirilirken, dalga sayısı, dalganın uyarıdan ne kadar sonra ortaya çıktığı (latens) ve amplitüdünün ne kadar olduğu incelenir. ERP'ler genellikle uzun bir latense sahiptir. Bunlardan özellikle P300 üzerinde durulur. P300, uyarı verildikten 300ms sonra ortaya çıkan pozitif komponenttir. Genellikle 100 ms ve sonrasında ortaya çıkan dalgaların endojen bir niteliği vardır. Yani, herhangi bir eksternal stimulusa bağımlı olmaksızın, internal psikolojik uyaranlarla ortaya çıkmakta ve beynin bilgi-işlem fonksiyonunu yansıtmaktadır. Dolayısıyla N1 (Nd ve N2A olarak da isimlendirilebilir), MMN (mismatch negativity) ve N2B komponentleri de endojen nitelik taşımaktadır. Kognitif EP de denilen ERP paternleri elde edilirken uygulanan metotda kişinin 2 farklı tonda verilen seslerden bir tanesine dikkatini vermesi istenir, bu uyarı rasgele aralıklarla uygulanır. İşte N1 komponenti, dikkat verilen uyarana karşı daha büyük bir amplitüd oluşturur. Bu sebeple buna dikkatle ilgili potansiyel adı verilir. N1, frontal FZ ve central CZ de dominanttır. Dikkat verilmeyen uyaranlar da N1 oluşturabildiğine göre, bugün buna "bilgi-işlem negativitesi" (processing negativity) adı verilmektedir. Bu negativite, input'ların mukayesesi için anıların proses edilmesi sırasında oluşmaktadır. Nd'nin frontal komponenti geç, central komponenti erken ortaya çıkmaktadır. Erken komponent anıların prosesi ile (modalite spesifik), geç komponent ise söz konusu mukayese döneminin pekiştirilmesi ile ilgilidir (modalite non spesifik). MMN ve N2B birlikte ele alınır, MMN için N2B'nin erken komponenti denir. MMN sadece frontal bölgelerde ortaya çıkarken, N2B bütün beyin bölgelerinde yaygındır. MMN, uyarı göz ardı edilse dahi ortaya çıkar. Ama N2B bu durumda ortaya çıkmaz. Demek ki, N2B bir şuurlu kontrol prosesi ile ilgili iken, MMN otomatik bir prosesi yansıtmaktadır. İki farklı uyarı verildiğinde MMN, otomatik olarak, uyaranların farkının mukayesesi sırasında, N2B ise mukayese bittikten sonra, karar verirken ortaya çıkmaktadır. P300, ilk defa 1965 yılında **Sutton** tarafından yayınlanmıştır **(56)**. Kognitif fonksiyonlar ile ilgili en belirgin endojen potansiyeldir. Nadir uyarı ile ortaya çıkarlar. PZ de dominanttır. P300 uyaranın değerlendirilmesinden ziyade, durumun gözden geçirilmesi ile ilgilidir. Yani beklenmedik durumlar proses edilmekte, bun-

ların kognitif bağlantıları gözden geçirilmektedir. Prospektif bir analiz yapılmaktadır. Dolayısıyla P300'ün kişinin psikolojik durumu ile yakından ilgisi vardır. Uyaranlar aynı anda verilirse, P300 amplitüdü düşer. Demek ki P300 dikkat verilen uyaranın allokasyonu ile de ilgilidir. Bir diğer önemli kognitif uyandırılmış potansiyel paterni "contingent negative variation" (CNV) adını alır. İki uyarandan birincisi, gelecek olan ikinci bir uyaranın habercisidir. Kişiden, birinci uyarıyı dikkate almaması, sadece dikkate alınacak uyarı geldiğinde, örneğin bir düğmeye basarak reaksiyon vermesi veya ikinci uyarandan deney süresince kaç tane geldiğini belirtmesi istenir. Dalga, birinci uyarandan 400 milisaniye sonra ortaya çıkar, en yüksek pik 800 milisaniye sonra belirir ve 50 mikrovolttur. Mesela, anksiyetede CNV amplitüdü düşüktür, çünkü hasta birinci uyaranı dikkate almamayı başaramaz. Aşırı alerttir. Aynı şekilde distraktibilite durumlarında da denek verilen görevi yerine getiremez ve CNV patolojiktir **(57)** .

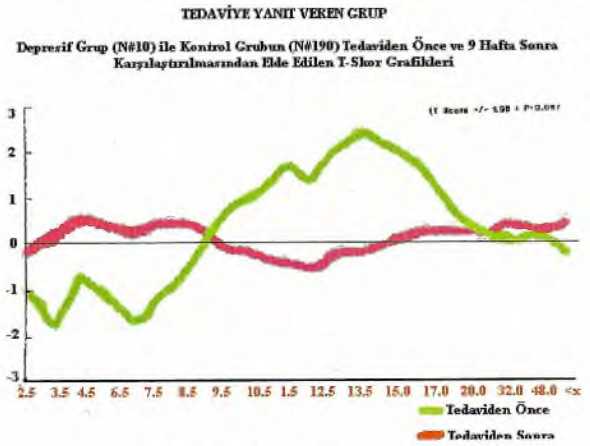
rıntılarına inilecek ise de, komputerize elektrofizyolojik yöntemlerin gelecek hakkında verdiği ipuçlarının güvenilirliği ve geçerliliği konusuna bu bölümde de özel önem verme gereğini hissetmekteyim.

Genellikle psikiyatrik populasyonun farmakoterapiye ve EKT'ye yanıtsızlığının, altta yatan bir başka organik ya da psikiyatrik sorun ile ilişkili olabileceği veya etyolojik etken farklılıkları ya da tanı hatasından kaynaklanabileceğine inanılmaktadır. Gerçekten, bu olasılıkların doğru olduğuna dair pek çok gözlem vardır. Örneğin, hastalığa psikoz eklendiğinde, depresyonda EEG anomalisi yüksektir. Böyle EEG anormalliği gösteren psikotik depresyon olgularında EKT'ye cevap ünilateral uygulandığında daha kötüdür. Ancak bu grupta bilateral EKT uygulaması daha iyi sonuçlar vermektedir **(58).** Yine, ailevi olmayan bipolar bozuklukta perinatal veya sonrası dönemlerde kafa travması öyküsüne sık rastlanır. Bunlarda EEG anormal bulunursa karbamazepin, klonazepam veya valproik asitin terapötik etkinliğinin diğer tüm ilaçlardan daha fazla olduğu bilinmektedir **(59)**. Ancak gerek normal olarak kabul edilen EEG'lerin taşıdığı sistematik değişkenlik ve gerekse tüm depresif populasyon içerisinde konvansiyonel EEG ile saptanabilen anormalliklerin yüzdesi göz önüne alınırsa, salt konvansiyonel EEG verileri ile tedaviye yanıtın anlaşılma olasılığının sadece belirli bir grup hasta için mümkün olabileceği gibi bir sonuç ortaya çıkmaktadır. Oysa bu, klinik uygulamada kısıtlılığa yol açtığı gibi, EEG'de anormallik tanımlamasının görece sübjektif niteliği, eldeki verilerin güvenilirliğini azaltmaktadır. Öte yanda, etyolojik faktör hakkındaki bilgiler, ne yazık ki, hemen pek çok psikiyatrik hastalık için, rutin klinik uygulamada kullanılabilecek düzeyden henüz uzaktır.

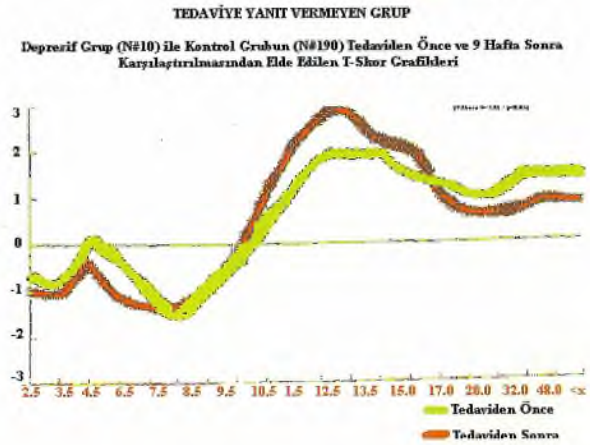
Günlük uygulamada, tedaviye yanıt hakkında kestirimde bulunma gereksinimi, hastanın veya genetik anlamda yakınlarının geçmiş yaşantısında cevap verdiği ilaçların saptanması ile giderilmeye çalışılmaktadır. Bir başka yaklaşım biyokimyasal veriler kullanılarak, örneğin depresyonun noradrenerjik veya serotonerjik ayrımını yapmak şeklinde olabilmektedir. Oysa, insan beynini doğanın genel diyalektik ilkelerinden bağımsız ele almak olanaksızdır. Doğada her şey değiştiği gibi, insan beyni de değişmektedir. Değişimi belirleyen tüm faktörler (ör. biyolojik, psikodinamik, sosyal, ekonomik, politik vs) bütüncül bir biçimde ele alınmadığında değişimin analizi, gerçeği yeterince yansıtamayacak ve dolayısıyla bilimsel olmayacaktır.

Bilindiği gibi, kimi araştırmacılar bu amaçla, ilaçların plazma kan düzeylerini monitorize etmektedir. Oysa, klinik gidiş ile plazma kan düzeyi arasında her zaman pozitif korelasyon kurulamamaktadır. Zira, yukarıda da belirtildiği gibi, farmakokinetik açıdan, beyin "çok kompartmanlı" modele uymakta ve kan beyin bariyeri nedeniyle söz konusu biyokimyasal yöntemler başarılı olamamaktadır. Dolayısıyla, gerek FDA ve gerekse birçok araştırmacı, hedef organda incelenmelerine olanak bulunmayan ilaçlar için farmako-dinamik modellerin söz konusu amaç için daha gerçekçi olacağını vurgulamaktadırlar. Tüm psikotropik ilaçlarda olduğu gibi, antidepresan ilaçların da hedef organı beyindir. Dolayısıyla antidepresanların biyo-yararlanımının incelenmesi için farmako-dinamik araştırma yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir. Söz konu-

su farmako-dinamik modeller içerisinde FDA'nın belirlediği kriterlerin tamamını karşılayan tek model, henüz standardize edilmemiş olmakla birlikte, sayısal farmako EEG metodudur. Sayısal farmako EEG yöntemi kullanılarak, oral tek doz dothiepin ve doksepine uzun dönemde verilecek cevap istatistiksel olarak anlamlı düzeyde güçlü bir şekilde önceden kestirilebilmiştir. Yaptığımız çalışmaya göre, başlangıçta alfa "percent-time spent" yüzdesi, beklendiği üzere, yüksek bulunan depresif populasyonun oral tek doz antidepresan uygulamasından sonra alfa oranında anlamlı düşüş gösterenlerde kronik tedavi sonrasında yanıtın olumlu olduğu, buna karşılık, oral doza alfa azalması izlenmeyen olgularda antidepresan tedaviye yanıtsızlık saptanmıştır **(Resim 7, Resim 8) (60).** Bu çalışmanın ardından imipramine cevap ile (4 hafta sonra), oral alımdan 3 saat sonraki veriler arasında ilişki belirlenmiş, alfa azalması ve teta power artmasının imipramine cevap olasılığının güçlü bir indikatörü olduğu tespit



Resim 7



Resim 8

edilmiştir **(61)**. Bu ve benzeri gözlemler, metodoloji hakkında girişte belirtilen varsayımı doğrulamaktadır.

Sonuç olarak, yapılan çalışmalar, ilaçların test doz uygulamasını izleyen birkaç saat içerisinde merkez sinir sisteminde oluşturduğu kalitatif ve kantitatif etkilerinin sayısal farmako EEG yöntemi ile ortaya konabileceğini göstermektedir. İlaçların bu etkilerinin niteliği ile, hastanın uzun dönemde tedaviye vereceği yanıtın ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur **(62)**. Böylece, örneğin antidepresanlar göz önüne alındığında, klinik etkinliğin saptanabilmesi için gereken minimum 2-4 haftalık periyot, beklenmesi zorunlu bir süre olmaktan çıkmaktadır.

Kantitatif farmako EEG metodolojisi ile elde edilen verilerin çarpıcılığı, diğer elektrofizyolojik yöntemlerin de bu amaçla kullanımına öncülük etmiştir. Örneğin, tedaviye cevap verecek depresyonda uyku sırasında, relatif teta, alfa, beta power düşük, delta power yüksek, absolüt power açısından ise bütün frekansların düşük olduğu gibi bir genelleme yapılmaktadır **(63)**. Bir başka çalışmada, tedaviye cevap veren grupta tedavi öncesinde kognitif uyandırılmış potansiyel verilerinden P200 yüksek bulunmuştur. Antidepresan başladıktan sonra P200 amplitüdünün azaldığı saptanmış ve buradan bir genellemeye ulaşılarak P200 komponentinin prediktif değer taşıdığı iddia edilmiştir **(64)**. Oysa böyle bir genelleme yine diyalektik nedenlerle yanlış olmalıdır. Nitekim yapılan diğer araştırmalar bunun doğru olmadığını ortaya koymaktadır. Doğru yaklaşım, hangi tedaviye hangi profilin ne koşullarda ve ne zaman cevap indikatörü olabileceğinin açıkça belirlenmesi olmalıdır. Her yeni gelişme gibi elektrofizyolojik metodolojinin de böylesi bir spekülatif periyottan geçmesi tabii ki sürpriz değildir. Böyle bir periyot yöntemin değerini azaltmamış, aksine ayaklarının üzerine oturması için gereken deneyimi sağlamıştır. Örneğin son dönemlerde araştırmalarda önceden kestirim konusunda cevabı aranan sorular daha bir net ve uygulanan yöntemler yöntembilimsel anlamda daha doyurucu nitelik taşımaktadır. Bunlardan bir kaç örnek şöyle sıralanabilir: Amitriptiline cevap veren populasyonun, vermeyenlere göre daha şiddetli depresyonda oldukları ve uykularının dördüncü aşamasının daha kısa olduğu saptanmıştır. Ancak uyku parametrelerinin her iki grupta da tedavi sonrasında değişiklik göstermediği anlaşılmıştır (trait-dependent) **(65)**. P200'ün antidepresan tedaviye cevabın kestiriminde taşıdığı değerin iddia edildiği, yukarda belirtilen genelleme, bir çalışmada bupropiona cevap açısından incelenmiş ve gerçekten, ilaç verilmeden önce P200 amplitüdü yüksek olanların tedaviye iyi yanıt verdiği, amplitüdü yüksek olmayanların ise yanıtsız olduğu yani tedaviden etkilenmediği gösterilmiştir **(66)**. Nortriptiline cevap verip iyileşen populasyonda REM latensinin uzadığı, birinci non-REM döneminde SWS aktivitesinin arttığı saptanmıştır **(67)**.

Elektrokonvulsif tedaviye verilecek cevabın önceden kestirilmesi, ayrı bir önem taşımaktadır. Çünkü bu kez tartışmaya, özellikle yöntemin hafıza üzerindeki etkisinde yoğunlaşan etik faktörler de girmektedir. O nedenle konu hakkında epey bir emek verilmiştir ve verilmeye devam edilmektedir. İlk izlenimler, EKT'de EEG ile izlenen seizure süresinin uzaması ile işlemin terapötik değeri arasında ilişki olduğu yönündedir.

oluşturmaktadır. Zira, buna karar verildiğinde farmakoterapidekine kıyasla daha fazla zaman geçmiş olmaktadır. Geçen zaman, hem hasta ve hem de terapist için en azından bir öz güven yitimine ve ümitsizliğe yol açmaktadır. Demek ki, hastanın psikoterapiye cevap verip vermeyeceğinin mümkün olduğu kadar kısa zamanda anlaşılmasının pratik yaraları vardır. Sorun bir başka açıdan şöyle de ele alınabilir: Acaba, belirli bir hasta için seçilecek en uygun psikoterapi yöntemi hangisidir? Öyle anlaşılıyor ki, psikoelektrofizyoloji buna da cevap verebilecek potansiyele sahiptir.

6) Komputerize elektrofizyolojik yöntemler, beyin biyodinamiklerinin anlaşılmasında yardımcı olabilir mi?

Aslında, kabul etmek gerekir ki, beyinin işleyişi hakkında elimizde yeterli bilgi yoktur. Elektrofizyolojik araştırmaların bu konuda da üstlendiği önemli roller vardır. Örneğin noradrenerjik sistemin tedaviye cevapta üstlendiği rolü ortaya koymak amacıyla yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre: Depresif populasyonda sağlıklı kişilerden farklı olarak,

Fizostigmin (kolinomimetik) REM'in erken başlamasına yol açmaktadır.
Skopalamin (antikolinerjik): REM dansitesini (REM evresinde göz hareketlerinin frekansı) artırmıştır.
Fizostigmin ile birlikte NA antagonisti verildiğinde REM üzerindeki kolinerjik etki değişmemiştir.

Bu bulguların ışığında şu yorumlara ulaşılmıştır: Kolinerjik agonistlerin uyku üzerindeki etkisi sadece depresyona özgüdür. Ancak kolinerjik uyarıya cevap ile tedaviye cevap arasındaki ilişki açık değildir (78). Bu çalışmayı tamamlar nitelikteki bir başka araştırmada, depresyonda REM latensinin kısa olmasının sebebinin muhtemelen muskarinik reseptör aşırı duyarlılığından kaynaklandığını düşündürecek veriler elde edilmiştir. Bunu test için sağlıklı gruba önce skopalamin verilip muskarinik duyarlılık oluşturulmuş, sonra bir kolinerjik agonist olan RS86 verilip REM indüklenmeye çalışılmıştır. Sonuçta skopalamin REM latensini uzatmış, dansitesini artırmış, ama kolinerjik verilmesi başka bir değişikliğe yol açmamıştır. O halde REM bozulmasında, depresyonda kolinerjik sistemin yanı sıra aminerjik sistemin de araştırılması gerekmektedir **(79).** Bilindiği gibi karşıt görüşler kolinerjik aktivitede artıştan söz etmektedir. REM uykusu pons' dan ayarlanır ve ACh ile başlatılır **(80)**. Bu görüşe göre REM oluşumunda temel etken ponto medüller retiküler alanda biriken asetil kolin (ACh) dir. Sonuçta, solunum süpresyona uğramaktadır. Ön beyin aktive olmaktadır. EEG desenkronize edilmektedir. Seizure oluşabilmektedir. Lokomotor depresyon oluşmaktadır. Atropin ve klonidin uygulandığında bunların tamamı önlenebilmektedir **(81)**. Bazı konularda çelişkili raporlara daha az rastlanmakta birlikte örneğin, fenfluramin (serotonin agonisti) SWS'i azaltır. Evre 2 artar. REM azalır. Demek ki REM'den çıkışta ve uyanışta serotonin önemli rol oynar **(82)**. Kimi zaman aynı metodoloji kullanıldığı halde verilerin çelişkili gibi gözüken yorumlara yol açabildiği anlaşılmaktadır.

Yapılan araştırmalara bakılırsa, zaman-zaman çelişkilere rastlansa da, en azından şu anlaşılmaktadır ki, adı geçen metodoloji, bilinmeyenlerle dolu beyin işleyişine dair önemli araştırmaların yapılabileceği bir araç olma özelliği taşımaktadır. Adı geçen metodolojinin psikiyatriye sağladığı bilimsel açılıma bir örnek oluşturması bakımından yapılan ilginç bir araştırmadan kısaca söz etmek belki de yararlı olacaktır. Çalışmada, değişik etki mekanizmalarına sahip antidepresanlar (sertralin, desmetilimipramin, mianserin) kullanılarak, LC'nin strese ve somatosensoriel uyaranlara yanıtı incelenmiştir. Sonuçta, adı geçen tüm antidepresanların, LC'de stres ve somatosensoriel uyaranlara yanıtı azalttığı saptanmıştır. Yorum aşamasında, LC ile CRF ilişkisi merkeze alınmıştır. Endojen strese yanıtta CRF varlığının bir koşul olduğu ve CRF'nin LC üzerinde aktivatör rol aldığı verilerinden hareketle, nöroendokrin ve katekolaminerjik sistemin depresyon ile ilişkisinin CRF (corticotropin releasing factor) üzerinden gerçekleştiği düşünülmüştür. Sonuçta tüm antidepresanların CRF üzerinden çalışıyor olabileceğine dair çok ilginç ve dikkatle incelendiğinde gerek hipotez, gerek deney kurgulaması, gerek kullanılan materyal, metodoloji ve gerek istatistikler açısından gerçekten doğru olabilecek bir yoruma ulaşılmıştır. Bir başka ilginç çalışmada ise depresyonda glia hücrelerinin oynadığı role dair ipuçları ortaya konmuştur **(83)**. Bir başka araştırmada, akut ve kronik stresin HPA (hipofiz-pitüiter-adrenal-eksen) yı bozduğu, sonuçta glia hücrelerindeki glikokortikoid ve mineralokortikoid reseptörlerin doyduğu iddia edilmiştir. Böyle bir durumda, yeniden gelişecek strese karşı kortizon sekresyonunun engelleneceği varsayılmıştır. Antidepresanların temel işlevinin bunu toparlamak olduğu kanıtlanmaya çalışılmıştır. Uykuda glia'dan salgılanan pregnanolon ve DHEA (dihidroepiandrosteron) sayesinde uyku düzeninin yeniden sağlandığı ve ayrıca hafızanın düzene sokulduğu yorumuna ulaşılmıştır **(84)**. Bir başka araştırma psikiyatrik bozukluklarda rolü olan anatomik lokalizasyonların saptanmasında da komputerize elektrofizyolojik yöntemlerin kullanılabileceğini sergiler niteliktedir. Fluoksetin'in, non-REM göz hareketlerini etkilediği bilinmektedir. Çünkü beyin sapındaki omnipause nöronları inhibe eden serotonerjik sinirleri potansiyelize etmektedir. Bilindiği gibi omnipause nöronlar sakkadik göz hareketlerini inhibe etmektedir. Sonuçta sakkadik göz hareketleri disinhibe olmaktadır. OKB (obsesif kompulsif bozukluk) tanısı almış hastalara fluoksetin verildiğinde kimi zaman uykuda sakkadik göz hareketlerinde aşırı bir artış ve diğer bazı davranış bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Bunların tekrar düzelmesi için ilaç kesildikten sonra en az 19 ay beklemek gerekmektedir. Demek ki, beyin sapı omnipause nöronları, en azından obsesyonun eşlik ettiği bir depresyon alt grubunda süreci etkileyen anatomik lokalizasyonlardan birisidir **(85)**.

Yine bir takım paradoksların açığa çıkarılmasında komputerize elektrofizyolojik araştırma yöntemlerinin büyük yardımı olmaktadır. Örneğin, uyku depresyon ilişkisinde, acaba depresyon mu uyku bozukluğundan, yoksa uyku bozukluğu mu depresyondan kaynaklanıyor? sorusunun yanıtı, antidepresan ilaçların uyku üzerindeki etkisinin komputerize elektrofizyolojik yöntemlerle incelenmesiyle bulunabilir. Böyle bir yaklaşım sonucunda, cevabın depresyonda uyku bozukluğu-

nun bir sebep değil sonuç olduğu ortaya konmuştur **(86)**. Örneğin, antidepresan verildiğinde depresyon geçtikten sonra uyku bozukluğu halen devam ediyor ise, depresyonun uyku bozukluğundan kaynaklandığını iddia etmek olası değildir.

Komputerize elektrofizyolojik araştırmaların bir başka çok önemli yönü, yeni araştırma sorularının açığa çıkmasına sağladığı katkıdır. Örneğin, spesifik benzodiazepin antagonisti flumazenil, delta, teta ve SWS azalmasına yol açar, evre 2'yi artırır, uykuya geçiş süresi (sleep onset latency-SOL-) uzar. Flumazenil sleep deprivasyonunun yol açtığı tüm değişiklikleri (SWS artışı, SOL kısalığı, delta ve teta artışı) antagonize etmektedir. Demek ki, sleep deprivasyon etkisi GABA-'ergic etki altındadır **(87)**. Uyku deprivasyonunun antidepresan nitelik taşıdığı düşünülürse, flumazenilin depresyona yol açabileceği varsayılabilir. Öte yandan, antidepresan özellik taşıdığı bilinen, benzodiazepin grubundan alprazolam, SWS süpresyonu yapar ama uyku regulasyonunun homeostatik ve ultradien özelliklerini bozmaz **(88)**. Her iki çalışma da sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılmıştır. Hem benzodiazepin ve hem de onun antagonisti flumazenilin SWS süpresyonu yapması, cevaplanması gereken bir sorunun varlığını ortaya koymaktadır.

Uykuda elektrofizyolojik parametreler değişik uyku aşamaları için adeta parmak izi niteliği taşımaktadır. Uyku elektrofizyolojisinin bu niteliği, beyin araştırmaları için güvenle kullanılabilecek bir referans değişkenler dizgesi sağlamaktadır. Örneğin, uyku fizyolojisinde rolü olduğu düşünülen bir biyokimyasal süreç, uykunun değişik aşamalarında güvenle izlenebilir, sonuçlar spekülasyona izin vermeyecek bir rahatlıkla yorumlanabilir. İnsan psikodinamiklerinin anlaşılması için rüyaların "kral yolu" olduğunu vurgulayan Freud, uyku elektrofizyolojisindeki gelişmelere tanık olsaydı, belki de, aynı yolun insan beyninin biyodinamikleri için de kullanılabileceğini söylerdi. Yukarıda, uyku elektrofizyolojisinin beynin biyolojik dinamiklerinin anlaşılmasına yaptığı katkının anlaşılabilmesi için birkaç örnek çalışma sunulmuştur. Bir başka örnekle de, metodolojinin, çelişkili yorumların düzeltilmesine katkıda bulunabilecek dinamizme sahip olduğunu vurgulamak olasıdır. İnsanda delta uykusuna geçişi uyaran bir peptid saptanmıştır. Buna delta sleep inducing peptide (DSIP) adı verilmektedir. Söz konusu peptid plazmada immünreaktivite ile ölçülür. (nocturnal delta sleep inducing peptide-like immunoreactivity: DSIP-LI). Ancak daha sonra, uyku elektrofizyolojisinde ve biyokimyasal analizlerde daha sofistike sistemlerin kullanılmaya başlanması ile birlikte bunun iddia edildiği gibi herhangi bir uyku aşaması ile ilişkisinin bulunmadığı, ancak uykuya geçiş aşamasından etkilendiği ortaya konmuştur **(89).**

7) Tedavinin izlenmesinde objektif kriterler kullanılabilir mi?

Bu amaçla kullanılabilecek herhangi bir yöntemin hastalıklar için **state-marker** parametreleri ortaya koyabilecek nitelikte olması gerekmektedir. Bunun anlamı hastalığın tedavisine paralel olarak kaybolması beklenen bir parametrenin varlığıdır. Elektrofizyolojik yöntem, psikiyatrik bozukluklar için hem state ve hem de tra-

it marker niteliğinde parametrelere sahiptir. Örneğin, tedavi öncesi P300 amplitüdü düşük ve hastalığın şiddetine bağlı olarak bu düşüş artar iken tedavi sonrasında normalize olmaktadır. Demek ki P300 depresyonda bir **state-marker**'dır. Ve hastalıkta tedavinin izlenmesinde kullanılabilir **(90)**. Bir başka **state marker**'ın P200 amplitüdü olabileceğine yukarda işaret edilmiştir. Yine, N2b de, depresyonda tedavinin izlenmesinde kullanılabilecek bir **state marker**'dır. Mismatch negativite (N2a) -nadir uyaran etkisi ile oluşur- amplitüdü depresyonda azalır. Ama N2b -sık verilen uyaran etkisi ile oluşur- kontrole göre daha yüksektir. Latens açısından önemli bir özellik yoktur. Demek ki depresyon, tümüyle otomatik bir süreç olan serebral mismatch prosesinde bir sapma ile karakterizedir. Özetle, depresyonda uyaranlar arasındaki farkı algılamakta bir zorluk vardır. Bu nedenle N2b amplitüdü yükselmektedir. Tedavi sonrasında ise N2b amplitüdü tekrar normal seviyesine inmektedir **(91)**. Bir başka takip kriteri ise, uyku döneminde ortaya çıkması beklenen noktürnal penis sertleşmesi (NPT) fenomeni olabilir. Akut depresyon sırasında NPT kaybolur. Antidepresan tedavi sonrasında ise düzelir **(92)**. Öte yandan, kortizol yükselmesi ve testosterona cevapsızlık depresyon için **state-marker** olarak kabul edilirken uyku EEG'si, GH ve prolaktin depresyonun akut döneminde ve düzelme döneminde farklılık göstermemektedir. Dolayısıyla uyku EEG'si bir **trait marker** olup state-marker değildir. Tedaviyi takipten ziyade, tedaviye yanıtın anlaşılmasında kullanışlıdır. Gerçi, trimipramin dışındaki bütün antidepresanlar REM'i süprese eder ama uyku yapısında kesildikten sonra değişmez denecek farklılıklara yol açmamaktadırlar **(93)**.

