TEMEL PSİKİYATRİK SENDROMLAR

MOLEKÜLER BİYOLOJİ,FARMAKOLOJİ VE ELEKTROFİZYOLOJİDEN ÖĞRENDİKLERİMİZ

Doç. Dr. Mehmet Kemal ARIKAN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı ve Konsültasyon-Liyezon Psikiyatrisi Bilim Dalı

ÇANTAY KİTABEYİ

Mart 1999 İstanbul

Sevgili anneme…

Teşekkür

Sevgili öğrencilerimin verdiği motivasyon ve dostlarım Akın Yılmaz, Erhan Sakallıoğlu, Mutlu Arıkan ve Aslı Bostancı-Caner ve Çantay Yayınevi çalışanlarının emekleri olmasaydı, kitabın bu denli kısa sürede hazırlanması olanaksızdı...

GİRİŞ

Psikiyatride temel ilke herhangi bir organik ya da psikolojik nedenle tedavi altına alman hastaların tedavi sürecine aktif katılımını sağlamaktır.

Gerçekten, hastanın kendi tedavisine aktif katılımı gerçekleşmeden tedavide başarı şansı çok düşük olmaktadır. Ama sürece doğrudan girdiğinde hastada morbidite ve mortalite riskinin azaldığı, yaşam kalitesinin çok yükseldiği gözlenmektedir. Ayrıca, hastanın aktif katılımı, hekim, psikolog, hemşire ve diğer sağlık çalışanlarında yeterlilik duyumunu arttırmakta ve performanslarını yükseltmektedir.

Sağlık hizmetini veren müessese açısından bakıldığında; yatış süresinin kısaldığı, gereksiz zaman ve maddi harcamaların azaldığı ve hizmetin etkin düzeye çıktığı izlenmektedir. Hasta yakınları ise hasta olarak sürece aktif biçimde katıldığını gördükleri hastalarının, sorumluluğunu yerine getirdiğine ikna olmaktadırlar. Bu, onlarda ortaya çıkabilecek gereksiz sorumluluk, kızgınlık, yakınlarını dışlama, suçluluk duygusu vb karmaşık psikolojik süreçleri önleyecektir. Birey ile toplum arasındaki gizli sözleşme uyannea, hasta olarak sorumluluklannı aktif olarak yerine getiren kişiye karşı toplumsal hoşgörü, teşvik ve onun doğal hasta haklarına saygının korunduğu bir banş ortamı doğmaktadır.

Sonuçta, hasta olan kişinin tedaviye aktif katılımı birey-toplum ilişkisini, sosyal, ekonomik ve psikolojik düzeyde koruyan en etkin yol olmaktadır. Sağlık çalışanlarının temel görevi belki de bunun başarı ile gerçekleşmesine katkı sağlamaktır.

Bunu başarabilmek için hasta ile sağlıklı iletişim kurmayı bilmek gerekmektedir. İletişim sürecinde, hastaya gerekli bilgileri vermek, zaman-zaman nasihat niteliğinde uyanlarda bulunmak gerekebilir ama en önemlisi, varoluş kaygısı ile koşut giden hastalık sürecindeki insan ile bu temel kaygı çerçevesinde empati kurabilmektir. Hasta, hastalığına ne tür bir emosyon yüklemiştir? Bunun, kendisiyle ilgilenen profesyoneller tarafından anlaşıldığını bilmek aktif katılım için belirleyici rol oynamaktadır. Böylece anlaşıldığını hisseden hasta,

kendisine verilen bilgileri sağlıklı bir şekilde proses edebilecek ve hastalık nedeniyle yaralanan narsisizmini önemli ölçüde "kendi kendine" onarma olanağı bulacaktır. Burada "kendim başardım!" diyebilmenin hasta için taşıdığı önem akıldan çıkarılmamalıdır.

Sürece katılmakta güçlük çeken hastalarda bunun nedenlerini ulaştırmak gerekmektedir. Nedenler arasında, hastanın biyolojisi ve psıkodinamikleri, onunla ilgilenen hekim ve diğer sağlık çalışanları, yakınları ve diğer sosyal, ekonomik ve belirleyici olabilecek tüm destek sistemleri önem taşımaktadır.

Bu aşamada somut olarak yanıtlanması gereken soru, tüm bu çabaların hangi temel varsayıma dayandırılması gerektiğidir. Bunun yanıtını çağdaş psikoloji anlayışında bulmak mümkündür.

Günümüzün çağdaş psikoloji anlayışı şu temel varsayımlara dayanmaktadır.

ı Akıl ve beyin aynı şeylerdir.
• Beynin temel işlevi bilgi işlem yapmaktır.

ı Kişi yaşamı boyunca öğrendiği şeyleri beyninde depolamakta ve bunları sürekli kullanmaktadır.

ı 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 davranıştan, sıradan bir etki-tepki ilişkisi içerisinde değerlendirilemez. Beyin yapılanmasının bireysel ve hatta aynı birey için, zamansal ve konumsal dinamik değişkenliği buna olanak tanımaz. Söz konusu dinamiklerin belirleyenleri, bizzat insanın kentli doğal durumu başta olmak üzere; kendisinin de üyesi olduğu tüm doğal süreçler ve ona ek olarak, içerisinde yaşadığı tarihsel, sosyal, ekonomik, politik süreçler tararından belirlenmektedir. Yanı. insan basil bir makine ya da bilgisayar olarak kabul edilemeyecek denli doğal ve yine basit bir doğal organizma olarak kabul edilemeyecek denli kompleks bir bilgi işlem sistemidir

Sonuç olarak uygulama alanında, yukarda anlatılan psikosomatik kavramı ile tanımlanabilen temel varsayımlara dayanarak, hastanın sürece neden aktif bir biçimde katılamadığını araştırmak ve çözümler üretmek gerekmektedir.

Verilen hizmet şu şekilde sistematize edilebilir:

Kişinin hastalığına aktif katılımına engel olabilecek "internal rcpresentasyon"ların neler olduğu dinamik yaklaşımla anlaşılmaya çalışılır. Ve o alanda hastada içgörü sağlanır, bir başka ifade ile proses edilememiş anıların bilinçli bir şekilde proses edilmesi sağlanarak, hastayı engelleyen emosyonel yük kaldırılır.

Hastanın yaşadığı sürece aktif katılımını engelleyen sosyal faktörlerin de olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Birey ile toplum arasındaki gizli sözleşme uyarınca, hasta olarak sorumluluklarını aktif olarak ycıine getiren kişiye karşı toplumsal hoşgörü, teşvik ve onun doğal hasta haklarına saygının korunduğu bir barış ortamının doğduğunu belirtmiştik. Böyle bir barışın temel güvencesi kuşkusuz etik ilkelerin özellikle de hasta haklarının güvence altında olmasıdır. Dolayısıyla hastalığa aktif katılımı engelleyen her hangi bir sosyal güvencesizlik karasında hastanın yanında görmek istediği ilk kişi bir sağlık çalışanı olacaktır.

Doğrudan beyni etkileyerek, örneğin bilişsel işlevleri bozmak suretiyle beynin bilgi işlem yeteneğini engelleyen organik ve biyolojik NEDENLERİN araştırılması ve bunları ortadan kaldırmaya yönelik tedavi protokollerinin düzenlenmesi ve hastaya önerilmesi doğrudan hekim sorumluluğundadır. Hastanın kendisine neler yapıldığını, önerilen tedavinin olası yan etkilerinin neler olabileceğini, ne zaman iyileşeceğini hastalısının doğasının ne olduğunu bilmek isteyeceği ve en önemlisi önerilen tedavi için onayının alınmasını bekleyeceği akıldan çıkarılmamalıdır. Bunlar temel ahlaki ilkelerdir. Uygulamada asıl sorumluluk hekime düşmektedir. Tedaviye başladıktan sonra özellikle, tedaviye uyum konusunda yardımcı sosyal ve ekonomik destek sistemleri önem kazanacaktır. Hasta ve ona ilk elden yardımcı olan insanlar arasında süregiden ilişki biçiminin gözden

Geçirilmesi ve kişilik sınırları korunmak kaydı ile gereken uyarıların yapılmasında sağlık çalışanlarının hemen hepsinin önemli işlevleri vardır.

Ruh sağlığı alanında bu işlevlerin yerine getirilebilmesi için alanda hizmet veren profesyonellerin öncelikle normal insan psikolojisine dil ir çok iyi bir bilimsel formasyona sahip olmaları gerekmektedir. Bunun zorunluluğunu anlamak zor değildir. Örneğin, psikodinamik temel ilkelere yeterince hakim olmadan, "kaotik" denebilecek bir süreç yaşayan hastaya "bilimsel[1]' yaklaşım göstermek olanaksızdır.

Bu bağlamda, mademki normal insan psikolojisini bilmek temelde beyin işleyişini bilmeyi gerektirmektedir, iyi bir dinamik formasyona ek olarak çok iyi bir biyolojik formasyona da sahip olma zorunluluğu tartışılmaz bir gerçektir.

Günümüzde, insan beyninin işleyişi hakkındaki ipuçlan, ağırlıklı olarak organın ilaçlara verdiği yanıtın incelenmesi sayesinde elde edilmektedir. Dolayısıyla, eldeki verilerin iyi anlaşılabilmesi için farmakolojinin temel verilerin ve bu verilerin psikiyatrik hastalıklarla nasıl ilişkilendirildiğinin bilinmesi gerekmektedir.

Ancak, her tıbbi hastalığın kendine özgü bir psikiyatrik profili vardır. Yine her tıbbi hastalık için seçilecek farmakoterapi, psikoterapi vb girişimlerde hem hastaya zarar vermemek ve hem de ilaç elkileşimlerinden korunmak ciddi bir bilimsel kaygıdır. Böyle bir kaygının üstesinden gelebilmek temel tıp eğitimini tamamlamayı zorunlu kıldığı gibi, söz konusu temel eğitim sonrasında psikofarmakolojik ilaçların kullanımına dair üst ihtisası gerektirmektedir. Psikiyatristler hariç, diğer ruh sağlığı

çalışanları, uygulamada ilaç önermek durumunda olmadıktan için bu kaygının tümüyle dışında kalmaktadır.

Özetle, uygulamada, psikolog, hemşire ve sosyal hizmet uzmanları ■.istemin psikiyatrik hastalıklara tam koymak, psikoterapi ya da farmakoterapi önermek hastalığın gidişini izlemek gibi tıp formasyonu gerektiren bölümlerinden muaftır. Ancak, beyinle ilgili bilimsel gelişmeleri izleyerek insanın hastalıkla başa çıkmakta kullanabileceği biyolojik, psikolojik ve sosyal rezervleri anlamalan ve araştırmaları gerekmektedir.

Bu kitapta, psikiyatrinin biyolojik, sosyal ve psikodinamik temel sorunlarına değinilmiştir. Bu verilerle hastalıklar arasındaki ilişkilendirmelere yer verilmiştir. Söz konusu ilişkilendirme sürecinde elektrofizyoloji biliminin katkısına özel önem verilmiştir.

I. GENEL FARMAKOLOJİ

Bu bölüm, Farmakoloji Uzmanı Dr. Hasan ARCASOY tarafından hazırlanmıştır.

Farmakoloji, ilaç bilimi anlamına gelir. İlaç ile biyolojik sistemlerinin etkileşmesini inceler. Farmakolojinin ana konusunu oluşturan ilaç, tanım itibarıyla tıpta kullanılan ve biyolojik etkinliği olan saf bir kimyasal maddeyi ya da ona eşdeğer olan bitkisel veya hayvansal kaynaklı, standart miktarda aktif madde içeren bir karışımı ifade eder.

İlaçlar yararlı etkilerini başlıca üç şekilde meydana getirirler:

Somatik veya psişik etkinliklerle ilgili durumları veya fonksiyonları etkilerler.

İnsan vücudunda üretilen veya dışarıdan alınması gereken ve eksikliği sonucu hastalıklar oluşturan aktif maddeleri, tuzları ve sıvıları yerine koyarlar.

Vücuda girip hastalık yapan patojenik mikrop ve parazitlerin veya vücutta oluşan maddelerin yok edilmelerini veya dışarı atılmalarını sağlarlar.

İlaç Etkisinin Temel Özellikleri: En önemli özelliği seçicilik'tir. İkinci önemli özelliği etkinin geçici olması, üçüncü önemli özelliği uygulanan miktara yani doza bağımlı olmasıdır.

Farmakolojinin çeşitli dallan vardır. En eski ve en kapsamlı olan farmakodinamidir. Farmakodinami, ilaçların fizyolojik, biyokimyasal ve patolojik olaylar üzerindeki etkileri ile uğraşan farmakoloji dalıdır. Diğer önemli bir farmakoloji dalı farmokokinetik'tir. Bu dal ilaçların absorbsiyon, dağılım, biyotranformasyon ve atılımını kalitalif olarak ve özellikle zaman boyutu içinde inceler. Kemoterapi, insan vücudunu istila eden bakteri ve diğer mikroorganizmalarla çeşitli parazitlerin yaptığı hastalıkların tedavisi ile uğraşır. Farmakolojinin bir diğer dalı olan toksikoloji; ilaçların ve günlük yaşamımızda veya tarım, endüstri ve diğer alanlarda kullanılan kimyasal maddelerin zehirli etkilerini inceler. Zehir deyimi, ilaç olarak kullanılmayacak derecede non selektif ve kalıcı tesire sahip kimyasal maddeleri ifade eder. Farmakoloji ile ilgili diğer bir dal tedavi bilimi veya uygulamalı farmakolojidir.

İlaçların Sınıflandırılması: Farmakoloji'de ilaçlar çeşitli kriterlere göre sınıflandırılır.

Birinci kriter, ilaçların kimyasal yapısıdır. İkinci kriter, ilaçların tesir yeridir.

İlaçların sınıflandırılmasında üçüncü kriter, ilaçların kullanıldığı durumlar ve kullanılma amaçlandır.

İlaçların Adları: Belirli bir ilacın üç adı bulunur.

Genel Ad (Jenerik Ad): Ülke düzeyinde ve uluslararası düzeyde iletişimin kolaylaştırılması ve standardize edilmesi ve yanlışlık ya da yanılmaların önlenmesi amacıyla ilaçların esas olarak genel adları kullanılır.

Ticari Ad (Marka veya Müstahzar Adı): İlaçlan yapan fırmalann kendi ürünlerine verdiği özel adlardır.

Kimyasal Ad: Uluslararası kimya birliğinin saptadığı nomenklatür kurallarına göre verilen kimyasal addır. Uzun ve kompleks olduğu için tıpta ve eczacılıkta kullanılması pratik değildir.

İLAÇ - VÜCUT ETKİLEŞMELERİ:

İlaç ve vücut arasındaki etkileşmeler gencide iki sınıfa ayrılır. İlacın vücut üzerindeki etkileri famıakodinamik süreçler olarak adlandırılır. Vücudun ilaca ne yaptığına dair incelemelerin yer aldığı süreç ise farmakokinetik süreçleri oluşturur.

Farmakodinamik Prensipler: Birçok ilaç, bir etki oluşturmak için önce bir reseptöre bağlanmak zorundadır.

A- İlaç - Reseptör Etkileşmelerinin Tipleri: Agonist ilaç reseptöre bağlanır ve onu dolaylı ya da dolaysız bir etki oluşturacak şekilde

aktive eder. Antagonist ilaçlar ise bir reseptöre diğer moleküllerin bağlanmasını önler.

B- İlaç Etkisinin Devam Süresi: Reseptör düzeyinde ilaç etkisinin sona ermesi değişik şekillerde meydana gelir. Bazı durumlarda etki ancak ilaç reseptörü işgal ettiği sürece devam eder; ilacın reseptörden ayrılması etkiyi ortadan kaldırır. Ancak birçok durumda, ilacın reseptörden ayrılmasından sonra etki halen devam edebilir. Çünkü ilaç - reseptör kompleksinin aktive ettiği kenetleyici moleküller halen aktif şekilde bulunabilirler. İlaçların reseptörlerle geri dönüşümsüz bağlandığı (irreversibl) durumlarda, etki ilaç - reseptör kompleksi ortadan kalkana kadar veya yeni reseptör sentezlenene kadar ilaç etkisi devam eder.