Bu amaçla kullanılabilecek bir başka komputerize elektrofizyolojik marker Bereitschaftpotential'dır. Depresyonda Bereitschaftpotential (BP), solda hareketten sonra negatifleşir. (BP: belirli aralıklarla sağ yumruk sıkılmasına cevaben geliştirilmiş). Demek ki depresyonda belirgin sol BP asimetrisi vardır. Normalde BP simetrik olarak merkezde belirir. Tedavi sonrasında bu asimetri düzelir. Sağ hemisfer deaktivasyonu depresyonda **state-marker**'dır **(94)**.

Tedavinin izlenmesi salt terapötik yararın izlenmesi değildir. Aynı zamanda, tedavinin yan etkilerinin de izlenmesi gerekmektedir. Örneğin, antidepresanların hemen hepsi seizure eşiğini düşürmektedir. Dolayısıyla, farmakoterapi endikasyonu olan tüm psikiyatrik olgular gibi depresyon olgularının da elektrofizyolojik özelliklerinin rutin olarak saptanması ve elde edilen baseline özelliklerin aralıklarla monitorize edilerek, olası bir seizure riski açısından izlenmesi gerekmektedir. Bu risk özellikle, baseline elektrofizyolojik ölçümlerde nöronal hipereksitabilite saptanan olgular için büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, ilaç toksisitesi de elektrofizyolojik olarak izlenebilir. Toksisite riski polifarmasi uygulamalarında daha da arttığına göre, polifarmasi uygulamalarında bu elektrofizyolojik takip özel bir önem taşımaktadır. Örneğin, sık başvurulan polifarmasi uygulamalarından birisi olan fluvoksamin ile klomipramin kombinasyonu farmakokinetik nedenlerle risklidir. Bu tür risklerin izlenmesinde EEG ve EKG'nin rutin olarak kullanılmasının önerildiğini görmekteyiz **(95)**.

8) Komputerize elektrofizyolojik metodolojiler kullanılarak psikiyatrik komplikasyonlar önceden kestirilebilir mi?

Psikiyatrik hastalıkların komplikasyonları denildiğinde ilk akla gelen intihar olmaktadır. Böyle bir riskin önceden kestirilebilmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu konuda da yine bütüncül bir yaklaşım gerekmektedir. İntihar olgusunun sosyal, ekonomik, politik, psikodinamik, biyolojik ve benzeri, insanı doğrudan ya da dolaylı olarak etkileyen süreçlerden bağımsız ele alınmasının olanaksız olduğu, aslında, uzun yılladır bilinmektedir. Hatta Durkheim'in 1897 yılında yayınladığı ünlü eseri "İntihar-Toplumbilimsel İnceleme" (Le Suicide-Etude Sociologique) de, intiharın bir davranış paterni olarak bilimsel metodolojilerle araştırılabileceği ve böyle bir riskin önceden kestirilmesinin mümkün olabileceğinin ileri sürüldüğünü görmekteyiz **(96)**. Ancak söz konusu eserin bütüncül yaklaşımdan uzak olduğu açıktır. İntihar salt toplumbilimsel parametrelerle incelenebilecek bir durum değildir.

Yukarda özetlemeye çalıştığımız felsefe ile ele alındığında, temelde insan davranışlarını etkileyen tüm etmenlerin ortak paydasının beyin olduğu anlaşılmaktadır. Beyin işleyişi yine parçalarına ayırmadan bir bütün olarak ele alındığında insan psikolojisine dair elde edilebilecek pek çok veri vardır. Elektrofizyolojik parametreler beynin bütünsel işleyişinin ürünleri olduğuna göre, örneğin sosyal olayların insan psikolojisine etkileri, intihar riski, ya da bir hastalığın tekrar nüks edip etmeyeceğinin önceden kestirilebilmesine olanak sağlayabilecek özelliklere sahiptir.

İntihar girişimi olasılığının önceden kestirilebilmesinin taşıdığı önem nedeniyle elektrofizyolojik parametreler dışında pek çok psikiyatrik skala denemiştir. Bunlardan en sık kullanılanı "İntihar Riski Skalası" dır. İntihar girişiminde bulunan insanlarda bilişsel uyandırılmış potansiyel kullanıldığında, P300 ve CNV amplitüdlerinin düşük olduğu anlaşılmıştır. İntihar Riski Skalası ile CNV amplitüd düşüklüğü arasındaki ilişki ise çok yüksek bulunmuştur **(97)**. Klinisyen deneyimine göre, intihar riski olanların bazı ortak özellikleri vardır. Bunlar; depresyon, ümitsizlik, nörotisizm, psikotizm ve içe kapanıklıktır. Bu özellikteki insanlarda yapılan elektrofizyolojik değerlendirmeler sonucunda CNV amplitüdü düşük bulunmuştur. Ayrıca, PINV amplitüdü yüksek, kan serotonin düzeyi düşük bulunmaktadır. Self mütilasyon ise CNV düşüklüğü ve ümitsizliğin derecesi ile yakından ilişkilidir. Bu veriler intihar riski için objektif değer taşır **(98)**. Uyandırılmış potansiyel verilerinden olan CNV amplitüdünde düşüş yanında, son zamanlarda yapılan araştırmalarda, intihar girişimi ile komputerize EEG ile saptanan alfa asimetrisi arasında güçlü ilişki saptanmıştır. Normallerde, sağda alfa fazla (az aktif), intihar girişiminde bulunanlarda ise solda alfa fazla bulunmaktadır. Söz konusu araştırma, intihar girişiminin depresyon dışı nedenlere dayanması halinde ortaya çıkacak parametrelerin farklı olabileceğini göstermektedir. Depresif olmayanlarda asimetri posteriorda, depresyonda ise anteriordadır **(99)**. Uyku elektrofizyolojisi incelendiğinde, intihar riskini belirleyebilecek nitelikte parametreler saptanmıştır. Bunu ortaya koyan çalışmalardan birisinde intihar öyküsü olan depresyon olgularında;

1. uyku latensi daha uzun,
2. uyku etkinliği daha az,
3. geç-gece delta aktivitesi daha az, bulunmuştur.

Öte yandan intihar öyküsü olmayan depresyon olgularında:

1. REM süresinin daha az,
2. evre 2 daha kısa,
3. non-REM dördüncü dönemde delta oranının daha çok olduğu saptanmıştır **(100)**.

9) Komputerize elektrofizyolojik parametreler, psikiyatride sosyal faktörlerin aldığı rolün anlaşılmasında yardımcı olabilir mi?

Yukarda açıklamaya çalıştığım perspektifle ele alındığında, komputerize elektrofizyolojik metodolojinin böyle bir soruya olumlu yanıt vereceği kolayca anlaşılabilir. Günümüzde sosyal faktörlerin, psikiyatrik sorunların ortaya çıkışına doğrudan sebep olmadığı, ancak tetikleyici veya hastalıkların prognozu üzerinde belirleyici denebilecek düzeyde etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.

Bu anlamda yapılan pek çok deney dizaynı vardır. Bunlardan birisinde 60 yaş üstü populasyonda depresyonun epizot süresi, uyku sürekliliği, yapısı ve REM ile populasyonun içerisinde bulunduğu sosyal koşullar arasında yakın ilişki olduğu saptanmıştır. Epizodun başlangıcındaki, uyku kalitesi ile epizot sonlarındaki kalite kıyaslandığında, depresyon prognozunda psikososyal faktörlerin belirleyici rolünü açıkça ortaya koyacak nitelikte farklar olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışmada değerlendirmeye alınan sosyal faktörler, özellikle destek sistemlerinin yeterlilik durumu ve sosyal stresörler olmuştur **(101)**.

10) Komputerize elektrofizyolojik metodoloji ile psikiyatrik hastalıklar için riskli populasyon anlaşılabilir mi?

Psikiyatrik hastalıklar için riskli populasyonun belirlenebilmesi, özellikle koruyucu hekimlik açısından büyük önem taşımaktadır. Günümüzde ne yazık ki, etyolojisi iyi bilinen fenilketonüri ve kronik kurşun intoksikasyonuna bağlı bir kaç mental retardasyon tipi ve madde bağımlılığı ve kötüye kullanımı ile herhangi bir başka organik bozukluk nedeniyle ortaya çıkan psikopatolojiler dışında, psikiyatride önlenebilir hastalık hemen yok gibidir. Burada araştırmacıların önündeki en büyük sorunun psikiyatrik hastalıklar söz konusu olduğunda riskin tanımlanmasında yaşandığını gözlemekteyiz. Riski ortaya koyabilecek bilimsel parametrelerin geliştirilmesi için prospektif çalışmalar yapılmalıdır. Ama seçilecek deney grubu kimlerden oluşacaktır? Büyük grupların seçilmesi başta ekonomik nedenler olmak üzere pek çok soruna yol açacaktır. Ancak önceki yıllarda salt istatistik verilere dayanan, son yıllarda ise genetik bilimindeki gelişmelere paralel olarak neredeyse kesinlik kazanmaya başlayan, psikiyatrik hastalıklarda genlerin oynadığı rolün önemine dair ipuçlarının artması ile birlikte riskli populasyonun anlaşılmasına yönelik araştırmalar tempo kazanmıştır. Zira, bilim emekçileri için risk parametrelerini belirlemekte yararlanılacak araştırma grubunun kimlerden seçilmesi gerektiği sorusuna verilecek cevap için iyi bir rasyonel ortaya çıkmıştır.

Örneğin depresyon söz konusu olduğunda, **trait-dependent** olması zorunlu bir takım komputerize elektrofizyolojik parametrelerin riskli populasyonu ortaya koyabileceğine dair bir çok çalışma vardır. Uyandırılmış potansiyel kullanılarak yapılan bir çalışmada annelerinde majör depresyon olan monozigot ikizlerden birisinde şizofreni saptanmıştır. Hem annede hem şizofren olan çocukta **P300 anomalitesi** ortaya konmuştur. P300 anomalitesi hasta olmayan çocukta gözlenmemiştir. Sonuçta P300 ve "eye-tracking" gibi "biyolojik-marker" lar ile farklı psikiyatrik bozukluklar ayırt edilebileceği gibi genetik geçiş analizlerinde de bu marker'lar yol gösterici nitelik taşıyor gibi gözükmektedir **(102)**. Uyku elektrofizyolojisi göz önüne alındığında ise, depresyon süresince (akut dönem ve remisyon dönemi) komputerize paternlerin bir kısmı değişmemektedir. Demek ki, bu tür uyku paternleri "trait-dependent" tir ve depresyon riski için prediktif değere sahipdir **(103)**. Bu hipoteze dayanarak yapılan bir araştırmada, birinci derece akrabalarında depresyon olanlarda, depresyona benzer uyku paternleri saptanmıştır. Bu bir risk fenomeni olarak değerlendirilmiştir **(104)**. REM de uyanma zorluğu ve kognitif aktivasyon mood regülasyonu yapar. Bu dönemde uyanma kolay olursa depresyon riski artar **(105)**. Ayrıca REM latensi depresyon için **trait marker** olarak değerlendirilmektedir. Depresyon için bir başka risk parametresi, frontal asimetri olabilir. Sol frontal lob hazza ulaşmak (pozitif emosyon), sağ frontal lob elemden kaçmak (negatif emosyon) için özelleşmiştir. Depresyonda sol frontal biyoelektrik aktivite azalmıştır. Depresyonun bu özelliği göz önüne alınarak yapılan birkaç çalışmadan birincisinde, annesinde depresyon olan fetusun doğum sonrasında annesi ile eğlenceli işler yaparken sol frontal aktivitesinin azalmakta, keyifsiz süreçlerde ise, örneğin anadan ayrılık gibi, sağ frontal aktivitesinin artmakta olduğu gözlenmiştir. Bu çocuklarda anneden ayrılık daha az stres yaratmaktadır **(106)**. İkincisinde ise hamile iken depresyon geçiren anaların çocuklarında hiç bir özel koşula bağlı olmaksızın kaydedilen komputerize EEG'lerinde, sol frontal aktivitenin azaldığı gösterilmiştir **(107)**. Ancak ilerleyen bölümlerde de değinileceği gibi, frontal asimetri bulgusu tartışmalarla doludur.

11) Komputerize elektrofizyolojik parametreler psikiyatrik hastalıklarda nüks riskini belirleyebilir mi?

Psikiyatride hastalıkların nüks riskinin anlaşılması öncelikle belirlenecek tedavi stratejisi açısından özel önem taşımaktadır. Günümüzde, klinik uygulamada, örneğin depresyon tedavisinde, farmakoterapiye 4-6 hafta arasında yanıt alınan olgularda, ilacın daha ne kadar süre ile uygulanacağı bütünüyle ampirik verilere göre saptanmaktadır. Bir anlamda süreç bütünüyle şansa bırakılmaktadır. Oysa her nüks sonrasında hastalığın meydana getirdiği komplikasyonlar daha da artmaktadır.

Komputerize elektrofizyolojik metodoloji ile bu sorunun üstesinden gelinebileceğini gösteren bir çok çalışma vardır. Bu çalışmalardan bir kısmı tedavi sırasında nüks riskini tespite yöneliktir. Buna örnek olmak üzere, uyku elektrofizyolojisine dayanan bir araştırma nortriptilinin akut olarak başlayan ve sürekli olarak devam eden REM azal-

masına yol açtığını ortaya koymaktadır. Nortriptilin, fazik REM aktivitesini artırmaktadır. Uyku apnesini azaltmaktadır. Periyodik ayak oynatmalarına ise etkisi yoktur. Nortriptiline rağmen depresyon rekürrensi ilacın kesilmesinin hemen ardından fazik REM aktivitesinin azalması ile yakından ilişkilidir. Ancak plasebo ile sürdürülen idame tedavisinde hiçbir EEG parametresi rekürrense delalet etmemektedir. Nortriptilin alanlarda nüks oranı plaseboya göre daha düşük bulunmuştur. Nortriptilin verilsin ya da verilmesin, iyi uyku kalitesi ve bireysel psikoterapi nüks oranının düşük olması ile ilişkilidir. Yaşlı depresyonda nortriptilinin REM uykusu ve uyku apnesi üzerinde kalıcı etkiye sahip olduğu anlaşılmaktadır.

Bir başka araştırmada da benzeri sonuç elde edilmiştir **(108)**. Sonuç olarak, nortriptilin idamesi, uyku kalitesinin iyi olması ve yüksek fazik REM aktivitesi, idame tedavisi esnasında depresyonun nüks etme olasılığının az olacağına dair göstergelerdir.

Bir diğer çalışma alanı ise tedavi sonrasında nüks olasılığını belirlemeye yöneliktir. Bu amaçla yapılan bir araştırmada, yaşlı depresyonda tedavi sonrası nüks olasılığının düşük olduğunu gösteren en iyi kriterin tedavi kesildikten sonraki uyku yeterliliğinin yüksekliği olabileceği vurgulanmaktadır **(109).**

Konuyla ilgili literatürde rastlanan, çalışma grubunun büyüklüğü, metodolojik özellikleri ve kullanılan istatistikler açısından en güvenilir ve kapsamlı araştırmadan elde edilen sonuçlar şöyle özetlenebilir: Rekürrent depresyon single epizoda göre;

1. Fazik REM'de artış
2. REM sayısında artış
3. Uyku yeterliliğinde azalma ile farklılaşır. (Söz konusu çalışmada gruplar, MANCOVA-multivariate analysis of covariance- ve ANCOVA -analysis of covariance- ile altı değişik uyku parametresi kıyaslanmıştır) **(110)**.

12) Komputerize elektrofizyolojik metodoloji psikiyatrik hastalıkların alt gruplarının saptanmasında yararlı olabilir mi?

İki dakikalık normal EEG'ler alınır (arficat free). Gaussianite sağlamak için logaritmik transformasyon yapılır. Ardından yaş regresyonu ve normal populasyona göre z-transformasyonu sağlanır. Küçük nörometrik özellikler multipl stepwise discriminant analize tabi tutulur. Böylece matematiksel klasifikasyon sistemi elde edilir. Sonuçta normal/psikiyatrik ayrımı ve daha da ötesinde depresyon, şizofreni, demans, alkolizm, öğrenme zorluğu gibi sınıflar ayrıştırılır. Hatta depresyonun alt gruplarını dahi ayırmak mümkündür. CAC (classification accuracy curves) kullanılarak diskriminant fonksiyonun sensitivite ve spesifisitesi sergilenir. Cluster analizi kullanılarak her bir nörometrik alt grubun hangi hastalık için homojen olduğu da saptanır **(111).**

Komputerize EEG 'nin Değerlendirilmesine Özgü Esaslar

Gerek bilim dünyası ve gerekse resmi kaynakların yaklaşımı, bilgisayarlı elektrofizyolojik yöntemin psikiyatride kullanımını cazip hale getirmiştir. Bu cazibenin etkisi sadece bilim dünyasında sınırlı kalmamıştır. Uygulamada da yöntemin kullanımı artmıştır. Ancak, yukarıda da belirttiğim gibi, süreç spekülasyonlara açıktır. Böyle bir dönemde, masum bilimsel spekülasyonların yanı sıra, metodolojinin kötüye kullanıldığı gibi bundan sonra da kullanılabileceği bir gerçektir. Tüm bunları göz önüne alan Amerikan Nöroloji ve Psikiyatri birlikleri ayrı-ayrı kendi üyelerine hitaben aşağıdaki esasları belirlemişlerdir.

Amerikan Nöroloji Akademisi ve Amerikan Klinik Nörofizyoloji Cemiyetleri'nin belirlediği esaslar şunlardır (112).

1. Dijital EEG, kaydedilebilirlik ve gözden geçirilebilirlik açısından avantajlıdır.

2. Beyin haritası ve diğer kantitatif-EEG teknikleri deneyimli hekimler tarafından okunmalıdır. Ve geleneksel EEG verileri ile beraber ele alınmalıdır. Klinik EEG'de deneyimsiz kişilerin değerlendirme yapması kesinlikle yanlıştır.

3. Endikasyon alanları şunlardır:

a. Epilepsi
b. Serebrovasküler hastalıklar
c. Demans
d."Postconcussion syndrome"
e. Kafa travması
f. Öğrenme zorluğu
g. Dikkat eksikliği
h. Şizofreni
i. Depresyon
j. Alkolizm
k. Madde bağımlılığı
l. Adli psikiyatri

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından belirlenen esaslar ise şunlardır:

Kantitatif EEG (QEEG) değerlendirmesi için:

1. QEEG hakkında yeterli bilimsel birikim gerekir.
2. QEEG'nin klinik psikiyatrideki yeri iyi anlaşılmalıdır.
3. QEEG kullanabilmek için yeterli teknik bilgi gerekir.
4. Akıl hastalıklarına QEEG açısından yaklaşabilmek için teknolojinin geleceği hakkında eğitim sahibi olmak gerekir

QEEG özellikle:

Yavaş dalga tetkikinde:

a. Deliryum

b. demans

c. intoksikasyon

d. CNS disfonksiyonları

için kullanılır.

QEEG henüz şizofreni, depresyon vb. hastalıkları teşhis edecek düzeyde değildir. Bu amaçla kullanılabilmesi için klinik replikasyon ve normatif data birikimi gerekir.

Yöntemin psikiyatrik amaçla kullanılabilmesi için bu amaç doğrultusunda iş gören bir merkezde eğitim almış olmak gerekir **(113)**.

Antidepresanların Elektrofizyolojik Özellikleri :

A. Görsel Değerlendirme :

1960'lı yılların başlarında İtil, psikoaktif fenotiazinler arasında bir grup maddenin "prometazin" ve "klorpromazin" tip ilaçlardan farklı EEG değişimlerine yol açtığını ortaya koymuştur.

Bu maddelerin intravenöz verilmesi sonrasında alfa ritminde ani azalma ile buna simultan olarak eşlik eden düşük voltajlı hızlı elemanlar ve bu elemanlara süperimpoze düşük voltaj hızlı elemanlar gözlemiştir **(45, 38)**. Alfa ritminin azalmasından önce bazen kısa bir süre için, geçici bir aktivasyon olabilir. Bu değişikliklere karakteristik olarak levomepromazin'in neden olduğunun gözlenmiş olması nedeniyle söz konusu değişime "levomepromazin tipi reaksiyon" adı verilmiştir **(45)**. İtil, tioridazin, imipramin, amitriptilin ve levomepromazin gibi klinikte kullanılan ilaçlar ile KS-75 Sandoz, piperidil fenotiazin ve yine fenotiazin grubundan güçlü antikolinerjik özelliklere sahip WH-1219 Bayer gibi bazı deneysel bileşiklerin ortaya çıkardıkları EEG değişikliklerinin taşıdığı benzerliklere dayanarak hepsini aynı grup ilaçlar içinde sınıflandırmıştır **(38)**. Bu ilaçların depresif sendromlar üzerine olan etkileri ("timoleptik etki") nedeniyle CEEG'de ilaca bağlı bu cins değişiklikler "timoleptik EEG reaksiyon tipi" olarak tanımlanmıştır **(46)**.

Amitriptilin ve imipramin gibi trisiklik antidepresanların oluşturduğu yavaş dalga artışı ile karakterize olan EEG değişiklikleri genel olarak araştırıcıların büyük çoğunluğu tarafından gözlenmiş olmasına rağmen MAO inhibitörü antidepresanların EEG'de yaptığı değişiklikler iyi şekilde tanımlanmamıştır (114). MAO inhibitörlerine özgü denebilecek sadece birkaç elektrofizyolojik saptama rapor edilmiştir. Borenstein ve arkadaşları, MAO inhibitörlerine bağlı aktivasyon cevabında anlamlı frekans veya amplitüd değişiklikleri olmadığını bulmuştur (115). Nialamid verilmesinden sonra alfa'da geçen zamanın yüzdesinin (percent time spent) azaldığını gösteren bir çalışmaya karşın **(116)**, fenelzin **(117)**, izokarboxazid **(118)**, iproniazid **(119)** ve nialamid **(120)** gibi ilaçların sistematik EEG değişikliklerine yol açmadığına dair çok sayıda yayın vardır.

B. Analog Frekans Analizi:

Fink, "analog frekans analizörü" kullanarak, imipraminin bir antidepresan olduğunu göstermiştir **(39)**. Daha sonra iyi dizayn edilmiş bir çalışma da, prosiklidin ile kombine edilmiş klorpromazinin multiple kronik doz verilmesinin hızlı aktivitede hafif azalmayla beraber yavaş dalgalarda artış yaptığı, oysa imipraminin yavaş dalgalara ek olarak alfa aktivitesinde azalma ve hızlı beta aktivitesinde artış ortaya koyduğunu saptamıştır **(41)**.

Akut intravenöz uygulama araştırmalarında imipramine bağlı değişikliklerin temel

karakteristiklerinin yavaş frekansların gücünde artma ve alfa ve yavaş beta frekanslarında azalmayla beraber hızlı aktivitelerde bir artış şeklinde olduğu gözlenmiştir **(121)**. Sağlıklı gönüllülerde klorpromazinin yaptığı değişikliklerin i.v. uygulamayı takiben 5-10 dk. dışındaki bütün zaman periyotlarında (15-20, 35-40, 55-60 dk.) imipraminle benzer olduğu bulunmuştur.

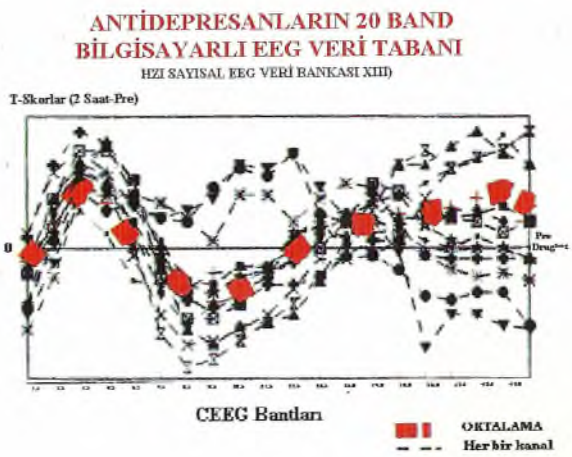
Analog frekans analizine dayanarak klordiazopoksid'e bağlı EEG değişikliklerinin, klorpromazin ve imipraminin yaptıklarından çok farklı olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı populasyonda elde edilen farklar, imipramin ve klorpromazinin şizofrenik hastalara i.v. yoldan verilmesi ile de saptanmıştır **(122)**.

a) Trisiklik Antidepresanlar

1) Amitriptilin:

Sayısal EEG analizleri, amitriptilinin alfa aktivitesini azalttığına ve yavaş dalgaları artırdığına dair gözle tespit edilen verileri teyit ederken, non-ritmik hızlı frekansların ortaya çıkmasına da yol açtığı sergilenmiştir.

10-75 mg'lık tek oral doz ile yapılan çalışmalar, amitriptilinin 1 saat sonra EEG'de istatistiksel olarak anlamlı derecede değişikliklere yol açtığını ve bu değişikliklerin aynı anlamlılık seviyesini 6 saat süre ile koruduğunu ortaya koymaktadır. İlacın bilgisayarlı EEG'de yaptığı değişim; yavaş dalgaların (1.3-3.5 ve 3.5-7.5 cps) artması, alfa aktivitesinin (7.5-13 cps) azalması ve hızlı aktivitenin (20 cps nin üzerindeki frekans) artması ile karakterizedir Bu veriler, HZI Sayısal Farmako EEG Veri Bankasına ait tüm antidepresanlar birlikte ele alındığında beliren ortalama profile çok benzemektedir **(Resim 9)**.



Resim 9

Süperimpoze-dalga (primer dalga üzerine süperimpoze aktiviteler) ile ilgili ölçümler yapıldığında, 16 cps aktivitelere kadar olanlarda bir azalma ve 90 cps aktivitelere kadar olanlarda bir artma gözlenmiştir. Zero-cross ortalama frekans ve ortalama mutlak amplitüd değişkenliğinde (Drohocki) bir azalma vardır. Frekans bantlarındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı düzeylere erişmekle beraber, son 6 ölçüm,

(17: PW Ort. Frekans:
18: PW Frekans Deviasyonu;
19: FD Ort. Frekans;
20: FD Frekans Deviasyonu;
21: Ortalama Mutlak Amplitüd;
22: Drohocki (Ort. Mutlak Amplitüd Değişkenliği) her zaman anlamlı değildir.

Amitriptilinin kompüter EEG profilleri ilacın verilmesinden sonra farklı zamanlarda ve farklı dozajlardan sonraki değişik zaman periyotlarında belirgin benzerlikler gösterir. Ayrıca farklı çalışmalardaki popülasyonlar, amitriptilinin kompüter EEG profilleri açısından şaşırtıcı benzerlikler göstermiştir. Farklı dozajlarda uygulanan amitriptilinin sebep olduğu CEEG profillerinin niceliksel ve niteliksel özelliklerinin sergilediği tutarlılık, bu metodun, Fink **(123)** ve İtil **(36)** tarafından rapor edildiği gibi, MSS düzeyinde psikotropik ilaçların biyo-yararlanımının belirlenmesinde çok yararlı olduğunu kanıtlamaktadır.

Amitriptilinin yaptığı CEEG değişikliklerinin, sadece plasebodan değil aynı zamanda diazepamdan ve hatta kendisinin de içinde yer aldığı antidepresan gruptaki protriptilin ve imipramin gibi benzer bileşiklerin ortaya çıkardığı CEEG değişikliklerinden de farklı olduğu bulunmuştur.

Amitriptilin oral alımdan sonraki üç saat içerisinde, yirmi CEEG parametresinin dokuz'unda, 6 saat içerisinde ise yedi'sinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde doza bağlı değişiklikler ortaya çıkarmaktadır.

Kronik ve multiple oral doz alımında amitriptilinin kompüter EEG profili, hızlı aktivitede bir artma yerine azalma gözlenmesi dışında tek doz ile benzerdir.

Amitriptilin, total REM uykusunu azaltır **(124)**.

2) İmipramin:
İtil'in çalışmalarına göre, imipraminin CEEG profilleri, amitriptilin etkisiyle ortaya çıkanlara çok benzemektedir. İmipramin de hızlı beta aktivitesi ile beraber yavaş dalgalarda bir artış ve birinci derivatif ölçümlerdeki hızlı aktivitede artış ve yavaş aktivitede bir azalmayla beraber primer dalga ölçümlerindeki alfa dalgalarında bir azalma ortaya çıkarır. Amitriptilin ile karşılaştırıldığında, bizim gördüğümüz birçok çalışmada imipraminin bazı popülasyonlarda hızlı aktiviteyi artırırken çok yavaş aktiviteyi (1.3-3.5 cps) azalttığı gözlenmiştir. İmipraminin CEEG profilleri de aynı amitriptilindeki gibi farklı zaman periyotlarında da benzerdir. Genel olarak, oral ilaç alı-

mından sonraki 6 saat içinde değişiklikler azalır. Farklı popülasyonlarda, imipraminin CEEG profillerinde bazı belirgin benzerlikler vardır. Bu ilaç için elde edilen bulgu CEEG'nin MSS düzeyinde antidepresan özelliği olan bileşiklerin biyo-yararlanımını belirlemekte kullanılabilecek, doğru bir metot olduğunu bir kez daha göstermektedir. Yukarıda bahsedildiği gibi, imipraminin yaptığı CEEG değişiklikleri sadece diazepamdan değil ayrıca amitriptilinden de istatistiksel olarak ayrımlaştırılabilir. İmipramin, amitriptilinle karşılaştırılırsa, daha az yavaş dalga, fakat daha fazla hızlı aktivite üretir. Bu durum, imipraminin amitriptiline göre daha sitimulatör ve daha az sedatif özellikleri olduğuna ait klinik bulguları desteklemektedir.

3) Protriptiline:
Amitriptilin ve imipraminin aynı dozları neredeyse aynı CEEG profilleri oluşturur **(36)**. Bu, metodun sadece ileri derecede duyarlılığını değil, ayrıca trisiklik antidepresanların beyin fonksiyonu söz konusu olduğunda, görece spesifisitesini de göstermektedir. Protriptilin'in CEEG profili büyük ölçüde, çalışılan denek tipine de bağlıdır (biyolojik değişken etkisi). Araştırmacılar, propriptilin verilmeden önce hızlı beta EEG'leri olan vakaların, alfa veya yavaş EEG'li vakalara göre farklı CEEG profilleri gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Dolayısıyla her biri 10 denek içeren iki çalışmaya dayanarak protriplinin tipik CEEG profili belirlenemeyecektir ve nitekim belirlenememiştir. Protriptilinin CEEG profili düşük dozlarda (5-10 mg) imipramine benzerken (imipramine göre biraz daha yavaş ve biraz daha hızlı dalga kombinasyonu vardır), daha yüksek dozlarda (20 ve 40 mg) propriptilinin profili dekstroamfetamin benzeri bileşiklere daha bir benzerlik gösterirler (yavaş dalgalarda azalma, alfa ve yavaş beta aktivitesinde artma vardır).

Protriptilinin oluşturduğu CEEG değişiklikleri, oral alımdan sonraki bir saat içinde daha belirgindir (oysa amitriplinde bu süre üç saattir). Oral protriptilin uygulandığında, doza bağlı (doz-cevap eğrisi) istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler alımdan sonraki bir saat içinde ortaya çıkar. Söz konusu değişiklikler 22 CEEG parametresinden sadece dördünde geçerlidir. 5-40 mg doz aralığında (ortalama 18.7 mg) protriptilin, amitriptilinden anlamlı şekilde ayrılabilirken (doz aralığı 10-75 mg, ortalama 40 mg) imipraminden ayrılamaz (50 mg).

4) Klomipramin:
İntravenöz klomipramin akut bir şekilde REM süpresyonu yapar. Uykunun ikinci yarısında REM rebound fenomeni ortaya çıkmaz. İkinci gece etkisi devam eder **(125)**.

5) Desipramin:
Yüksek düzeyde NA up-take inhibitörü olan desipramin **(126)** REM süpresyonu yapar ama uyanmayı zorlaştırır. **(127)**

6) Trimipramin:
Trimipraminin imipramine kıyasla uyku yeterliliğini daha fazla düzelttiği anlaşılmaktadır. (128)

b) MAO inhibitörleri :

1) Tranilsipromin:
MAO inhibitörleri içerisinde en fazla tranilsiprominin (tranylcypromin) CEEG profili, trisiklik antidepresanlarla benzeşmektedir. Normal sağlıklı gönüllülere 10mg tranilsipromin verildikten üç saat sonra tipik EEG değişiklikleri ortaya çıkmakta ve 24 saate kadar bu değişiklikler devam etmektedir. Tranilsiprominin kompüter EEG profilleri primer dalga ölçümlerinde yavaş dalgalarda bir artma, alfada azalma ve hızlı aktivitelerde artma, birinci derivatif ölçümlerde ise 20-40 cps aktivitelerde artışla karakterizedir.

2) İzokarboksazid:
Araştırmalar 0-5mg/kg oral tek doz sonrası isocarboxazidin anlamlı EEG değişiklikleri yaptığını göstermiştir. İzokarboksazidin (isocarboxazide) CEEG profilleri, 13-20 cps aktivitelerinde bir artış ve primer dalga ölçümlerindeki yavaş ve hızlı frekanslarda azalmayla karakterizedir. 16 cps'e kadarki süperimpoze aktivitelerde artış ve daha yüksek frekanslarda bir azalma gösterirler.

CEEG profillerine göre izokarboksazid gerçekte trisiklik antidepresanlar veya bir diğer antidepresan MAO inhibitörü olan tranilsiprominden ziyade santral sitimulan bileşiklere benzer değişiklikler gösterir.

3) Moclobemid:
Komputerize elektrofizyolojik yöntemler kullanılarak reversibl MAO-A inhibitörü, moclobemidin merkez sinir sistemine etkisi araştırılmıştır. Sonuçta 200 mg moclobemidin akut etkisinin, depresyonda teta, alfa ve betayı artırmak yönünde olduğu saptanmıştır. Kronik uygulamada, bunlardan teta ve alfa artışının geçici, ama beta artışının kalıcı olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular moclobemidin diğer sedatif antidepresif ilaçlardan farklı olduğu yorumuna yol açmıştır.

Ayrıca 400 mg/gün uygulanan moclobemidin 42'nci günde yapılan P300 analizinde latensi kısalttığı, dolayısı ile dikkat ve kognitif işlevleri düzelttiği görülmüştür **(129)**.

Moclobemid kesildikten sonra REM rebound oluşmaktadır. Ayrıca REM uyku habitüasyonu gözlenmektedir **(130)**.

c) Psikomotor Stimülanlar :

Bilindiği gibi, metilfenidat ve dekstroamfetamin gibi bazı stimülan bileşiklerin mood yükseltici özellikleri vardır. Bu nedenle bu maddeler hafif depresyonlu hastalarda kullanılmıştır.

1) Dekstroamfetamin:
Birçok araştırma dekstroamfetaminin normal sağlıklı gönüllülerin beyin fonksiyonlarında 10-20mg, tek oral doz sonrasında istatistiksel olarak açık şekilde anlamlı değişiklikler oluşturduğunu göstermektedir.

Dekstroamfetaminin CEEG profilleri, yavaş dalgalarda bir azalma, 13-26 cps aralığındaki aktivitelerde bir artış ve primer dalga ölçümlerindeki hızlı frekanslarda bir azalma ile karakterizedir. Genel olarak CEEG değişiklikleri birinci derivativlerden ziyade primer dalga ölçümlerinde belirgindir. Dekstroamfetaminin etkileri oral alımdan bir saat sonra görülür ve altı saate kadar sürer.

2) Metilfenidat :

Metilfenidatın 0.45mg/kg dozlarındaki CEEG profilleri dekstroamfetamin sonrasındakilere çok benzerdir 0.3mg/kg dozunda dekstroamfetamin ile karşılaştırıldığında metilfenidat bu dozda daha fazla alfa aktivitesi ve yavaş beta dalgası üretirken, daha az derecede teta ve delta aktivitesi ortaya çıkarır.

Metilfenidatın CEEG üzerine belirgin etkileri göreli olarak daha geç ortaya çıkar (oral alımdan 6 saat sonra).

d) Lityum :

Lityum ilkin anti-manik ilaç olarak kabul edilmişken daha sonra antidepresan özellikleri de olduğu rapor edilmiştir.

Lityumun EEG etkileri manik hastalarda analog frekans analiz cihazı ile çalışılmıştır. Lityumun günlük 800mg dozlarında belirgin beyin fonksiyon değişiklikleri ortaya çıkardığı belirlenmiştir. Lityumun neden olduğu EEG değişiklikleri, alfa aktivitesinde bir azalma ve süperimpoze hızlı aktiviteli yavaş dalgalarda bir artışla karakterizedir. Bu EEG bulguları, özellikle antikolinerjik antidepresanlar ve antikolinerjik halüsinojenlerle elde edilen verilere benzemektedir **(131)**.

Antikolinerjik ilaçlardan temel farklar olarak lityum sonrası epileptik potansiyellerde belirgin olmak üzere, ritmik aktivite ve senkronizasyonda artış gözlenmektedir Bu özellikleri ile lityum, klorpromazin sonrası görülen değişiklikleri anımsatmaktadır.

e) SSRI Grubu Antidepresanlar

1) Fluoksetin:

Fluoksetinin intihar riskini artırdığı iddialarının ortaya çıktığı günlerde başlattığımız, henüz yayınlanmamış bir çalışmadan elde ettiğimiz ilk sonuçlara göre, yüksek dozlarda bile serebral toksisite bulgusu olarak kabul edilen hiç bir komputerize elektrofizyolojik patern gelişimine rastlanmamıştır. Belki de komputerize farmako EEG hem araştırmalarda, hem de günlük rutin klinik uygulamada, diğer tüm farmakoterapotik ajanların bu yönde değerlendirilmesi için kullanılması zorunlu bir yöntem olmalıdır.

Hipokrat'tan bu yana hastaya zarar vermemek temel ilke kabul edildiğine göre, fluoksetin için elde edilen sonuç üzerinde durmaya değer bulunmuştur.

Bunun dışında, fluoksetinin akut etkisi, düşük dozlarda (30mg tek oral doz) desipramin ve yüksek dozlarda (75 mg tek oral doz) imipramine benzemektedir. Söz konusu etki 8 ila 10 saat arasında maksimum düzeye ulaşmaktadır **(132)**. Desipramin etkisi, alfa ve hızlı aktivitede artışa, imipramin etkisi ise alfada azalmaya yol açmaktadır. Bu veriler, fluoksetinin doza bağlı endikasyon alanları olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, klinik deneyim, ilacın obsesyonda farklı dozda etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Fluoksetin REM latensini uzatır, REM yüzdesini azaltır ve süresini kısaltır **(133).** 20 mg./gün uygulandığında beş hafta sonra uykuda REM sırasında göz hareket sayısını (75 milivolttan az amplitüdlü) artırmaktadır. EOG ampitüdü ve EMG aktivitesi artmaktadır. Bu tür anormallikler en az bir uyku aşamasında ortaya çıkmaktadır. Bunun sebebi, serotonin ve dopamin etkilerindeki yükselmeyle ilişkilidir **(134).** Fluoksetin, ayrıca, non-REM göz hareketlerini de etkilemektedir. Daha önce de belirttiğimiz gibi, bunun nedeni beyin sapındaki omnipause nöronların serotonerjik sinirler aracılığı ile inhibe ediliyor olmasıdır **(85).** Fluoksetinin uyku kalitesine etkisinin olumlu olduğuna dair klinik deneyi-mimiz birçok yayınla da desteklenmektedir. **(253).**

2) Fluvoksamin:
Fluvoksamin REM uyku süpresyonu yapar. Uykudan uyanmayı kolaylaştırır **(127)**.

3) Paroksetin:
Paroksetin normal populasyonda total REM uykusunu azaltmakta ve uykuda kolay uyanmaya yol açmaktadır (alerting effect) **(124).** Depresif populasyonda ise uyku yapısını etkilememektedir **(135)**.

4) Sertralin:
Deneyimlerimize göre fluoksetin benzeri etkiye sahiptir.

f) Atipik Antidepresanlar:

1) Nefazodon:
Nefazodon etkili bir antidepresandır. Uykudan uyanmayı azaltır. Evre 1 süresini kısaltır. REM süpresyonu yapmaz. REM latensini uzatmaz. **(136)**

2) Bupropion:
Bir çok antidepresanın tersine REM latensini kısaltmakta, REM yüzdesini artırmakta ve süresini uzatmaktadır. Ancak antidepresan etkiye sahiptir. Bu çelişkinin açıklanmasında zorluk yaşanmaktadır. **(133)**

3) Venlafaksin:
Venlafaksin (5-HT, NE, DA re-uptake inhibitörü) klasik antidepresanlarla aynı özellikte olmak üzere uyku EEG'sini etkilemektedir **(137)**.

4) Tianeptin:
Tianeptine (serotonin up-take stimülatörü), delta ve tetayı azaltır. Diğer antidepresanlardan farklı olarak, alfa ve betayı artırır. Önce mood elevasyonu ortaya çıkar, sonra sedasyon gözlenir **(138).** Dolayısıyla alfa dominansına sahip olmayan bir depresyon alt grubu için tercih edilebilecek ilaçtır.

5) Trazodon:
Bazı kaynaklarda ilk jenerasyon serotonin reuptake inhibitörü olarak belirtilen ancak, APA (American Psychiatric Association) tarafından atipik antidepresanlar sınıfında ele alınması önerilen trazodon REM süpresyonu yapar. REM latensini uzatır **(139).**

g) Psikoterapi:

Psikoterapi ile uyku EEG'sinde uyku latensi, REM latensi uzar ve REM yüzdesi düşer **(140).**

Psikoterapi uygulanan olgularda uyku EEG sinin bazı paternlerinin normalize olduğu gözlenmektedir. Kognitif-davranışsal terapi uygulananlarda REM sleep latensi azalır (normalizasyon). Ancak SWS ve tonik REM özellikleri değişmez. Demek ki uyku paternlerinden bazıları "state-dependent", bazıları "trait-dependent" tır **(141).**

h) Alternatif Tedaviler:

1) Akupunktur:
"Akupunktur 6 haftada depresyonu iyileştirir" diyen bir yayın, delta power'ın düştüğünü, hızlı alfa power'ın arttığını yazmaktadır **(142).**

2) Masaj:
Masaj tedavisinin EEG'de uyanıklık paternini artırdığı, anksiyolitik etki gösterdiği ve matematik işlem yeteneğini yükselttiği gözlenmektedir. Gruplara "Yaşam Olayları", "İş Stresi", "Kronik POMS Depresyon Skalası" uygulanmıştır. Sonuçlar Repeated Measures of Analysis Variance ile değerlendirilmiştir. Masaj grubunda frontal alfa ve betada azalma (uyanıklık artışı için karakterize) olduğu saptanmıştır. Haftada iki defa, on beşer dakikalık sürelerle 5 hafta boyunca masaj yapılan grup üyelerinin, sadece relaks olması istenen gruptakilere kıyasla matematik işlem yeteneklerinde artış gözlenmiştir ve iş stresleri azalmıştır (143). Akupunktur ile ilgili çalışmanın metodolojik sorunları ve elde edilen sonuçların beklenen elektrofizyolojik profile uymamasına karşın, masaj tedavisi ile ilgili çalışma ciddiye alınabilecek niteliktedir.

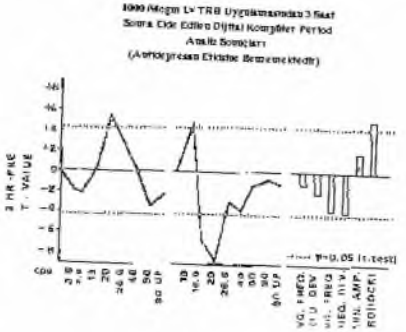
Bir Bileşiğin Antidepresan Özellik Gösterip Göstermediğinin Öngörülmesinde Komputerize EEG Profilleri :

a. Hayvan Farmakolojisi ile Antidepresan olarak öngörülen ilaçlar:

Kantitatif Farmako - EEG metotları sadece ilaçların insanda herhangi bir MSS etkisine sahip olup olmadığını anlamaya yaramamaktadır. Bunun yanında, henüz ne yönde tedavi değeri olduğu bilinmeyen bir ilacın CEEG profillerine dayanarak farmakolojik öngörüleri doğrulayabilir veya reddedebiliriz.

Amoksapin bunlardan birisidir. Kimyasal ve farmakolojik olarak imipramin ve amitriptiline benzeyen bu ilacın antidepresan olabileceği öngörülmüştür. Bir kantitatif farmako - EEG çalışmasında, 6.25mg, 12.5mg, 25mg, 50mg ve 75 mg amoksapinin, özellikle 25 ve 50mg dozlarında, aynı popülasyonda 25 mg imipramin doz sonrasında ortaya çıkan CEEG profillerine benzer profiller gösterdiği bulunmuştur. Bununla beraber, şaşırtıcı şekilde amoksapin 6.25 ve 75 mg dozları arasında primer veya ilk derivatif ölçümlerinde çok hızlı aktivite oluşturmamıştır. Tersine 75 mg amoksapin profili, bir nöroleptik olan loksapine çok benzer değişiklikler göstermiştir. Buna göre, CEEG profillerine dayanarak, 25-50 mg dozlardaki amoksapinin imipramin benzeri etkileri olduğu, buna karşın 75 mg ve üstü dozlarda tioridazin ve loksapin gibi nöroleptiklere benzer davrandığı öngörülmüştür **(60)**.

Hayvan farmakolojisi ile antidepresan olarak öngörülen başka bir ilaç ise TRH (tirotropin "releasing" hormon) dır. TRH'nın depresyonda terapötik etkiye sahip olduğu saptanmıştır **(144)**. Bu bulguların sonucunda, elektrofizyolojik bir çalışma yürütülmüştür. Depresif bir hasta grubunda, 1000 mcg TRH'nın intravenöz uygulanması, kayda değer değişiklikler ortaya koymuştur **(Resim 10)**. CEEG profillerinde, primer dalga ölçümlerinde 13-26.6 cps arası frekanslarda bir artma ve hızlı ve yavaş aktivitelerde bir azalma ile birinci derivatif ölçümlerde 10cps üstü frekanslarda azalma ve 10 cps altındaki frekanslarda bir artma görülmüştür.



Resim 10

16 CEEG ölçümden 5'inde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşılmıştır ($P<0.05$). TRH'nın CEEG profilleri protriptiline ve daha çok da dekstroamfetamine benzer.

b. Hayvan farmakolojisi ile antidepresan olmadığı iddia edilen ancak Kompüterize Farmako EEG ile bu öngörünün yanlış olduğu anlaşılan ilaçlar:

1) Siklazosin:
Uzun etkili antinarkotik ve analjezik olan siklazosin bir benzomorfan türevidir. Psikiyatrik popülasyonda siklazosin çok hızlı ve çok yavaş aktivitelerde artma ve alfada azalma ile belirgin EEG değişiklikleri oluşturur **(114)**. İstirahat ve uyku sırasında elde edilen EEG'nin dijital kompüter period analiz bulguları, bu bileşiğin MSS üzerine etkilerinin imipramin için rapor edilenlere benzer olduğunu göstermiştir **(145)**. Bunu izleyen çalışmalarda Fink ve arkadaşları siklazosinin antidepresan benzeri EEG profiline sahip olduğunu teyit etmişlerdir **(118)**. Ardından yapılan iki ayrı çalışmada siklazosinin imipramin benzeri antidepresan özelliğe sahip olduğu ortaya konmuştur **(146, 147)**. Narkotik bağımlılarında genelde uygulanan dozajın yarısı ile kesilme sonrası depresyonda belirgin azalma olmuştur. Siklazosinin ne kimyasal yapısı ve ne de farmakolojik özellikleri ilacın antidepresan nitelik taşıyabileceğine dair iz taşımamaktadır.

2) Mianserin Hidroklorid:
Yan etkisi az bir anti-manik ilaç olarak anti-serotonin; anti-histamin özellikli bir kimyasal madde geliştirmek amacıyla yapılan araştırmalarda, "tetrasiklikler" olarak bilinen gruba dahil iki bileşik önerilmiştir. Bunlar; GB -94 (Mianserin) ve GG - 46 (Oksazepin) dir. Kimyasal yapılarına dayanarak, her iki bileşiğin de antihistamin ve potent antiserotonerjik olduğu öngörülmüştür. Bu hayvan farmakolojisiyle de doğrulanmıştır. Buna göre her iki bileşik klinik deneylerde migren, astım ve alerjik durumların tedavisi için kullanılmıştır. Ancak elde edilen veriler, bunların mevcut antihistaminiklere göre herhangi bir üstünlük ortaya koyamaması nedeniyle, mianserinin antihistaminik özelliğine yönelik araştırmalar sonlandırılmıştır.

Manik hastalar üzerindeki klinik çalışmalardan önce her iki bileşiğin etkileri normal gönüllülerde kantitatif farmako - EEG kullanılarak araştırılmıştır. Belli doz bulgularında her iki bileşiğin belirgin EEG değişikliklerine yol açtığını saptamak mümkün olmuştur. Şaşırtıcı şekilde, her iki bileşik tarafından oluşturulan EEG değişikliği tiplerinin antidepresan EEG reaksiyon tipi olarak tanımlananlarla benzer olduğu gözlenmiştir **(38, 46)**. Bunlar alfa aktivitesinde azalma, süperimpoze hızlı beta aktivitesinde artma ve yavaş dalgalarda artma ile karakterizedir.

Bunu izleyen çift kör kantitatif farmako-EEG çalışmaları pilot EEG çalışmasının bulgularını doğrulamıştır. Her iki bileşik de beyin fonksiyonunda plasebodan anlamlı şekilde farklı olacak düzeyde komputer EEG değişiklikleri oluşturmuştur.

3) Mesterolon:
Androjenik bir hormon olan mesterolonun mental uyanıklığı artırması, moodu yükseltmesi, hafıza ve konsantrasyonu artırması konusundaki klinik gözlemler

nedeniyle psikotropik özellikleri olduğu öngörülmüştür. Kantitatif farmako-EEG çalışmaları 100-1590 mg oral tek doz mesterolon'un, plasebonun oluşturduğu etkiye kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı MSS etkisine sahip olduğunu göstermiştir. Mesterolonun komputer EEG profili primer dalga ölçümlerinde, alfa dalgalarında azalmayla beraber, yavaş dalgalarda ve hızlı aktivitelerde bir artma ile ilk derivatif ölçümlerde hızlı aktivitelerde artma ve yavaş aktivitelerde azalmayla karakterizedir. Profilin trisiklik antidepresanlarla elde edilen profillere benzer olması, mesterolonun androjen yetersizlik olmadığı halde depresyon yaşayan olgularda etkili olabileceğine dair bir öngörüye yol açmıştır. Daha başka araştırmalar mesterolonun endokrinolojik etkileri az olsa da oral tek doz 10mg uygulanma sonrasında bile anlamlı MSS etkileri olduğunu göstermiştir. Bu verilere dayanarak yapılan bazı klinik çalışmalar mesterolonun bazı depresif hastalarda antidepresan etkiye sahip olduğunu kanıtlamıştır.

c. Hayvan farmakolojisi ile antidepresan olduğu iddia edilen ancak Kompüterize Farmako EEG ile bu öngörünün yanlış olduğu anlaşılan ilaçlar :

1) Clenbuterol:

Clenbuterol (beta agonisti) depresyon için denenmiş ama uyku EEG'sinde hiç değişiklik yapmamış ve ayrıca klinik olarak da yarar sağlamamıştır. **(148)**

Depresyonda EEG bulguları nelerdir?

Bir "marker" ın, bir hastalık için tanı değeri taşıyabilmesi için "trait-marker" niteliğinde olması gerekmektedir. "State-marker" lardan ise, kitabın ilgili bölümünde de açıklandığı gibi, hastalığın gidişini izlemekte yararlanılmaktadır.

Depresyonda bu iki "marker" tipinin nasıl tanımlandığını ve ayrımının hangi bilimsel anlayış içerisinde yapıldığını şu örnekle açıklamak olasıdır: Growth Hormon Releasing Hormon (GHRH), büyüme hormonu ile ilgili fizyolojik işlevine ek olarak uyku regülasyonuna da iştirak ettiği varsayılmaktadır. Normal populasyonda, noktürnal hormon sekresyonun düzenlenmesinde aktif rol almakta ve SWS'i artırmakta olduğu iddia edilmektedir. Bu varsayımdan hareketle, depresyon tanısı almış populasyonda, GHRH uygulanarak çekilen uyku EEG'sinde, uyku sırasında GH artışı ve REM dansite azalması olduğu saptanmıştır. Diğer parametrelerin (SWS, uykuda endokrin etkinlik, kortizol ve ACTH) bu uygulamadan etkilenmediği gözlenmiştir. Elde edilen bu veriler, akut depresyonda hipotalamik-pituiter-adrenokortikal sistem ile SWS, GHRH'a yanıtsız olduğu şeklinde yorumlanmıştır **(149)**. Buradan belirli psikiyatrik hastalıklarda, bir takım fizyopatolojik süreçlerin rol aldığı izlenimi elde edilmektedir. Hastalığa özgü fizyopatolojik süreci ortaya koyduğu için, yukarda sözü edilenlerden, örneğin SWS yüzdesinin az olması depresyon için bir "trait marker" olabilecektir. Eğer saptanan "marker" ile nöroanatomik bir deviasyon ilişkili bulunursa, bunun bir "trait marker" olma olasılığı artacaktır. Nitekim, örnekte anlatılan değişikliğin nöroanatomik karşılığı olabileceği düşünülmüş ve depresif uyku paterni sergileyen populasyonda ventrikül-beyin oranının yüksek olduğu saptanmıştır **(150)**. Bir biyolojik işarete "trait marker" diyebilmek için, bunun hastalığın iyileşmesine bağlı olarak ortadan kalkmaması gerekmektedir. Bunu açıklayacak bir örnek şu olabilir: Depresyonda testosteron konsantrasyonu akut dönemde azalmakta, remisyonda ise artmaktadır. Kortizol sekresyonu ise akut dönemde artarken, remisyonda azalmaktadır. Uyku EEG'sinde ise örneğin REM latensindeki kısalma, remisyondan sonra değişmemektedir. Demek ki testosteron ve kortizole cevapsızlık "state-marker" iken (depresyondaki ve uykudaki düzelmeye paralel olmaksızın düzeliyor), uyku EEG bulgusu "trait-marker" dır **(151)**.

Bu iki örnek bir başka gerçeği daha ortaya koymaktadır. Birinci örnekte depresyonda kortizol seviyesi değişmez denilirken, ikinci örnekte bunun değişebileceği anlatılmaktadır. Bu ve benzeri çelişkilere biyolojik psikiyatride sık rastlanmasının bir çok sebebi vardır. Ancak ortaya çıkan çelişkilerin daha çok "challenge-test" sonucunda elde edilen "marker" larda yoğunlaştığı dikkat çekicidir. Demek ki, süreci kendi doğal dinamiklerinden soyutlayarak ele alırken metodolojinin ayrıntılarına özel önem vermek gerekmektedir. Aslında, beynin biyodinamikleri bir bütün olarak ele alınmadığı sürece, metodolojik olarak birbiriyle tümüyle uyum içinde ve titiz çalışmalarda bile çelişkiler ortaya çıkması şaşırtıcı olmayacaktır. Marker'ın elde edildiği "challenge-test" beynin steady-state konumdan ne yönde ve ne ölçüde uzaklaştığı bir zamanda yapılmıştır? O sırada, denge bozukluğunun kompanse edilmesinde hangi

mekanizmalar ön plandadır? Test tekrarlandığı sırada, denge ve kompansasyon mekanizmaları aynı konumda mıdır? Tüm bu soruların yanıtları açıkça bilinmedikçe elde edilen verilerin çelişkiye yer vermeyecek şekilde doğru yorumlanması olanaksızdır. Bir kez daha hatırlatmak gerekirse, komputerize elektrofizyolojik metodoloji tüm bu kaygılardan uzaktır. Zira sağladığı veriler süreci belirleyen tüm faktörlerin bir ortak paydası olma niteliğinde olup, hiç bir yapay girişim olmadan elde edilmektedirler. Ancak bu kez de yöntemin, kitapta yer verilen APA deklerasyonunu hiçe sayan, deneyimsiz, kullanılan teknolojinin ve istatistiklerin içeriği konusunda yeterli bilgiye sahip olmayan ve spekülatif yorumlara kolay başvuran kişiler tarafından kullanılmasının doğurduğu bir kargaşa ile karşılaşmaktayız.