C- Reseptörler ve inert Bağlanma Bölgeleri: Bir reseptör olarak fonksiyon görebilmek için endojen bir molekül önce ilaç moleküllerini seçebilme özelliğine sahip olmalı ve ikincisi bağlandıktan sonra ilacın işlevini biyolojik sistemin işlevini de değişikliğe uğratacak şekilde değiştirmelidir. İlacın plazma albumini gibi düzenleyici olmayan bir moleküle bağlanması, biyolojik sistemin işlevinde kayda değer bir değişme oluşturmaz; yani bu endojen moleküle inert bağlanma bölgesi denebilir. Bu tür bağlanma yine de önemsiz değildir, çünkü ilacın vücut içinde dağılımını etkilemekte ve dolaşımdaki serbest ilaç miktarını belirlemektedir.

Farmakokinetik Prensipler: Kullanılan ilaçlar, mevcut herhangi bir yolla uygulandıktan sonra etkinin istendiği yere ulaşma yeteneğinde olmalıdır. Ancak az sayıdaki olguda ilacı doğrudan onun hedef dokusuna uygulamak mümkündür. Başka olgularda ilaçlar intra-venöz verilebilir. Ve kan içinde yararlı etkilerini oluşturduklan diğer vücut kısımlarına taşınırlar. Çok daha yaygın olarak, İlaç sindirim kanalı içine verilir.

Son olarak, ilaç etkisini oluşturduktan sonra metabolik inaktivasyon, vücuttan atılım ve bu ikisinin kombinasyonu ile belli bir hızda vücuttan uzaklaştırılır.

A- İlaçların Biyolojik Membranlardan Geçişi: Beş şekilde meydana gelir.

Pasif difuzyon: Bu olayda ilaç moleküllerinin hücre membranından fizik kurallarına göre geçmesi sözkonusudur. Geçişin yön ve hızını sağlayan faktör, iki ortamdaki konsantrasyon farkıdır. Bir çok ilacın absorbsiyonu bu şekilde olur.

Aktif Transport: İlaç moleküllerinin bir konsantrasyon gradientine karşı membrandan geçişi genellikle aktif transport sayesinde olur. İlaç molekülü membramn bir yüzünde taşıyıcı denen doğal bir moleküle bağlanır ve düşük konsantrasyonda olduğu yüzden, yüksek konsantrasyonda olduğu yüze taşınır. Aktif transport enerji isleyen bir olaydır. Belli bir konsantrasyondan sonra taşıyıcı molekülleri tükeneceği için aktif transport doyurulmuş olur.

Kolaylaştırılmış Difüzyon: İlaç molekülleri yüksek konsantrasyonunda oldukları taraftan düşük konsantrasyonda oldukları tarafa geçerler, fakat membranlardan geçiş aktif transportta olduğu gibi bir taşıyıcı aracılığı ile olur. Doygunluk söz konusudur. Enerjiye gereksinim göstermez.

Pinositoz: Hücre membranmın dış yüzünde oluşan bir çukurluk içine giren molekül veya tanecik, çevresindeki membran parçası tarafından tamamıyla sarılır ve böylece oluşan vezikül membrandan koparak sitoplazma içine girer. Pinositozun tersi eksositozdur.

Reseptör Araçlı Endositoz: Bazı hormonlar, büyüme faktörleri veya doğal makromolekülllcr hücre yüzeyinde kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak onunla birlikte hücre membramnı aşıp hücre içine girebilirler.

B - İlaçların İyonizasyonu: Lipofilikliğin yani ilacın yağda çözünme eğiliminin ölçüsü lipid/su partisyon katsayısıdır. Bu; denge halinde yağ fazında çözünen ilaç konsantrasyonunun su fazında çözünen ilaç konsantrasyonuna oranıdır. İlacın lipid / su partisyon katsayısı nc kadar yüksekse lipid membranlardan ditüzyon ve absorbsiyon hızı o kadar fazladır. İyonizc olan ilaç molekülleri lipidlerde pek çözünmezler; dolayısıyla absorbc edilemezler veya güç absorbe edilirler.

İlaçların çoğu kimyaca zayıf organik asit veya baz niteliğinde olan maddelerdir. Kural olarak söylenebilir ki ilaçların iyonize olmayan kısımlarının artışı, absorbsiyonlannı arttırır.

İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI:

İlaçların belirli bir biyolojik yapıdaki etkisinin nasıl oluştuğunun bilinmesi, insanda o etkiyi elde etmek için ilacın rasyonel ve bilinçli bir şekilde kullanılmasına olanak verir.

Sınıflandırma:

Farmakolojik etki ilacın fiziksel veya kimyasal nonspesifık bir özelliğine bağlı olabilir. Örnek: Santral sinir sisteminde nöronların eksitabilitesini azaltan bazı ilaçlar (inhalasyon anestezikleri.)

Etki, hiicrclcrdc nöromediyatörlerin ve diğer endojen maddelerin tesir ettiği reseptörlerin ilaç tarafından etkilenmesi sonucu oluşabilir.

İlaçlar vücuttaki çeşitli yapılarda belirli fizyolojik fonksiyonların veya patolojik olayların oluşmasında aracılık eden enzimleri inhibe veya aktive ederek bu fonksiyonların ve olayların değişmesi sonucu etki oluşturabilirler. Örnek: MAO (monoamin oksidaz) inhibitöıleri.

İlaç, antimetabolit olması nedeniyle etki oluşturabilir. Örnek: oral antikoagülanlar, K vitamini antimetabolitidirler ve pıhtılaşma faktörlerinin sentezini bozarlar.

İlaçlar transmembranal aktif transport sistemlerinin inhibisyonu veya aktivasyonu sonucu etki oluşturabilirler.

İlaçlar eksitabl hücrelerde transmembranal iyon kanallarım açmak veya kapamak suretiyle hücreleri etkileyebilirler. Örnek: Kalsiyum kanal blokerleri.

Yerine koyma (ikame) esasına dayanan ilaç etki mekanizması.

Farmakolojik etki, ilacın vücutla normalde inaktif durumda bulunan bir maddeyi açığa çıkarmasına ve aktif hale getirmesine ya da bunun engellenmesine bağlı olabilir.

Farmakolojik etki ilacın şelasyon yapmasına bağlı olabilir.

İLAÇ RESEPTÖRLERİ:

Bazı ilaçlar, hormonlar ve diğer endojen etkin maddeler hücrelerde kendilerini tanıyan özel yerleri selektif olarak etkilemek suretiyle belirli etkiler oluştururlar. Hücrelerde, belirli bir makromolekülün özel bir kısmını oluşturan, ilaç veya etkin endojen madde moleküllerini seçici bir şekilde yüksek afinite göstererek bağlayan ve etkinin başlamasında aracılık eden bu hipotetik noktalara reseptör adı verilir. Reseptör noktayı taşıyan makromoleküle reseptör molekülü adı verilir.

Reseptörlerin iki önemli görevinden biri, etkin ilaç ve diğer madde moleküllerini tanımaları, diğeri ise bu maddelerle reseptörün geçici olarak kombine olmasından doğan kimyasal sinyali, biyolojik nitelikte bir iş yapan, kendilerine özgü efektör makromoleküllere (enzimler ve iyon kanalları gibi) biyolojik sinyal şeklinde aktarmalarıdır. Yani reseptörler kimyasal sinyali, biyolojik sinyale dönüştürürler.

Reseptör Aktivasyonu, Transmembranal Sinyal Transdüksiyonu ve Reseptör Sonrası Olaylar: İlaçlar, ister agonist ve isterse antagonist niteliğinde olsunlar, moleküllerinin reseptörlerle kombinasyonu reversibl bir biçimde meydana gelir. Agonist ilaç molekülleri reseptörü aktive ettikleri halde, antagonist madde molekülleri reseptörü aktive edemezler. Agonistlerin son etkisinin, başka bir deyişle hücre cevabının yeri hücre içindedir.

Bu nedenle bu tür reseptör aktivasyonu ile oluşan sinyalin membranda yerleşmiş transmembranal transdüksiyon sistemleri tarafından transdüklenmesi ve transdüklenen sinyalin genellikle ikinci ulaklar (sAMP, sGMP, diasilgliserol, inozitol trifosfat ve Ca^{++} iyonu gibi.) şeklinde hücre içine girmesi gerekir. Transdükleme sistemleri; genellikle reseptör, G proteini (düzenleyici protein) ve efektör molekülünden oluşur. Reseptörlerin fonksiyonlarından biri de, aktivasyonlan sonucu oluşturdukları sinyali amplifiye etmeleridir.

DOZ - KONSANTRASYON - ETKİ İLİŞKİLERİ:
İlaçların etki oluşturabilmeleri için vücuttaki etki yerinde belirli bir minimum etkin konsantrasyonun üstünde bulunmaları gerekir.

Doz - etki ilişkisinin kantitatif olarak incelenmesi, iki türlü doz kavramına göre yapılır. Bunlardan biri kademeli doz, diğeri de kuvantal doz'dur.a) Kademeli Doz - Etki İlişkisi: Belirli bir bireyde ilacın kademeli olarak artan dozlarda uygulanması etkinin, dozun belirli bir fonksiyonu olarak artmasına neden olur.

Doz ile etki arasındaki ilişkinin grafiği çizilirken kural olarak konsantrasyonun veya dozun logaritması alınır. Böylece elde edilen eğri hiperbol şeklinde değil sigmoid şekilde olur. Bunun iki pratik yaran vardır.

Grafiğin yatay eksenini daraltır.

Eğrinin daha büyük bir bölümde lineer olmasını sağlar.

b) Kuvantal Doz - Etki İlişkisi: İncelenmesi istenilen farmakolojik etkinin, hep veya hiç şeklinde olduğu (örneğin baş ağrısının geçirilmesi, kusmanın geçirilmesi, konvülsiyon önlenmesi) özel durumlarda kademeli doz - etki ilişkisi, tek bir birey üzerinde değil, çok sayıda birey üzerinde incelenir. Sonuçlar grafiklenirse, ideal durumda Gauss eğrisi elde edilir.

Farmakolojide ilacın etki gücü (potensi), kural olarak diğer bir'ilaca göre belirlenir. Aynı miktardaki belirli bir etki türünü daha küçük miktarıyla oluşturan ilaç diğer ilaca göre daha güçlüdür.

İlacın efikasitesi, onun gravimetrik gücü ile ilişkisi olmayan bir özelliğidir. Eilkasitenin göstergesi ilacın maksimum etkisi E_{max} değeridir. Buna göre E_{max} değeri düşük olan ilacın efikasitesi de düşüktür.

İlaçların kademeli doz-etki ilişkisine bakarak onların gücü ve efikasitesi hakkında bilgi edinebilir. Fakat kuvantal doz-etki ilişkilerine bakarak sadcce güçleri hakkında bilgi edinilir; yani bu ilişki efikasiteyi göstermez.

İLAÇLAR ARASINDA FARMAKODİNAMİK ETKİLEŞMELER:

Bu gruba giren etkileşmelerde, bir ilacın diğerinin etkisini azaltması veya çoğaltmasına göre antagonizma ve sinerjizma diye adlandırılan iki durum ayırt edilir.

A. ANTAGONİZMA: Bir ilacm (antagonist) diğer bu ilacın (agonist) etkisini önlemesi veya etki meydana gelmişse onu azaltması ya da ortadan kaldırması olayıdır.

KİMYASAL ANTAGONİZMA:

Agonistin, antagonist ilaçla kimyasal olarak birleşmesi sonucu etkisiz hale getirilmesi olayıdır. Kimyasal antagonistlerin çoğu, çeşitli ilaç ve zehirlerle meydana gelen zehirlenme olaylarının tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bu tür ilaçlar için daha ziyade antidot deyimi kullanılır.

Örnekler:

Dimerkaprol - Cıva, altın, arsenik

Pralidoksim - Organik, fosfatlı insektisidler

Pro tam in sülfat - Heparin

FİZYOLOJİK ANTAGONİZMA

Bir ilacın etkisinin, ayrı bir reseptör veya mekanizma aracılığı ile aksi yönde etki yapan diğer bir ilaç tarafından azaltılması veya ortadan kaldırılmasıdır.

Barbitüratlar ve narkotik analjezikler solunum merkezini deprese ederler. Bu etkileri; solunum merkezini uyaran kafein ve doksopram gibi analeptik ilaçlarla antagonize edilir.

3- FARMAKOLOJİK ANTAGONİZMA

Aynı reseptörle birleşebilen iki ilaç arasındaki antagonizma şeklidir. İki türü vardır.

Kompetitif Antagonizma: Bu tür antagonizmada, agonist ve antagonist molekülleri aynı reseptör için yarışma halindedir. Her ikisinin de reseptörle kombinasyonu reversibldir. Agonist konsantrasyonu arttırılırsa, antagonizma tamamen ortadan kaldırılabilir. Agonistin maksimum etkisi antagonist tarafından azaltılmaz.

Antagonist konsantrasyonu arttırılırsa agonistin log konsantrasyon etki eğrisi söz konusu antagonist artışıyla orantılı bir şekilde sağa kayar.

Örnekler: Asetilkolin - atropin, morfin - Nalokron parsiyel

Agonist Niteliğindeki Kompetitif Antagonistler: Parsiyel agonist niteliğindeki ilaç, invitro incelemelerde tek başına verildiğinde agonist gibi hareket eder. Eğer tam antagonistin yüksek konsantrasyonu ile birlikte verilirse onun etkinliğini azaltır. Yani antagonist gibi hareket eder.

Örnekler:
Morfin - Nolorphin, Pindolol, asebutolol gibi B - blokerler.

Kompetitif Olmayan Antagonizma: Antagonist molekülleri, reseptörle kovalent bağlarla irreversibl bir şekilde bağlanırlar. Antagonist, kompetitif antagonizmada olduğu gibi doz - cevap eğrisini sağa kaydırır, fakat bu kaydırma kompetitif antagonizmada olduğu gibi lineer değildir.

Yedek Reseptör: Bir agonist ilaç, maksimum etki oluşturan en düşük dozunda veya konsantrasyonunda verildiği zaman hala serbest kalan reseptörlerdir.

B. SİNERJİZMA

Sumasyon (Aditif Etkileşme): Ayni etki türünü meydana getiren iki ilaç belirli dozlarda bir arada verildiklerinde oluşturdukları kombine etki, bunların aynı dozlarda tek başlanna verildikleri zaman yaptıkları bireysel etkilerin cebirsel toplamına eşitse iki ilaç arasındaki etkileşmenin sumasyon (aditif etkileşme) biçiminde olduğundan söz edilir. Sumasyon biçimindeki etkileşmeye bir örnek parasetamol ve aspirin'dir. 0,5 gr. Aspirin ile 0,5 gr. Parasetamol eşit derecede ağrı kesici etkiye sahiptir. Ayni etki 0,25gr. Aspirin + 0,25 gr. Parasetamol kombinasyonu ile elde edilebilir.

Potansiyalizasyon: İki ilaç bir arada verildiğinde oluşturdukları kombine etkinin miktarı, onların bireysel etkilerinin sumasyonundan beklenenden fazla ise, sinerjizma, potansiyalizasyon şeklindedir. Örnek: Antikolinestcrazlar - asetilkolin ve kolin esterleri.

FARMAKOKİNETİK:

Farmakolojinin ana dallarından olan farmakokinetik, vücudun ilaca ne yaptığını incceleycn bilim dalıdır. İlaçların absorbiyon, dağılım, biyotransformasyon ve eliminasyonunu kantitatif olarak inceler. İlaç kan veya plazma düzeyinin zamana göre seyrini gösteren kan veya plazma konsantrasyonu - zaman eğrisi, ilacın farmakokinetik profilini ortaya koyar.

İlaçların belirli bir organı veya dokuyu etkileyebilmeleri için, etki yerine belirli bir konsantrasyon eşiğini aşacak miktarda ulaşmaları gerekir. Etki yerine ulaşımın ilk kademesini ilacın, vücuda uyguladığı yerden absorbsiyonu ikinci kademesini ise ilacın dolaşan kandan vücuttaki diğer yerlere dağılımı oluşturur. Farmakolojik anlamı ile absorbsiyon, ilaçların uygulandıkları yerlerden kan veya lenf dolaşımına geçmeleri olarak tanımlanabilir.

İlaçların kandan dokuların veya organların içine dağılmasına farmakokinetik dilinde invazyon (yayılma) denir.

Kandaki plazma proteinlerine bağlanırlar. İlaç bağlayan protein fraksiyonu, ilaçların çoğu için albumin molekülleridir. Özellikle asidik ilaçlar plazma albuminine yüksek oranda bağlanır. İlaç moleküllerini bağlayan önemli ikinci makromolekül, a, - asid glikoproteindir. İlaçların protein makromoleküllerine bağlanması reversibldir.