Örneğin, yukarıdaki örnekte, SWS yüzdesinin "trait-marker" olduğu sonucuna, birçok spekülatif teori üst-üste konularak ve ventrikül-beyin oranı gibi herhangi bir anatomik deviasyon göstergesi olup olmadığı çok tartışmalı bir ölçümü sanki üzerinde bilimsel konsensus sağlanmış bir değer gibi var sayarak ulaşılmıştır. İkinci örnekte ise, REM latensinin remisyonda düzelmemesinin "trait-marker" olarak kabul edilmesi için yeterli olduğu yanılgısına düşülmüştür. Böyle saptamaların, ardından gelecek başka bakış açıları ile çürütülmesi tabii ki zor olmayacaktır. Nitekim, çok basit bir çalışma ile her iki yargı hakkında da soru işaretleri doğurulabilmiştir. Yapılan çalışmada, hem REM latensinin hem de SWS yüzdesinin depresyonda yaşla düzeldiği ama REM dansitesinin düzelmediği ortaya konmuş ve buna bağlı olarak, REM latensi ve SWS oranının state-dependent, ama REM dansitesinin "trait-dependent" olduğu sonucuna varılmıştır **(152)**.

Bu tür kargaşaların bir sebebi de, denek sayısının yetersizliği gibi, basit yöntembilimsel hatalardır. Depresyonda kullanılan biyolojik "marker" lardan geçerlilik düzeyi en yüksek iki tanesinden birisinin uyku EEG'si olduğunu belirten, WHO (Dünya Sağlık Örgütü) **(153)**, bu yöntem hatalarını minimuma indirgemek amacıyla, konuya yönelik sürekli araştırmalar organize etmektedir. Bilindiği gibi uyku EEG'sinin birçok parametresi vardır. Yine, WHO'nun yaptığı çok ülkeli bir çalışmada, depresyonda bu parametrelerden, uyku latensi uzun, (söz konusu araştırmada bu kavramın yerine "sleep onset latency" -SOC- kullanılmıştır) ve total uyku süresi kısa bulunmuştur. Uyku yeterliliğinin azaldığı saptanmıştır. Ayrıca evre 2 ve 3'ün azaldığı, REM latensinin kısaldığı ve REM dansitesinin arttığı belirlenmiştir **(154)**. Yanıtlanması gereken ikinci soru bu parametrelerden hangileri "state-marker" hangileri "trait-marker" dır? REM dansitesinin fazlalığı ve belirli komponentleri zamana bağlı değişimler gösterse bile genel olarak depresyona özgü sayılabilecek uyku paterni (uykuya geç dalma, gece sık uyanma, sabah erken uyanıp tekrar uykuya dalamama, SWS yüzdesinin az olması vb) trait marker gibi görünmektedir. Buna karşın, öyle anlaşılıyor ki, bu sorunun cevabı henüz kesin değildir.

Soruya kesinlik kazandırmak için büyük çaba sarf edilmektedir. REM sırasında uyandırılan depresifin tekrar REM'e ne kadar zamanda döneceğini ölçmek gibi (155), klonidine REM supresyon testi (CREST) gibi (156), kolinerjik ajanlarla REM indüksiyonu gibi **(157)** bir çok "challenge-test" ler ve değişik bilgisayar analiz yön-

temleri ve istatistikler kullanılmaktadır. Bu çalışmaların bir sonucu olarak uyku elektrofizyolojisine özgü, pek çok yeni parametrenin geliştirildiğine ve süreçte rol alan biyokimyasal sistemler hakkında ipuçları elde edildiğine şahit olmaktayız.

Bu yöndeki çabalar ve elde edilen sonuçlar şu şekilde sıralanabilir: Bir çalışmada, uyku EEG'sini analiz için iki farklı teknik kullanılmıştır. Periyod amplitüd analizi (PAA) ve power spectrum analizi (PSA). Birinci deneyde PSA ve PAA verileri kanonikal korelasyonlar ve regresyon analizlerine tabi tutulmuştur. Ortalama kanonikal korelasyon, sağlıklı grupta 0.98 bulunmuştur. Multiple regresyon analizlerinde, PSA değişkenlerini PAA veri varyansının % 66'sını içerirken, PAA, PSA'nin % 88'ini içermektedir. Epoch-to epoch korelasyon PAA'de daha yüksektir. Demek ki, PAA değişkenleri uyku boyunca epoch'dan epoch'a stabil şekilde ilerlemektedir. İkinci deneyde, PSA ve PAA ilaçsız depresyonda analiz edilmiştir. Bunlarda kanonikal korelasyonlar ve regresyon analizleri PSA ve PAA'nin % 50'den fazla uyum gösterdiğini ortaya koymuş. Epoch- to epoch korelasyon PAA'de yüksek bulunmuştur. Yine, PAA'nin stabilitesi gösterilmiştir. Ancak, korelasyon normale göre daha düşük bulunmuştur. Sonuçta, normal grupta PSA ve PAA'nin uyumlu olduğu, depresyonda ise bağımsız oldukları anlaşılmaktadır. PAA'nin epoch-to epoch korelasyonunun az olması ise depresyon EEG'sinde süreksizliğin (non-stationarity) bir göstergesidir **(158)**.

Uyku EEG'si için daha başka analiz yöntemleri de kullanılmıştır. Örneğin, EEG'nin non-linear özellikleri incelenirse belki de spesifik patern bulunabilir fikrinden hareketle birçok çalışma düzenlenmiştir. Non-linear dinamik sistem teorisine dayanan metotların EEG'ye uygulanması, EEG'nin bir deterministik kaotik süreç olarak ele alınmasına yol açmıştır. Kaotik sistemler, bilindiği üzere, başlangıç koşullarına karşı son derece duyarlı sistemlerdir. Bu özellik sistemin Lyapunov eksponentlerinin hesaplanması ile sayısallaştırılabilir. Lyapunov eksponentlerinin hesabı, uyku aşamalarının başlangıç dönemlerinin eksponansiyel olarak ayrımına olanak sağlar. Buna dayanarak yapılan bir çalışmada, depresif populasyonda, CZ ve PZ kanallarında, temel Lyapunov eksponentleri (L1) EEG'nin evre I, II, III, IV ve REM dönemlerinde ölçülmüştür. Sonuçta depresyonda evre IV'de L1 değerinin düştüğü gözlenmiştir **(159)**. Lineer sistem teorisine göre ayrımı yapılan evrelerde VEP ve AEP uygulanmış; Fz, Cz, Pz kanallarında amplitüd ve frekans karakteristikleri (AFC) incelenmiştir. Sonuçta non-REM dönemde depresyonda bilgi-işlemin değişmiş olduğu ama REM döneminde böyle bir şeyin olmadığı ileri sürülmüştür **(160)**.

Uygulanan bir başka analiz yöntemi ise periyot frekans analizidir. Periyod frekans analizi, ardışık polarite değişikliklerinin sıfır hattından geçişinin zaman içinde değerlendirilmesi esasına dayanır. Sonuçta elde edilen sayı "percent-time-spent" olarak adlandırılan belirli bir frekansın, belirli bir beyin bölgesinde, belirli bir zaman diliminde, diğer frekanslara göre yüzde kaç oranında üretildiğini gösteren bir değerdir. Normal populasyon uyku boyunca iki hemisfer arasında az asimetri gösterir. Simetrisite açısından evre tercihi söz konusu değildir. Depresyonda ise REM döneminde sağ hemisferde belirgin bir beta, teta, delta artışı vardır **(161)**. Bir diğer ifadeyle, depresyonda uyku EEG'si, özellikle beta ve delta ritimleri açısından belirgin

bir şekilde koherans yitimine uğramıştır. Bu uyanıklık EEG'sindeki verileri de desteklemesi bakımından dikkat çekici bir bulgudur **(162)**.

Depresyonda sol frontal biyoelektrik aktivitenin azalmış olduğunu gösteren komputerize elektrofizyolojik veriler, konuyla ilgili biyodinamiklerle psikodinamikleri bağdaştırması bakımından gerçekten ilgi çekicidir.

Sol frontal lobun hazza ulaşmak, sağ frontal lobun elemden kaçmak için özelleştiğine dair ipuçları vardır **(106, 107)**. Acı veren süreçlerde, stresi azaltmaya yönelik olarak, sağ frontal aktivitesinin artmakta olduğu gözlenmiştir **(106)**. Örneğin, AIDS'de kişide hastalık öncesinde sağ hemisfer dominant ise gidiş daha iyidir. Sol hemisfer dominant ise kötüdür. Demans ve depresyon riski yükselir. Semantik proses, konuşmada akıcılık, kelime ve yüz hatırlama işlevleri bozulur **(163)**. Öte yandan, haz veren uyaranlar karşısında, sol frontal aktivitenin daha da fazlalaştığı gösterilmektedir **(107)**.

Depresyonda SEP ile elde edilen sağ frontal P300 latensi sola göre belirgin şekilde kısadır. P300 latensindeki kısalık ile bilgi işlem hızı arasındaki doğru orantı göz önüne alınarak, bu bulgunun, depresyonda bilginin ağırlıklı olarak sağ hemisferde işlendiğini ve sağ hemisfer lateralizasyonu olduğunu gösterdiği söylenmektedir **(164)**. Depresyonda sağ hemisfer lateralizasyonu olduğunu düşündüren sağ frontalde kısa latensli P300 bulgusu işitsel uyaranların kullanıldığı, klasik ERP çalışmaları ile de teyit edilmektedir **(164)**. Özel bazı bilişsel uyaranlara alınan elektrofizyolojik tepkiler de aynı yönde sonuçlar vermektedir. Böyle bir çalışmada, depresyonda yalancı kelimeye (kaşık-kışak gibi iki kelimeden "kışak", kelimesi gibi) sol hemisfer gamma (30 Hz den yüksek) ve beta cevabı düşük bulunmuştur. Bu iki frekans beynin bilgi işlem göstergeleri olarak kabul edilmektedir **(165)**. Buna mukabil, depresyonda hipoaktivasyon göstergesi olarak kabul edilen alfa frekansının sol frontalde arttığı değişik çalışmalarla gösterilmiştir **(166)**.

Beyin biyodinamiklerinin, acı karşısında negatif, haz karşısında ise pozitif feedback sistemlerine sahip olduğu anlaşılmaktadır. Bu bulgu, Freud'un ünlü "... insan elemden kaçar, hazza yönelir" şeklinde ifade ettiği, psikodinamik ilkeyi çağrıştırmaktadır. Depresyonda sol frontal biyoelektrik aktivitenin azalmış olması ile kişinin, haz alma amacından uzaklaşması, buna karşın, sağ frontal aktivitenin dominans kazanması ile acı veren süreçleri yoğun bir analize tabi tutması arasında bir ilişki olabileceği düşünülebilir. Öte yandan, represyon mekanizmasını kullananlarda sol hemisfer aktivasyonunun fazla olduğunu gösteren ilginç bir çalışma, sol frontal aktivasyonunun fazla olmasının psikopatoloji riskini azaltan bir faktör olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir **(167)**. Belki de, depresyonda temel psikodinamik defisit, represyon mekanizmasının yeterince güçlü olmamasıdır.

Yukarda söz edilen ve edilmeyen sayısız denecek araştırmaya dayanarak, depresyonda işlevsel hemisfer asimetrisi olduğu açıkça anlaşılmaktadır. Şimdi cevaplanması gereken bir soru vardır: Acaba bu bulgu "state-dependent" mıdır, "Trait-dependent" mıdır? Bu noktada, aynı uyku EEG'sinde olduğu gibi, bir konsensus olmadığını görmekteyiz. Örneğin bir çalışmada, depresyonun eşlik ettiği menapoz olgularında, sağ

frontal hiper, sol frontal hipo perfüzyon ile menapoza bağlı depresyon ilişkili bulunmuştur **(168)**. Östroderm TTS (transdermal estradiyol) verilen kadınlarda (haftada iki defa 50 mikrogram) östrodiyol seviyesinin yükseldiği, folikül stimülan hormon seviyesinin düştüğü, depresyonun azaldığı ve frontal asimetrinin ortadan kalktığı saptanmıştır ve bu bulgulara dayanarak, depresyonun state-dependent değişkeninin frontal alfa asimetrisi olduğu yorumuna ulaşılmıştır **(169)**. Bunları destekler nitelikteki bir başka çalışmada, EP değişkenlerinin daha çok depresyonda hastalığın şiddeti ile ilgili olduğu sonucuna varılmıştır **(170)**. Oysa, literatürde, depresyonda hemisfer asimetrisinin "trait-dependent" olduğunu iddia eden bir çok yayına rastlamaktayız **(106, 107)**.

Yukarıdaki bilgileri gözden geçirecek olursak, bir yanda sağ serebral dominansın acıya karşı negatif feed-back mekanizması olduğu belirtilmekte, öte yanda depresyonla ilişkilendirilmekte olduğunu görürüz. Çelişki gibi görünen bu durumun açıklaması için şu örnek çalışmaları kullanabiliriz:

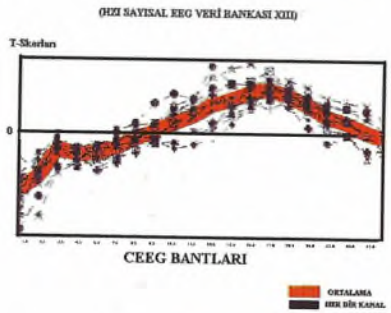
Sol hemisferde epilepsi var ise depresyon riski yüksek olduğuna ve bu insanlarda SPECT analizi ile sol hemisfer hipometabolizmasının saptandığına dair birçok yayın vardır **(171, 172, 173)**. Bir çalışmada epilepsi cerrahisinden önce rutin uygulanan ISA (intracoarotid sodium amytal) prosedürü ile konuşma ve hafıza ile ilgili lateralizasyonu saptanan 80 kişilik popülasyonda 159 testten sadece dördünde (%2.5) negatif emosyona rastlanmıştır. Konuşma merkezi genellikle sol hemisferde olduğuna göre, yapılan testlerin yarıya yakınında hastaların sol hemisferi barbitürat ile baskılanmış ve sağ hemisfer dominansı sağlanmış olmalıdır. Dolayısıyla, beklenen negatif emosyon sonucu gözlenenin çok üstünde olmalıdır. Bir testte ise beklenenin tam tersine non-dominant hemisferin barbitüratlanması emosyonel patlamaya yol açmıştır. Bu bulgular, sol hemisferik işlevlerin kaybı nedeniyle ortaya çıkan sağ hemisfer dominansı ile negatif emosyon ortaya çıkar fikrini çürütmektedir **(174)**. Bu çalışmadan şu sonuç çıkarılabilir: beyin, akut negatif emosyonel reaksiyonları belli bir bölgesi ile değil bir bütünlük içerisinde vermektedir. Yine, bu çalışma bize şunu bir kez daha hatırlatmaktadır ki, holistik perspektiften uzaklaşıldığında, beynin hiç bir işlevi anlaşılamayacağı gibi, kognitif değerlendirme sürecinde gösterdiği fleksibiliteyi anlamak da olanaksızdır.

Söz konusu perspektifle ele alındığında, depresyonda saptanan asimetri, beynin, kognitif fleksibiliteyi azaltma pahasına acıdan kaçma yönünde bilgi işleme ağırlık veren (Laser EP uygulandığında depresyonda ağrıya duyarlılığın artıyor olması belki de bunun bir göstergesidir **(175)** farklı bir denge konumunu tercih ettiğini göstermektedir. Nitekim, dinamik model ile EEG analizi, depresyonda EEG'nin kompleksitesinin azaldığını göstermektedir. Sağlıklı kişide EEG kompleksitesinin fazla olması beklenmektedir **(176)**. Ayrıca, depresyonda topografik varyans farklıdır. Ayrıca spatial süreğenlik kısadır. Demek ki kognitif süreç, holistik açıdan ele alınırsa yetersiz ve başarısız olmaktadır **(177)**. ERP ve CNV verileri, bu hastalıkta kognitif sürecin gerçekten yetersiz olduğunu kanıtlamaktadır. Nd açısından özellik göstermemekle birlikte, FZ'de N1 amplitüdü depresyonda düşüktür **(178)**. Reaksiyon zamanı uzar. PINV amplitüdü (post-imperative negative variation) büyüktür. CNV amplitüdü büyür. N1, P2 amplitüdleri küçülür

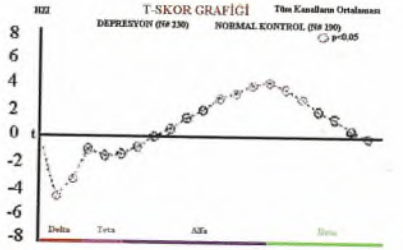
(179). Ayrıca, bu güne dek yapılan bütün araştırmalarda, P100 latensi uzun bulunmakta ve bunun depresyonda, uyarı değerlendirme süresinin (stimulus evaluation time-SET) yavaşladığının bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir.

Depresyonda SCP (slow cortical potentials; CNV ve postimperative negatif varyasyon PINV) self regülasyonu zorlaşır. Ancak motivasyonel faktörler ve operant reinforcement bunu düzeltebilir **(180)**. Bu son gözlem, depresyonda destekleyici psikoterapinin, diğer tüm psikoterapi tekniklerinden daha üstün olmasının, altta yatan fizyopatolojik süreç üzerine yaptığı doğrudan etki ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

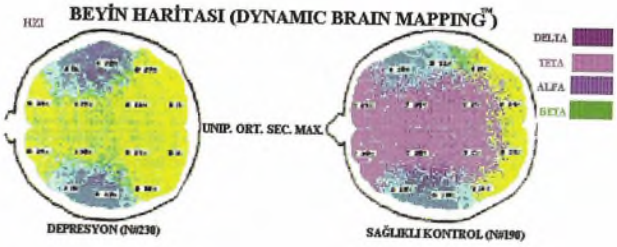
Sonuç olarak, her hangi bir "trait-marker" üzerinde konsensus sağlanamadığı ve kabul edilen işaretlerin hastalık için yeterince duyarlı ve özgün olmadığı anlaşılmaktadır. Her ne kadar, depresyonda patognomonik EEG paterni henüz olmasa da, hastalığın genel olarak alfa aktivitesinde ve beta aktivitesinin yavaş frekans bandında, özellikle sağ hemisferde bir artma ile karakterize olduğu görülmektedir **(Resim 11, 12, 13)**.



Resim 11



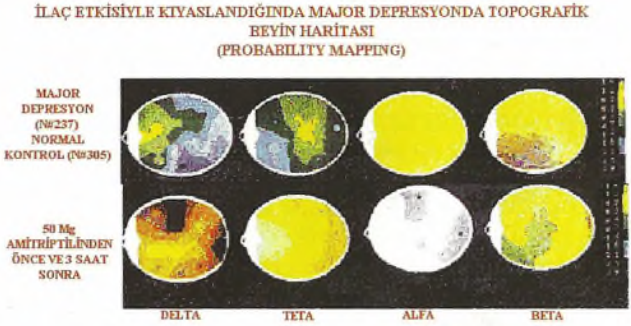
Resim 12



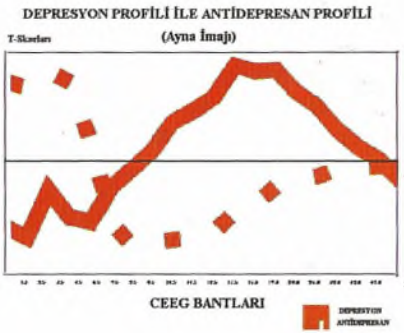
Resim 13

Bu hem karşılaştırmalı hem de seri birçok araştırmanın ortak özelliğidir. Bu durum depresyon için değerli bir biyolojik marker elde edilebileceği konusunda ümit vericidir. Bunun gerçekleşebilmesi için, söz konusu verileri destekleyecek, iyi düzenlenmiş, kontrollü ve geniş olgu grubu içeren komputerize EEG çalışmalarının yinelenerek çoğalması gerekmektedir. Bu arada yapılacak çalışmalarda, biyodinamik, psikodinamik ve deskriptif birden fazla testin birlikte kullanılmasının elde edilecek sonuçların değerini artıracağı anlaşılmaktadır. Bu fikri destekleyen bir araştırmada, Hamilton şiddeti ile P300 latensinin ilişkili olmadığı, ama örneğin Beck-Rafaelsen Melankoli Skalası ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Demek ki tüm testleri bir arada ele almak gerekmektedir. Bütün testleri belirli bir ortak paydada toplamak için istatistiklerde Spearman'ın g faktörünün kullanılması önerilmektedir **(181)**.

Bu arada, noradrenalin azalmasının alfa aktivitesini artırdığı bildirilmiştir **(182)**. Maprotilin, desipramin ve nortriptilin başta olmak üzere uygulamada kullanılan antidepresanların çoğu yüksek düzeyde NA up-take inhibitörüdür **(126)**. Bu iki veri ile antidepresanların, ilgili bölümde anlatıldığı gibi alfa aktivitesinde yol açtığı azalma ve depresyonun yol açtığı aşırı alfa artışı dikkate alınırsa, söz konusu ilaçların beyin biyolojisinde depresyona özgü patolojik değişimi düzeltici etkisinin bir kanıtı olarak değerlendirilebilir **(Resim 14, 15)**.



Resim 14



Resim 15

Depresyon Alt Tipleri

a) Bipolar Affektif Bozukluk

Lemere, manik - depresif hastaların yüksek amplitüd ve oldukça dominant alfa ritmi gösterme eğiliminde olduklarını ilk rapor eden kişi olmuştur **(183)**. Davis, Lemere'in bulgularını destekler nitelikte sonuçlar içeren çalışmalar bildirmiş ve manik-depresif bireylerin şizofreniklerle karşılaştırıldığında daha fazla alfa tipi EEG'ye sahip olduklarını göstermiştir. Depresyon ağırlıklı bipolar olgular daha fazla alfa-tip EEG'ye sahip iken, mani ağırlıklı hastalar öncelikle mikst alfa ve hızlı aktiviteli EEG göstermektedirler **(184, 185)**. Grenblatt ve arkadaşları manik hastaların büyük ölçüde hızlı aktivite gösterdiklerini vurgulayarak, bipolar affektif bozuklukta manik epizotların daha kesin ayrımını sağlamışlardır **(186)**. Bu verilere ters düşen bazı araştırmalar da vardır. Örneğin, Hurst ve arkadaşları manik hastaların depresif hastalara göre alfa frekanslarının daha fazla olduğunu ortaya koymuşlar, fakat bunlarda maniden depresyona ya da depresyondan maniye faz değişikliklerine eşlik eden, alfa frekansında herhangi bir kayma gösterememişlerdir **(187)**. Buna karşın, Harding ve arkadaşları iki manik hastada manik epizotlar sırasında alfa frekansında bir artış gözlemişlerdir **(188).**

Maniklerde ve depresiflerde uyku EEG profilleri hemen-hemen aynıdır. Uyku sürekliliği bozuktur. Evre 1 süresi uzar. REM latensi kısalır. REM dansitesi artar. Demek ki mani ve depresyonda uyku bozukluğu aynı mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. Bir başka çalışmada, Lieber ve arkadaşları kantitatif elektroensefalografi ile depresif bozuklukların alt tipleri üzerinde çalışmışlardır **(189)**. Bu çalışmada "Research Diagnostic Criteria" kullanılmıştır. Söz konusu kriterlere göre, 152 major depresif yatan hasta, unipolar (N= 111) veya bipolar (N= 41) affektif bozukluk tanısı almışlardır. En az 7 günlük ilaçsız periyottan sonra bütün hastalara TRH stimulasyon testi, Dexamethasone supresyon testi (DST) ve kantitatif elektroensefalografi (QEEG) incelemesi uygulanmıştır. DST sonrası kortizal, delta TSH, interhemisferik açıdan 6 bölgenin QEEG simetrisi ve QEEG frekanslarının 6 bölgesel ölçümünün sonuçları "Multivariate-Analysis of Variance" kullanılarak kıyaslanmıştır. Analize, yaş, cinsiyet ve teşhis eklenmiştir. Unipolar depresif hastalar, yaş, delta TSH ve QEEG'nin alfa ve beta frekans bandındaki hızlı dalga anormallikleri açısından bipolar depresif hastalardan ayrılmışlardır. Unipolar depresif hastalarda, hastalık öyküsü anlamlı şekilde daha yaşlıyken başlamaktadır. Ortalama delta TSH'ları daha düşüktür. Hızlı alfa ve beta aktivitesinde yetersizlik göstermektedirler. Buna karşın, bipolar depresif hastalar daha yüksek ortalama delta TSH değerine sahiptir. Hızlı alfa aktivitesinde yetersizlik gösterirken, beta aktivitelerinin aşırı arttığı gözlenmektedir. Bu bulgulardan hareketle, unipolar hastaların bipolar major depresif hastalardan TRH stimulasyon testi ve QEEG gibi iki objektif prosedürün kullanılmasıyla ayrılabileceği iddia edilmektedir. İki bozukluk biyokimyasal ve elektrofizyolojik olarak birbirinin tersi gibi görünmektedir.

Nystrom ve arkadaşları tarafından yürütülmüş olan başka bir çalışmada major depresif bozukluk biyokimyasal parametreler ve EEG açısından incelenmiştir **(190)**. Bu ça-

lışmada RDC'ye göre major depresif bozukluk tanısı almış 25 hasta, antidepresan tedavisinden önce QEEG ile incelenmiştir. EEG 20 hastada normal, 5 olguda hafif anormal bulunmuştur. Tedavi öncesinde birçok EEG değişkeni ve hastaların plazması ile inkübe edilen 14C-5-HT.ve 3H-NA'nın sıçan sinaptozomlarında ölçüm değerleri ve kanda 5-HT çalışılmıştır. Yaş ve benzodiazepin kullanımı dikkate alınmıştır. Bütün EEG derivasyonlarında Alfa-1 amplitüdü ile parieto-oksipital derivasyonlardaki Beta-2 amplitüdü arasında ters ilişki saptanmıştır. Öte yandan, tedavi öncesi yine Alfa-1 amplitüdü ile sinaptozomal 14C -5-HT birikme hızı arasında da ters ilişki vardır. Bu sonuçlar sinaptozomal 14C-5-HT birikme oranındaki düşüklüğün, artmış EEG uyanıklığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu EEG paterni depresyonun serotonerjik altgrubu ile ilişkili olabilir diye düşünülebilir. Diğer biyokimyasal değişkenler ile EEG paternleri arasındaki ilişki belirli bir tutarlılık içerisinde sergilenememiştir **(191)**.

İlaçsız bipolar bozukluğun depresyon fazında sağ hemisferde delta ve teta yüzdeleri normalden yüksektir. Tedaviden sonra bu parametre değişmemektedir. Bu sonuç, bipolar bozukluğun depresif döneminde, sağ hemisfer etkinliğin belirgin ve değişmez (trait-dependent variable) bir şekilde sol hemisferden farklı olduğu, şeklinde yorumlanmıştır **(192)**. Hatta, bipolar bozukluk-yaratıcı güç arasındaki ilişkinin söz konusu "trait-dependent" asimetri ile açıklanabileceği gibi spekülasyonlar yapılmıştır. Günümüze dek bu tür spekülasyonların devam ettiğini görüyoruz. Örneğin, son yıllar içerisinde, sol frontotemporal bioelektrik deşarjları olan bir hastanın olgu bildirisi olarak yayınlanmış olduğunu görüyoruz. Deşarjlar sırasında sağ fronto-temporal bölge dominans kazanmaktadır. Sonuçta subdominant hemisfer etkinleşmekte ve kişide aniden ortaya çıkan impulsif kreativite atakları gözlenmektedir Söz konusu olguyu yayınlayan hekim, bipolar affektif bozukluk ile yaratıcı güç ilişkisini tartışmakta ve yaratıcı gücü olan insanlarda, serebral asimetri ve kognitif defisitin mutad olduğunu, psikotik özellikler gösterdiklerini ve tüm bunların genetik geçiş gösteren "trait-dependent" nitelikler olarak kabul edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır **(193)**. Acaba elde edilen bulgular "state dependent" mıdır, yoksa "trait-dependent" mıdır? Aynı tartışmaya burada da rastlamaktayız. Bir başka çalışmada, T-istatistiklerinden elde edilen rakamlar kullanılarak oluşturulan beyin haritalarında (T-Statistics Significant Mapping-SPM):

1. hem bipolar, hem unipolar depresyonun her ikisinde de, sol oksipital alfa (P3-O1) artmış,
2. Fp2-F8 (sağ frontal) de melankolik olmayan depresyonda alfa azalmış,
3. bipolar manik fazda F7 (sol fronto-temporal) de alfa azalmış,
4. F4, C4 de melankoliklerde beta2 artmıştır.

Bu bulgular, daha önceki çalışmalarda olduğu gibi, depresyonun her iki türünde de belirli benzerlikler ve farklılıklar göstermekle beraber, inter ve intrahemisferik ilişkilerin bozuk olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır **(194)**. Ancak, I-123 iofetamin ile yapılan SPECT çalışmaları ile bipolar depresyon ve manide, ataklar sırasında bitemporal anterior pole'lerde asimetri olduğu, ötimik fazda bu asimetrinin ortadan kalktığı saptanmıştır. Dolayısıyla bipolar bozuklukta serebral asimetri bulgularının, en azından

temporal lob düzeyinde, "state-dependent" bir fizyopatolojiye işaret ettiği savunulmuştur **(195)**. Bu çalışmada diğer beyin bölgelerinde her hangi bir asimetri izine rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, bipolar affektif bozukluk ile, unipolar affektif bozukluk bir çok komputerize elektrofizyolojik parametre açısından ileri derecede benzerlikler göstermektedir. Ancak, sağlam ve güvenilir referanslar olmamakla birlikte, bir takım farklılıklar olduğu da anlaşılmaktadır. Bu iki depresyon alt grubunu ortaya koyabilecek parametrelerin saptanabilmesi için iyi düzenlenmiş, kontrollü ve geniş olgu grubu içeren komputerize EEG çalışmalarının yinelenerek çoğalması gerekmektedir.

b) Ajite ve Retarde Depresyon Alt Grupları

Retarde (motor, verbal, intellektüel, emosyonel) depresyonda, retardasyon şiddeti, œteta2-alfa1 yavaş aktiviteleri ile pozitif ilişkide, alfa3-beta gibi hızlı aktivitelerle negatif ilişkide bulunmuştur **(196)**. Bir başka çalışmada ise, ajite depresyonda sağ anterior aktivasyonun sol ön ve arka bölgelerden fazla olduğu saptanmıştır. Retarde depresyonda ise alfa aktivitesindeki azalma ile beliren asimetrisi şöyle sergilenir; sağ taraf sola göre, daha az alfa aktivasyonu gösterir **(197)**. Bu ve benzeri bir kaç çalışma dışında bu iki depresyon alt grubunun saptanması için daha çok ERP ve CNV yöntemleri kullanılmaktadır.

Söz konusu metodolojiler, hem retarde, hem ajite depresyonda, P100 latensinin uzadığını ortaya çıkarmıştır. Bu stimulus kodlanmasının yavaşladığını göstermektedir. Yine her iki grubunda, P300b latensindeki uzamaya bakılırsa, uyaranın proses edilmesinde güçlük çektiği anlaşılmaktadır. Ancak bu defisitler, ajite depresyonda, karar verme sürecinin hızlanması ile kompanse edilmektedir. Bunun göstergesi P300b amplitüdünün söz konusu grupta yüksek bulunmuş olasıdır. Retarde grupta ise karar geç verilmektedir. Yani ajite depresyonda, reaksiyon zamanı kısa ve P300b amplitüdü yüksek, retarde depresyonda ise tersi ortaya çıkmaktadır. Sonuçta ajite depresyonda algısal süreçler bozulmuş, retarde depresyonda ise efor mekanizmaları bozulmuştur şeklinde bir yoruma ulaşılmıştır **(198)**. Ajite, anksiyöz ve impulsif depresyonda retarde ve affektif küntlere göre CNV "no-go" koşullarında ("go" koşulunda değil) anormallik gösterir. Bunlarda premotor bölgede aktivasyon anomalisi vardır **(199)**. Bu gözlem, ajite depresyondaki reaksiyon zamanındaki kısalığın her hangi bir kompansasyon süreci ile ilişkisinin olmadığı, bilakis bir dekompansasyon bulgusu olduğu sonucunu doğurmaktadır. Öte yandan, değişik paradigmalar kullanıldığında, P300b latensinin belirli koşullarda, ajite depresyona kıyasla da uzadığı ve bunun reaksiyon zamanındaki uzama ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Buradan, retarde depresyonda, merkezi bilgi işlem süresinin (central processing-time-CPS) uzamış olduğu sonucuna varılmaktadır **(200)**. Ayrıca, bu güne dek yapılan bütün araştırmalarda, P100 latensi uzun bulunmakta ve bunun depresyonda, uyarı değerlendirme süresinin (stimulus evaluation time-SET) yavaşladığının bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir.

c) Tipik-Atipik Depresyon Alt Grupları

Tipik depresyonda "spatial task" a yanıt olarak P300 latensinde, özellikle sağ hemis-

ferde uzama görülmektedir. "Temporal task" a cevapta ise P300 latensi normaldir. Atipik depresyonda, bu iki paradigma ele alındığında P300 latensinde herhangi bir normalden sapma yoktur. Tipik depresyondaki P300 latens uzaması ile insomnia ilişkisi bulunmuştur **(201)**.

d) Psikotik Depresyon

Psikotik depresyonda (halüsinasyon ve hezeyanlı tip) P300 amplitüdü belirgin şekilde düşüktür **(202, 203)**.

e) Distimik-Siklotimik Depresyon Alt Grupları

Distimide uyku EEG'si major depresyonla çok benzer profil vermektedir (204). Bu tür komputerize elektrofizyolojik parametreler ve tiroid eksen anomalisi, reversibl MAO inhibitörlerine ve SSRI grubu ilaçlara cevap verme (205) gibi klinik ve endokrin özellikler göz önüne alındığında distiminin bir depresyon alt grubu olduğu, aynı gerekçelerle siklotiminin bipolar bozukluğun bir varyantı olarak kabul edilebileceği düşünülmektedir.

Distimide özellikle sağ temporal P300 amplitüdü düşer.
Siklotimik depresyonda ise özellikle sol temporal P300 amplitüdü düşer.
Distimide bilgi-işlem göstergesi olan P100 amplitüdü düşer.
Siklotimide P100 amplitüdü normaldir.
Distimide N200 amplitüdü normaldir.
Siklotimik depresyonda N200 amplitüdü düşer
Distimide beta power düşer
Siklotimik depresyonda beta power düşer
Distimide central teta artar
Distimide anterior alfa artar
Siklotimik depresyonda anterior alfa artar.

Sonuçta, distiminin sağ postrolandik ve frontal yetersizlik; ve P3b ile ortaya konduğu üzere alertness (uyanıklık) düzeyinin yetersizliği ile karakterize olduğu, buna karşın siklotimide hemisfer asimetrisinin belirgin olmadığı ve uyanıklığın süreçten etkilenmediği anlaşılmaktadır **(206)**. Bilgi işlem ile ilgili ilk paternler göz önüne alınırsa, mesela, distimiklerde P1, siklotimiklerde N2 amplitüdleri yetersizdir. Latens anomalitesi yoktur **(206)**. Ayrıca distimiklerde N1-P2 cevabı düşüktür **(207)**. Demek ki distimide temel kognitif sorun algının proses edilmesinde çekilen güçlüktür. Bilgi işlem geç olmaktadır. Zevk alma yeteneğinin kaybı distiminin bir diğer önemli özelliğidir. Bunun göstergesi ise, sağ temporal P300 amplitüdündeki düşüklüktür. Anhedoniada (distimiklerde) bu bulgu önem taşır **(208)**.

f) Mevsimsel Depresyon

Mevsimsel depresyonda, ışık tedavisine verilen yanıt göz önüne alındığında, sağ hemisfer EEG koheransının state-dependent endikatör niteliğinde olduğu düşünülmektedir **(209)**. Eğer depresyonda mevsimsel özellik yoksa, ışık tedavisi söz konusu asimetriyi düzeltmemektedir.

Depresyonda Ayırıcı Tanı

a) Şizofreni-Depresyon Ayırıcı Tanısı

73 şizofrenik ve 100 endojen depresif hastanın görsel EEG analizlerinde, depresyon ile alfa dominansı ve şizofreni ile beta dominansı arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (210). Brezinora ve arkadaşları endojen depresyonlu hastalarda alfa ritminde büyük bir artma rapor etmişlerdir **(211)**. Volavka ve arkadaşları 5 deprese hastanın epizod esnasındaki ve remisyondaki EEG'lerini karşılaştırmışlardır. Hastalar depresif faz esnasında anlamlı şekilde daha fazla alfa ve beta aktivitesi göstermişlerdir **(212)**. Birçok araştırıcı depresyon ile klinik EEG bulgular arasında ilişki saptamaya çalışmıştır. Söz konusu çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Belki de bunun sebeplerinden birisi değişik araştırıcıların EEG anormallikleri için farklı kriterler uygulamalarıdır. Depresyonda kaba bir görsel analiz düzeyinde spesifik ve doğrulanmış klinik EEG bulgularının olmadığı açıktır. Depresyonda EEG bulgularının insidansında bir artış kesin olarak ortaya çıkarılabilseydi, hastalığın beyin disfonksiyonunun bir sonucu olduğu kesinlik kazanırdı. Sonuç olarak, zaman-zaman depresyona eşlik ettiği bildirilen konvansiyonel EEG anormalliklerinin klinik değeri, oldukça minör ve nonspesifik olmaları nedeniyle hala şüphelidir. Fehlow 200 depresif hastada "anormal" EEG insidansını (%45-50) ve 100 şizofrenik hastada ise bunun daha yüksek düzeyde olduğunu ve %57 ye ulaştığını rapor etmiştir. Söz konusu raporda, tanımı tam olarak belirtilmemiş disritmiler ve hatta alfa azalması dahi EEG anomalitesi olarak belirtilmiştir **(213)**. Yukarıda bahsedilen metodolojik çekinceler, edilen konvansiyonel EEG bulgularının klinik anlamdaki geçerliliğine dair kuşkuları açıklamaktadır.

Diğer yandan, komputerize eletrofizyolojik metodolojilerin kullanıldığı birçok iyi kontrollü çalışma, şizofreninin EEG paterninin alfa dalga miktarında bir azalmayla karakterize olduğunu ortaya koyabilmiştir **(214, 215)**. Buna göre depresyon ve şizofreninin EEG paternleri neredeyse tam zıttır. Bu, her iki hastalığın elektrofizyolojik özelliklerinin farklı olduğunu ve depresyon ve şizofreninin farklı biyokimyasal temellere dayandığını kanıtlar niteliktedir. Ayrıca, yine söz konusu bulgular, depresif bozuklukta etkili olan ilaçların şizofrenik hastalarda etkisiz olmasını ve hatta bunların şizofrenik semptomatolojiyi alevlendirebildiğini açıklayabilecek niteliktedir.

ERP ve CNV yöntemleri ise, çok daha ayrıntılı farklar ortaya koyabilmektedir. Bu yöntemler kullanıldığında ortaya konan temel bulgu, şizofrenide ve depresyonda farklı kognitif güçlüklerin yaşandığının, bunun sebebinin ise her iki süreçte etkili olan entegre nöral sistem bozukluğunun farklı bir şekilde gerçekleştiğinin ortaya çıkmasıdır. Yani, örneğin, hem depresyonda, hem şizofrenide P300 amplitüdü düşmektedir. Aradaki fark, bir çalışmada gösterildiği gibi, P300 frekansı spektral power analize tabi tutulduğunda, depresyonda sadece target stimulusa karşı alfa ve gama amplifikasyonu azalırken, şizofrenide hem target, hem non-target stimulusa

karşı delta amplifikasyonu düşmektedir **(216)**. Bu, depresyonda uyaran allokasyonunda sorun olmadığını, ama şizofrenide uyaran allokasyonunun bozulduğunu göstermektedir. Beyin ve vücudun diğer bölgeleri arasındaki dinamik bütünlüğü de ortaya koyması bakımından çok ilginç bulduğum bir çalışmaya göre, diastol sırasında beynin sağ hemisferinde dikkat ve EP değişiklikleri olduğu saptanmıştır. Depresyon ve şizofrenide dikkat bozulması, EP değişikliklerinin saptanmış olması ve her iki hastalıkta da lateralizasyon olduğuna dair güçlü kanıtların varlığı, söz konusu fizyolojik sürecin hem depresyonda, hem de şizofrenide bozulabileceği varsayımını doğurmuştur. Varsayımı kanıtlamak üzere, sistol ve diastole uygun olarak verilen uyaranlar kullanılarak bir ERP çalışması düzenlenmiştir. Önceki çalışmalarda elde edilen bulgulara göre, depresyonda P300 latensi uzamakta, amplitüdü artmakta; şizofrenide, yine P300 latensi uzamakta ama amplitüd azalmaktadır. Bu çalışmada da aynı veriler elde edilmiş ancak bunlara ek olarak, depresyonda, diastolün söz konusu bulguları sağ hemisferde şiddetlendirdiği, ancak şizofrenide kardiovasküler sürecin EP'de etkili olmadığı ortaya konmuştur. Bu bulgu normal populasyonda kalp/beyin networkünün sağlam olduğunu, depresyonda aşırı arttığını ama şizofrenide ilişkisiz kaldığını göstermektedir **(217)**. Yine, her iki hastalıkta değişik koşullarda elde edilen serebral dominans farklılıklarına örnek olarak yapılan bir çalışmada hem şizofreni, hem depresyonda, SPECT ile dorsolateral prefrontal hipofrontalite sergilenmiştir. Söz konusu hipofrontalite SEP ile şiddetlenmektedir. Major depresyonda bu şiddetlenme sağ frontal ve sağ inferior frontalde belirgin iken şizofrenide sol dorsolateralde ön plana çıkmaktadır. SEP etkisiyle, şizofrenide sağ inferior parietalde serebral kan akımı azalırken, depresyonda artmaktadır. Subkortikal yapılar söz konusu olduğunda ise, SEP hemen tüm psikiyatrik bozukluklarda bu bölgelerde serebral kan akımının (CBF-cerebral blood flow) artmasına yol açar. Özellikle SEP uyarısının yapıldığı bölge referans alındığında kontrlateral talamus ve basal ganglionlar ile ipsilateral cerebellum'da CBF artışı gözlenmektedir. Şizofrenide depresyon ile salt major depresyon kıyaslandığında, şizofrenide depresyonda "attentional network" e katılan bölgeler arasındaki aktivite dengesi bozuktur **(218)**. Tüm veriler, birlikte ele alındığında şu özete ulaşmak olasıdır. Holistik, yani entegre nöral sistemler açısından, depresyonda sağ ve sol frontal bilgi işlem dinamikleri bozulurken, şizofrenide bilgi işlem sürecinde, özellikle sol frontal ile başta limbik sistem olmak üzere, derin yapılar arasındaki dinamikler bozulmuştur.

Uyku elektrofizyolojisi açısından bakıldığında, şizofrenide depresyona özgü, örneğin özellikle ilk 100 dakikada saptanan SWS yüzdesindeki azalma, ve "delta power" azlığı (delta amplitüdündeki düşüklük), sağ hemisferde gözlenen hızlı aktivite ve interhemisferik koherans azalması gibi uyku parametrelerine rastlanmamaktadır **(219)**. O halde bilgisayarla analiz edilen uyku EEG'si depresyon-şizofreni ayırıcı tanısı için iyi bir araçtır. Aynı yöntemin, ileri analiz ve istatistik teknikleri kullanıldığında ortaya koyabileceği daha pek çok ayırıcı tanı parametreleri

vardır. Böyle bir çalışmada, uyku EEG'sinin nonlinear analizi ile temel Lyapunov-eksponent lamda-1 uyku EEG verileri kıyaslanmış, sonuçta D2 ve lamda-1 in depresyonda slow-wave uyku faz dönemlerinde bozulduğu, şizofrenide ise REM sırasında bozulduğu gösterilmiştir **(220)**.

b) Depresyon Demans Ayırıcı Tanısı

Kognitif yakınması olan yaşlı hastalarda, erken demans olasılığı ile depresyonun ayırt edilmesi gerekmektedir. Bu ayrım yapılmaksızın tedavi belirlemek, her iki patolojik sürecin birbirlerine zıt nitelikteki biyolojik özellikleri nedeniyle hastaya yarardan çok zarar verebilecektir. Özellikle vurgulanması gereken husus; antikolinerjik yan etkili antidepresanların demans sürecini kötüye götürmesi riskidir **(221)**.

Demans, pseudodemans ayırıcı tanısında MRI kullanılmış, sonuçta bu teknolojinin sensitivitesinin %93, spesifisitesinin %84 olduğu ilan edilmiştir. Yukarda değinildiği üzere, MRI ile temporal lob değişiklikleri incelenmektedir **(222)**. Bir başka çalışmada, Research Diagnostic Criteria (RDC) ile tanı konan pseudodemans ve Alzheimer olgularında, demans için Cornell Skalası (Cornell Scale for Depression in Dementia-CSDD) ve Hamilton Depresyon skalasının (HDS) sensitivitesi incelenmiştir. Her ikisi birden kullanıldığında bunun %90; .spesifisitenin ise %75 olduğu gösterilmiştir. Sadece HDS kullanıldığında ise bu değerler güvenilirlik eşiğinin altında kalmaktadır **(223)**.

Genel olarak depresyonda alfa düzeyi yükselir, demansda ise azalır **(224)**. Yapılan bir araştırmaya göre, bilgisayarlı EEG ve ERP (Event Related Potentials) birlikte kullanıldığında, depresyona bağlı demansın tüm demans olgularından ayırt edilme olasılığının %85 olduğu saptanmıştır **(225)**.

Demans, pseudodemans ayırıcı tanısında uyku elektrofizyolojisine ve uyku ile ilgili diğer parametrelere özel önem verilmektedir. Bunu motive eden en önemli faktör, depresyona özgü uyku paternleri hakkında elde bulunan veri zenginliğidir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalar içerisinde, uyku elektrofizyolojisine ait parametrelerin demans-pseudodemans ayırıcı tanısındaki yerini inceleyen en büyük populasyonu içeren çalışma Reynolds ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 235 olgu üzerinde inceleme yapılmıştır. Depresyon ve demansda uyku değişiklikleri diskriminant fonksiyon analizlerine tabi tutulmuştur. Bu analiz yöntemlerinden, "backward discriminant function analysis" kullanıldığında olguların %80'i doğru tanımlanmıştır. Bu oran, "general stepwise discriminant function analysis" kullanıldığında %81'e çıkmıştır. Temelde dört parametrenin ayırıcı tanıda yardımcı olduğu belirlenmiştir: 1. REM latensi (depresyonda kısa); 2. REM yüzdesi (depresyonda yüksek); 3. İndetermine non-REM yüzdesi (demansta yüksek, yani demansda iğcik (spindle) ve K-kompleks yüzdesi düşmektedir); 4. Sabah erken uyanma (depresyonda yüksek). Bağımsız alt gruplar alınarak, "cross-validation" çalışıldığında, her iki diskriminant fonksiyonunun da %78 vakayı doğru yere yerleştirdiği tespit edilmiştir. Bu değişkenler, demansa bağlı depresyonda da duyar-

lı sonuçlar vermektedir. Sonuçta, demans ve depresyonda uyku sürekliliği, uyku yapısı, REM dağılımı belirgin farklılıklar göstermektedir. Bu çalışmada elde edilen veriler, uyku regulasyon ve mekanizmaları hakkında önemli ipuçları sağlamıştır **(226)**. Reynolds ve ekibi, depresyon-demans ayrımında uyku deprivasyonuna cevabı çalıştılar (bir gecelik uyku deprivasyonunu izleyen ikinci geceki uyku özellikleri gözden geçirildi- buna toparlanma uykusu "recovery-sleep", denmektedir). REM latensinin normal grupta azaldığı, ama diğer iki grupta da arttığı görüldü. Depresyonda zaten bozuk olan uyku sürekliliğinin daha da bozulduğu ve non-REM uyku yoğunluğunun arttığı gözlendi. Demansda REM yüzdesinin azalması, bu çalışmanın verdiği bir diğer sonuç oldu **(227)**. Aynı ekip elde ettikleri bu verilere dayanarak, uyku deprivasyonuna REM cevabını demans-depresyon ayırıcı tanısında kullanmayı denemiştir. Sonuçta, ilk REM periodunun depresyonda daha uzun sürdüğünü bulmuşlardır. Bulgunun duyarlılığının %88.5 olduğu belirtilmektedir **(228)**. Benzeri bir sonuç daha önceki yıllarda Vitiello tarafından da elde edilmiştir **(229)**.

(Aynı grubun daha önce, yine geniş bir populasyon üzerinde yapılmış bir çalışmada, "sleep-apnea" ye Alzheimer'da %42.9 oranında rastlandığı, depresyonda ise bu oranın %17.6, normal grupta %4.3 bulunduğu saptanmıştır. Sleep apnea ile Alzheimer demansı arasında, sadece kadınlar için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca, apne indeksinin demansın şiddeti ile orantılı olduğu görülmüştür **(230)**. Bu veriler, "sleep-apnea" indeksinin demans-pseudodemans ayrımında kullanılabilecek bir diğer uyku parametresi olabileceğini göstermektedir. Bu bulgu daha sonraki bir çalışmada daha ayrıntılı incelenmiş ve Alzheimer'da apne ataklarının daha çok non-REM döneminde ortaya çıktığı gösterilmiştir **(231)**.

(Not: Depresyonun eşlik ettiği Alzheimer olgularında posterior teta artışı gözlenmektedir **(232)**.

c) Depresyonda organisite ayırıcı tanısı

Depresyona yol açan birçok organik faktör vardır. Burada, bunların ayırıcı tanısında komputerize elektrofizyolojik yöntemlerin özel önem taşıdığına inandığım bir kaç durum, kısaca gözden geçirilecektir. (Konu hakkında ayrıntılı bilgi için, tarafımdan yazılmış olan "Konsültasyon-Liyezon Psikiyatrisinde Elektrofizyoloji" adlı kitaba başvurulması önerilir.)

Yukarda da tartışıldığı gibi, bir takım yorum hatalarına karşın, bazı depresyon olgularında, elektrofizyolojik metodoloji ile sol hemisferde epileptik foküs saptanabilir **(172, 173)**.

Depresif Parkinson'da, depresif olmayanla farklı olarak aynı majör depresyonda olduğu gibi, REM latensi kısalmıştır. **(233)**.

Cushing'de REM latensi kısa ve REM dansitesi yüksektir. Bu özellikler depresyona benzer **(234)**.

MS'de P300 latensi uzar. Hastalığa depresyon eşlik ettiğinde, bu uzama daha da artar **(235)**. Demek ki MS de depresyon kısmen subkortikal defisitten kaynaklanmaktadır.

AIDS'de, sağ hemisfer dominansı gösteren komputerize elektrofizyolojik bulgular, depresyonun söz konusu hastalığa bağlı olma olasılığını göstermektedir **(163)**.

Diyaliz hastalarında disforiye sık rastlanmaktadır. Söz konusu disfori rekombinant humaneritropoetin verilip anemi düzeltilince çoğu kez geçmektedir. Böyle olgularda, depresyon, ayırıcı tanısında P300 verileri değer taşımaktadır. Söz konusu durumda özellikle frontalden elde edilen P300 amplitüdü anemideki düzelme ile birlikte yükselmektedir. Latens ise başlangıçta normaldir ve tedaviyi takiben değişmez **(236)** (Bkz. Dipnot 2).

Depresyon bazen B12 avitaminozuna bağlıdır. B12 eksikliği daha çok sensoriel akson dejenerasyonu yapar. Bilindiği gibi nöropati depresyona yol açabilmektedir. Böyle bir durumda, hematolojik veriler %30 olasılıkla normaldir. Schilling testi de normal olabilir. B12 avitaminozu gibi bir etyolojiden kuşku duyulduğunda en iyi yöntem, SEP uygulamaktır. Eğer SEP anomalitesi gözlenirse (uyarıya primer cevabın gecikmesi), hastaya profilaktik B12 vitamin replasmanı uygulanmalıdır. Bu arada tedaviyi yıllarca sürdürmek gerektiği unutulmamalıdır **(237)**.

Kokain bağımlılığında alfa power artışı depresyonda elde edilen sonuçlara çok benzemektedir **(238)**.

d) Menapoz ve Depresyon

Menapoza depresyon eşlik ediyorsa, total power ve absolute power açısından delta, teta, beta düşüktür. Relative power açısından delta yüksek, alfa düşük, delta/teta düşük, alfa ve beta sentroitte yüksektir. Sonuçta vigilance düşük bulunmuştur. EEG ile E2 (Östradiol) düşüklüğü vigilance düşüklüğünü çağrıştırmakta, yani pozitif korelasyon sergilenmektedir. Sağ frontal hiper, sol frontal hipo perfüzyon ile menapoza bağlı depresyon ilişkili bulunmuştur. Folikül stimülan hormon ile depresyonun ilişkili olmadığı da anlaşılmıştır **(168)**. Aynı ekibin yaptığı ikinci çalışmada östroderm TTS (transdermal estradiyol) verilen kadınlarda (haftada iki defa 50 mikrogram) östrodiyol seviyesinin yükseldiği, folikül stimülan hormon seviyesinin düştüğü ve depresyonun azaldığı ortaya konmuştur. Aynı çalışmada, alfa ve teta power'ın yükseldiği, beta power'ın düştüğü saptanmıştır. Sonuç olarak, östrojenin mental tonik etkiye sahip (vigilance artırıcı) olduğu anlaşılmıştır **(169)**.

e) Yas Reaksiyonu

Komplike, unkomplike yas reaksiyonunun ayırıcı tanısında uyku EEG'si kullanılmıştır. Kısa süre önce yakınını kaybedenlerde tipik depresyon uykusu (uyku yeterliği düşük, erken uyanma fazla, REM latensi kısa, REM yüzdesi yüksek, ilk non-REM dönemde delta dalga oranı az) olanlar komplike, göstermeyenler unkomplike sınıfında-

dır **(239)**. Yakınını kaybedenlerde maprotilin ile tüm patolojik uyku paternlerinin düzeldiği gösterilmiştir. Ancak ilaç kesildikten sonra, komplike yas reaksiyonunda, klinik depresyon olmadığı halde REM yüzdesi, REM latensi, ve delta oranı tedavi öncesi döneme geri dönerken uyku yeterliliği ve kalitesi düzelmektedir **(240)**.