Bazı ilaçların proteine bağlanma oranları asidik alanlara göre genellikle daha düşüktür. Ekstrasüllüler sıvıda ve ilacın etkilediği yapıdaki ilaç konsantrasyonunun göstergesi, sadece serbest ilaç fraksiyonunun konsantrasyonudur.

Dokulara geçiş ve dağılımında;

Diffüzyon hızı

Doku perlüzyon hızı

Doku komponentlerinin ilaca karşı afinitesi

Plazma proteinlerine bağlanma parametreleri rol oynar.

İlaçların dağıldıkları sıvı kompartımanları arasında, konsantrasyon saptamak için numune almaya en elverişli olan plazma kompartımanıdır. Belirli bir dozda ilaç verildikten sonra (tercihen i.v) dağılımının dengeye erişmesini takiben plazma numunesi alınarak bu numunedeki konsantrasyona göre hesapla bulunan dağılım hacmi sanal dağılım hacmidir.

A (Verilen ilaç)

$V_{(1}$ (Sanal dağılım) =

C (Plazmadaki ilaç)

Sanal dağılım hacmi, verilen dozdaki ilacın plazmada bulunana eşit konsantrasyonda dağılması mümkün olan sıvı hacmidir.

İLAÇLARIN BİYOTRANSFORMASYONU:

İlaçların enzimlerin etkisi ile vücutta kimyasal değişikliklere uğramasına biyotransformasyon denir. Bazen, etkisiz bir bileşik vücutta biyotransformasyon sonucu etkili hale getirilir. Bu tür bileşiklere ön ilaç veya inaktif prekürsor adı verilir.

Biyotransformasyon sonucu ilacın dönüştüğü bileşiklere o ilacın metaboliti adı verilir. Bazı ilaçların metabolitleri inaktif değil, aktif maddelerdir. Bazen aktif metabolit ana bileşiğine göre daha güçlü ve daha uzun süren bir etki gösterebilir.

Biyotransformasyon Yapan Enzimlerin Yerleştiği Yapılar: İlaçlan metabolize eden enzimlerin bulunduğu başlıca organeller şunlardır:

Karaciğer: Çeşit ve miktar bakımından en fazla enzim içeren yapılardır. Karaciğerde en önemli enzim fraksiyonu ise mikrozomal enzimlerdir.

Gastrointestinal kanal mukozasý ve lumeni

Akciğerler

Böbrekler

Enzimatik Olay Türleri:

İlaçların vücutta maruz kaldıkları enzimatik olaylar, kimyasal değişmenin türüne göre dört ana grupta toplanır.

Oksidasyon

İndirgenme

Kopma

Konjügasyon

Bunlardan ilk üçüne birinci faz reaksiyonları denilir. Oksidasyon ve indirgenmede moleküldeki bir kimyasal grubun genellikle daha polar (suda çözünen) bir gruba dönüşmesi söz konusudur. Üçüncü tip reaksiyonda (kopma) maskelenmiş bir polar grup, kopma sonucu serbest hale gelir. Konjügasyon ise esas itibariyle bir sentez reaksiyonudur, buna ikinci faz reaksiyonu adı verilir.

İLAÇLARIN İTRAHI:

İlaçlar ve metabolik değişme ürünlerinin vücuttan atılması, başlıca böbrekler aracılığı ile olur. Bazı ilaçlar ve metabolitleri, karaciğer hücreleri tarafından safra yollarına itrah edilir. Uçucu sıvılar ve gazların vücuttan atılması akciğerler tarafından sağlanır.

Eliminasyon ve ilaç etkisinin sona erdirilmesi bakımından önemli olan, değişmemiş ilacın itrahıdır.

Böbreklerden İtrah:

Böbreklerden itrah başlıca iki şekilde olur:

Glomerüler Filtrasyon

Tübüler salgılanma

Ayrıca tübüler reabsorbsiyon olayı da ilaçların itrahını etkileyen bir faktördür.

Glomerüler Filtrasyon: Hızlı bir şekilde meydana gelen, pasif difuzyon esasına dayalı, sadece serbest fraksiyonlarının uğradığı bir itrah biçimidir.

Tübüler Salgılanma: Esas olarak proksimal tubuluslarda gerçekleşen bir aktif transport olayıdır. Tubulus hücrelerinde asidik ve bazik ilaçlara özgü iki ayrı taşıyıcı türü vardır. Tübüler salgılanma yoluyla olan itrah, glomerüler filtrasyonla itraha göre çok daha hızlı olur ve çok daha verimli bir itrah mekanizması oluşturur.

KLERENS KAVRAMI ve RENAL KLERENS:

Klerens, birim zaman zarfında (dakikada) belirli bir maddeden tamamıyla temizlenen sanal plazma hacmidir. Birimi ml./dk.'dır. Klerens, ilacın eliminasyon hızının bir göstergesidir. Ve eliminasyon yapan organa bağımlı bir parametredir.

Renal klerens, metabolize edilmemiş ilacın böbreklerden itrahı suretiyle bir dakikada o ilaçtan temizlenen sanal plazma hacmidir.

İlacın plazmadaki başlangıç konsantrasyonunun yarıya inmesi için geçen süre, eliminasyon yarılanma ömrü diye adlandırılır. Eliminasyon böbreklerden itrah suretiyle olan bir ilacın renal klerensi ve sanal dağılım hacmi ile yarılanma ömrü arasındaki ilişki şu şekilde formiilize edilebilir.

Böbreğin fıltrasyon hızının bir göstergesi, hastada krcatinin klerensidir. Böbrek fonksiyon yetmezliği, bu değerde azalmaya neden olur.

KARACİĞERDEN SAFRA İÇİNE İTRAH:

İlaçlar ve bunların metabolizma ürünleri (özellikle konjügasyon ürünleri) karaciğer hücreleri tarafından safra kanalları içine salgılanırlar ve böylece ince barsak içine atılırlar; oradan feçcs içinde dışarı atılırlar. Bu itrah yolu, genellikle böbrekten itrah kadar etkin bir eliminasyona olanak vermez.

Hepatik Klerens: Karaciğer tarafından metabolize edilme ve/veya itrah edilme sonucu birim zaman zarfında ilaçtan temizlenen kan hacmi diye tanımlanır.

AKCİĞERLERDEN İTRAH:

Gazlar ve uçucu maddeler alveol membranmı aşmak suretiyle kandan alveol boşluğuna diftüze olabilirler. Bu bir pasif difuzyon olayıdır. Alveol boşluğuna geçen gazlar hava içinde, ekspirasyon suretiyle dışarı atılır.

DİĞER YERLERDEN İTRAH:

Bunlardan salya ve süt içindeki itrah önem taşır.

İLAÇLARIN ELİ MİNASYON YARILANMA ÖMÜRLERİ:

Bir ilacın yarılanma ömrü ($t_{1/2}$), çeşitli yollardan eliminasyon sonucu ilacın plazmadaki konsantrasyonunun yarıya inmesi için geçen süredir. Eliminasyon yanlanma ömrü, daha önce formülize edildiği şekle uygun olarak, ilacın total klerensi ile ters, sanal dağılım hacmi ile doğru orantılıdır. Genel kural olarak yanlanma ömrünün on katına eşit bir sürede ilacın vücuttan tamamıyla atıldığı kabul edilir.

İLAÇ UYGULAMA YERLERİ:

İlaçların belirli bir hücre veya yapıda etki yapabilmeleri için orada belirli bir konsantrasyon eşiğinin üstündeki konsantrasyonlarda bulunmaları gerekir. İlacın etkisi için kritik olan bu eşik konsantrasyona minimum etkin konsantrasyon denir (MEK).

İlacın uygulanma yerleri, ilaç vermekle elde edilmek istenilen amaca ve ilacın etkilemesi istenilen yerin durumuna göre esas itibarıyla iki grupta toplanırlar.

Lokal Uygulama Yerleri: Eğer ilacın etkilemesi istenilen organ veya doku vücudun yüzeyinde ise ya da injektör iğnesi ile erişilmesi mümkün bir derinlikte ise ilaç lokal olarak uygulanır.

Sistemik Etki İçin Kullanılan Uygulama Yerleri: Vücutta yaygın bir etki elde edilmek isteniyorsa, bu takdirde ilaç uygun bir yerde doku içine (örneğin kas veya ciltaltı) injekte edilir ya da mukozal boşluklara uygulanır ve buralardan absorbsiyona bırakılır.

I. LOKAL UYGULAMA YERLERİ

Epidermal (cilt üzeri veya perküton) uygulama

Cilt içine (intrakütan) injeksiyon: Hacim 0,1 ml.'den fazla olmamalıdır.

Konjonktiva üzerine uygulama

İntranazal uygulama

Bukkal (ağız içi) uygulama

Gastrointestinal kanala uygulama

İntratekal uygulama

İntravaj inal uygulama

Intra plevral ve intra peritoneal uygulama

İntrakarial injeksiyon

İntrauterin injeksiyon

İntraartikülcr injeksiyon

Rektum ve kolon içine uygulama

İntralezyonel uygulama

II. SİSTEMİK ETKİ İÇİN KULLANILAN UYGULAMA YERLERİ:

Başlıca şekilleri enteral uygulama, parenteral uygulama, transdermal uygulama ve inhalasyon suretiyle uygulamadır.

A. Enteral Uygulama:

Oral (Per os)

Sublingual (dilaltý)

Rektal

Ii. Parenteral Uygulama: Bu uygulamada verilecek ilacın bir takım özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bunlar steril, apirojen, mikropartikül içermeyen ve vücut PH' smda veya buna yakın PH' da olmalıdır.

Şekilleri:

İntravenoz injeksiyon

Ciltaltına injeksiyon

İntramüsküler injeksiyon

Bu arada prcsistemik eliminasyon kavramından da bahsetmemiz gerekir.

İlk geçiş elinimasyonu veya presistemik eliminasyon: Mide barsak mukozanın kapillerierinden portal kan içinde karaciğer lobüllerinin sinozoidlcrinden geçerken bazı ilaçlar, mukoza epitel hücreleri veya karaciğer hücrelcrindeki enzimler tarafından önemli ölçüde, inaktif metaboliüere dönüştürülürler veya safraya itrah edilirler. Bu tür ilaçların sistemik dolaşıma az bir kısmı ulaşabilir. Bu olaya ilk geçişte eliminasyon, presistemik eliminasyon adları verilir. İlk geçişte fazla eliminasyona uğrayan ilaçlar genellikle fazla lipofiliktirler.

İLAÇLARIN ETKİSİNİ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER:

İlaçların vücuttaki etkisi çok çeşitli faktörler tarafından değiştirilebilirler. Bu faktörlerden bazıları ilacın farmakokinetiğini bozmak suretiyle, onun etki yerindeki konsantrasyonunu değiştirirler; etkideki değişme buna bağlıdır. Diğer bazı faktörler ise ilacın farmakokinetiği üzerinde bir değişme yapmaksızın hedef organ veya hücrelerin cevap verme yeteneğini değiştirirler; etkideki değişme buna bağlıdır. Aşağıda sayılan faktörler, genellikle ilaç etkisinde kantitatif nitelikte değişme yaptıklarından dozlarda değişiklik yapılmasını zorunlu kılar.

Bu faktörler şunlardır:

Vücut ağırlığı ve dağılım hacmi

Yaş

Eliminasyon organlarının hastalıkları

Seks

Veriliş yolu

Veriliş zamanı (gün içi ritim ve diğer biyoritmler)

Hastalık sonucu absorbsiyonun azalması

Çevresel faktörler ve diyet

Genetik faktörler

Önceden varolan hastalık hali veya özel durumlar. (Gebelik gibi)

Biyolojik değişkenlik

İlaç etkisini tamponlayan ikincil olaylar

Tolerans, taşifılaksi ve desensitizasyon. (Bazı ilaçlar uzun süre devamlı kullanıldıklarında, başlangıçtaki dozun etki şiddetinin giderek azaldığı görülür. Aynı tesiri idame ettirmek için dozu gittikçe arttırmak gerekir. Bu duruma tolerans adı verilir. Tokseminin çok çabuk oluşan bir şekli vardır. Buna taşiflaksi denir. Akut tolerans deyimi de kullanılır. Desensitizasyon deyimi ise, genellikle, invitro (izole organlarda) agonist uygulanması sonucu bir saniyeden bir kaç saate kadar değişen kısa bir süre içinde hedef hücrelerin cevap verirliğinin, dolayısıyla ilaç etkisinin azalmasını ifade eder.)

Diğer ilaçların vücutta bulunması.

Sosyal çevre ve ruhsal durum.

Plasebo ve ilacın plasebo etkisi.(İlaçlar sadece farmakolojik etkileri nedeniyle değil fakat ilaç niyetiyle ve şifa beklentisiyle alınan bir madde olmalarından dolayı hastaların bazı semptomlarını hafifletebilir. Veya onların hasta tarafından yorumunu olumlu yönde değiştirebilirler. Bu nedenlerle plasebo denilen vc ilaçlara özgü farmosötik şekillere sokulan fakat gerçekte ilaç değil inert bir madde içeren prcparatlar bir dereceye kadar ve genellikle geçici bir süre için terapötik etkinlik gösterirler. Örneğin, ağrılı ve anksiyeteli hastalara plasebo verilmesi, hastaların önemli bir bölümünde bu semptonları düzeltir. Plasebolarla yapılan incelemeler, plasebo tablet veya kapsülünün rengindeki farkın bile etki derecesini değiştirdiğini göstermiştir. Örneğin tabletin yeşil olmasının anksiyetede, sarı olmasının depresif belirtilerde ve mavi olmasının sedatif etki istenilen durumlarda, kırmızı olmasının ise ağrılı durumlarda plasebo etkinliğini arttırdığı bulunmuştur. Plaseboya bazı kimseler olumsuz tepki verirler, bunlar plasebo olduklarında yan tesir oluştuğunu ifade ederler. Plaseboya tepki verici kişiler genellikle telkine elverişli olanlardır. Yapılan psikolojik testlerde bunların

genelde ekstrovert, kendine güveni az, başkalarına tabi olmayı tercih eden, çevresi ile kolay ilişki kuran nörotik kişiler olduğu görülmüştür. Bazı hekimler, özellikle psikiyatrik hastalarda, kişilikleri nedeniyle "plasebo etkinliği" gösterirler.)

İLAÇLARIN TOKSİK TESİRLERİ:

Hiç bir ilaç sadece istenilen etkiyi yapmaz, onun yanında az ya da çok sayıda ve değişik şiddetle diğer etkileri de yapar. Bu nedenlerle ilaçların selektifliklcri gerçekte göreceli bir kavramdır. İlaçların istenilen tesirleri vc istenmeyen tesirleri söz konusudur. İstenmeyen tesirlere ilacın yan tesirleri denir. İstenmeyen tesirlerin yani yan tesirlerin büyük bir bölümü, ilacın kullanıldığı indikasyon ne olursa olsun belirgin derecede zararlıdırlar. Bunlara toksik tesirler adı verilir.

İlaçların ve diğer kimyasal etkenlerin toksik tesirleri temel niteliklerine ve oluş mekanizmalarına göre beş kategoriye ayrılabilirler.

Yalın toksik tesirler

Özel toksik tesirler

İlaç allerjisi

Dayanıksızlık reaksiyonları

İdiyosenkrazi ve genetik farklılığa bağlı reaksiyonlar

I. Yalın Toksik Tesirler: Bunlar ilaç tarafından onun terapötik tesirlerine benzer bir şekilde ve bazen aynı mekanizmalarla doğrudan doğruya oluşturulan yan tesirlerdir. İlaçların yan tesirlerinin çoğu kural olarak bu tür yan tesirlerdir. Genellikle doza bağımlı ve öngörülebilir bir biçimde oluşurlar.

Üç alt grupta toplanırlar:

Fonksiyonel (Farmakodinamik) Yan Tesirler: Yalın toksik tesirlerin ilaç alan hastalarda en sık görülen şeklidir. Bu tür veya yan tesirlerin oluşmasında, ilacın etki yerine reversibl bağlanması esastır.

Biyokimyasal Toksik Tesirler: İlacın hücre düzeyindeki fonksiyonel tesirlerinin altında çoğu zaman bilinen veya bilinmeyen hücresel biyokimyasal değişiklikler yatar. Uygulamada biyokimyasal toksik tesir deyimi ile kastedilen, ilaçların klinikte rutin olarak ölçülen biyokimyasal göstergelerde yaptıkları istenmeyen değişikliklerdir.

Yapısal Toksik Tesirler: İlaçların doku ve hücre düzeyinde yaptığı morfolojik bozukluklarla kendini gösteren toksik tesirlerdir. Genellikle hücrelerin yaşamında fonksiyonel önemi olan subsellüler yapıların veya makromoleküllerin (DNA, RNA ve enzimler gibi) ilaçlar veya diğer kimyasal etkenler ya da onların metobolitleri tarafından irreversibl bir şekilde bozulmasına bağlıdır.

Özel Toksik Etkiler: Bu başlık altında mutajenik etki, karsinojenik etki ve terotojenik etki gibi esas itibarıyla hücre çekirdeği düzeyinde oluşan ve genellikle kalıcı nitelikte olan toksik etkiler incelenir.

İlaç Allerjisi: İlaca karşı reaksiyon, immun cevaba bağlı ise ilaç allerjisinden söz edilir. İmmun cevap, lenfositlerin antijene karşı verdiği bütün cevap tiplerini ve onların sonuçlarını kapsar; cevapta sadece T veya B lenfositleri ve çoğu zaman her ikisi de rol oynar. İlaca karşı allerji oluşması için temel koşul, ilacın antijen özelliği kazanmasıdır.

Dayanıksızlık (Aşırı Duyarlılık) Reaksiyonları: Kişide var olan bir hastalık nedeniyle; onun ilacın belirli etkilerine normal kişilerden daha fazla duyarlı bulunması sonucu ortaya çıkan istenmeyen reaksiyonlardır.

İdiyosenkrazi ve Genetik Farklılığa Bağlı Reaksiyonlar: İlacın yan tesirleri yukarda sayılanlardan birine sokulmuyorsa ve belirlenmiş bir genetik farklılıkla ilgili görülmüyorsa idiyosenkrazi tipinde bir reaksiyon olarak kabul edilir. Başka türlü söylemek gerekirse, bu tür reaksiyonların tabiatının ne olmadığı bellidir, fakat ne olduğu bilinmemektedir.

İLAÇ TOKSİSİTESİNİN DENEYSEL OLARAK ÖLÇÜMÜ ve TEDAVİ İNDEKSİ:

İlaçların akut toksisitesini değerlendirmek için kullanılan nicel bir gösterge medyan letal doz (LD5o)dir. LD50, bir grup deney hayvanına uygulandığı zaman bu gruptaki hayvanların %50'sini öldüren dozdur.

Bir ilacın güvenilir bir ilaç oluşunda rol oynayan faktör, tek başına medyan letal doz veya medyan toksik doz değildir. Bu bakımdan önem taşıyan esas gösterge, tedavi indeksi'dir. Tedavi indeksi, medyan letal dozun, medyan tedavi edici (etkin) doza (ED50) oranıdır.

OTONOMİK SİNİR SİSTEMİ:

Otonom sinir sisteminin santral ve periferik bölümleri vardır. Ayrıca bu sistem anatomik olarak sempatik ve parasempatik sistem olarak iki kısma ayrılır. Her iki bölümde santral sinir sistemi içinde bulunan çekirdeklerden kaynak alır ve preganglionik efferent lifler beyin sapı ve medulla spinalisten çıkarak motor ganglionlarda sonlanır. Sempatik preganglionik lifler santral sinir sistemini torasik ve lomber spinal sinirlerle terkederler ve bu nedenle bu sistemin diğer adı torakolomber sistemdir. Parasempatik preganglionik lifler santral sinir sistemini kranial sinirlerle (özellikle üçüncü, yedinci; dokuzuncu, onuncu) ve üçüncü ve dördüncü sakral spinal köklerle terkederler.

Her iki sistem de bilginin iletilmesi için kimyasal maddeler kullanır. Sinir sisteminde kimyasal ileti sinir hücreleri arasında ve sinir hücreleri ve efektör hücreler arasında olur. Kimyasal ileti sinir uçlarından sinaps aralığına küçük miktarlarda salıverilen transmitter veya nörotransmitler maddeler aracılığı ile olur.

Belirli bir efektör organ veya hücre hem sempatik hem de parasempatik mnervasyona sahip olabilir (Dual innervasyon). Bazı yapılar ise, bu sistemlerden sadece biri ile innerve edilmiştir. Sempatik ve parasempatik ganglionlardaki sinapslarda nörotransmisyon, presinaptik akson ucundan salıverilen asetilkolin tarafından sağlanır. Sempatik sistemin ucundaki nöroefektör kavşaklarda ise impuls aşırımı akson ucundan salıverilen noradrenalin tarafından, parasempatik sistemin ucundaki kavşaklarda ise asetilkolin tarafından sağlanır.

Kolinerjik Sistem: Asetilkolin, kolinerjik sinir uçlarında, kolin ve asetilkoenzim A'dan sentez edilir. Asctilkoenzim A, sinir uçlarında bol miktarda bulunan mitokondıilerde sentez edilir. Asetilkolin sentezi,

çok yüksek transmitter salıverilme temposu sağlayacak kadar hızlı bir olaydır. Sinir ucundan asetilkolin salınımı parsiyel eksositoz suretiyle olur.

Asetilkolin'in eliminasyonu, sinaps veya kavşak aralığında bol miktarda bulunan asetilkolinesteraz enzimi tarafından hidrolize edilerek kolin ve asetik asite dönüştürülmek suretiyle olur.

Kolinerjik reseptörler, nikotinik ve muskarinik reseptörler olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Nikotinik reseptörler çizgili kas tipi ve nöronal tip olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Çizgili Kas Tipi (N_M) Reseptörler: d-tüborürarin, pankuranium ve benzeri çizgili kas felcedici ilaçlar tarafından selektif ve güçlü bir şekilde bloke edilirler.

Nöron (N_N) Tipi Reseptörler: Hekzamentonyum, mekamilamin ve diğer ganglion bloke edici ilaçlar tarafından selektif bir şekilde bloke edilirler.

Muskarinik reseptör alt tipleri: Üç tipi vardır. Bunlar Mı, M_2 ve M_3

reseptörleridir.

Mı reseptörler, beyinde öğrenme ve bellekle ilgili kolineıjik yolakların ucundaki sinapsların postsinaptik membranında ve periferde sempatik ganglion hücrelerinde ve parasempatik ganglion hücrelerinde (bu arada mide-barsak kanalı çeperinde) bulunurlar. Pirenzepin ve telenzepin bu reseptörlerin selektif antagonistidir. M_t reseptörlerin selektif agonistleri arekolin, izoarekolin ve okstremorin'dir.

M_2 reseptörler, kalpteki yapılarda, bazı düz kas hücrelerinde ve beyinde (özellikle superior colliculus) bulunurlar. M3 reseptörler, ekzokrin salgı bezi hücrelerinde ve mide - barsak kanalı, trakeobronşial kanal ile mesanenin düz kas hücrelerinde ve beynin bazı bölgelerinde bulunurlar; aktive edildikleri zaman bezin salgısını arttırırlar ve düz kaslı yapıların kasılmasına neden olurlar. Adrenerjik Sistem: Nöral ve endokrin (hormonal) iki bölümü vardır, (sempatoadrenal sistem). Bu nöronların nörsefektör kavşaklarındaki akson uçlarından salıverilen ve iletiden sorumlu olan nörotrammitter noradrenalin'dir. Adrenerjik sistemin endokrin bölümünü teşkil eden adrenal medülladan ise kromafin hücrelerde, adrenerjik sinir uçlarından farklı olarak noradrenalin yanında bol miktarda adrenalin de sentez edilip salınır. Adrenerjik presinaptik uçlarda sentez, tirozin L - dopa —» dopamin —> noradrenalin şeklinde olur. Adrenal medulla ve daha az sayıda olmak üzere, diğer yerlerde bulunan kromafin hücrelerde de noradrenalin sentezlenir; fakat bu hücrelerde, noradrenalini adrenaline dönüştüren feniletanolamin N-metil transferaz enzimi bulunur ve scntezlenen

noradrenalinin büyük kısmı adrenaline dönüştürülür. İnsan ve memelilerde adrenerjik sinir ucunda adrenalin sentez edilmez.

Adrenerjik sinir uçlarında noradrenalin özel veziküller içinde depolanır sinirsel stimulasyona bağlı olarak parsiyel ekzositoz suretiyle salıverilir.

Noradrenalin'in eliminasyonunda en önemli mekanizma sinir ucu tarafından geri alınmasıdır (re-uptake) salıverilen noradrenalin'in %75-80'i bu mekanizma ile kavşak aralığından hızlı bir şekilde uzaklaştırılır. İki tip uptake olayı vardır. Adrenerjik sinir ucu tarafından yapılan nöronal uptake ve diğer hücreler tarafından yapılan ekstranöronal uptake2.

MAO ve KOMT (monamin oksidoz ve katekol -O-metil- transferaz) enzimleri tarafından yapılan enzimatik yıkım salıverilen noradrenalinin eliminasyonu bakımından nöronal uptake yanında önemsiz derecede kalır. MAO, noradrenalin'in esas olarak adrenerjik sinir ucundaki yıkılmasından, KOMT ise efektör hücreler ve ekstrasellüler sıvıdaki yıkılmasından sorumludur. MAO karaciğerde ve KOMT kapiler endotelinde de oldukça fazla miktarda yıkılır. Bu iki tür noradrenalini hücre dışında son ürün olan vanilmandelik asit'e (VMA) dönüştürür.

Adrenerjik reseptörlerin iki alt tipi vardır. Bunlar a ve (3 reseptörler olarak adlandırılır.

a - reseptörlerde aı, a2 olmak üzere iki alt tipinin olduğu saptanmıştır, cii reseptörler postsinaptik yerleşimli olmasına rağmen a2 reseptörler presinaptik veya postsinaptik yerleşimli olabilirler.

aı reseptörler, adrenerjik agonistlerden fenilefrin, metaksamin'e yüksek afınite gösterirler ve bu agonistler tarafından selektif olarak aktive edilirler. a2 reseptörler ise klonidin, guanobenz gibi agonistlere yüksek aiınite gösteren ve bunlar tarafından selektif olarak aktive edilen reseptörlerdir.

Prazosin, doksazosin ve benzerleri (Xı reseptörlerin selektif antagonistleridir.

(3 - adrenerjik reseptörler Pı ve p2 diye adlandırılan iki alt tipe ayrılır.

Pı reseptörlerin selektif agonisti ksamoterol ve dobutamin, selektif antagonistleri ise atenolol, betaksolol vb.dir.

p2 reseptörlerin selektif agonisti prokoterol, salbutamol, tcrbutalin; selektif antagonistleri ise a - metilpropranolol ve butaksomindir.

PARASEMPATOMİMETİK İLAÇLAR ve ANTİKOLİNESTERAZLAR:

Parasempatomimetik ilaçlar nöroefektör kavşaklarda kolinerjik etkinliği güçlendiren ilaçlardır. İki gruba ayrılırlar:

Muskarinik agonistler

Antikolinesteıaz ilaçlar

Muskarinik agonistler efektör hücrelerin muskarinik reseptörlerini aktive ederler, böylece asetlkolinin muskarinik etkilerini meydana getirirler, genellikle nikotinik reseptörlere dokunmazlar. Antikolinesterazlar, kolinerjik sinapslarda ve nöroefektör kavşakta asetilkolini yıkan asctilkolinesterazı ihhibe ederek, sinir ucundan salıverilen asetilkolin'in sinapstaki düzeyini ve etkinliğini arttırır. Bu indirekt etkili parasempatomimetikler hem parasempatik sistemin ucundaki nöroefektör kavşaklarda ve hem de ganglionlardaki sinapslar ve çizgili kasların nöromüsküler kavşağı gibi nikotinik tipteki kolinerjik reseptörlii sinaps ve kavşaklarda asetilkolin düzeyini arttırdıkları için, hem muskarinik ve hem dc nikotinik etki yaparlar. Aşırı dozda antikolinesteraz, kolinerjik sinaps ve kavşaklarda aşırı asetilkolin birikmesine neden olarak devamlı depolarizasyon ve desensitizasyon yaparak kolinerjik iletimi bloke veya felç eder.

MUSKARİNİK AGONİSTLER (PARASEMPATOMİMETİK İLAÇLAR):

Efektör organların muskarinik reseptörlerini aktive ederek oralarda parasempatik sinir stimulasyonu sonucu oluşan etkilerin aynısını yaparlar. Parasempatik sistemi stimule etmezler; periferde esas olarak sadece efektör hücre ve organlar üzerinde etkilidirler. Muskarinik reseptörün üç alt tipini oluşturan Mı, M_2 ve M3 reseptörlere karşı afıniteleri genellikle eşit derecededir.

Kimyasal yapılarına göre iki alt gruba ayrılırlar:

Asetilkolin ve diğer kolin esterleri

parasempatomimetik alkaloidler ve sentetik benzerleri Farmakolojik Etkileri:

Genel bir kural olarak damar düz kaslarını ve sfmkter kaslarını gevşettikleri halde, diğer yapıların düz kaslannı kasarlar.

Kardiovasküler Sistem: Pulmoncr ve sistemik arter yataklarının pek çoğunda vazodilatasyon yaparlar. Bunda damar endotel hücrelerinin membranındaki muskarinik reseptörleri aktive etmeleri rol oynar; bu olay sonucu salıverilen ve damar düz kas tabakasına geçen endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) damarların gevşemesine neden olur.

Vazodilatasyon nedeniyle arteryel kan basıncını düşürürler. Bu sırada genellikle taşikardi olur. Taşikardi ilacın refleks etkisine bağlıdır. Kalpte sinoatrial düğümde direkt etkileriyle impuls üretimi yavaşlar (negatif kronotrop etki) A-V düğümde iletim hızım yavaşlatırlar, refrakter peryodu uzatırlar. Bu nedenle parsiyel veya tam kalp bloku oluşturabilirler.

Vazodilatasyon yapmaları nedeniyle ciltte kızarma (flushing) yaparlar, cilt temparatürünü yükseltirler ve sıcaklık duyumsanmasına neden olurlar.

Gastrointestinal Kanal: Mide ve barsak çeperindeki düz kasları kasarlar - tonus ve peristaltik hareketlerin sıklığını arttırırlar.

Göz: İrisin sirküler kasını kasarlar ve miyozis yaparlar. İridokorneal açının genişlemesine bağlı olarak göz içi basıncını düşürürler. Silier kasların kasılması sonucunda göz yakın görmeye ayarlanmış duruma sokulur, geçici miyopi meydana gelir.

Dış salgı bezleri: Tükrük bezlerinin bol ve sulu salya salgılamasına neden olur (hipersalivasyon). Mide mukozasından asit, pepsin ve mukus salgılanmasını arttırırlar.

Solunum yolları üzerindeki mukoza bezlerinin salgısını arttırırlar, bu etkileri ve bronkospazm yapmaları sonucu hava yollarının direncini arttırırlar. Özellikle astımlı hastalarda, solunum güçlüğüne neden olurlar. Terlemeye ve göz yaşı akmasına neden olurlar.

Diğer düz kaslı Organlar: Mesanenin çeper kasını kasarlar ve kapasitesini azaltırlar; fakat mesanenen trigon kasının ve sfınkterinin tonusunu düşürürler. İstem dışı miksiyona neden olurlar.

SSS Üzerine etkileri: Bunlar kan beyin engelini geçemezler, belirgin bir santral etki yapmazlar.

KOLİN ESTERLERİ:

Asetilkolin: ilaç olarak pek kullanılmaz. Hem etki süresi çok kısadır hem de etkisi selektif değildir.

Ağız yolundan etkisizdir. Diğer kolin esterleri betanekol, karbakol, metakolindir.

PARASEMPATOMİMETİK ALKALOİDLER ve SENTETİK BENZERLERİ:

Başlıca üç alkaloid vardır. Pilokarpin, muskarm, arekolin. Pilokarpinin en belirgin etkisi ter bezleri üzerinedir. Bol terleme yapar. Göze lokal uygulandığında miyosiz ve akomodasyon spazmı yapar.

Bu gruptan pilokarpin, tramarin ve oksotremorin SSS'ne geçtikleri için santral slimulan etki yaparlar.

H. ANTİKOLİNESTERAZ İLAÇLAR:

Antikolinesteraz ilaçların etkinliği esas olarak kolinerjik kavşak ve sinapslardra bulunan asetilkolinesterazm inbibisyonuna bağlıdır. Bu ilaçlar, enzimle etkileşmelerinin reversibl veya irreversibl olmasına göre iki farklı gruba ayrılırlar.

1- Reversibl inhibitörler: Örnekler: Fizostigmin, neostigmin ve piridostigmin'dir. Bunlardan sadece fizostigmin tersiyer yapıda olduğu için santral sinir sistemine geçer.