Belirtilen çalışmalar, patolojik yas reaksiyonu ile depresyonun aynı fizyopatolojik süreçleri içerdiğini ima ederken, bunun yanlış olduğunu düşündürebilecek bir çalışmada, "two-way analysis of variance" kullanıldığında komplike olmamış depresyonun post-travmatik distress olduğu ve depresyonla ilgisinin olmadığı saptanmıştır. Komplike olmuş depresyonda ise ortaya çıkan uyku EEG si parametreleri, klasik depresyon parametrelerinden çok farklı bulunmuştur. Sadece, "multipl regresyon" analizi ile REM yüzdesi ve depresyon skoru arasında ilişki olduğu, bunun dışında depresyonu düşündürecek hiç bir uyku paterninin olmadığı gösterilmiştir **(241)**.

f) Çocukta Depresyon

Erken depresyonda uykuya geç dalma ve REM latensinde kısalma gibi uykuya dalmadan önceki regülasyon bozukluklarının önde gelen fenomenler içerdiğine dair bir kaç yayın dışında **(242)**, çocukluk depresyonunda erişkine benzer uyku EEG profili olmadığı konusunda bir konsensus söz konusudur **(243)**. Bu nedenle, uyku fizyolojisinde yer alan nörotransmitterler hakkındaki verilere dayanarak değişik "challenge test" lere başvurulmaktadır. Bunlardan birisi arekolin (kolinerjik ajan) ile REM indüksiyonudur. Sonuçta arekolin depresif grupta REM latensini normal popülasyona göre çok kısaltmaktadır **(157)**. Testin genel geçerliliğini ortaya koymak için kolinerjik stimülasyon testi aynı çocukluk depresyonunda olduğu gibi erişkinlerde de kullanılmış ve aynı sonuç elde edilmiştir. Erişkinlerde söz konusu challenge test için kolinerjik ajan olarak RS-86 kullanılmıştır **(244)**. Bu testlerle ilgili eleştirilere kitabın değişik yerlerinde yer verilmiştir.

g) Yaşlıda depresyon

Geç başlayan depresyon ile erken başlayan depresyon kıyaslandığında EEG profillerinin fark etmediği görülmüştür **(245)**.

Yaşlı depresyonda BAEP'de V. Pik latensi uzamaktadır. Bu durum vasküler sorunlar eklendiğinde aditif olarak değil ama sinerjistik olarak artmaktadır. Buradan yaşlı depresyonunda pons ve mesensefalonda ortaya çıkabilecek demyelinizasyon vb patolojilerin rol alıp almadığı tartışılmaktadır **(246)**.

h) Yeme bozukluğu Depresyon ayırıcı tanısı

Anorektiklerde gece uyanma sıklığı ve uyanık kalma süresi depresyondan fazladır. Bulimiklerde evre 3 uzundur **(247)**. Demek ki yeme bozukluğu ile depresyon farklı süreçlerdir.

ı) Obsesif Kompulsif Bozukluk- Depresyon Ayırıcı Tanısı

Obsesif kompulsif bozuklukta uyku etkinliği azalır. Ama REM ve SWS paternleri depresyona benzemez **(248, 219)**.

i) Panik bozukluk Depresyon ayırıcı tanısı

Panik bozukluk ile depresyon uykusunda sadece REM latensinde kısalık açısından ortak nokta vardır. Diğer parametreler farklılık göstermektedir **(249, 250)**. Demek ki iki bozukluk birbirinden farklı biyolojik süreçlere dayanır.

j) Post-Travmatik stres Bozukluğu (PTSD), Depresyon Ayırıcı Tanısı

PTSD de uyku yeterliliği depresyondan daha kötüdür ve REM dansitesi depresyona benzer şekilde artar. Ancak REM süresi depresyondan daha kısadır (251). Demek ki iki antite birbirine az-çok benzese de, sonuçta farklı fizyopatolojik temellere dayanmaktadır.

k) Narkolepsi Depresyon ayırıcı tanısı

Narkolepside de REM latensi kısadır, ancak SWS yüzdesi depresyonda, özellikle ilk 100 dakikada çok düşüktür **(219)**.

ÖZET

Yukarda özetlemeye çalıştığımız felsefe ile ele alındığında, temelde insan davranışlarını etkileyen tüm etmenlerin ortak paydasının beyin olduğu anlaşılmaktadır. Beyin işleyişi yine parçalarına ayırmadan bir bütün olarak ele alındığında insan psikolojisine dair elde edilebilecek pek çok veri vardır. Elektrofizyolojik parametreler beyninin bütünsel işleyişinin ürünleri olduğundan beynin anlaşılabilmesine olanak sağlayabilecek özelliklere sahiptir.

Komputerize elektrofizyolojik metodoloji ile yanıtı aranan sorulardan bazıları şunlardır:

Bir ilacın herhangi bir MSS (Merkez Sinir Sistemi) etkisi var mıdır?

Yeni bileşiğin herhangi bir psikotropik etkinliği var mıdır?

Kimyasal bileşiğin beyin fonksiyonlarına etkileri zaman ve doza bağlı mıdır?

Hastanın tedaviye vereceği yanıt önceden kestirilebilir mi?

Komputerize elektrofizyolojik yöntemler psikodinamik süreçler ile biyodinamik süreçlerin diyalektik etkileşimini açığa çıkarmakta yardımcı olabilir mi?

Komputerize elektrofizyolojik yöntemler, beyin biyodinamiklerinin anlaşılmasında yardımcı olabilir mi?

Tedavinin izlenmesinde objektif kriterler kullanılabilir mi?

Komputerize elektrofizyolojik metodolojiler kullanılarak psikiyatrik komplikasyonlar önceden kestirilebilir mi?

Komputerize elektrofizyolojik parametreler, psikiyatride sosyal faktörlerin aldığı rolün anlaşılmasında yardımcı olabilir mi?

Komputerize elektrofizyolojik metodoloji ile psikiyatrik hastalıklar için riskli populasyon anlaşılabilir mi?

Komputerize elektrofizyolojik parametreler psikiyatrik hastalıklarda nüks riskini belirleyebilir mi?

Komputerize elektrofizyolojik metodoloji psikiyatrik hastalıkların alt gruplarının saptanmasında yararlı olabilir mi?

Elektrofizyolojide tüm bu sorulara yanıt aranırken, komputerize EEG, uyku EEG si ve uyandırılmış potansiyel verileri hep birlikte ele alınmalıdır. Ancak bu şekilde istenen ipuçları sağlanabilecektir.

Depresyon için elde edilen ipuçları kısaca özetlenecek olursa, depresyonda sağ-sol frontal bilgi-işlem entegrasyonu bozulmuştur, buna bağlı olarak kognitif defisitler ortaya çıkmaktadır.

ERP ve CNV metodolojileri ile gösterildiği kadarıyla, depresyonda kognitif kapasitenin bozulmadığı, ancak, P300 amplitüdü düşük olduğuna göre, bunun yeterince kullanılamadığı anlaşılmaktadır. Özellikle beklenmedik durumlar karşısında internal representasyonlarla bağlantı güçlüğü çekilmektedir. Bir başka ifade ile uyaran allokasyon yeteneği zayıflamaktadır.

Uyku EEG'sine bakıldığında, REM dansitesi artmış, SWS oranı düşmüştür.

Komputerize EEG verileri, depresyonda dinlenme halinde, alfa artışı olduğunu göstermektedir. Alfa artışı beyin işlevlerinde hipofonksiyon göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Antidepresan ilaçların, komputerize elektrofizyolojik parametreleri, genel olarak normalize ettiği anlaşılmaktadır.

Hastanın tedaviye vereceği cevabın, ilk tedavi uygulamalarında alınan komputerize elektrofizyolojik yanıtlar ile doğru orantılı olduğu anlaşılmaktadır.

İnsan vücudunun en hassas organını ilgilendiren psikofarmakolojik ilaçlar için klasik farmakokinetik ve farmakodinamik modeller kullanılamamaktadır. Oysa bu çalışmalar yapılmaksızın kullanılan ilaçların etki mekanizmalarını, toksik etkilerini vb. farmakolojik yönlerini anlamak olanaksızdır. Söz konusu kimyasal maddelerin, tüm dünyadaki reçete edilme oranı dikkate alınırsa, ciddi bir toplum sağlığı sorunu ile karşı karşıya olduğumuz açıktır. Dolayısıyla, psikotropik ilaçların farmakolojik profillerinin tam olarak anlaşılması gerek ve şarttır. FDA ve ACNP raporlarına bakılırsa, hassasiyetin resmi düzeylerde hissedildiği ve elektrofizyolojik yöntemlerin bunun üstesinden gelebilecek güce sahip olduğunun vurgulandığı görülmektedir. WHO tarafından yürütülen uluslararası elektrofizyolojik çalışmalar ise söz konusu görüşlerin bilim dünyası tarafından da kabul edildiği anlamına gelmektedir.

Ancak elde edilen komputerize elektrofizyolojik parametrelerden hiç birisi henüz, tanı, prognoz, risk, tedaviye yanıt vb konularda hastalık hakkında tanı koymak için tek başına yeterli nitelikte değildir.

Bunun gerçekleşebilmesi, metodolojik açıdan bilimsel kurallara uygun şekilde düzenlenmiş ve APA deklerasyonunda tanımlanan niteliklere sahip bilim emekçilerinin yürüteceği çalışmalardan elde edilen verilerin artması ile olanaklı olacaktır.

(Dipnot 1:

1. NORMAL UYKU: Uyku, organizmanın, düzenli, tekrarlayıcı, kolayca geri dönebilen sükunet halidir. Uyanıklık durumuna göre dış uyaranlara karşı cevap eşiği yükselmektedir. Ancak bilinç kaybolmamakta, hipnozdakine benzer bir bilinç hali ortaya çıkmaktadır. Bunun tam olarak neyi ifade ettiğini anlatmak üzere pek çoğumuzun uykumuzda problem çözdüğümüzü hatırlatmanın yararı olabilir kanısındayım. Uykudaki bilinçlilik (consciousness) kuşkusuz uyanıklıktan farklıdır. O nedenle bu dönemdeki bilinçlilik haline değişen bilinçlilik durumu (altered state of consciousness) denmektedir. Normal uykuda EEG değişiklikleri meydana gelmektedir.

2. UYKUNUN FİZYOLOJİK AŞAMALARI

1. Non-REM

Evre 1 ile Evre 4 arasındaki periodu içeren bu dönemde, fizyolojik işlevlerin büyük çoğunluğu azalmıştır. Örneğin, nabız; 5-10 /dk'dır. Solunum yavaşlamıştır. Kan basıncı düşmüştür. Ancak, kas tonusu REM döneminde daha düşüktür. Dokularda, beyin dahil, kan akımı yavaşlamıştır.

Non REM döneminde birtakım, istemsiz, epizodik vücut hareketlerine rastlanabilir.

Kişi uykunun, 3. veya 4. aşamasında, yani uykuya daldıktan 1/2 ile 1 saat sonrasında, uyandırılırsa, düşünceleri disorganize olmuş ve oryantasyon bozulmuş olarak bulunur. Bu dönemde kısa sürelerle uyandırılırsa olanları hatırlamayacaktır. 3. 4. dönemde oluşacak bu tür kısa uyanıklık halleri kimi zaman kendiliğinden olmaktadır. Bu durumlar uyku bozuklukları olarak ele alınır. Bunlara örnek; enuresis nocturna, somnambulism, nightmare ve sleep-terror hastalıklarıdır.

2. REM

Beyin aktiftir. Fizyolojik işlevlerin büyük kısmı, normal uyanıklık seviyesindedir. Bu nedenle bu döneme paradoksal uyku adı verilir. Nabız, kan basıncı ve solunum normal uyanıklık halindedir. Beyin oksijen kullanımı artmıştır. CO_2'e karşı ventilasyon cevabı azalmıştır.

Bu dönemde vücudun çevre ısısına uygun termoregülasyon yapma şansı ortadan kalkmaktadır. Normal uyanıklık halinde ve Non-REM dönemde homeotermik regülasyon hakim iken, REM döneminde Poikilotermik regülasyon vardır. Sürüngen termoregülasyonu...

REM döneminde penis, tam veya kısmi ereksiyondadır. Bu hal, impotans tanısında büyük önem taşır.

Uykuya daldıktan yaklaşık 90 dk. sonra ilk REM periodu ortaya çıkar. Bu 90 dk.'lık süre REM latensi adını alır ve normal kişilerde bu değer aşağı yukarı sabittir. Bunun kısalması depresyon ve narkolepsi hastalıkları için bir işaret olarak kabul edilir.

Bu dönemde EEG, düşük voltaj hızlı bir ritm ortaya koyar. Dalgalar testere dişine ben-

zer. EMG ise, kas tonusunda azalma ortaya koyar. Kaslarda neredeyse tam bir paralizi vardır.

Bu dönem, soyut ve sürreel rüyaların görüldüğü dönemdir. Non-REM dönemde de rüya görülür. Ancak o dönemin rüyaları, lüsid ve amaçlıdır.

Kişi normal koşullarda her 90-100 dakikada bir REM dönemine girer. İlk REM kısadır. Yaklaşık 10 dakika. Sonra gittikçe uzar. Ve sonuçta 45 dakikaya kadar ulaşır.

Uyku paternleri yaşam boyunca değişim gösterir. Neonatal dönemde, REM periodu total uykunun %50'sini oluşturur. Total uyku süresi 16 saat/gün'dür. Uyanıklık EEG si, evre 1-4 aşamalarını atlar, doğrudan REM perioduna girer. 4 aylıkta, total REM %40'ın altına düşer. Ve uykuya dalış, erişkinde olduğu gibi, bir Non-REM periodunu izler.

Erişkinin uyku paterni;

Non-REM	: %75
Evre 1	: %5
Evre 2	: %45
Evre 3	: %12
Evre 4	: %13
REM	: %25

Bu patern yaşlılıkta Non-REM ve REM döneminde total kısalma şeklindedir. Ama yüzdeler değişmez.

3. UYKU REGÜLASYONU

Beyinde, uyku düzenlenmesinden sorumlu tek bir merkez yoktur. Birbirleriyle bağlantılı, bir kaç merkez birlikte uykuyu düzenler. Bunlar genelde beyin sapında yerleşmiştir. Birbirlerini aktive ya da inhibe edebilirler.

Serotoninin uyku regulasyonunda rol aldığına dair pek çok çalışma vardır. Beyin sapında dorsal raphe nucleus destrüksiyonu ile uyku süresinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Dorsal raphe nucleus, beyin serotonerjik sinir gövdelerinin neredeyse tamamını içermektedir. Serotoninin sinir uçlarından salınımı ve sentezi prekürsör amino asitin varlığını gerektirmektedir. Serotonin prekürsörü amino asit, L-triptofandır. 1-15 gram gibi yüksek dozlarda amino asit alımı, uyku latensini ve gece uyanmalarını azaltmaktadır. Bunun tersi, l-triptofan yetersizliği, REM süresini kısaltmaktadır.

Uykuda rol alan bir diğer nörotransmitter, norepinefrindir. Norepinefrin içeren sinir gövdeleri, yine beyin sapında, locus coeruleus da yerleşmiştir. Bu sinirlerin uyarılması, REM uykusunu önemli ölçüde azaltmakta ve uyanıklığı artırmaktadır. O nedenle locus coeruleus daki sinirlere REM-off nöronlar adı verilir.

Beyin asetilkolini de uyku regulasyonunda rol almaktadır. REM uykusunun başta gelen düzenleyicisi ACh'dir. Beyinin ACh içeren nöronları, pontin- retiküler formasyon nöronları içerisindedir. Bunlara REM-on nöronlar denir. Bu bölgeye, kolinerjik veya muskarinik agonistler enjekte edilirse uyanıklık halinden doğrudan REM dönemine geçiş izlenir. Merkezi kolinerjik nöron aktivitesinde bozukluk durumuna özellikle major depresyonda rastlanır. Bu insanlarda REM bozuklukları ön plandadır. REM latensi kısalır (60 dk. ve daha az), REM yüzdesi artar, REM dağılımı uykunun son dönemlerinde artacağına uykunun başlangıcına ve ortasına doğru kayar. 1. veya 2. Non-REM periodunda bir muskarinik agonist verilirse (ör. arekolin), kişi hemen REM uykusuna geçer. Belki de depresyon, merkezi asetilkolin aşırı duyarlılığı ile ilgili bir hastalıktır. Alzheimer tip demansda REM periodu ve slow-wave sleep kısalmaktadır. Bu hastalıkta basal forebrain'de kolinerjik nöronlarda bir kayıp söz konusudur. O halde demans'da gözlenen uyku bozuklukları kolinerjik aktivitede meydana gelen düzensizlikle ilgili olabilir.

Pineal glanddan salgılanan melatonin, ışık etkisiyle azalmaktadır. Melatonin sekresyonun bu sirkadien özelliği suprakiazmatik hipotalamik çekirdek tarafından sağlanmaktadır. Bu çekirdek belki 24 saatlik uyku-uyanıklık siklusunun da düzenleyicisidir.

Dopamin uyandırıcı etkiye sahiptir. Beyin dopamin miktarını artıran ilaçlar uyanıklığı artırmaktadır. Dopamin blokerleri ise uyku süresini uzatmaktadır.

4. UYKUNUN İŞLEVLERİ

1. Restoratif,
2. homeostatik,
3. termoregulatuar,
4. enerji konservasyonu yönündedir.

Uyku Deprivasyonu: Uzun süreli uyku deprivasyonları, ego dizorganizasyonu, halüsinasyonlar ve hezeyanlara sebep olmaktadır. REM döneminde uyandırılan kişiler, serbest bırakıldığında REM sayısı ve süresi artmaktadır (REM rebound). Bunlarda irritabilite ve letarji gözlenmektedir.

Sıçanlarda yapılan uzun dönem uyku deprivasyonu; yorgunluk, cilt lezyonları, aşırı yemek yeme, buna rağmen kilo kaybı, aşırı enerji tüketimi, vücut ısısında azalma ve ölüme yol açmaktadır. Plazma norepinefrin seviyesi artar, tiroksin seviyesi düşer.

5. UYKU İHTİYACI

6 saatten kısa uyuyanlara short-sleepers, 9 saat ve daha fazla uyuyanlara long-sleepers denir. Long sleepers olanlar daha fazla REM perioduna sahiptir. Ve REM dönemlerinde daha fazla rapid eye movements gösterirler (REM density). Bu tür göz hareketleri, rüyaların canlılığı ile ilgilidir, ve REM intensitisenin bir ölçütü olarak kabul edilir. Short sleepers olanlar, genellikle yeterli, hırslı, sosyal, ve içerikli insanlardır. Long sleepers olanlar ise, genellikle hafif depresif, anksiyöz ve sosyal olarak geri çekilmiş kişilerdir.

Uzun uyku ihtiyacını artıran faktörler;

1. fiziksel çalışma,
2. egzersizler,
3. hastalıklar,
4. genel mental stres,
5. artmış mental aktivite.

Kuvvetli psikolojik uyarılar, örneğin, güç öğrenme koşulları, stres ve beyin katekolaminlerini azaltan ilaçlar REM periodlarını artırmaktadır.

6. UYKU -UYANIKLIK RİTMİ

Dışarıdan herhangi bir uyaran verilmezse, insanların doğal vücut saati, 25 saatlik bir siklusa göre ayarlanmıştır. Ancak dış faktörler; ışık-karanlık, günlük rutinler, yemek periodları vb. insanları 24 saatlik bir ritme zorlamaktadır.

Uyku ayrıca biyolojik ritmlerden de etkilenmektedir. Normalde bir erişkin günde bir kez uyur. Ancak bazıları günde iki kez uyuyabilir. Bu türden bir ritm bebeklikte yokken, 2 yaşından sonra gelişmektedir.

Bazı kadınlarda menstürasyon sırasında bazı uyku paternlerinde değişimler izlenebilir. Sabahları yapılan şekerlemelerde bol REM varken, akşam üzeri veya öğleden sonra yapılanlarda fazla REM yoktur. Demek ki sirkadien ritm REM üzerinde de etkilidir.

7. UYKU BOZUKLUKLARI

Ülkede 1/3 insanın hayatlarında en az bir defa ciddi boyutlarda bir uyku sorunu ortaya çıkmaktadır.

Major Semptomlar

1. Insomnia
2. Hypersomnia
3. Parasomnia
4. Uyku-uyanıklık düzeninde bozulmalar

Insomnia:

Uykuya dalmakta ve sürdürmekte güçlük çekmek anlamına gelir. En sık rastlanan uyku bozukluğudur.

Genellikle anksiyeteye bağlıdır. Ancak kimi zaman bir psikotik epizod veya ciddi depresif atak da başlangıçta insomnia ile ortaya çıkabilir. Eğer sıradan, kısa süreli anksiyeteye, yaşam değişikliğine bağlı bir insomnia ise tedavi gerektirmez. Ancak, böyle bazı durumlarda uykusuzluk uzarsa bir sedatif hipnotik tavsiye edilebilir.

Hipersomnia:

Gündüz de devam eden uyku halidir. Bunların en önde gelen örneği narkolepsidir. Bir diğer sebep ise sleep apnea'dir.

Parasomnia:
Uyku sırasında birtakım alışılmadık ya da istenmeyen davranışların ortaya çıkmasıdır. Genellikle 3. ve 4. evre de ortaya çıkar. Kişi olanları genellikle hatırlamaz. Bu türden uyku bozuklukları; sleep terror ve sleep walking halleridir. Bir parasomnia vardır ki, REM dönemine hastır ve nightmare olarak bilinir. Kişi olanları hatırlar.

Uyku Uyanıklık Düzeninde Bozulmalar:
Uyumak istediklerinde uyuyamazlar. Ancak başka zamanlarda uyuyabilmektedirler. Bunlar; uzamış sleep phase hastalığı, jet lag, shift work olarak bilinen hastalıklardır.

DSM-IV SINIFLAMASI

A. PRİMER UYKU BOZUKLUKLARI

I. "DYSSOMNIA" LAR

1. Primer Insomnia.

Insomnia hali en az bir ay sürecek, kişinin hayatını etkileyecek düzeyde olacak ve herhangi bir fiziksel ya da mental hastalığa bağlı olmayacak.

2. Primer Hipersomnia:

En az bir ay sürecek. Kişinin hayatını etkileyecek düzeyde olacak. Ve herhangi bir uyku bozukluğu, mental veya fiziksel hastalığa bağlı olmayacak.

3. Narkolepsi:

Gündüz uyuklama hali, anormal REM dönemleri ile karakterizedir. En az üç ay sürmelidir. REM uykusu bazı hipnogojik, hipnopompik halüsinasyonlara sebep olmaktadır. Yine katapleksi ve sleep paralizileri gözlenmektedir. Normal uykuda 10 dk dan kısa zamanda REM dönemine girmek yine narkolepsiden sayılmaktadır. %2-16 arası sıklıktadır. Ailevi özellik gösterir. Ne bir psikolojk rahatsızlıktır ve ne de bir epilepsi türüdür. REM-off mekanizmasının bozulmasına bağlı özgün bir uyku hastalığıdır. Kişi aniden REM uykusuna dalar. Tipik kataleptik atak gösterir. Bu katalepsi dönemlerinde şuur belirli bir süre için açıktır. HLA-DR2 tipinde insan lökosit antijenine rastlanmaktadır. Bu oran %90-100 arasında iken, normallerde %10-35'dir. Psikostimülanlar, antidepresanlar ve modafinil (spesifik a1 agonisti) önerilmektedir.

4. Solunumla İlgili Uyku Bozuklukları

4.1. Obstruktif Sleep-Apnea Syndrome: Özellikle şişmanlarda ortaya çıkar. 10 sn ve daha uzun süreli sleep apnea atakları izlenir.

4.2. Central Alveolar Hipoventilasyon: Tidal volum eksikliği veya başka türden alveolar ventilasyonu bozacak etkenlere bağlıdır.

5. Sirkadien Ritm Bozuklukları:

Gecikmiş Sleep Phase: Normal zamanlar dışında uyuyabilme.
Jet-Lag: Uzun uçak seyahatlerinden sonra ortaya çıkar. 1-2 günde geçer.
Shift-Work: Sık vardiya değiştirmelerde olur

6. Diğer İnsomnialar:

6.1. Noktürnal Myoklonus: Uyku boyunca ayaklarda kasılmalar. Tedavi: Levodopa, BZD.

6.2. Restless Leg: Bacaklarda bir şeyler hissedip, ayakları oynatma ihtiyacı duymak. Görülme sıklığı: %5. Tedavi: BZD, Levodopa, opioids, propranolol, carbamazepin.

6.3. Kleine-Levin Sendromu: Belirli dönemlerde aşırı uyku ihtiyacı. 40 yaşından önce kendiliğinden geçer.

6.4. Mensturasyona Bağlı Sendromlar: Menses öncesi hipersomni.

6.5. Uyku Sarhoşluğu: Kişinin uyandığında kendini sarhoş gibi hissetmesidir.

II. "PARASOMNIA" LAR.

1. Nightmare: REM döneminde -kabus görüp uyanma halidir. Kişi olan biteni hatırlar. Tedavi: TCA.

2. Sleep Terror: 3. ve 4. dönemde ortaya çıkan büyük anksiyete ve panik halidir. Genellikle olanı biteni unutur. Çocukların %1-6 sında görülür. Erkek çocuklarda kızlardan fazladır. Özellikle temporal lobda olmakla birlikte bazı beyin yapısı bozuklukları vardır. Ancak bu bozukluklar epilepsi düzeyinde değildir. Tedavi: Aile tedavisi bazen yararlıdır, BZD düşük dozlarda hadiseyi tamamen ortadan kaldırabilir.

3. Sleep Walking: Somnambulism olarak da bilinir. 3., 4. evre'de ortaya çıkar. Genellikle gecenin ilk 1/3'lük bölümünde izlenir. Olanı biteni hatırlamaz. Yatağından kalkıp giyinebilir. Evin odalarında dolaşabilir, kendi kendine konuşabilir. Çığlık atabilir. Hatta araba bile kullanabilir. Uyanıklığı, derin bir konfüzyon (şaşkınlık) izler. 4.evre de uyandırıldıklarında sleep-walking gözlenebilir. 4-8 yaşlarında başlar. En çok 12 yaş civarlarında rastlanır. Erkeklerde daha fazladır. %15 çocukta benzeri bir epizod görülebilir. Ailevi özellik gösterebilir. Minor nörolojik problemler vardır. Asla psikojenik değildir. Ancak aşırı yorgunluk ve stres hadisenin sıklığını artırabilir. Muhtemel kazalardan dolayı tehlikelidir. Tedavi: 3. ve 4. evre uyku dönemlerini baskı altına alan ilaçlar denebilir.

4. Diğer Parasomnialar:

4.1. Bruksizm: Gece boyunca diş gıcırdatma olarak tanımlanır. Evre 2. için spesifiktir. Tedavi: gece plakları.

4.2. Sleeptalking: Uykunun her aşamasında olabilen, uyku sırasında konuşma halidir. Herhangi bir sır ifşası veya rüya içeriği ile ilgili bilgi vermek söz konusu değildir. Tedavi gerektirmez.

4.3. REM Sleep Davranış Bozukluğu: REM döneminde olması gereken atoni ortadan kalkmıştır. Kişi rüyasına uygun, çok karmaşık ve şiddetli davranışlar göstermektedir. Yanında yatan kişi için, tehlikelidir. Psikostimülan kullanan narkoleptiklerde, prozac kullanan OCD hastalarda, TCA kullanan depresyonlarda rastlanabilmektedir. Tedavi: clonazepam, 0.5-2mg/gün, veya carbamazepin 300 mg/gün'dür.

4.4. Jactatio Capitis Nocturna: Ritmik öne ve arkaya kafa sallama. Uykuya dalmadan hemen önce veya tam uyku başlangıcında gözlenir. Tedavi: Kazaların önlenmesine yöneliktir.

4.5. Uyku Paralizi: Ailevi özellik gösterir. Uykuya dalarken ve uyanırken kasları hareket ettirememe halidir.

B. BİR BAŞKA PSİKİYATRİK BOZUKLUĞA BAĞLI UYKU BOZUKLUKLARI

I. I. ve II. Eksen Bozukluğa Bağlı İnsomnia Halleri:

I.1. Major Depresyon: Geceleri sık uyanma, erken uyku sonlanması, sabahları kendini kötü hissetme ile karakterizedir. REM latensi kısalmıştır. 3. ve 4. evreler azalmıştır.
I.2. Panik Bozukluk: 3. ve 4. evrelerde spontane uyanmalar vardır.
I.3. Manik Epizod: Aşırı kısa uyku süresi. Hiç uykuya dalamadıkları halde uykusuzluktan yakınmazlar. Maniklerde ve hipomaniklerde uyku ihtiyacı gerçekten azalmıştır.
I.4. Şizofreni: Total uyku süresi ve slow-wave sleep yüzdesi azalmıştır. Psikotik alevlenme öncesinde REM periodlarında kısalma gözlenir.

II. I. ve II. Eksen Bozukluğuna Bağlı Hipersomnia Halleri:

II.1. Mild depresyon ve Bipolar bozukluk depresif epizod
II.2. Komplikasyonsuz grief reaksiyonu.
II.3. Kişilik bozuklukları
II.4. Dissosiatif bozukluk
II.5. Somatoform bozukluk
II.6. Dissosiatif füg
II.7. Dissosiatif amnezi **(252)**

(Dipnot 2: Demansda P300 latensinin uzun olduğu hatırlanırsa. Bu çalışma, ayrıca, P300 latensinin kognitif kapasite hakkında, amplitüdünün ise bunun kullanımı hakkında değer taşıdığını göstermektedir.)