Irreveribl Inhibitörler:Bu grubu orgonofosfatlar oluşturur. Organofosfatlar parokson, diazinon ve çok sayıda diğer insektisid tarımsal savaşım maddelerini, garin, soman ve benzeri yüksek güçlü savaşım zehirlerini ve ilaç olarak seyrek kullanılan izoflurofat ve ekotiofat gibi maddeleri içerir. Organfosfatlann terapötik indeksleri düşük ve toksisiteleri yüksek olduğu için bunların terapötik bakımdan değil, toksikolojik bakımdan önemleri vardır. SSS'ye girebildiklerinden, yüksek dozlara ulaşıldığında, hem peri ferdeki hem de SSS'deki kolineıjik sinapslarda aşırı asetilkolin birikmesine neden olarak aşırımı felç ederler; ölüm, solunum merkezi ve solunum kaslarının felcine ve dolaşım kollapsına bağlıdır. Antidot olarak olabildiğince erken ve yüksek dozda atropin İ.V. (santral ve perferik muskarinik toksik tersirleri düzeltir.) ile birlikte enzim reakvatörleri olan adikosin ve pralidoksin verilir. Neostigmin, pridostigmin ve amberonyum myastenia gravis tedavisi için veya kompetisyonla blok yapan nöromusküler bloke edici ilaçların yaptığı kas felcini düzeltmek için kullanılır. Edrofonyum çok kısa etkili olduğu için miyanstenia'mn teşhisi

için ve tedavi sırasında antikolinesteraz ilaç dozunun titrasyonu için kullanılır.

Muskarinik agonistlerin ve antikolinesteraz ilaçların

gastointcstinal kanaldan absorbiyonları çok düşüktür. Oral

verilmesi durumunda dozun yüksek olması gerekmektedir.

Parascmpatomimetik ve Antikolinestiraz İlaçların Kullanılış

Yerleri:

Postopeıatif paralitik ileus ve mesane atonisi

Nörojenik mesane bozuklukları

Glokom

Kompetitif tipteki nöromüsküler bloke edici ilaçları etkisiz hale getirmek

Atropin, trisiklik antidepresanlar, fenotiyazinler ve benzer santral antikolinerjik ilaçlara ve benzodıazepinlere bağlı zehirlenmeler.

Gastroözofageal refluks hastalığı

Atropin zehirlenmesinin teşhisi

Miyastenia Gravis

KONTRENDİKASYONLARI:

Gastrointestinal kanal ve uretrada mekanik týkanma olgularý

Hipertiroidizm

Astım

Koroner kalp hastalığı

Peptik ülser

PARASEMPATOLİTİK İLAÇLAR:

Parasempatik sinirlerin periferik ucundaki nöroefektör kavşaklarda efektör hücrelerin muskarinik reseptörlerini antogonize ederler; böylece sinir ucundan salıverilen asetilkolin'in bu reseptörleri etkilemesini kompetisyonla bloke ederler. Anti muskarinik ilaçlar adı da verilir. Bu ilaçların özgül etkileri, efektör organlarda parasempatik tonusu azaltmalarına veya kaldırmalarına bağlıdır. Beyine girebilenler, oradaki kolinerjik sinapslann muskarinik reseptörlerini bloke ederek bellek zayıflaması veya kaybı, yüksek dozda konfüzyon, hipereksitasyon ve halüsinasyonlar yaparlar.

Başlıca dört gruba ayrılırlar:

Belladan alkaloidler: Bunlar atropin ve skopalamindir. Kısa etilidirler. Oral, s.c, i.m, i.v verilebilirler. Santral sinir sistemine geçebilirler.

Belladan alkaloidlerin tersiyer amin türevleri: bunlardan bir kısmı antispazmodik olarak ağızdan veya parenteral kullanırlar (adifenin, oksifensiklimin, novatropin, piperdolat, flavobat gibi). Diğerleri oftalmik solüsyon şeklinde midriyatik olarak oftalmolojide lokal olarak kullanılırlar (homotrapin, ökotrapin, siklopentulat ve tropikomid gibi). Midriyatik etkileri atropine göre kısa sürer.

Kuvaterner amin türevleri (fenpiverinium, propanteli, pipenzolat, klinidyum, valetomat gibi) Bunlar SSS'ne giremedikleri için periferik etkileri için yeterli derecede yüksek dozda verilebilirler. Otonomik gonglionlardaki nikotinik reseptörleri bloke ederler.

Selektif etkili parasempatolitik ilaçlar: Bu grupta halen bir ilaç pirenzepin vardır. Bu ilaç M| reseptörlerini selektif olarak bloke eder. Uygulama yönünden önemli olan niteliği gastroselektif oluşudur. Mide pariyetal hücrelerinden asit salgılanmasını belirgin derecede inhibe eder.

Parasempatolitik Etkiler:

Kordiovasküler sistem: Kalbin atış hızı üzerinde etkilidirler. Atış hızını arttırırlar ve taşikardi yaparlar. A -V iletimi hızlandırırlar, blok varsa düzeltirler. Kan basıncında belirgin bir değişme yapmazlar. Aşırı dozda yaptıkları belirgin terleme inhibisyonu sonucu ciltle vazodilatasyon ve kızarma yaparlar; hipertermi meydana getirebilirler.

Salgı Bezleri: Dış salgı bezlerini bu arada tükrük ve ter bezlerini inhibe ederler. Mide asit salgısını da azaltırlar.

Gastrointestinal Sistem: Peristaltik hareketleri ve tonusu azaltırlar. Spazm varsa onu geçirirler. Konslipasyona neden olurlar. Sfinkter kasların gevşemesi ise zorlaşır.

Bronşlar: Bronkodilatasyon yaparlar, salgıyı azaltırlar.

Göz: İris sirküler kasını gevşetip midriyasis yaparlar. Ayrıca silier kası gevşeterek yakın görmeyi bozarlar. İridikorneal açıyı daralttıkları için aköz hümör drenejanı bozarlar. Ve göz içi basıncını arttırırlar.

Mesane: Çeper kasını gevşetirler., fakat sfinkter ve trigon kasını büzerler. Miksiyonu zorlaştırırlar.

SSS'dcki etkileri: Atropin, belirgin bir SSS depresyonu ve buna bağlı uyuşukluk yapmaz. Skopalamin ise depresyon, sedasyon, uyuşukluk, yorgunluk, öfori ve amnezi yaparlar. Belladon alkaloidleri korteksin elektriksel etkinliğini azaltırlar.

Parasempatolitik İlaçların Kullanım Yerleri

Pep tik ülser

Gastrointestinal sistemin spazm ve hipermotilite halleri.

Diğer düz kaslı yapıların gevşetilmesi.

Preanestezik medikasyon.

Oftalmolojide kullanılış.

A-V blok ve bradikardiyi önlemek.

Parasempatomimetik veya antikolinesteraz ilaç veya maddelerle zehirlenmeler.

Kontrendikasyonları

Dar açılı glokom.

Prostat hipertrofisi

Barsak ve mide atonisi

İleus.

Organik pilor stenozu.

Akalazia.

Ateşli hastalar.

SEMPATOMİMETİK İLAÇLAR:

Efektör organları adrenerjik reseptörlerini aktive etmek suretiyle etkileyen ve o organlarda sempatoadrenal sistemin stimulasyonu sonucu oluşan etkilerin aynısını yapan ilaçlardır.

Bazıları alfa - adrenerjik reseptörlere, diğer bazıları beta - adrenerjik reseptörlere nispeten selektif etki yaparlar; birincilere alfamimetik, ikincilere beta-mimetik ilaçlar adı verilir. Bazıları hem alfa hem beta reseptörlerini belirgin şekilde etkilerler (adrenalin gibi). Reseptörleri etkileme mekanizmalarına göre direkt etkili olanlar ve indirekt etkili olanlar diye iki gruba ayrılırlar. Direkt etkili olanlar (katekolaminler ve Beta mimetik ilaçlar gibi) adrenerjik reseptörleri direkt olarak aktive ederler. İndirekt etkili olanlar, adrenerjik sinir ucundaki amin pompası tarafından sitoplazma içine alınırlar ve oradaki sitoplazmik noradrenalin havuzundan endojen noradrenalini kavşak aralığına salıvererek yani endojen noradrenalin aracılığı ile etki yaparlar. İndirekt etkili olanların pek çoğu kısmen direkt etki de yaptıkları için gerçekte karma etkilidirler.

Sempatomimelik ilaçlar, yapıları yönünden gösterdikleri farka göre, katekolaminler (adrenalin, noradrenalin, izoprotorenol, dopamin, dobutamin gibi) ve katekolamin olmayanlar (veya sempatomimetik aminler) diye sınıflandırılır.

KATEKOLAMİNLER:

Adrenalin, noradrenalin ve izoprotorenol kotekolaminler ve genelde semptomimetik ilaçların prototip ilaçlarıdır. Şöyle ki; noradrenalin alfa mimetik etkinlik gösteren; izoprotorenol betamimetik etkinlik gösteren ve adrenalin hem alfa hem beta mimetik etkinlik gösteren ilaçların prototipidir.

ADRENALİN:

Vücutta adrenal medullada sentez edilir ve oradan salgılanarak hormon görevi yapar. Adrenerjik sinir uçlarında bulunmaz. Katekolominler içinde en fazla kullanılan ve çeşitli etkileri olan bir ilaçtır.

Farmakolojik Etkileri: Kardiyovasküler sistemde hem kalbin Pı reseptörleri üzerinden kalbi stimule edip kalp debisini arttırdığı için ve hem de alfa etkiyle damarları büzüp total periferik damar rezistansını arttırdığı için arteryel kan basıncını yükseltir. Bunda, venülleri büzüp kalbe venöz dönüşü arttırmasının da katkısı vardır. Adrenalin çizgili kas damar yatağında ise (3ı reseptörler aracılığı ile gevşeme, yani vazodilatasyon yapar; ancak damar sistemi üzerinde egemen etki vazokonstriktör etkidir. Kalp debisinin artması hem sinoatrial düğümün stimulasyonu sonucu olan kalp hızı artmasına (taşikardi - pozitif kronotrop etki) ve hem de miyokard kontraktilitesinin artması (pozitif inotrop etki) sonucu kalp atış hacminin artmasına bağlıdır.

Adrenalin aritmojenik etki de yapar ve bu esas olarak beta reseptörler aracılığı ile olur.

Noradrenalin, koronerler hariç bütün damar yataklarındaki vazokonstriktör etkisi ve kalbi stimule etmesi nedeniyle kan basıncını yükseltir; refleks olarak bradikardi yapar. Bu atropinle önlenir. İzoprotorenol kalbi fazla stimule edip debiyi arttırmasına rağmen,

belirgin ve yaygın vazodilatasyon sonucu total periferik damar rezistansım azalttığı için ortalama arteryel kan basıncını düşürür.

Adrenalin bronkodilatasyon yapar.

Mide-barsak düz kaslarını gevşetir.

Adrenalin a-mimetik etkiyle iris radyal kasını kasar (midriyasis), pilomotor kaslan kasar, böylece piloereksiyona yol açar ve dalak kapsülünü büzer.

Adrenalin'in esas olarak beta-reseptörler aracılığı ile olan metabolik etkileri vardır. Şöyle ki; karaciğerde glikojenolizi arttırır ve sonuçta hiperglisemi yapar. Çizgili kaslarda da glikojenolizi arttırır ve sonuçta hiperlaktikasidemi yapar. Ayrıca yağ dokusunda lipolizi arttırır; kanda serbest yağ asidi düzeyini arttırır. Vücudun oksijen tüketimini (bazal metabolizma, metabolizma hızı) arttırır, buna kalorijenik etki denir. Başlangıçta hiperkalemi sonra hipokalemi yapar.

Adrenalin göz içi basınç düşürür. Kanın koagülabilitesini arttırır, mast hücrelerini inhibe eder.

Adrenalin ağız yolundan kullanılmaz. Barsak çeperinde ve karaciğerde bulunan katekol-o-metil transferaz, monoamin oksidaz tarafından çabuk inaktive edilir.

Başlıca kullanılış yerleri:

Akut allerjik reaksiyonlar.

Anafılaktik şok ve yaşamı tehdit eden anjioödem.

Kalp durması

Açık açılı glokom

Lokal anestezi

Başlıca kontrendikasyonları:

Koroner kalp hastalığı

Konjektif kalp yetmezliği

Hipertiroidizm ve hipertansiyon

Taşiaritmiler

Halojenli mikrokarbon türevleri ile yapılan genel anestezi

6. Diabetes mellitus

Adrenalin parenteral olarak i.m ve s.c injeksiyonla verilir. Acil hallerde diliie edilerek i.v verilebilir. Noradrenalin sadece i.v inlıizyonla verilir, nekroz yaptığı için dokuya injekte edilmez. İzoprotorenol parenteral olarak veya aerosol şeklinde inhalasyonla verilir.

SEMPATOMİMETİK AMİNLER (KATEKOLAMIN OLMAYANLAR):

Bunların bir kısmı indirekt sempatomimetik etki gösterir. Katekolamin olmadıkları için çoğu MAO ve KOMT enzimlerine dayanıklıdırlar ve ağızdan alınabilirler.

3 gruba ayrılırlar

Alfa mimetik ilaçlar

Beta mimetik ilaçlar

Santral sinir sistemini stimüle edenler (amfetamin, ve benzerleri) Alfa mimetik İlaçlar:

Antihipotansif olarak kullanılırlar: Efedrin, Fenilefrin, Metarominol, metoksamin

Dekonjestan olarak kullanılırlar: Bunlarda lokal ve sistemik dekonjestanlar olarak ikiye ayrılır.

Lokal dekonjestanlar: İmidazolin türevleri ve alifatik aminler.

Sistemik dekonjestanlar: Fenil propanolamin ve psödoefedrin.

Beta mimetik ilaçlar: 4 alt guruba ayrılırlar.

a- Bronkodilatatör olarak kullanılanlar

b- Vazodilatatör olarak kullanılanlar

c- Uterus gevşetici olarak kullanılanlar

d- Miyokard stimulam olarak kullanılmakta ve denenmekte olanlar Sempatomimetik ilaçların kullanılışı

Vazokonstriktör etkileri için kullanıldıkları durumlar

Hipotansiyon halleri

Nazal dekonjestan olarak kullanýlmalarý

Lokal anestezik solüsyonlara katılması

Şok tedavisi

Yüzeysel kanamalar

Vagal tonusu arttýrmak için kullanýlmalarý.

Düz kas gevşetici etkileri için kullanıldıkları durumlar

-Şok

Periferik damar hastalıkları

Erken doğum eyleminin durdurulması veya önlenmesi

Dismenore tedavisi

Kalp üzerindeki stimular etkileri nedeniyle kullanıldıkları durumlar

Tam kalp bloku ve durması

Konjestif kalp yetmezliği

Allerjik hastalıklarda kullanılışları

Bronşial astım

Anafıl aktif şok

Ürtiker ve anjiödem

Midriyatik olarak kullanılışları

Glokom tedavisinde kullanılışları

Santral etkileri için kullanılışları (amfetamin ve benzerleri)

İştah kesici

Parkinson hastalýðý

Analeptik etki

SEMPATOLİTİK İLAÇLAR:

Sempatolitik ilaçlar, sempatik postganlionik sinir uçları ile efektör hücreler arasındaki nöroefektör kavşaklarda impuls aşınmmı, sinir ucu düzeyindeki veya efektör hücrelerin adrenerjik reseptörleri düzeyindeki etkileri ile bloke eden ilaçlardır.

Sinir ucuna etki yapanlar, sinirsel stimülasyonun sinir ucundan noradrenalin salıvermesini azaltırlar. Bunlara adreneıjik nöron blokerleri denir. Kavşağın karşı yakasında efektör hücre membranı üzerindeki adrenerjik reseptörleri bloke eden ilaçlar ise adrenerjik reseptör blokerleri adını alır.

Adrenoseptör blokeri ilaçlar (labetolol hariç) alfa ve beta reseptörlere karşı tam bir selektiflik gösterirler.

Kural olarak alfa reseptörleri bloke eden bir ilaç beta reseptörleri bloke etmez. Bir efektör yapı üzerinde sempatik tonus yoksa, sempatolitik ilaçlar bu yapıya ait spesifik tesirleri oluşturmazlar.

ALFA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİ:

İlk bulunan sempatolitik ilaçlardır.

Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri: En önemli etkileri damar yatakları üzerinde sempatik tonusu kaldırıp vazodilatasyon ve buna bağlı hipotansiyon yapmalandır. Hem arteriolleri hem de venülleri genişletirler. Total periferik damar rezistansını belirgin şekilde düşürürler. Kalp atış hacmini de azaltırlar. Refleks mekanizma ile taşikardi yaparlar. Damarlar üzerindeki sempatik tonusu azaltan bütün ilaçlar postüral hipotansiyon oluştururlar. Kalp üzerinde belirgin direkt etkileri yoktur. Ayrıca vücutta su ve tuz retansiyonuna neden olurlar.

Sınıflandırma:

-Hem otı hem a_2 yi bloke edenler (selektif olmayanlar): fenoksibenzamin, fentolamin, tolazolin, ergot alkoloidleri.

-otı'e selektif blokerler: Prozasin, doksazosin, terazosin

-012'ye selektif blokerler: Yohimbin, rovalsin, korinantin

Non-selektif olanlar:

Fenoksibenzamin korapetitif olmayan tipte bir antagonizma yapar.

Ergot (çavdar mahmuzu) alkoloidleri başlıca ergonovin, ergotoksin ve ergotamin olarak üçe ayrılır. Bu alkoloidler, doza, koşullara ve etki yerine göre parsiyel agonist ve tam antagonist gibi hareket ederler.

Temel farmakolojik özellikleri:

Düz kasları büzücü etki

Alfa-adrenerjik reseptör blokajı (parsiyel agonistik etki)

Sinirsel ve endokrin etkiler: Santral sempatolitik etkileri vardır. Beyindeki nöronların ve ön hipofizdeki endokrin hücrelerin dopamin D_2 reseptörlerini aktive ederler. Ön hipofizden prolaktin salgılanmasını inhibe ederler.

Ergotamin ve onun daha az vazokonstriktör etkili bir türevi olan dihidroegotamin, ağızdan veya parenteral verilerek akut migren krizinin başlangıcında krizi geçirmek için kullanılır; profilaktik olarak kullanılmaz. Ergot alkaloidlerinin uzun süre verilmesi gangren ve SSS belirtilerinin eşlik ettiği ergotizm adı verilen kronik ergot zehirlenmesine neden olur.

Ergonovin alkaloidi ise güçlü oksitosik etkinlik gösteren bir ergot alkaloididir.

otı'e selektif blokerler

Prazosin ve benzerleri: damarların -ar adrenerjik reseptörlerini selektif olarak bloke eder. -ot2 reseptörlere dokunmaz.

Antihipertansif ilaç olarak kullanılır.

0C2'ye selektif blokerler.

Yohimbin, presinaptik ve postsinaptik - α_2 reseptörleri, - 0C| reseptörlere oranla daha güçlü bir şekilde bloke ederler. Sempatolitik etkinliği zayıftır. SSS üzerinde stimulan etkisi vardır. Erektil impotansa karşı kullanılabilir.

ALFA BLOKERLERİN KULLANILIŞI

Feokromositoma -Şok

Akut konjektif kalp yetmezliği

Peri ferik damar hastalıkları

BETA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİ

Sempatik sinir uçları ile damar sisteminin düz kasları ve diğer yapıların düz kasları, kalp hücreleri ve diğer efektör hücreler arasındaki nöroefektör kavşaklarda post-sinaptik beta reseptörleri bloke ederler. Bu reseptörlerde noradrenalin ve adrenalinin kompetitif antagonistidirler. Bazıları kalpte yoğun olarak bulunan (3 ı reseptörleri, düz kaslı yapılarda ve diğer yapılarda bulunan P2 reseptörleri aynı derecede bloke ederler: non-selektif beta-blokerler denilen bu gurupta propranolol, timolol, oksprenolol, pindolol, nadolol ve tertatolol bulunur. Diğer bazıları ise Pı reseptörleri oldukça selektif olarak bloke ederler: kardiyoselektif beta-blokerler denilen bu ilaçlar arasında atenolol, metoprolol, asebutolol, bisoprolol bulunur.

Beta blokerler alfa reseptörleri etkilemezler. Labetolol hem alfa hem de beta reseptörleri bloke ederler.

Beta blokerler kalpte kontraktiliteyi, atış hızını, iletim hızını ve otomatizmayı azaltırlar. Damarlarda vazodilatör beta tonusu azaltarak, vazokonstriktör alfa tonusu arttırırlar. Bronş düz kasları, mide -barsak ve uterus düz kaslarında gevşetici yönde çalışan Beta-2 reseptörlerini bloke ederek kasılmaya neden olurlar; bu etkiler kardiyoselektif olanlarda daha zayıftır. Böbrekten renin salgılanmasını, pankreastan insülin salgılanmasını, yağ dokusunda lipolizi ve karaciğer ve çizgili kas hücresinde glikojenolizi azaltırlar.

Pindolol parsiyel agonisttir. Bloker etkisi yanında sempatomimetik etki de yapar. Propranolol lokal anestezik etki yapar. Santral sinir sistemine geçebilen beta blokerler mental fonksiyonlarda bozukluk yapabilirler.

Başlıca kullanım endikasyonlan:

Angina pektoris

Hipertansiyon

Bazı taşiaritmilcr

Akut miyokard infarktüsünün tedavisi ve infarktüs sonrası profilaksi

Hipertiroidizm

Feokromositoma (alfa bloker ile birlikte kullanılır)

Anksiyete halleri

Portal hipertansiyon

Yan tesirleri büyük oranda beta bloker etki ile ilgilidir. Beta - 2 blokajına bağlı olanlar (bronkokonstriksiyon, kan akımı azalması vb) kardiyoselektif olanlarda daha az görülür.

Başlıca yan tesirleri şunlardır:

Gastrointestinal bozukluklar

Bronkokonstriksiyon

Kalp yetmezliği

Sinus bradikardisi ve A - V blok

Glukoza direncin azalması

Lipit metabolizmasının bozulması

Egzersize toleransın azalması

Perilerde kan akımının azalmasına bağlı yan tesirler

Bellek bozulması gibi SSS ile ilgili yan tesirler
Kontrendikasyonları:

Ağır bradikardı

Aort stenozu

Konjestif kalp yetmezliği

Perikardit

2. ve 3. derece bloklar

Astım

Periferik vasküler hastalıklar

Diabetes mellitus

70 yaş üstü

Gebelik

ADRENERJİK NÖRON BLOKERLERİ

Rezerpin ve diğer Rauwolfia alkoloidleri, guanetidin, betanidin ve metitirozin bu gruptandır. Antihipertansif olarak kullanılırlar. Bu grubun bir üyesi olan Rauwolfia alkoloidlerinden rezerpin, kalp damar sistemi ve diğer yerlerdeki sempatik sinir uçlarında noradrenalin depolanmasını sağlar. Noradrenalinin boşalması vazodilatasyona neden olur. Ortostatik hipotansiyon, burun tıkanıklığı, depresyon gibi yan etkilere yol açar.

GANGLİYONLARI STİMULE EDEN İLAÇLAR

GANGLİYONLARI BLOKE EDEN İLAÇLAR

Sempatik ve parasempatik ganglionlarda impuls aşırımı preganglionik sinir ucundan salıverilen asetilkolin'in ganglion hücresi üzerinde bulunan nikotinik tipteki kolinetjik reseptörleri etkilemesi suretiyle olur.

L GANGLİONLARI STİMULE EDEN İLAÇLAR:

Bunlardan nikotin tütün içinde bulunduğundan ve sigara veya benzerlerini içenlerde akciğerlerden vücuda girdiğinden tıbbi öneme sahiptir. Lobelin, bir zamanlar analeptik ilaç olarak kullanılmıştır. DMPP ve tetrametilamonyom (TMA) adlı sentetik maddeler sempatik ve parasempatik ganglionlarla birlikte adrenal medulladaki kromafin hücreleri de nikotinik reseptörlerini aktive etmek suretiyle stimule ederler.

NİKOTİN:

Tütün (nicotiana tobacum) bitkisinin yapraklarından elde edilen bir alkaloiddir. Kurutulmuş tütün yaprağında %0,5-%0,8 oranında bulunur ve toplam alkaloidin %85'ini oluşturur. Nikotin renksiz uçucu sıvı bir maddedir. Kuvvetli alkali özelliği gösterir. Durmakla havanın etkisi altında kahverengi olur ve tütüne özgü koku kazanır. Suda fazla çözünür.

Farmakokinetik özellikleri: Nikotin ufak moleküllü ve lipofilik bir madde olması nedeniyle cilt ve mukozalardan kolayca ve hızla absorbe olur. Akciğerlere inhale edilen tütünün dumanındaki nikotinin yaklaşık %90'a varan bir kısmının solunum yollan mukozasından ve alveollerden absorbe edildiği kestirilmiştir. Bir sigara içilmesiyle ortalama 1,0mg nikotin alındığı bulunmuştur.

Absorbe edilen nikotin dolaşımdan hızlı bir şekilde beyine girer. Sigara içildiğinde nikotinin akciğerlerden dolaşıma girmesi nedeniyle etkisi çok çabuk başlar; i.v verilse bile bu kadar çabuk etki yapmaz. Gebelerde plasentadan fötal dolaşıma geçer.

Farmakolojik Etkileri: Nikotinin kolineıjik yapılan başlangıçta stimule etmesi ve daha sonra devamlı depolarizasyonla felç etmesi söz konusudur.

Nikotin ufak dozda verildiğinde otonom ganglionlar ile adrenal medulla'da stimulasyon yapar. Ve impuls aşırımmı fasilite eder. Yüksek dozda verildiğinde ise başlangıçta kısa süreli bir stimulasyon olur ve daha sonra uzun süren bir blokaj meydana gelir.

Ufak dozda bradikardi ve hipotansiyon olur. Doz artarsa taşikardi ve kan basıncında yükselme meydana gelir. Sigara içmek, dumandan absorbe edilen nikotin nedeniyle, plazma katekolamin düzeyini arttmr. Koroner kalp hastalığı olanlarda kalbin işinin artması yanında koroner kan akımı yeterince artmadığından angina pektoris nöbeti gelişir. Sigara içmek arka hipofizden vazopresin salgılanmasını da arttmr.

Mide barsak kanalında parasempatik ganglion stimulasyonu sonucu peristaltik hareketleri hızlandım. Ve tonusu arttırır. Mide boşalma süresi kısalır, asid salgısı artar. Diyare gelişebilir.

Sigara içmek trombositlerin adezivitesini arttmr ve trombus oluşumunu kolaylaştırır.

Nikotin ile zehirlenenlerde primer ölüm nedeni solunum kaslarının felcidir.

Nikotin, santral sinir sisteminde psikomotor stimulan etki yapar. Bellekle ilgili olayları fasilite eder. İştah ve irritabilitede azalma yapar. REM uykusunu arttırır. Çizgili kaslarda santral kaynaklı hafif gevşeme yapar. Solunum merkezini ufak dozlarda stimule eder ve taşipne yapar. Nikotin yüksek dozda konvulsiyon oluşturur.

Nikotin pozitif pekiştirici bir maddedir ve kişide psişik bağımlılık yapar; zayıf derecede fiziksel bağımlılık oluşturur.

Bulbustaki kemoreseptör trigerzonu uyararak bulantı ve kusma yapar. ACTH, kortizol ve insülin salgılanmasını arttınr.

Bütün nikotin preparatlan (çiklet, çiğneme tableti, flaster vb) hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, peptik ülser, periferik damar hastalığı, ciddi aritmi, diyabet, hipertiroidizm, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.

Sigara dumanının başlıca dört öğesi nikotin, katran tazındaki karsinojenik bileşikler, katran fazındaki tahriş edici bileşikler ve gaz fazmdaki karbonmonoksit kronik tütün dumanı zehirlenmesinden sorumludur.

Sigara dumanının yaptığı patolojik bozuklukların en başta gelen üç tanesi kanser, kronik obstruktif akciğer hastalığı, ateroskleroz ve buna bağlı gelişen koroner kalp hastalığıdır.

GANGLİYON BLOKE EDİCİ MADDELER:

Etki mekanizmalarına göre ikiye ayrılır.

Kompetisyon suretiyle blok yapanlar: Tetraetil amonyum (TEA) ve hekzametonyum. (Nikotinik reseptörlere karşı asetilkolin ile yarışırlar.)

Depolarizasyon suretiyle blok yapanlar

Nikotin, lobelin uzun süre verilmeleri halinde depolarisazyon ve desensitizasyon yaparak impuls aşırımmı bloke ederler.

Kompetisyon suretiyle blok yapanlar hipertansiyon ve periferik damar hastalıklarının tedavisi için çıkarılmıştır. Hepsi sentetik ilaçlardır. Etki süreleri çok kısa olduğu için klinik kullanıma girmemişlerdir.

Gangliyon bloke edici ilaçlar hem sempatik hem de parasempatik gangliyonları bloke ettiklerinden selektif etki göstermezler. İkili innervasyona sahip yapılarda oluşturduktan etki, egemen blokajından beklenendir.

Kordiovasküler sistemi belirgin bir şekilde etkilerler ve postüral hipotansiyon yaparlar. Ciltten geçen kan akışım arttırırlar. Koroner kan akımını belirgin ölçüde düşürürler. Kalp atış hızını arttırırlar.

Mide barsak kanalının tonusunu ve motilitesini azaltırlar. Kabızlık ve paralitik ileusa yol açarlar. Mesane çeper kaslannı gevşetirler. Rezidü idrar kalmasına yol açarlar. Dış salgı bezlerinin salgısını azaltırlar. Gözde midriyasis oluşur. Bu ilaçlann çoğu kan beyin engelini aşamadığından genellikle santral etki yapmazlar.

Klinik kullanımı olan mekomilamin hidroklorür ve trimetofan kormilat; kontrollü hipotansiyon oluşturmak amacıyla ve hipertansif kriz tedavisinde kullanılır *(Kayaalp, 1993; Kotwing, 1995; Wesley ve ark., 1992).*

II. PSİKOFARMAKOLOJİYE GİRİŞ

Duyguları **hesaba katmadan davranışları açıklamak olanaksızdır. Bilincimizin varoluş gerekçesi, bir anlamda duygularımızın analizidir. Ayrıca, davranışlarımızı *motive* eden ve neredeyse tüm vücudumuzun işlevlerini yerine getirmesinde rol alan etkenlerin başında duygularımız gelir.**

Duygular ve motivasyon, sinir sisteminin emosyonel temellerini oluşturmaktadır. Diğer beyin işlevleri gibi emosyonlann da bir anatomik temelinin ve ifade edilmelerinin fizyolojik bir açıklaması olması gerekir. Günümüzde, beyin işlevinin bu unsurları üzerine elimizdeki bilgiler oldukça yetersizdir. Ancak, yine de eldeki veriler kayda değer boyutlardadır.

Bu bölümde, bazı temel davranış pateralerini tartışacak ve yeri geldikçe anatomik ve biyokimyasal karşılaştırmalara yer vereceğiz. Temel ilgi odağımız beyin olacaktır ama zaman-zaman periferik sinirler, özellikle vejetatif sinir sistemi ve hormonlara da temas edeceğiz. Çünkü bunlann genel olarak davranışlar, bir başka ifadeyle duyguların dışa vurumu üzerinde çok önemli etkileri vardır.

Genotropik Etki

Gerek hormonların, gerek beyin içinde işlevsel rolü olan belirli doğal maddelerin ve gerekse ilaçların etkilerini ele almadan önce, kitabın ilerleyen bölümlerinde biraz daha ayrıntılı bir şekilde gözden geçireceğimiz *genotropik iletim* adı verilen bir ileti kavramını burada kısaca açıklamaya çalışalım. Genotropik ileti çağdaş psikofarmakolojinin en temel konusudur. Hedef hücrede çekirdek reseptörleri üzerinde belirli genlerin aktive olmasını sağlayan iletidir. Böylece bir genetik kopyalama işlemi başlar. Bu kopyalama işlemi, sitoplazmaya geçmek üzere çekirdekten ayrılan mesajcı RNA (mRNA) üretimi ile sona erer. mRNA, hücre etkinliklerini düzenleyen nörotransmitter reseptörleri ve diğer başka aktif protein ürünlerinin üretimini başlatır. Genotropik etkiler, iyonotropik veya metabotropik etkilerden, aktinomisin D gibi RNA sentezi inhibitörleri tarafından engellenebilme özellikleri dolayısıyla farklıdırlar.