KAYNAKLAR

1. Arıkan MK.: Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi Nedir? Aile Hekimliği Dergisi, Kabul Tarihi Ocak 1998
2. Dietsch G.Fourier analyse von Elektroencephalogrammen des Menschen . Pflgers arch., 230 :106-12., I932
3. Bloomfield P.: Fourier Analysis of Time Series: An Introduction.Ed. by Peter Bloomfield,Published by John Wikey & Sons, p. I-8,I976
4. Berger H.Uber das Elekroenkephalogramm des Menschen . IV, Mitteilung.Arch Psychiatr Nervenkr ; 97: 6-26,I932
5. Berger H.Uber das Elekroenkephalogramm des Menschen. IX. Mitteilugn .Arch Psychiatr Nervenkr: I02;538-57,I934.
6. Berger H.Uber das elekroenkephalogramm des Menschen IX. Mitteilugn.Arch Psychiatr Nervenkr; I04;678-89,I936.
7. Livanov MN. The analysis of bioelectric oscillations in the cortex of the rabbit. Nevro pat. Psihiat.: 3: 98-II5,1934.
8. Grass MA., Gbbs FA., A Fourier transform of the EEG.J Neurophysiol: I: 521-6,I938.
9. Knott JR., Gibbs FA., Henry CE., Fourier transform of the electroencephalogram during sleep. J. Exp. Psychol : 31:465-77,1942.
10. Walter W Grey.An improved low frequency analyzer. Electronic Eng.: I6:236-40,1943.
11. Cuffin BN Effects of local variations in skull and scalp thickness on EEG's and MEG's. IEEE Trans Biomed Eng, 40:1, 42-8, 1993
12. Itil T.M. , Itil K.Z ., Eralp E., Akman A.,Manco A..: "CEEG Dynamic Brain Mapping, A New Method To Evaluate Brain Function In Different Psychological And Drug Conditions". In AGARD Conference Preceding No.432 on "Electric And Magnetic Activity of The Central Nervous System: Research And Clinical Applications in Aerospace Medicine", Trondheim Norway Specialized Printing Services Limited, Essex, Great Britain, Feb,1988.
13. Cohn R. A cycloscopic study of the human electroencephalogram. J. Gen.Physiol.: 25: 517- 22, 1942.
14. Cohn R. A simple method for cerebral toposcopy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol : 2: 5I7-22,1950
15. Goldman S., Vivian WE., Chien CK., Bowes HN., Electronic mapping of the activity of the heat and brain. Science : I08:I6:720-3, I948.
16. Lilly JC. A 25 -channel potential field recorder. In: Second annual joint IRE-AIEE conference on electronic instrumantation in nucleonics and medicine. New York: IRE. 1949.
17. Walter W Grey,Shipton HW.A new toposcopic display system. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 3: p.28I-92,195I.
18. Barlow JS. Brazier MAB Note on a 11correlator for electro encephalographic work. electroencephalogr Clin Neurophysiol: (6) 321-I5,I954

19. Brazier MAB, Casby JU. Some applications of correlation analysis to clinical problems in electroencephalography. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 8: 325-3l,l956
20. Delacour J.,Bassant EMH.,Onofrj M., Santucci V., Kleinlogel H.: Electrophysiological models for study of cognition enhancers.Pharmacopsychiatry, 23 Sppl.2:90-3, 1990.
21. Saltzberg B., Burch NR., McLennan MA., Corell EG., A new Trans Med Electron : 8:24-30,1957.
22. Dumermuth G., Fluhler H.Some modern aspects in numerical spectrum analysis of multichannel electroencephalograpic data. Med.Biol.Eng.: 5:319-3l,l967.
23. Kunkel H. Historical review of principles methods. In: Remond A. ed. EEG informatics. A didactic review of methods and applications of EEG data processing. Amsterdam: Elsevier / North Holland Biomedical Press.: 9-25,1977.
24. Dierks T; Becker T; Maurer K Brain electrical activity in depression described by equivalent dipoles. J Affect Disord, 28:2, 95-104, 1993
25. Itil T.M., Mucci A., Eralp E.,: "Dynamic Brain Mapping Methodology And Application" Int. J. Psychophysiology. 10: 28l-29l,199l.
26. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommmittee of the American Academy of Neurology, Neurology, 10(ll), p.l6ll-6,1990.
27. Human Drugs,Federal Register,Vol 40,No 120,26l57-26l7l, l975.
28. Craig JC,Gruenke LD: A contribution to psychoactive drug measurement techniques. In Gottschalk LA, Merlis S (eds): Pharmacokinetcs of Psychoactive Drugs: Blood levels and Clinical Response. New York,Spectrum Publications,l976.
29. Bioavailability and Bioequivalence Requirements. Federal Register, Vol 42, No 5, 1639, 1977,
30. Final task force report on bioavailability and bioequivalence of psychotropic durgs. Psychopharmacol Bull l6 (Suppl 3) 9-l2,1980.
31. Itil TM.: Quantitate pharmaco-electroencephalography in assessing new antianxiety agents, in Vinar O., Votava Z., and Bradley PB:, editors: Advances in neuro-psychopharmacology. North Holland Publishing Co., Amsterdam, p. 199-209,197l.
32. Itil TM, Gannon P.,Cora R., Polvan N.,Akpinar S., Elveris F., and Eskazan E.: SCH-12041, a new anti;anxiety agent (quantitave pharmacoencephalography and clinical trials), Physiscians' Drug Manual (PDM), 3(3-4): 26-35,197l.
33. Itil TM., Guven F., Cora R., Hsu W., Polvan N., Ucok A., Sanseigne A., and Ulett GA.: Quantitate pharmaco-electroencephalography using frequency analyzer and digital computer methods in early drug evaluations,in Smith WL.,editor: Drugs, Development,and Brain Functions, Chlarles C.Thomas, Springfield,lll,p.145-166,197l.
34. Itil TM.: Quantitate pharmaco-encephalography in the discovery of a new group of psychotropic drugs, Diseases of the Nervous System,33,(8) : 557-9,1972.
35. Itil TM.,Saletu B., Gannon P., Arat M.,and Hsu W.: Clinical and EEG investigations with CI-579 and CI-600 (Quantitative pharmaco-electroencephalograhpy and 'sleep prints') Physicians' Drug Manual,4(3-4): 2-l0,1972.
36. Itil T.M., 'Quantitate Pharmaco-Electroencephalography'. In Itil T.M. (Ed), Psychotropic Drugs and th Human EEG. Mod.43-75,1974.

37. Bente D., Itil TM: Zur Wirkund des Phenothiazin korpers Megaphen aud das menschliche Hirnstromblid, Arnz. Forsch., 4:418-423,l954

38. Itil TM.: Elektroencephalographische studien bei psychosen und psychotropen Medikamenten,Ahmet Sait Matbaasi, Istanbul,l964.

39. Fink M.: Quantitative electroencephalography and human psychopharmacoolgy: frequency spectra and drug action, Med. Exp., 5:364- 369.1961.

40. Fink M., : Quantitate electroencephalography in human psychopharmacoolgy. II. Drug patterns, in Glaser GH: EEG and behavior,Basic Books,New York,1963.

41. Fink M.: Quantitative EEG and human psychopharmacology. III. Changes on acute and chronic administration of chorpromazine, imipramine,and placebo (saline),in Wilson WP: Applications of electroencephalography in psychiatry , Duke Univ<. Press. Durhan., N.C., l965.

42. Fink M., and Itil TM.: EEG analysis by digital computer . II: Relation ofpenthotal- induced changes to resting patterns, Electroenceph. Clin.Neurophysiol, 18: 520-521,l965.

43. Fink M.: The human electroencephalogram : index of clinical activity of new psychoactive agents. Mod. Probl Pharmacopsychiat., Vol. 2, Basel - Karger, Basel - New York, l969.

44. Fink M: Strategies of new psyschotropic drug development. Presented at the scientific meeting on the occasion of the 50 th anniversary of Organon, Amsterdam, Oct.27,l971.

45. Itil TM.: elektroencephalographische befunde zur klassifikation neuro und thymoleptischer Medikamente,Med. Exp. (Basel), 5:347-363,l96l.

46. Itil TM: Electroencephalography and pharmacopsychiatry, in Freyhan FA., Petrilowitsch N.,and Pichot P.,editors:Clinical Psychopharmacology,Modern problems of pharma copsychiatry, Vol. 1., Karger, Basel New York, p.63-l94,l968.

47. Itil TM., Cabana B., Purich E.,Songar A., eralp E.: Establishing bioavailability following single doses of two generic products of diazepam relative to Valium usimgn both standard plasma hlevels and computer analyzed electroencephalography measurements. Integrat Psychiat 3:25-4l, l985.

48. Shapiro D., Hsu W., Itil TM.: Period analysis of the EEG on the PDP-l2, in Wulfsohn NL.,and Sances A Jr., editors: The nervous system and electric currents, Vol.2., Plenum Press, New York, p.59, 197l.

49. Loomis AL., Harvey EN., Hobart GA.: Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials, J. Exp Psychol, 21: 127-144, 1937

50. Loomis AL., Harvey EN., Hobart GA.: Distribution of disturbance patterns in the human electroencephalogram with special reference to sleep. J. Neurophysiol. 1: 413-43, 1938

51. Blake H., Gerard RW.: Brain potentials during sleep. Am. J. Physiol. 119: 273-274, 1937

52. Aserinsky E, Kleitman N: Regular occuring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. Science 118:273-274,1953

53. Dement W., Kleitman N.: Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 9: 673-690, 1957

54. Terzano MG., Parrino L.: Functional relationship between micro- and macrostructure of sleep. In. Phasic events and dynamic organization of sleep. Eds. MG Terzano, P. Halasz, AC Declerck, pp.101-119, New York Raven Press, 1991

55. Arıkan MK., Çetin G.: : Uyku Bozuklukları, yeraldığı kitap: Psikiyatri, eds. İlkay E., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1998

56. Sutton S., Braren M., Zubin J., John ER.: Evoked correlates of stimulus uncertanity. Science, 50, 1187-1188, 1965

57. Arıkan MK.: Psikiyatrik Elektrofizyoloji, yeraldığı kitap: Psikiyatri, eds. İlkay E., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1998

58. Malaspina D; Devanand DP; Krueger RB; Prudic J; Sackeim HA The significance of clinical EEG abnormalities in depressed patients treated with ECT. Convuls Ther, 10:4, 259-66, 1994

59. Mas F; Prichep LS; Alper K Treatment resistant depression in a case of minor head injury: an electrophysiological hypothesis. Clin Electroencephalogr, 24:3, 118-22, 1993

60. Arıkan MK.: Electrophysiological Aspects of Depression, Thesis, New York, 1992

61. Knott VJ; Telner JI; Lapierre YD; Browne M; Horn ER Quantitative EEG in the prediction of antidepressant response to imipramine. J Affect Disord, 29, 39:3, 175-84, 1996

62. Itil TM., Arikan MK., Itil K., Le Bars P., Eralp E.;Clinical CEEG/DBM Findings With A New Antidepressant: Dothiepin; Integrative Psychiatry, 8(3), 241 - 51, 1992

63. Luthringer R; Minot R; Toussaint M; Calvi-Gries F; Schaltenbrand N; Macher JP Allnight EEG spectral analysis as a tool for the prediction of clinical response to antidepressant treatment. Biol Psychiatry, 15, 38:2, 98-104, 1995

64. Paige SR; Fitzpatrick DF; Kline JP; Balogh SE; Hendricks SE Event-related potential amplitude/intensity slopes predict response to antidepressants. Neuropsychobiology, 30:4, 197-201, 1994

65. Mendlewicz J; Kempenaers C; de Maertelaer V Sleep EEG and amitryptiline treatment in depressed inpatients. Biol Psychiatry, 1, 30:7, 691-702, 1991

66. Paige SR; Hendricks SE; Fitzpatrick DF; Balogh S; Burke WJ Amplitude/intensity functions of auditory event-related potentials predict responsiveness to bupropion in major depressive disorder. Psychopharmacol Bull, 31:2, 243-8, 1995

67. Reynolds CF 3d; Hoch CC; Buysse DJ; George CJ; Houck PR; Mazumdar S; Miller M; Pollock BG; Rifai H; Frank E; et al Sleep in late-life recurrent depression. Changes during early continuation therapy with nortriptyline. Neuropsychopharmacology, 5:2, 85-96, 1991

68. Leentjens AF; van den Broek WW; Kusuma A; Bruijn JA Facilitation of ECT by intraveno us administration of theophylline. Convuls Ther, 12:4, 232-7, 1996

69. Trzepacz PT; Weniger FC; Greenhouse J Etomidate anesthesia increases seizure durati on during ECT. A retrospective study. Gen Hosp Psychiatry, 15:2, 115-20, 1993

70. Kirkby KC; Beckett WG; Matters RM; King TE Comparison of propofol and methohexitone in anaesthesia for ECT: effect on seizure duration and outcome. Aust N Z J Psychiatry, 29:2, 299-303, 1995

71. Coffey CE; Lucke J; Weiner RD; Krystal AD; Aque M Seizure threshold in electroconvulsive therapy (ECT) II. The anticonvulsant effect of ECT. Biol Psychiatry, 1, 37:11, 777-88, 1995

72. Mitchell P; Torda T; Hickie I; Burke C Propofol as an anaesthetic agent for ECT: effect on outcome and length of course. Aust N Z J Psychiatry, 25:2, 255-61, 1991

73. Mårtensson B; Bartfai A; Hallén B; Hellström C; Junthé T; Olander M A comparison of propofol and methohexital as anesthetic agents for ECT: effects on seizure duration, therapeutic outcome, and memory. Biol Psychiatry, 35:3, 179-89, 1994

74. Suppes T; Webb A; Carmody T; Gordon E; Gutierrez-Esteinou R;Hudson JI; Pope HG Jr Is postictal electrical silence a predictor of response to electroconvulsive therapy? J Affect Disord, 4, 41:1, 55-8 , 1996

75. Buysse DJ; Kupfer DJ; Frank E; Monk TH; Ritenour A; Ehlers CL Electroencephalo graphic sleep studies in depressed outpatients treated with interpersonal psychotherapy: I. Baseline studies in responders and nonresponders. Psychiatry Res, 42:1, 13-26, 1992

76. Thase ME; Buysse DJ; Frank E; Cherry CR; Cornes CL; Mallinger AG; Kupfer DJ Which depressed patients will respond to interpersonal psychotherapy? The role of abnormal EEG sleep profiles. Am J Psychiatry, 154:4, 502-9, 1997

77. Thase ME; Simons AD; Reynolds CF 3rd Abnormal electro encephalographic sleep pro files in major depression: association with response to cognitive behavior therapy. Arch Gen Psychiatry, 53:2, 99-108, 1996

78. Riemann D; Hohagen F; Fritsch-Montero R; Krieger S; Gann H; Dressing H; Muller W; Berger M Cholinergic and noradrenergic neurotransmission: impact on REM sleep regulation in healthy subjects and depressed patients. Acta Psychiatr Belg, 92:3, 151-71, 1992

79. Riemann D; Hohagen F; Fleckenstein P; Schredl M; Berger M The cholinergic REM induction test with RS 86 after scopolamine pretreatment in healthy subjects. Psychiatry Res, 38:3, 247-60, 1991

80. Jones BE Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. Neuroscience, 1991, 40:3, 637-56

81. Kok A REM sleep pathways and anticholinesterase intoxication: a mechanism for nerve agent-induced, central respiratory failure. Med Hypotheses, 41:2, 141-9, 1993

82. Myers JE; Buysse DJ; Thase ME; Perel J; Miewald JM; Cooper TB; Kupfer DJ; Mann JJ The effects of fenfluramine on sleep and prolactin in depressed inpatients: a comparison of potential indices of brain serotonergic responsivity. Biol Psychiatry, 34:11, 753-8, 1993

83. Valentino RJ; Curtis AL Pharmacology of locus coeruleus spontaneous and sensoryevoked activity. Prog Brain Res,88:, 249-56, 1991

84. Holsboer F; Grasser A; Friess E; Wiedemann K Steroid effects on central neurons and implications for psychiatric and neurological disorders. Ann N Y Acad Sci, 746:, 345-59; discussion 359-61, 1994

85. Schenck CH; Mahowald MW; Kim SW; O'Connor KA;Hurwitz TD Prominent eye movements during NREM sleep and REM sleep behavior disorder associated with fluoxetine treatment of depression and obsessive-compulsive disorder.

Sleep, 15:3, 226-35, 1992

86. van Bemmel AL The link between sleep and depression: the effects of antidepressants on EEG sleep. J Psychosom Res, 42:6, 555-64, 1997

87. Seifritz E; Hemmeter U; Trachsel L; Lauer CJ; Hatzinger M; Emrich HM; Holsboer F; Holsboer-Trachsler Effects of flumazenil on recovery sleep and hormonal secretion after sleep deprivation in male controls. Psychopharmacology (Berl), 120:4, 449-56, 1995

88. Borbély AA; Achermann P Ultradian dynamics of sleep after a single dose of benzodiazepine hypnotics. Eur J Pharmacol, 195:1, 11-8, 1991

89. Seifritz E; Müller MJ; Schönenberger GA; Trachsel L; Hemmeter U; Hatzinger M; Ernst A; Moore P; Holsboer-Trachsler E Human plasma DSIP decreases at the initiation of sleep at different circadian times. Peptides, 16:8, 1475-81, 1995

90. Gangadhar BN; Ancy J; Janakiramaiah N; Umapathy C P300 amplitude in non-bipolar, melancholic depression. J Affect Disord, 28:1, 57-60, 1993

91. Ogura C; Nageishi Y; Omura F; Fukao K; Ohta H; Kishimoto A; Matsubayashi M N200 component of event-related potentials in depression. Biol Psychiatry, 33:10, 720-6, 1993

92. Steiger A; Holsboer F; Benkert O Studies of nocturnal penile tumescence and sleep electroencephalogram in patients with major depression and in normal controls. Acta Psychiatr Scand, 87:5, 358-63, 1993

93. Steiger A; von Bardeleben U; Guldner J; Lauer C; Rothe B;Holsboer F The sleep EEG and nocturnal hormonal secretion studies on changes during the course of depression and on effects of CNS-active drugs. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 17:1, 125-37, 1993

94. Haag C; Kathmann N; Hock C; Günther W; Voderholzer U; Laakmann G Lateralization of the Bereitschaftspotential to the left hemisphere in patients with major depression. Biol Psychiatry,36:7,453-7,1994

95. Szegedi A; Wetzel H; Leal M; Härtter S; Hiemke C Combinati on treatment with clomipramine and fluvoxamine: drug monitoring,safety, and tolerability data. J Clin Psychiatry, 57:6, 257-64, 1996

96. Durkheim E.: İntihar. Toplumbilimsel İnceleme. Çev. Ozankaya Ö., Türk Tarih Kurumu Basımevi, Ankara, 1986

97. Hansenne M; Pitchot W; Gonzalez Moreno A; Gonzalez Torrecilas J; Mirel J; Ansseau M Psychophysiological correlates of suicidal behavior in depression. A preliminary study. Neuropsychobiology, 30:1, 1-3, 1994

98. Ashton CH; Marshall EF; Hassanyeh F; Marsh VR; Wright-Honari S Biological correlates of deliberate self-harm behaviour: a study of electroencephalographic, biochemical and psychological variables in parasuicide. Acta Psychiatr Scand, 90:5, 316-23, 1994

99. Graae F; Tenke C; Bruder G; Rotheram MJ; Piacentini J; Castro-Blanco D; Leite P; Towey J Abnormality of EEG alpha asymmetry in female adolescent suicide attempters. Biol Psychiatry, 40:8, 706-13, 1996

100. Sabo E; Reynolds CF 3d; Kupfer DJ; Berman SR Sleep, depression, and suicide. Psychiatry Res,36:3, 265-77, 1991

101. Dew MA; Reynolds CF 3rd; Buysse DJ; Houck PR; Hoch CC; Monk TH; Kupfer DJ Electroencephalographic sleep profiles during depression. Effects of episode duration and other clinical and psychosocial factors in older adults. Arch Gen Psychiatry, 53:2, 148-56, 1996

102. Blackwood D; St. Clair D; Muir W DNA markers and biological vulnerability markers in families multiply affected with schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 240:3, 191-6, 1991

103. Giles DE; Jarrett RB; Rush AJ; Biggs MM; Roffwarg HP Prospective assessment of electroencephalographic sleep in remitted major depression. Psychiatry Res, 46:3, 269-84, 1993

104. Lauer CJ; Schreiber W; Holsboer F; Krieg JC In quest of identifying vulnerability markers for psychiatric disorders by all-night polysomnography. Arch Gen Psychiatry, 52:2, 145-53, 1995

105. Perlis ML; Giles DE; Fleming GM; Drummond SP; James SP Sustained facial muscle activity during REM sleep and its correlation with depression. J Affect Disord, 35:4, 163-71, 1995

106. Dawson G; Klinger LG; Panagiotides H; Hill D; Spieker S Frontal lobe activity and affective behavior of infants of mothers with depressive symptoms. Child Dev, 63:3, 725-37, 1992

107. Dawson G; Frey K; Panagiotides H; Osterling J; Hessl D Infants of depressed mothers exhibit atypical frontal brain activity: a replication and extension of previous findings. J Child Psychol Psychiatry,38:2, 179-86,1997

108. Buysse DJ; Reynolds CF 3rd; Hoch CC; Houck PR; Kupfer DJ; Mazumdar S; Frank E Longitudinal effects of nortriptyline on EEG sleep and the likelihood of recurrence in elderly depressed patients. Neuropsychopharmacology, 14:4, 243-52, 1996

109. Reynolds CF 3rd; Frank E; Houck PR; Mazumdar S; Dew MA; Cornes C; Buysse DJ; Begley A; Kupfer DJ Which elderly patients with remitted depression remain well with continued interpersonal psychotherapy after discontinuation of antidepressant medication? Am J Psychiatry, 154:7, 958-62, 1997

110. Thase ME; Kupfer DJ; Buysse DJ; Frank E; Simons AD; McEachran AB; Rashid KF; Grochocinski VJ Electroencep-halographic sleep profiles in single-episode and recurrent unipolar forms of major depression: I. Comparison during acute depressive states. Biol Psychiatry, 38:8, 506-15, 1995

111. Prichep LS; John ER QEEG profiles of psychiatric disorders. Brain Topogr, 4:4, 249-57, 1992

112. Nuwer M Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. Neurology, 49:1, 277-92, 1997

113. Anonymous Quantitative electroencephalography: a report on the present state of computerized EEG techniques. American Psychiatric Association Task Force on Quantitative Electrophysiological Assessment. Am J Psychiatry, 148:7, 961-4,1991

114. Fink M., Itil TM.: EEG and Human Psychopharmacology : Clinical Antidepressants, in Efron DH., Cole JO., Levine J., Witterborn RO (eds): Psychopharmacology: A Review of Progres, 1957-1967. Washington DC., US Government Printing Office, p. 671-682, 1968

115. Borenstein D., Cujo P., Chiua M.: A propos de la Classification des Sibstances Psychotropes selon leurs efferts sur l Elecroentcephalogramme, Ann.Med. psychol., 2: 429-452,1965

116. Guillerm H., Davost PH., Grandmontagne O., Prudhomme B.: Efficacite du nialamide dans les etats depressifs, Ann. med. psychol., II8 (I):972-978,1960.

117. Raine AC., Thomas SF.: Severe brain syndrome following phenelzine overdosage, Am.J. Psychiatry,119: 373-382,1962.

118. Fink M., Itil TM., Zaks A., Freedman AM.: EEG patterns of cyclazocine,a narcotic antagonist,in Karczmar A., and Koella W. (eds) Neurophysioolgical and behavioral aspects of psychotoropic drugs,Charles C.Thomas, Springfield, III., p.62-7I,I969.

119. Funderbunk WH., Finger KF., Drakontides AB., Scheider JA.: EEG and biochemical findings with MAO inhibitors, Ann. N.Y. Acad Sci., 96: 289-302,1962.

120. Gayral L., Turnin J.: Notes sur liactivite de quelques hydrazides inhibitrices de la monoamine-oxydase sur l'electroencephalogrammes de l'homme,Rev. neurol., 103: 265-271,1960

121. Itil TM., Shapiro D.and Fink M.: Differentiation of psychotropic durgs by quantitative EEG analysis. Agressologie, 9(2) :267-280,I968.

122. Itil TM.,Shapiro DM., Fink M., Kiremitci N.,Hickman C.: Quan-titative EEG studies of chlordiazepoxide,chlorpromazine, and imipramine in volunteer and schizophrenic subjects,in Evans WO,Kline NS (eds): The psychopharmacology of the normal human,Charles C.Thomas Springfield,II., p.2I9-237,I969.

123. Fink M.: EEG profiles and bioavailability measures of psychoactive drugs. İn Itil TM editor : Psychotropic drugs and the human EEG. Karger,Basel - New York, p.76-98,1974.

124. Staner L; Kerkhofs M; Detroux D; Leyman S; Linkowski P; Mendlewicz J Acute, subchronic and withdrawal sleep EEG changes during treatment with paroxetine and amitriptyline: a double-blind randomized trial in major depression. Sleep, 18:6, 470-7, 1995

125. Kupfer DJ; Pollock BG; Perel JM; Jarrett DB; McEachran AB; Miewald JM Immediate effects of intravenous clomipramine on sleep and sleep-related secretion in depressed patients. Psychiatry Res, 36:3, 279-89, 1991

126. Teicher MH; Glod CA; Cole JO Antidepressant drugs and the emergence of suicidal tendencies. Drug Saf, 8:3, 186-212, 1993

127. Kupfer DJ; Perel JM; Pollock BG; Nathan RS; Grochocinski VJ; Wilson MJ; McEachran AB Fluvoxamine versus desipramine: comparative polysomnographic effects. Biol Psychiatry, 1, 29:1, 23-40, 1991

128. Sonntag A; Rothe B; Guldner J; Yassouridis A; Holsboer F; Steiger A Trimipramine and imipramine exert different effects on the sleep EEG and on nocturnal hormone secretion during treatment of major depression. Depression, 4:1, 1-13, 1996

129. Galderisi S; Mucci A; Bucci P; Mignone ML; Maj M Influence of moclobemide on cognitive functions of nine depressed patients: pilot trial with neurophysiological and neuropsyc-hological indices. Neuropsychobiology, 33:1, 48-54, 1996

130. Minot R; Luthringer R; Macher JP Effect of moclobemide on the psychophysiology of sleep/wake cycles: a neuroelect-rophysiological study of depressed patients administered with moclobemide. Int Clin Psychopharmacol, 7:3-4, 181-9, 193

131. Itil TM.,Akpinar S.: Lithium effect on human electroencephalogram,Clinical Electroencephalography, 2(2) :89-102,197l.