Nöroloji alanında bugün elimizde olan bilgilerle, gcnotropik sürecin yol açtığı şeyler hakkında yalnızca spekülasyon yapabiliriz. Aslında, genotropik etkinin beyinde çok büyük işlevlere sahip olduğu açıktır. Genotropik etkinin pratikteki sonucu davranış özelliklerinin sürekli olarak değişimidir. Steroid hormonlarının hipotalamik-pituiter eksen ve limbik sistemin nöronlarına ait çekirdekler üzerinde etki yaratarak kopyalamayı başlattığı ve davranışlarda gözle görülür değişikliklere neden olduğu anlaşılmıştır.

Örneğin cinsel kimlik bağlamında genotropik etkiyi biraz daha yakından ele alalım. Embriyo gelişimi sırasında, hayvanların genetik olarak belirlenen cinsiyetine göre, gonadlar överler ya da testislere doğru değişim geçirirler. Sıçandaki testiküler sekresyonlar, erkek üreme organlarının değişimini belirlerler. Bunlar aynı zamanda beyinde de değişime neden olurlar.

Dişi beyni belirli düzeylerde temel karakteristiklerini koruyabilmektedir. Çünkü neonatal evrede hiç bir zaman dolaşımda bulunan cinsiyet hormonlarının etkisinde kalmamıştır. Yeni doğmuş dişilerde testosteron yoktur, ayrıca östradiol ve diğer östrojenlerle etkileşimde bulunarak bu hormonların beyne girişine engel olan neonatal bir östrojen bağlayıcı proteine sahiptirler.

Bu tür bilgilerin elde edildiği deneyler göstermektedir ki, bir "dişi beyin" erkek bir bedenle uyumsuzluğa ve bir "erkek beyin" de dişi bir bedenle uyumsuzluğa düşebilir. Neonatal sıçanların beyinlerine ulaşan testosteron düzeyleri, bu uyumun türünü belirlerler.

Sonuç olarak, cinsel davranışı tetikleyen olayların sırası şöyle olmaktadır: Önce östradiol sitozoldeki progesteron reseptörlerinin üretimini sağlamak üzere genetik kopyalamayı uyarır. Progesteron reseptörlerinin üretimi, östradiolün uyarısından birkaç saat sonra ortaya çıkar. Ardından, ortaya çıkan reseptörler progesteron ile etkileşir. Böylece yeni ve daha hızlı bir genetik kopyalama süreci başlar. Bu son aşama, LH'nın (lutcinizan hormon) yumurtlama öncesi artışı ile ilişkilidir.

Östradiolün doğrudan uygulanması, bazal medyal hipotalamusun bu süreçte temel rolü üstlendiğini göstermiştir.

Cinsiyet hormonuna tepkide farklılıklar, insanlarda da rapor edilmiştir. Östrojen verilmesinden sonra heteroseksüel erkeklerde herhangi bir LH artışı bulunamamış, homoseksüel erkeklerde önemli ölçüde LH artışı kaydedilmiş ve heteroseksüel kadınlarda ise daha da fazla LH artışı gözlemlenmiştir.

Anlattığımız genetik kopyalanma, belirli hormonal maddelerle tetiklenen bir dizi kopyalanma olayının belki de yalnızca küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Mesela, nörotransmitter reseptörleri de süreçten etkilenmiştir. Östradiol verilen sıçanlarda, ventromedyal hipotalamusta aı-nöradrenerjik reseptörlerde bağlanma oranı artmakta, frontal kortekste ise y-aminobütrik asit tip A ($GABA_A$) reseptörlerinde azalmaktadır. Serotonin ve Cfc2-nöradrenerjik reseptörlerde de değişiklikler olduğu rapor edilmiştir. Dişilerin progesterona tepkisi, kolinerjik blokerler tarafından önlenebilmektedir.

Daha önce, değişik nörotransmitterlerin cinsel davranış üzerindeki etkisini bu ilişkiye dayanarak açıklayan hiç bir ilke yoktu. Bir dizi reseptör moleküllerinin değişik katmanlarında kopyalanma ile başlayan modifikasyonlar konusundaki bu çalışmalarla, umut verici bir yaklaşımın yolu açılmıştır.

Tardif diskinezi ve chorea üzerindeki etkileri nedeniyle östrojen ve progesteronun motor alanlarda da etkili olabileceği öne sürülmüştür Bunların, depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklar üzerindeki etkileri nedeniyle limbik alanlar üzerinde faaliyet gösterdiği de belirtilmektedir.

Genel olarak steroid hormonlar gelişim ve davranış üzerinde de önemli etkilere sahiptir. Steroid hormonlarının aşırı üretimi nedeniyle oluşan Cushing sendromu, sıklıkla depresyon veya açık psikoz ile birlikte görülür. Bu tür hormonların üretilememesi ile ilişkili olan Addison hastalığı, anoreksi, apati, irritabilite ve depresyonla sonuçlanır.

Tiroid hormonları da hücre çekirdeğinin reseptörlerine bağlanırlar. Neonatal dönemdeki aşırı triiyodotironin (T_3) beyin hücrelerinde sayısal bir azalmaya yol açarken, bunun yokluğu ise beyin dokusunun metabolik hızını azaltarak vücut ısısı regülasyonunun kalıcı bir biçimde zarar görmesine yol açabilir. İnsanlarda hipertiroidizm sinirlilik, irritabilite ve genel duygusal instabilite ile ilişkili iken, hipotiroidizm apati ve depresyona yol açar.

Genotropizmin davranış üzerindeki olası etkilerini daha genel olarak açıklamaya kalkışmak, iddialı bir yaklaşım olur. Çeşitli hayvanların güdüsel davranışları, bilim emekçileri ve sıradan kişiler için sonu gelmeyen bir merak konusudur. Çevredeki olaylar, sıklıkla, daha önce böyle bir etki ile karşılaşmamış olan çeşitli hayvanlarda, büyük bir isabetle tahmin edilebilecek tepkilere yol açarlar.

Böylesi paternlere sahip olan davranışların insanlar için hangi ölçüde geçerli olduğu konusundaki araştırmalar oldukça azdır. Bununla birlikte, doğumdan sonra birbirinden ayrılarak son derecede farklı sosyal ortamlarda büyüyen tek yumurta ikizleri üzerinde yapılan gözlemlerden bazı bilgilere ulaşılabilmiştir. Bu ikizlerin birbirlerine çok benzediği, bilinen bir gerçektir. Farklı ortamlarda yetiştikleri takdirde bile, davranışları da birbirine benzeyebilir mi? Farklı ortamlarda büyüyen tek yumurta ikizleri yetişkin yaşamda yeniden bir araya geldiklerinde, her ikisinin de ilginç ortak davranış özelliklerine sahip oldukları sıkça rastlanan bir durumdur.

Şimdi kısaca genotropik boyutu da içeren, öğrenme ve belleğin biyokimyasını, bazı yönleri ile ele alalım. Bir etki altında kalınca, bellek, uzun süre değişken bir konumdan sabit bir konuma geçer. Puromisin, anisomisin ve asetoksisikloheksimid gibi protein sentezi inhibitörleri, uzun süreli bellek oluşumunu engellerler, ancak kısa süreli bellek üzerinde etkisizdirler. Bu üç maddenin her biri protein sentezinde farklı bir aşamayı engellediğinden bellek üzerinde etkili genetik süreçlerin değişik aşamalarda analizine olanak tanırlar.

Davranışların Merkezi Koordinasyonu

Şimdi, beyin işlevinin davranışlarla ilgili yönlerini araştırmak için başka yöntemleri göreceğiz. Özellikle elektriksel uyanlar ve ablasyon (ektomi) çalışmaları, beynin anatomik olarak duyarlı alanlarını ortaya çıkarmıştır. Bu bilgiler sayesinde, aynı alanların ayrıntılı nörokimyasal analizi için yeni çalışmaların yolu açılmıştır. Anatomik ve biyokimyasal bilgilerin bir araya gelmesi ile, birçok psikofarmakolojik maddenin etkilerinin daha iyi anlaşılması mümkün olmuş, böylece ruhsal hastalıkların nedenleri konusunda bir dizi kuramın ortaya atılmasının yolu açılmıştır.

Söz konusu yöntemlerin kullanıldığı araştırmalar, sempatik ve somatomotor faaliyetleri entegre eden ergotropik bir sistemin, vücudu gerekli tepkilere hazırlayan davranışları yarattığını göstermektedir. Ergotropik etkinin en önemli sonuçlan heyecan duyma, sempatik sistemde etkinleşme, iskelet kaslannda gelişmeler ve dışa dönük, araştırmacı bir davranışla belirginleşen faal bir psişik durumdur. Aynı zamanda, parasempatik ve somatomotor faaliyetleri entegre eden bir tropotropik sistemin, dinlenme ve iyileşme sağladığı da görülmüştür. Tropotropik etkinlikte, uyuklama ve uyku, parasempatik faaliyet artışı, iskelet kaslannda gevşeme ve genel aktivite azalması, dış etkilere karşı duyarsızlaşma, iştah artışı, sindirim işlevinde gelişme, vücut artıklannın kolayca atılması söz konusu olmaktaydı. Sistemler ritmik olarak birbirine zıt konumlarda olmakta, bunun sonucu olarak tropotropik etkinlikle (uyku, gevşeme, veya apati) ergotropik etkinlik (uyanıklık, araştırma, veya agresif faaliyet) süreleri birbirini izlemektedir.

Ergotropik işlevin entegrasyonunu sağlayan merkezin posterior hipotalamus, tropotropik işlevin entegrasyonunu sağlayan merkezin ise anterior hipotalamus olduğu anlaşılmıştır. Ancak, birçok araştırmacı, birçok değişik türdeki subkortikal yapının uyanlması veya ablasyonunun, birbirine çok fazla benzeyen davranış süreçlerine yol açtığını, bunun ise sistemlerin oldukça yaygın bir biçimde dağıldığına işaret ettiğini kaydetmektedirler.

Herhangi bir fizyolojik gereksinim olmadığı halde, beyindeki uyanlarla yeme veya içme gibi istekler yaratılabilmektedir. Benzer bir biçimde, idrar veya dışkı yapmak veya bir acil durum varmışçasma, uygun bir uyan olmadığı halde cinsel ilişki için bir istek yaratılabilmektedir.

Aşağıdaki tabloda, limbik sistemdeki, diensefalondaki veya beyin sapındaki alanların uyarılması veya ablasyonundan sonra değişik araştırmacılann gözlemlediği tipik (dominant) davranış paternlerinden bazıları özetlenmektedir. Bu tablo gözlemlenen olgulann tümünü hiç bir biçimde yansıtmadığı gibi, bu alanlann birden fazlası aynı anda uyarıldığında görülen karmaşık etkileri ele alma iddiası da yoktur.

BEYNİN SEÇİLMİŞ BÖLGELERİNDE GÖZLEMLENEN DAVRANIŞSAL TEPKİLER

Hipotalamus'tan farklı olarak, uyan ve ablasyondan sonra en dramatik davranış değişikliklerine yol açan yapılar, amigdala ve septum'dur. Kluver ve Bucy, amigdalada ve onu örten piriform kortekste yapılan bilateral cerrahi eksizyonlarm davranışta büyük değişikliklere yol açtığını ilk olarak ortaya koydular. Bu bölgenin ablasyonundan sonra, normal olarak mevye ile beslenmeyi tercih eden maymunlar çiğ et ve balık yemeye başlamış, vahşi hayvanlar ise korku duygularını yitirerek evcilleşmişlerdir. Hayvanlar, aynı zamanda, tuhaf hiperseksüalite göstermişlerdir. Kediler, tavuklarla çiftleşmeye kalkışmışlardır.

Amigdala'nın uyanlması zıt olarak kabul edilebilecek davranışlara yol açacaktır. Denetlenemeyen şiddet eğilimleri olan ve temporal loblannda epileptiform anormallikler gösteren bir dizi hastada yapılan gözlemler bu hastalann bir kısmında, amigdaloid uyarı, elektrodlann kesin konumuna göre, neşelilik ile keyif içinde yüzmekten sıcaklık ve zevke, sonra da hoşnutsuzluğa kadar değişen duygular yarattığı kontrolünü yitirmesine neden olmaktaydı. Bu gibi hastalarda, amigdalanın cerrahi olarak çıkartılması sonucunda öfke atakları ortadan kalkmaktadır. Septal ve amigdala bölgelerinin kısmen karşılıklı bir ilişki içinde oldukları sanılmaktadır. Septal bölgedeki lezyonlar, medyal amigdalanın uyarılması sonucu elde edilen etkilere benzer etkiler, yani irritabilite ve en küçük bir kışkırtmada saldırma eğilimi yaratmaktadır. Diğer yandan, uyarılma ise penis creksiyonuna ve cinsel isteğin diğer belirtilerine yol açabilmektedir. Kişi dışkılama isteği de duyabilir. Dolayısıyla, amigdalanın çıkartılmasının sonuçlarından birinin, septal baskınlığın ortaya çıkması olduğu öne sürülmüştür.

Cingulate gyrus'un uyanlması ile yalnızca hafif etkiler ortaya çıkmaktadır. Hem evcilleşme, hem de agresyon rapor edilmiştir. Serebral korteks inhibitor bir rol oynayabilir. Amigdala daha sonra lezyonlanmadığı takdirde neokorteksin çıkarılmasının plasiditeye yol açtığına ve klasik "sham öfkesi" olayında olduğu gibi, vahşet gözlendiğine dair yayınlar vardır. Talamus beyindeki ana duyusal geçiş istasyonu olduğu için, uygun talamik bölgelerin uyarılmasının veya ablasyonunun davranışsal tepkileri büyük ölçüde değiştirmesini beklemek, mantıklı bir yaklaşım olacaktır. Dorsomedyal çekirdeğin tahribi veya orta çizgi çekirdeklerinin uyarılması irritabiliteyi ve saldırı reaksiyonlarını arttırırken, anterior çekirdeğin tahribi, tam tersi davranışlara yol açar. Bu ergotropik paternler, başka bölgelerde tropotropik patemlerle dengelenir. Massa intermedia bölgesinde (diensefalon'da "somnojen zon" diye adlandırılan bölge) talamusun paramedyan alanlarının uyarılması, normal olarak tepkiye yol açabilecek olan dış etkilere karşı tepkilerin azalmasına neden olur. Örneğin, bu durumdaki bir kediyi uykusundan uyandırabilmek için, daha fazla gürültü

gerekecektir. Parkinsonizmin stereotaksik operasyonları sırasında, talamusun ventral oral çekirdeğinin iç kenarının uyarılmasının, uyanık hastalarda sık-sık gülümseme veya kahkahalara yol açtığı gözlenmektedir. Cerrahlar bu bölgeyi uyarmadan önce, hastalardan gülümseme veya kahkahalarını bastırmalarını istediği halde, hastalar bu tepkilerini bastıramamaktadır. Hasta ya her şeyi çok gülünç bulmakta, ya da komik bir anısını hatırlamaktadır.

Uyarı veya lezyonlamadan sonra davranışsal tepkilerin gözlemleneceği en dikkat çekici bölgenin hipotalamus olduğu konusunda hemen her araştırmacı aynı fikirdedir. Kedilerde medyal bölgelerin uyanlması, tıslama, kulaklann dikilmesi, gözlerin irice açılması, ve tırnaklannı çıkararak rastgele pençe atmak gibi önemli ölçüde sempatik bir yükselişe yol açar. Hipotalamus daha lateral ve ventral olarak uyanldığı takdirde, hayvan sessizce ilerler, ama önüne bir sıçan çıkacak olursa, öldürücü bir saldmya geçer (kavga). Aynı periforniküler bölgede, uyan aynı zamanda beslenme ve içme davranışlanm da harekete geçirecektir. Medyal

uyan ise bu davranışlan bastıracaktır. Böylece, beslenme ile ilgili davranışlan harekete geçiren sistemlerin lateral hipotalamus, bunları bastıran sistemlerin ise ventromedyal hipotalamus tarafından temsil edildiği fikri ortaya çıkmıştır. Ventromedyal hipotalamustaki lezyonlar, sıçan veya kedilerin inanılmaz ölçüde şişmanlaymcaya kadar bitip tükenmez bir biçimde yemek yemelerine yol açacaktır.

Orta beynin lezyonlanması hipotalamik uyarıdan kaynaklanan kaba öfke reaksiyonlarına yol açarken, uyarılması ise kaba saldırıya sebep olmaktadır.

Benzeri birçok deneyin sonuçlannı özetlemek gerekirse, kompleks davranışlann, beynin geniş ölçüde farklı subkortikal bölgelerinin dışarıdan uyarılması ile tetiklenebileceği, ancak en çok hipotalamus, amigdala ve septal alanlann bu konuda duyarlı olduğu söylenebilir.