132. Saletu B. Grünberger J.: Classification and Determination of Cerebral Bioavailability of Fluoxetine: Pharmacokinetic, Pharmaco-EEG, and Psychometric Analyses. J. Clin Psychiatry. 46: 45-52, 1985

133. Nofzinger EA; Reynolds CF 3rd; Thase ME; Frank E; Jennings JR; Fasiczka AL; Sullivan LR; Kupfer DJ REM sleep enhancement by bupropion in depressed men. Am J Psychiatry, 152:2, 274-6, 1995

134. Armitage R; Trivedi M; Rush AJ Fluoxetine and oculomotor activity during sleep in depressed patients. Neuropsychopharmacology, 12:2, 159-65, 1995

135. Röschke J; Kögel P; Schlösser R; Wagner P; Mann K; Rossbach W; Benkert O Analy sis of sleep EEG microstructure in subchronic paroxetine treatment of healthy subjects. Psychopharmacology (Berl), 132:1, 44-9, 1997

136. Armitage R; Rush AJ; Trivedi M; Cain J; Roffwarg HP The effects of nefazodone on sleep architecture in depression. Neuropsychopharmacology, 10:2, 123-7, 1994

137. Luthringer R; Toussaint M; Schaltenbrand N; Bailey P; Danjou PH; Hackett D; Guichoux JY; Macher JP A double-blind, placebo-controlled evaluation of the effects of orally administered venlafaxine on sleep in inpatients with major depression. Psychopharmacol Bull, 32:4, 637-46, 1996

138. Saletu B; Grünberger J; Anderer P; Linzmayer L; Zyhlarz G Comparative pharmacodynamic studies with the novel serotonin uptake-enhancing tianeptine and inhibiting fluvoxamine utilizing EEG mapping and psychometry. J Neural Transm, 103:1-2, 191-216, 1996

139. van Bemmel AL; Havermans RG; van Diest R Effects of trazodone on EEG sleep and clinical state in major depression. Psychopharmacology (Berl), 107:4, 569-74, 1992

140. Buysse DJ; Frank E; Lowe KK; Cherry CR; Kupfer DJ Electroencephalographic sleep correlates of episode and vulnerability to recurrence in depression. Biol Psychiatry, 41:4, 406-18, 1997

141. Thase ME; Reynolds CF 3rd; Frank E; Jennings JR; Nofzinger E; Fasiczka AL; Garamoni G; Kupfer DJ Polysomnographic studies of unmedicated depressed men before and after cognitive behavioral therapy. Am J Psychiatry, 151:11, 1615-22, 1994

142. Yang X; Liu X; Luo H; Jia Y Clinical observation on needling extrachannel points in treating mental depression. J Tradit Chin Med, 14:1, 14-8, 1994

143. Field T; Ironson G; Scafidi F; Nawrocki T; Goncalves A; Burman I; Pickens J; Fox N; Schanberg S; Kuhn C Massage therapy reduces anxiety and enhances EEG pattern of alertness and math computations. Int J Neurosci, 86:3-4, 197-205, 1996

144. Prange AJ.Jr.,Wilson IC., Lara PP., Alltop LB., Breese GR.: Effects of thyrotropine releasing hormones in depression,Lancet, 2: 999-1002,II,l972.

145. Fink M., Shapiro D.,Hickman C., Itil TM.: Quantitate analysis of the electroencephaogram by digital computer methods. III. Applications to psychopharmacoolgy,in Kline NS., and Laska E., (eds) Computers and Electronic Devices in Psychiatry, Grune & Stratton, New York,l968.

146. Abuzzahab F.S.; The antidepressant properties cyclozacine AJRC.,1:9-l5,l970

147. Fink M., Simeon J., Itil TM., Freedman AM.: Clinical antideprassant activity of cyclazosi-

nea narcotic antagonist,Clin,Pharmacol. Ther., 11:41-48,l970.

148. Wiegand M; Schreiber W; Lauer C; Berger M The action of clenbuterol on sleep and symptomatology in depressives. Pharmacopsychiatry, 24:3, 89-92, 1991

149. Steiger A; Guldner J; Colla-Müller M; Friess E; Sonntag A; Schier T Growth hormone-releasing hormone (GHRH)-induced effects on sleep EEG and nocturnal secretion of growth hormone, cortisol and ACTH in patients with major depression. J Psychiatr Res, 28:3, 225-38, 1994

150. Lauer CJ; Wiegand M; Krieg JC All-night electroencephalographic sleep and cranial computed tomography in depression. A study of unipolar and bipolar patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 242:2-3, 59-68,1992

151. Steiger A; von Bardeleben U; Wiedemann K; Holsboer F Sleep EEG and nocturnal secretion of testosterone and cortisol in patients with major endogenous depression during acute phase and after remission. J Psychiatr Res, 25:4, 169-77, 1991

152. Lauer CJ; Riemann D; Wiegand M; Berger M From early to late adulthood. Changes in EEG sleep of depressed patients and healthy volunteers. Biol Psychiatry, 29:10, 979-93, 1991

153. Koyama T; Yamashita I Biological markers of depression: WHO multi-center studies and future perspective. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 16:6, 791-6, 1992

154. Mendlewicz J; Kerkhofs M Sleep electroencephalography in depressive illness. A collaborative study by the World Health Organization. Br J Psychiatry, 159:, 505-9, 1991

155. Thase ME; Reynolds CF 3d; Frank E; Jennings JR; Garamoni GL; Yeager AL; Kupfer DJ Early return to REM sleep after nocturnal awakening in depression. Biol Psychiatry, 31:2, 171-6, 1992

156. Schittecatte M; Garcia-Valentin J; Charles G; Machowski R; Pena-Othaitz MJ; Mendlewicz J; Wilmotte J Efficacy of the 'clonidine REM suppression test (CREST)' to separate patients with major depression from controls; a comparison with three currently proposed biological markers of depression. J Affect Disord, 33:3, 151-7, 1995

157. Dahl RE; Ryan ND; Perel J; Birmaher B; al-Shabbout M; Nelson B; Puig-Antich J Cholinergic REM induction test with arecoline in depressed children. Psychiatry Res, 51:3, 269-82, 1994

158. Armitage R; Hoffmann R; Fitch T; Morel C; Bonato R A comparison of period amplitude and power spectral analysis of sleep EEG in normal adults and depressed outpatients. Psychiatry Res, 56:3, 245-56, 1995

159. Röschke J; Fell J; Beckmann P Nonlinear analysis of sleep EEG in depression: calculation of the largest lyapunov exponent. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 245:1, 27-35, 1995

160. Röschke J; Prentice-Cuntz T; Wagner P; Mann K; Frank C Amplitude frequency characteristics of evoked potentials during sleep: an analysis of the brain's transfer properties in depression. Biol Psychiatry, 40:8, 736-43, 1996

161. Armitage R; Roffwarg HP; Rush AJ Digital period analysis of EEG in depression: periodicity, coherence, and interhemispheric relationships during sleep. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 17:3, 363-72,1993

162. Armitage R; Roffwarg HP; Rush AJ; Calhoun JS; Purdy DG; Giles DE Digital period analysis of sleep EEG in depression. Biol Psychiatry, 31:1, 52-68, 1992

163. Gruzelier J; Burgess A; Baldeweg T; Riccio M; Hawkins D; Stygall J; Catt S; Irving G; Catalan J Prospective associations between lateralised brain function and immune status in HIV infection: analysis of EEG, cognition and mood over 30 months. Int J Psychophysiol, 23:3, 215-24, 1996

164. Biondi M; Parise P; Venturi P; Riccio L; Brunetti G; Pancheri P Frontal hemisphere lateralization and depressive personality traits. Percept Mot Skills, 77:3 Pt 1, 1035-42, 1993

165. Pulvermüller F; Eulitz C; Pantev C; Mohr B; Feige B; Lutzenberger W; Elbert T; Birbaumer N High-frequency cortical responses reflect lexical processing: an MEG study. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 98:1, 76-85, 1996

166. Henriques JB; Davidson RJ Left frontal hypoactivation in depression. J Abnorm Psychol, 100:4, 535-45, 1991

167. Tomarken AJ; Davidson RJ Frontal brain activation in repressors and nonrepressors. J Abnorm Psychol, 103:2, 339-49, 1994

168. Saletu B; Brandstätter N; Metka M; Stamenkovic M; Anderer P; Semlitsch HV; Heytmanek G; Huber J; Grünberger J; Linzmayer; L; Kurz C; Decker K; Binder G; Knogler W; Koll B Hormonal, syndromal and EEG mapping studies in menopausal syndrome patients with and without depression as compared with controls. Maturitas, 23:1, 91-105, 1996

169. Saletu B; Brandstätter N; Metka M; Stamenkovic M; Anderer P; Semlitsch HV; Heytmanek G; Huber J; Grünberger J; Linzmayer; L; et al Double-blind, placebo-controlled, hormonal, syndromal and EEG mapping studies with transdermaloest-radiol therapy in menopausal depression. Psychopharmacology (Berl), 122:4, 321-9, 1995

170. Shagass C; Roemer RA Evoked potential topography in major depression. II. Comparisons between subgroups. Int J Psychophysiol, 13:3, 255-61, 1992

171. Victoroff JI; Benson F; Grafton ST; Engel J Jr; Mazziotta JC Depression in complex partial seizures. Electroencephalography and cerebral metabolic correlates. Arch Neurol, 51:2, 155-63, 1994

172. Mendez MF; Taylor JL; Doss RC; Salguero P Depression in secondary epilepsy: relation to lesion laterality. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 57:2, 232-3, 1994

173. Mendez MF; Engebrit B; Doss R; Grau R The relationship of epileptic auras and psychological attributes. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 8:3, 287-92, 1996

174. Kurthen M; Linke DB; Reuter BM; Hufnagel A; Elger CE Severe negative emotional reactions in intracarotid sodium amytal procedures: further evidence for hemispheric asymmetries? Cortex, 27:2, 333-7, 1991

175. Zachariae R; Bjerring P; Arendt-Nielsen L; Nielsen T; Gotliebsen K The effect of hypnotically induced emotional states on brain potentials evoked by painful argon laser stimulation [see comments] Clin J Pain, 7:2, 130-8, 1991

176. Nandrino JL; Pezard L; Martinerie J; el Massioui F; Renault B; Jouvent R; Allilaire JF; Widlöcher DDecrease of complexity in EEG as a symptom of depression. Neuroreport, 5:4, 528-30, 1994

177. Strik WK; Dierks T; Becker T; Lehmann D Larger topographical variance and

decreased duration of brain electric microstates in depression. J Neural Transm Gen Sect, 99:1-3, 213-22, 1995

178. Burkhart MA; Thomas DG Event-related potential measures of attention in moderately depressed subjects. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 88:1, 42-50, 1993

179. Knott VJ; Lapierre YD; de Lugt D; Griffiths L; Bakish D; Browne M; Horn E Preparatory brain potentials in major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 15:2, 257-62, 1991

180. Schneider F; Heimann H; Mattes R; Lutzenberger W; Birbaumer N Self-regulation of slow cortical potentials in psychiatric patients: depression. Biofeedback Self Regul, 17:3, 203-14, 1992

181. Schlegel S; Nieber D; Herrmann C; Bakauski E Latencies of the P300 component of the auditory event-related potential in depression are related to the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale but not to the Hamilton Rating Scale for Depression. Acta Psychiatr Scand, 83:6, 438-40, 1991

182. Schneider LS Psychobiologic features of geriatric affective disorder. Clin Geriatr Med, 1992 May, 8:2, 253-65

183. Lemere F.: Cortical energy production in the psychoses. Psychosom.Med.3, 152-156,1941.

184. Davis PA.: Electroencephalograms of manic-depressive patients. Am. J. Psychiatry 98,430-433,1941.

185. Davis PA.: A comparative study of the EEGs of schizophrenic and manic;depressive patients.Am.J.Psychiatry 99, 210-217,1942.

186. Greenblatt M., Healy MM., Jones GA.: Age and electroencephalographic abnormality in neuropschiatric patients: A study of 1953 cases. Am. J. Psychiatry 101,82-90 1944.

187. Hurst LA., Mundy-Castle AC., Beerstecher DM.: The electroencephalogram in manic-depressive psychosis. J. Ment. Sci. 100, 220-240,1954.

188. Harding GFA., Jeavons PM., Jenner FA., Drummond P., Sheridan M., Howels GW .: The electroencephalogram in three cases of periodic psychosis. Electroencephalogy. Clin Neurophysiol. 21, 20-37,1966.

189. Lieber AL., Newbury ND.: Diagnosis and subtyping of depressive disorders by quantitative electroencephalography: III. Discriminating unipolar from bipolar depression. Hillside J. Clin. Psychiatry 10(2) p.165-172,1988.

190. Nystrom C., Matousek M., Hallstrom T.: Relationships between EEG and biochemical parameters in major depressive disorder. Acta Psychiatr. Scand 77 (4), p.457-62,1988.

191. Hudson JI; Lipinski JF; Keck PE Jr; Aizley HG; Lukas SE; Rothschild AJ; Waternaux CM; Kupfer DJ Polysomnographic characteristics of young manic patients. Comparison with uni-polar depressed patients and normal control subjects [published erratum appears in Arch Gen Psychiatry 1993 Jan; 50 (1):77] Arch Gen Psychiatry, 49:5, 378-83, 1992

192. Kwon JS; Youn T; Jung HY Right hemisphere abnormalities in major depression: quantitative electroencephalographic findings before and after treatment. J Affect Disord, 40:3, 169-73, 1996

193. Finkelstein Y; Vardi J; Hod I Impulsive artistic creativity as a presentation of transient cognitive alterations. Behav Med, 17:2, 91-4, 1991

194. Kano K; Nakamura M; Matsuoka T; Iida H; Nakajima T The topographical features of EEGs in patients with affective disorders. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 83:2, 124-9, 1992

195. Gyulai L; Alavi A; Broich K; Reilley J; Ball WB; Whybrow PCI-123 iofetamine single-photon computed emission tomography in rapid cycling bipolar disorder: a clinical study. Biol Psychiatry, 41:2, 152-61, 1997

196. Nieber D; Schlegel S Relationships between psychomotor re-tardation and EEG power spectrum in major depression. Neuropsychobiology, 25:1, 20-3, 1992

197. Bruder GE; Fong R; Tenke CE; Leite P; Towey JP; Stewart JE; McGrath PJ; Quitkin FM Regional brain asymmetries in major depression with or without an anxiety disorder: a quantitative electroencephalographic study. Biol Psychiatry, 41:9, 939-48, 1997

198. Pierson A; Ragot R; Van Hooff J; Partiot A; Renault B; Jouvent R Heterogeneity of information-processing alterations according to dimensions of depression: an eventrelated potentials study. Biol Psychiatry, 40:2, 98-115, 1996

199. Pierson A; Partiot A; Jouvent R; Bungener C; Martinerie J; Renault B; Widlöcher D Loss of control of pre-motor activation in anxious agitated and impulsive depressives. A clinical and ERP study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 18:6, 1037-50, 1994

200. Knott VJ; Lapierre YD Temporal segmentation of response speed in depression: neuro-electrophysiological approaches. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 15:2, 249-55, 1991

201. Bruder GE; Towey JP; Stewart JW; Friedman D; Tenke C; Quitkin FM Event-related potentials in depression: influence of task, stimulus hemifield and clinical features on P3 latency. Biol Psychiatry, 30:3, 233-46, 1991

202. Santosh PJ; Malhotra S; Raghunathan M; Mehra YN A study of P300 in melancholic depression—correlation with psychotic features. Biol Psychiatry, 35:7, 474-9, 1994

203. Santosh PJ; Malhotra S; Raghunathan M; Mehra YN A study of P300 in melancholic depression—correlation with psychotic features. Biol Psychiatry, 35:7, 474-9, 1994

204. Arriaga F; Cavaglia F; Matos-Pires A; Lara E; Paiva T EEG sleep characteristics in dysthymia and major depressive disorder. Neuropsychobiology, 32:3, 128-31, 1995

205. Akiskal HS Dysthymia: clinical and external validity. Acta Psychiatr Scand Suppl, 383:, 19-23, 1994

206. Defrance JF; Ginsberg LD; Rosenberg BA; Sharma JC Topographical analysis of adolescent affective disorders. Int J Neurosci, 86:1-2, 119-41, 1996

207. Yee CM; Deldin PJ; Miller GA Early stimulus processing in dysthymia and anhedonia. J Abnorm Psychol, 101:2, 230-3, 1992

208. Giese-Davis JE; Miller GA; Knight RA Memory template comparison processes in anhedonia and dysthymia. Psychophysiology,30:6, 646-56, 1993

209. Allen JJ; Iacono WG; Depue RA; Arbisi P Regional electroencephalographic asymmetries in bipolar seasonal affective disorder before and after exposure to bright light. Biol Psychiatry, 33:8-9, 642-6, 1993

210. Itil TM.: elektroencephalographische studien bei endogenen psychosen und deren Behandlung mit Psychotropen Medi-kamenten unter besonderer Berucksichtigung des Pentothal-elektroencephalogramms. Istanbul Ahmet Said Matbaasi,l964.

211. Brezinova V., Novorna E., Plzak M., Soucek K., Zaviral J.: A contribution to the longitudinal study of manic depressive psychosis. Electroencephalogr. Clin Neurophysiol 20, 284, 1966.

212. Volavka J., Grof P., Mrklas L.: EEG prequency analysis in periodic endogenous depressions. Psychiatr. Neurol. (Basel) 153,384-390,1967.

213. Fehlow P.: EEG- Befunde bei Psychosen mit besonderer Berucksichtigung des depressiven Syndromes.Psychiart. Neurol. Med. Psychol. (Leip). 26,409-415.1974.

214. Itil TM:, Saletu B.,Davis S.: EEG findings in chronic schizophrenics based on digital computer period analysis and analog power spectra .Biol.Psychiatry 5, 1-13,1972.

215. Itil TM., Bhattachyaryya A.,Polvan N.,Huque M.,Menon GN.: Fluvoxime (DU-23.000) , a new antidepressant. Quantitative pharmaco-electroencephalography and pilot clinical trials. Progress in Neuro- Psychopharmacology,Vol. 1, p.. 309-322.. Oxford/New York:Pergamon Press,l977.

216. Röschke J; Fell J Spectral analysis of P300 generation in depression and schizophrenia. Neuropsychobiology, 35:2, 108-14, 1997

217. Sandman CA; Vigor-Zierk CS; Isenhart R; Wu J; Zetin M Cardiovascular phase relationships to the cortical event-related potential of schizophrenic, depressed, and normal subjects. Biol Psychiatry, 32:9, 778-89, 1992

218. Ebert D; Feistel H; Barocka A; Kaschka W; Mokrusch T A test-retest study of cerebral blood flow during somatosen-sory stimulation in depressed patients with schizophrenia and major depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 242:4, 250-4, 1993

219. Armitage R Microarchitectural findings in sleep EEG in depression: diagnostic implications [see comments] Biol Psychiatry, 37:2, 72-84, 1995

220. Röschke J; Mann K; Fell J Nonlinear EEG dynamics during sleep in depression and schizophrenia. Int J Neurosci, 75:3-4, 271-84, 1994

221. Arıkan MK.: 1997, Demans'ta Elektrofizyolojik Bulgular, (Baskıda), 1998

222. O'Brien JT, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Tuckwell V, Tress B: The Differentiation of Depression from Dementia by Temporal Lobe Magnetic Resonance Imaging. Psychological Medicine, 24(3):633-40, 1994

223. Vida S, Des Rosiers P, Carrier L, Gauthier S: Deperssion in Alzheimer's Disease: Receiver Operating Characteristic Analysis of The Cornell Scale For Deperssion in Dementia and The Hamilton Depression Scale. Journal of Geriatric Psychiatry & Neurology, 7(3):159-62, 1994

224. John ER; Prichep LS; Fridman J; Easton P Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain disfunctions.. Science, 239:4836, 162-9, 1988

225. Jordan SE; Nowacki R; Nuwer M. Computerized electroencephalography in the evaluation of early dementia. Brain Topogr, 1:4, 271-82, 1989

226. Reynolds CF 3d; Kupfer DJ; Houck PR; Hoch CC; Stack JA; Berman SR; Zimmer B Reliable discrimination of elderly depressed and demented patients by electroencephalographic sleep data.. Arch Gen Psychiatry, 45:3, 258-64, 1988

227. Reynolds CF 3d; Kupfer DJ; Hoch CC; Houck PR; Stack JA; Berman SR; Campbell PI; Zimmer B. Sleep deprivation as a probe in the elderly. Arch Gen Psychiatry, 44:11, 982-90, 1987

228. Buysse DJ; Reynolds CF 3d; Kupfer DJ; Houck PR; Hoch CC; Stack JA; Berman SR. Electroencephalographic sleep in depressive pseudodementia. Arch Gen Psychiatry, 45:6, 568-75, 1988

229. Vitiello MV; Bokan JA; Kukull WA; Muniz RL; Smallwood RG; Prinz PN.Rapid eye movement sleep measures of Alzheimer's-type dementia patients and optimally healthy aged individuals. Biol Psychiatry, 19:5, 721-34, 1984

230. Reynolds CF 3d; Kupfer DJ; Taska LS; Hoch CC; Sewitch DE; Restifo K; Spiker DG; Zimmer B; Marin RS; Nelson J;Sleep apnea in Alzheimer's dementia: correlation with mental deterioration. J Clin Psychiatry, 46:7, 257-61, 1985

231. Hoch CC; Reynolds CF 3d; Kupfer DJ; Houck PR; Berman SR; Stack JA Sleep-disordered breathing in normal and pathologic aging.. J Clin Psychiatry, 47:10, 499-503, 1986

232. Pozzi D; Golimstock A; Migliorelli R; TesÛn A; Garcìa H; Starkstein S Quantified electroencephalographic correlates of depression in Alzheimer's disease. Biol Psychiatry,34:6, 386-91, 1993

233. Kostic VS; Susic V; Przedborski S; Sternic N Sleep EEG in depressed and nondepressed patients with Parkinson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 3:2, 176-9, 1991

234. Shipley JE; Schteingart DE; Tandon R; Starkman MN Sleep architecture and sleep apnea in patients with Cushing's disease. Sleep, 15:6, 514-8, 1992

235. Gil R; Zai L; Neau JP; Jonveaux T; Agbo C; Rosolacci T; Burbaud P; Ingrand P Event-related auditory evoked potentials and multiple sclerosis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 88:3, 182-7, 1993

236. Brown WS; Marsh JT; Wolcott D; Takushi R; Carr CR; Higa J; Nissenson AR Cognitive function, mood and P3 latency: effects of the amelioration of anemia in dialysis patients. Neuropsychologia, 29:1, 35-45, 1991

237. Fine EJ; Soria ED Myths about vitamin B12 deficiency. South Med J, 84:12, 1475-81, 1991

238. Prichep LS; Alper K; Kowalik SC; Rosenthal M Neurometric QEEG studies of crack cocaine dependence and treatment outcome. J Addict Dis, 15:4, 39-53, 1996

239. Reynolds CF 3d; Hoch CC; Buysse DJ; Houck PR; Schlernitzauer M; Frank E; Mazumdar S; Kupfer DJ Electroencephalographic sleep in spousal bereavement and bereavement-related depression of late life. Biol Psychiatry, 31:1, 69-82, 1992

240. Pasternak RE; Reynolds CF 3rd; Houck PR; Schlernitzauer M; Buysse DJ; Hoch CC; Kupfer DJ :"Sleep in bereavement-related depression during and after pharmacotherapy with nortriptyline." J Geriatr Psychiatry Neurol, 7:2, 69-73, 1994

241. McDermott OD; Prigerson HG; Reynolds CF 3rd; Houck PR; Dew MA; Hall M; Mazumdar S; Buysse DJ; Hoch CC; Kupfer DJ: "Sleep in the wake of complicated grief symptoms: an exploratory study." Biol Psychiatry, 41:6, 710-6, 1997

242. Dahl RE; Ryan ND; Matty MK; Birmaher B; al-Shabbout M; Wil- liamson DE; Kupfer DJ Sleep onset abnormalities in depressed adolescents. Biol Psychiatry, 39:6, 400-10, 1996

243. Dahl RE; Ryan ND; Birmaher B; al-Shabbout M; Williamson DE; Neidig M; Nelson B; Puig-Antich J Electroencephalographic sleep measures in prepubertal depression. Psychiatry Res, 38:2, 201-14, 1991

244. Gann H; Riemann D; Hohagen F; Dressing H; Müller WE; Berger M The sleep structure of patients with anxiety disorders in comparison to that of healthy controls and depressive patients under baseline conditions and after cholinergic stimulation. J Affect Disord 26:3, 179-89, 1992

245. Heyman RA; Brenner RP; Reynolds CF 3d; Houck PR; Ulrich RF Age at initial onset of depression and waking EEG variables in the elderly. Biol Psychiatry, 29:10, 994-1000, 1991

246. Kalayam B; Alexopoulos GS; Musiek FE; Kakuma T; Toro A; Silbersweig D; Young RC Brainstem evoked response abnormalities in late-life depression with vascular disease. Am J Psychiatry, 154:7, 970-5, 1997

247. Delvenne V; Kerkhofs M; Appelboom-Fondu J; Lucas F; Mendlewicz J Sleep polygraphic variables in anorexia nervosa and depression: a comparative study in adolescents. J Affect Disord, 25:3, 167-72, 1992

248. Hohagen F; Lis S; Krieger S; Winkelmann G; Riemann D; Fritsch-Montero R; Rey E; Aldenhoff J; Berger M Sleep EEG of patients with obsessive-compulsive disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 243:5, 273-8,1994

249. Lauer CJ; Krieg JC; Garcia-Borreguero D; Ozdaglar A; Holsboer F Panic disorder and major depression: a comparative electroencephalographic sleep study. Psychiatry Res, 44:1, 41-54, 1992

250. Stein MB; Enns MW; Kryger MH Sleep in nondepressed patients with panic disorder: II. Polysomnographic assessment of sleep architecture and sleep continuity. J Affect Disord, 28:1, 1-6, 1993

251. Mellman TA; Nolan B; Hebding J; Kulick-Bell R; Dominguez R A polysomnographic comparison of veterans with combat- related PTSD, depressed men, and non-ill controls. Sleep, 20:1, 46-51, 1997

252. Williams RL, Karacan I, Moore CA, Hirshkowitz M. Sleep Disorders, in Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI, 6th edition; pp.1373-1408, 1995

253. Vasar V, Appelberg B, Selveratnam J, "The Effect of fluoxetine on sleep; a longitudinal, double-blind polysomnographic study of healthy volunteers" Int. Clin. Psychopharm. 9, 203-206, 1994

Über das Elektrenkephalogramm des Menschen.

Von

Professor Dr. **Hans Berger**, Jena.

(Mit 17 Textabbildungen.)

(Eingegangen am 22. April 1929.)

Wie *Garten* [1], wohl einer der besten Kenner der Elektrophysiologie, mit Recht hervorgehoben hat, wird man kaum fehlgehen, wenn man jeder lebenden Zelle tierischer und pflanzlicher Natur die Fähigkeit zuschreibt, elektrische Ströme hervorzubringen. Man bezeichnet solche Ströme als bioelektrische Ströme, weil sie die normalen Lebenserscheinungen der Zelle begleiten. Sie sind wohl zu unterscheiden von den durch Verletzungen künstlich hervorgerufenen Strömen, die man als Demarkations-, Alterations- oder Längsquerschnittsströme bezeichnet hat. Es war von vornherein zu erwarten, daß auch im Zentralnervensystem, das doch eine gewaltige Zellanhäufung darstellt, bioelektrische Erscheinungen nachweisbar seien, und in der Tat ist dieser Nachweis schon verhältnismäßig früh erbracht worden.

Caton [2] hat bereits 1874 Versuche an Kaninchen- und Affenhirnen veröffentlicht, bei denen unpolarisierbare Elektroden entweder an der Oberfläche beider Hemisphären oder die eine Elektrode an der Hirnrinde, die andere an der Schädeloberfläche angelegt worden waren. Die Ströme wurden zu einem empfindlichen Galvanometer abgeleitet. Es fanden sich deutliche Stromschwankungen, die namentlich beim Erwachen aus dem Schlaf und beim Eintritt des Todes sich verstärkten, nach dem Tode schwächer wurden und dann vollständig schwanden. Schon *Caton* konnte nachweisen, daß starke Stromschwankungen bei Belichtung des Auges sich an der Hirnrinde einstellten, und er sprach bereits die Vermutung aus, daß unter Umständen diese Rindenströme zur Lokalisation innerhalb der Hirnrinde verwendet werden könnten.

Fleischl von Marxow [3] hat im Jahre 1883 zuerst beobachtet, daß bei verschiedenen Tieren bei Ableitung von zwei symmetrisch gelegenen

[1] *Garten:* Die Produktion von Elektrizität. *Winterstein's* Handbuch der vergleichenden Physiologie 3. Bd., 2. Hälfte, S. 105.

[2] *Caton:* Brit. med. J. 2. 278 (1875). Ref. Zbl. Physiol. 4, Nr 25 (1890). Nach *Beck-Neresheimer:* Die Energie des lebenden Organismus. S. 102. Wiesbaden 1902.

[3] *Fleischl von Marxow:* Gesammelte Abhandlungen S. 410. Leipzig: J. A. Barth 1893 und Zbl. Physiol. 4 (1890).

Lilly NEUROSCIENCE
Yaşamı güzelleştiriç umudu yeşertir
'ın katkılarıyla hazırlanmıştır