Olds ve Millner *(Olds ve Millner, 1954),* heyecan verici ama aynı zamanda da oldukça basit bir buluşu gerçekleştirdiler. Boşaltım tepkisini harekete geçirebileceğini düşündükleri sıçanlardaki subkortikal merkezleri araştınrlarken, hiç beklemedikleri bir biçimde, sıçanlann beyinlerinin belirli bölgelerinin uyanlmasından hoşlandıklanm keşfettiler. Olds, deneye hazırladığı tipik bir sıçanı şöyle anlatmaktadır:

Daha ilk uyarıdan sonra, büyük bir istekle araştırmaya ve izlemeye başladı... Bazan hayvan kendi kendini uyarırken, deneyi yapan kişi tarafından devre kesiliyor, böylece bir pedala basılarak herhangi bir beyin şokuna neden olunmamasına çalışılıyordu; bu durumda kendi kendini uyarmakta olan hayvan, bir dizi güçlü (düş kırıklığına uğramış görünen) tepki veriyor ve en sonunda pedaldan uzaklaşarak uyumaya çalışıyordu; ama zaman zaman yine geri dönerek pedala basıyordu (bir şey kaçırmadığından emin olmaya çalıştığı görüntüsünü vererek).

Olds ve Milner, beyinde kendi kendini uyarmanın mümkün olduğu bu bölgeleri beynin "ödül merkezleri", kendi kendini uyarmanın mümkün olmadığı ve sıçanın kendi kendini uyarmayı sona erdirmek üzere kullandığı bölgeleri de beynin "cezalandırma merkezleri" olarak adlandırdılar. Olds, sıçan beynindeki hücrelerin yaklaşık %35'inin ödül merkezlerinde, yaklaşık %5'inin cezalandırma merkezlerinde, yaklaşık %60'ının da nötral bölgelerde yer aldığı sonucuna vardı. Neokortikal bölgeler nötral idi. Paleokorteks, ortalama olarak saatte 200 uyarı gösteriyordu. Bu miktar, belirli subkortikal çekirdeklerde, özellikle de septal alanda saatte 3000'e çıkıyor; hipotalamus'ta saatte 5000, medyal ön beyin demeti ile ilintili olan beyin sapmdaki belirli alanlarda ise saatte 7000 oluyordu. Sıçanlara, kendi kendilerini uyarabilmek için önce bir labirent içinden koşmalan gerektiği öğretilmişti. Bazen, çok aç bırakıldıkları halde, elektriksel uyan için, beslenmek için koştuklanndan daha hızlı koşuyorlardı. Labirentin sonunda yemek ya da elektriksel uyarı arasında seçim yapmak durumunda bırakıldıklarında, sıçanlar elektriksel uyanyı seçiyorlardı.

Diğer deneylerde, sıçan, uyan sağlayan pedala ulaşabilmesi için bir ızgara boyunca koşmaya zorlandı. Izgara boyunca giderek artan şiddette acı verici şoklara maruz kalmakta, bu şoklar sıçanın beyin uyarısı zevkinden vazgeçerek parkuru tamamlamayacağı varsayılan ölçüde arttınlabilmekteydi. Ancak, açlık içinde kıvranan hayvan, yemek için katlandığı elektrik şoklannm yaklaşık iki katma, kendi kendini uyarmak için katlandı. Buradan çıkan sonuç, bu alanlardaki elektriksel uyannın, beyindeki açlık merkezlerini eşdeğer ölçüde tatmin ettiği ve elektriksel uyarının, yemek yedikten sonra beyinde oluşan duyulardan daha hoş etki yaptığıdır *(Olds, 1962).* Bu tarihsel deneylerden beri, sıçanların kendi kendilerini uyarmalan ile ilgili olarak, abartısız binlerce deney yapılmıştır. Kendi kendini uyarma, öyle görülüyor ki limbik sistemin tüm alanlannda ve daha az bir oranda da ekstrapiramidal sistemdeki alanlarda mümkün olabilmektedir. Medyal ön beyin demeti, en çok tercih edilen bölgedir.

Kediler, maymunlar ve yunuslar gibi daha gelişmiş beyne sahip olan hayvanlarda da benzeri çalışmalar yapılmıştır. Epilepsi, beyin tümörü, dayanılmaz acılar ve ruh hastalıklarından muzdarip hastalar sayesinde, subkortikal elektriksel uyan alan, bilinci yerinde insanlarda da gözlem yapma fırsatları olmuştur. Yukarıda hayvanlar için anlattığımız patern, şu ana kadar genel olarak teyit edilmiştir. İnsanlardaki ödül merkezlerinin, yoğun ancak belirsiz kendini iyi hissetme, vücudun belirli bölgelerinde ortaya çıkan hoş duyular ve cinsel istek gibi duygularla ilişkili olduğu görülmüştür. Cezalandırma alanları da bulunmuş, ve bunlann uyanlmasmın ise terör, kızgınlık veya acıya yol açtığı görülmüştür. Bütün bu çalışmalardan çıkan sonuç, özellikle kortekste yer aldığı varsayılan öğrenme ve karar verme olaylarının çoğunun, zevk merkezlerini uyarmaya yöneldiği ve cezalandırma merkezlerini uyarmaktan uzak olduğudur. Bir başka deyişle, ödüllendirme ve cezalandırma konusunda "nötral" olan hücreler, hayvanların davranışlarını, zevk ve cezalandırma hücreleri için "tam karannda" olan bir duyusal girdi sağlayacak bir biçimde yönlendirmek üzere düzenlenmişlerdir. Zevk ve

cezalandırma ile bağıntılı olan bu kadar çok sayıda işlev, insanlar ve hayvanlarda hayatta kalabilme açısından yaşamsal önem taşıyor olmalıdır ve kuşkusuz, varlığımızın sıradan bir sonucu değildir.

Medyal ön beyin demeti, beyin sapı, diensefalon ve limbik lob arasında, iki yönlü trafiği olan ana otoyol görevi yapar. Septum'un amigdala ile, stria terminalis ve Broca'nın diyagonal bandı aracılığı ile dikkate değer bağlantıları vardır. Septum aynı zamanda forniks yolu ile hippokampus'a lifler ile iki yönlü olarak bağlanır. Ancak, forniks'teki liflerin çoğu, hippokampus'tan mamiller cisimlere doğru uzanmakta, bir bölümü de başka hipotalamik alanlara yönelmektedir. Oradan, mammillothalamic tract anterior talamus'a, sonra cingulate gyrus'a, en sonunda da geri dönerek hippokampus'a lifler uzatır. Septum da stria medullaris yolu ile medyal habenula'ya lifler gönderir. Medyal habenula ise özellikle interpeduncular çekirdeğe olmak üzere, orta beyine doğru uzanır. Hipotalamus, amigdala ve talamus'tan da lifler alır.

Caudate'in kuyruğu amigdala ile birleşir. Mezolimbik ve nigrostriatal dopaminerjik tract'lann lifleri MFB (Medial Forebrai Bundle) lifleri ile birbirlerine dolaşır ve bunlarla yanyana uzanırlar ve iç globus pallidus lateral habenula'ya lifler gönderir.

Bu bilgilerden davranış ile ekstrapiramidal sistem arasında bir hayli yakın ilişkiler olduğu anlaşılmaktadır.

Aminler ve Davranış
Buraya kadar, özellikle davranışın anatomik bağlantıları üzerinde durduk. Acaba kimyasal bağlantılar da var mıdır? Davranışlarla ilgili spesifik işlevleri olan yolaklar var mıdır? Varsa, bunların görece kendilerine has nörotransmitterleri bulunmakta mıdır? Bunlar davranışlarda bir farklılığa kimyasal değişiklikler sonucunda mı yol açarlar? Bütün bu soruların yanıtı, kısmen evet olarak verilebilir. Ancak, en iyi veriler dahi bölük pörçüktür. Beyindeki yolaklara ait nörotransmitterlerin çoğu bilinmemektedir ve birçok psikoaktif maddeye ait etki mekanizması da halen kuşkuludur.

Davranışlarla ilgisi olduğu ileri sürülen nörotransmitterlerin başında katekolaminler ve 5-HT gelir. Bu arada histamin'in de hipotalamus'ta hücre gövdeleri vardır ve birçok limbik sistem yapısı içinde zengin bir terminaller ağında sahiptir. Öyle görünmektedir ki, katekolaminler, 5- HT ve histamin ile ilgili yolakların çok büyük bir çoğunluğu, davranışsal ve ekstrapiramidal devrelerle ilişkilidir.

Bu aminleri ve onların yolaklarından herhangi birini doğrudan doğruya davranışsal tepki ile ilişkilendirebilir miyiz?

Atletlerde ve psikiyatrik hastalarda değişik koşullar altında üriner NA ve adrenalin düzeyleri ölçülmüştür. "Kavga" sempatik tepkisinin özellikle NA salgılanması ile, "kaçma" tepkisinin ise öncelikle adrenalin salgılanması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Topluluk önünde konuşma yaparken, adrenalin artışının noradrenaline oranla daha fazla olduğu, aritmetik işlem yaparken bunun tam tersinin gerçekleştiği saptanmıştır. Koroner yetmezlik eğilimi olan bireylerin, olmayan bireylere oranla plazma adrenalin düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Bu iki katekolaminin damardan verilmesine (intravenöz infüzyonuna) gösterilen fizyolojik tepkiler de birbirlerinden biraz farklıdır. Vazokonstriksiyondan dolayı, NA sistolik kan basıncında bir artışa yol açar, ama diastolik basınçta' bir değişiklik olmaz. Adrenalin kalp atışlarının çok fazla artmasına, sistolik basıncın yükselmesine fakat diastolik basıncın düşmesine, kanda glükozun artmasında ve vazodilatasyona neden olur. Adrenalin, vücudu açıkça "kaçış" reaksiyonuna hazırlar.

5-HT, rahatlama ve gevşeme ile ilişkili daha pasif, içe dönük faaliyetlerle bir arada görülür. Özellikle de uyku ile ilgilidir. DA elbette öncelikle hareketin başlatılması ile ilgilidir, ancak psikoaktif ilaçların etkileri ile de çok yakın bir ilgisi vardır. Aynı zamanda, özellikle büyüme hormonunun (GH) çıkışını destekleme ve prolaktin'in (PRL) çıkışını inhibe etme yolu ile, endokrin sistem üzerinde de önemli bir yönetici etkiye sahiptir.

Diğer transmitterlerin davranış üzerinde rol oynadıkları konusunda kuşku yoktur. Ama rollerin niteliği konusu henüz açık değildir. Değişik nörotransmitterleri içeren nöronların çok yakın birlikteliği ve bunların birçoğunun limbik alanlarda yaygın olarak dağılışı dikkate alındığında, çoğunun değişik davranışlar üzerinde en azından değiştirici bir etkisi olduğu varsayılabilir.

Şu ana kadar, aromatik aminlerin davranış üzerindeki olası etkileri konusunda en ikna edici veriler ilaç etkileri üzerindeki klinik gözlemlerden elde edilmiştir. Bu gözlemlerden ilaçların moleküler etki biçimlerinin anlaşılmasına yönelik araştırmalarla desteklenenler daha önemli ipuçları sağlamaktadır. Herhangi bir ilacın davranışlar üzerindeki etki mekanizmaları hayvan deneyleri ile hiç bir zaman tam olarak anlaşılamaz. Bundan dolayıdır ki, davranış ile beynin anatomisi ve kimyası arasında karşılaştırmalar yaparken, ayrıntılı klinik gözlem çok önemlidir. Bu nedenlerle, mümkün olduğu yerde etki spektrumlanm nörotransmitter aminlerle karşılaştırarak, belli başlı psikoaktif ilaçların davranışsal etkileri konusunda kısa tanımlamalar vereceğiz.

Psikoaktif İlaçlar

Aşağıdaki Tabloda en yaygın olarak kullanılan psikofarmakolojik maddelerin bir sınıflandırması özetlenmiştir.

Nöroieptikler

Rezerpin ilk keşfedilen nöroleptiktir. Klinik olarak yalnızca tarihsel açıdan ilgi çekici olmasına rağmen, yine de halen son derecede değerli bir araştırma aracıdır. Şizofreninin amin hipotezinin ortaya çıkışında önemli bir rolü olmuş, ayrıca parkinson benzeri ekstrapiramidal reaksiyonlarda ve depresyondaki yan etkileri, Parkinson hastalığı ve duygulanım bozuklukları üzerine geliştirilen biyokimyasal yaklaşıma da büyük bir katkı sağlamıştır.

Fenotiazinler:

Fenotiazinler tıpta bağırsak kurtlarının tedavisi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra antihistaminik ve anesteziyolojik bir ajan olarak kullanılmışlardır. Nihayet, Fransız araştırmacılar Delay ve Deniker tarafından 1952 yılında en çok bilinen fenotiazin olan klorpromazin'in psikiyatrik etkilerinin anlaşılmasından sonra psikoz tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Delay ve Deniker, 1952-A). Bu araştırmacılar, elde ettikleri sonuçlara dayanarak üzerinde çalıştıkları ilaçlann basit birer sıkıntı giderici olmadıklarını, doğrudan antipsikotik etki gücüne sahip olduklarını düşünüyorlardı. Birkaç yıl boyunca, kuşkucu psikiyatristler klorpromazin'in plasebo'dan daha fazla etkisinin olmadığını iddia ettilerse de, 1960'larm ortalarına kadar 50 milyondan fazla ruh hastası değişik türdeki fenotiazinler ile tedavi edildi, ve bunların kullanımının sağladığı yararlan belgeleyen 10.000'den fazla makale yayınlandı.

Delay ve Deniker, kendi ortaya attıkları terim olan "nöroleptik" sınıfına soktukları klorpromazin'in davranışsal etkileri üzerine aşağıdaki klasik açıklamayı yaptılar:

(Hastalar) tedavinin başlattığı gelişmenin çoğunlukla farkında, ama öfori göstermiyor. Açıkça görülen kayıtsızlık veya dış etkilere tepki gösterilmesi, uyanma durumunda, bilinçte ve entelektüel yeteneklerde bir değişiklik olmaksızın insiyatifın ve anksiyetenin azalması, ilaca bağlanabilecek olan psikolojik sendromu oluşturmaktadır.

Fenotiazinler antipsikotik etkilerine ilave olarak, gastroenteric üremi, deniz/araba tutması, hamilelik bulantıları, karsinomatoz vs. gibi koşullarda önemli klinik yararlar sağlayan güçlü birer antiemetiktirler. Endokrin sistemi de önemli ölçüde etkilerler. Rezerpin'e benzer bir biçimde, ovülasyonu engellerler ve menstrual döngüyü etkilerler. Laktasyonu başlatırlar, testis ağırlığını azaltırlar ve büyümeyi bastırırlar. (Son değinilen sorun, GH enjeksiyonlan ile ortadan kaldırılabilir.)

Fenotiazinler DA, NA ve 5-HT reseptörlerini bloke ederler. Ancak, antipsikotik, antiemetik, ekstrapiramidal ve endokrin etkileri özellikle DA blokajına bağlı olarak gelişir. Hatta daha da özgün bir biçimde, antipsikotik etkilerin tahminen mezolimbik mezokortikal yolaklara ait D2 reseptörlerinin blokajına bağlı olduğu düşünülür. Fenotiazinlerin apomorfının başlattığı kusmaya engel olmaları nedeniyle, kusmayı bastırıcı etki muhtemelen reseptörlerin DA tarafından uyarılmasının kemoreseptor tetikleme bölgesinde engellenmesine bağlıdır. Parkinson türü yan etkiler, kuşkusuz nigrostriatal dopaminerjik trakt'm blokajına bağlıdır. Endokrin sistem üzerindeki etkiler, özellikle de büyümenin

bastırılması ve laktasyonun başlatılması, DA'rıın GH çıkışım hızlandırması ve prolaktin çıkışını inhibe etmesi dolayısıyla, hipotalamik-infundibular DA reseptörlerinin blokajına bağlı olabilir. Periferal vasküler etkiler muhtemelen NA blokajına bağlıdır. Fenotiazinler, dopaminerjik blokajlarının gücüne göre yüksek güçte (örneğin flufenazin) ve düşük güçte (örneğin promazin) olarak iki kategoriye

ayrılabilirler. Bu güç, antikolinerjik ve antihistaminerjik etki ile ters orantılı bir şekilde değişebilir. Bazal ganglionlardaki hareketin denetimi ACh/histamin ile DA sistemleri arasındaki dengeye bağlı olduğundan, zayıf antikolinerjik-antihistamineıjik etkiye sahip olan yüksek güçteki trankilizanlann, ekstrapiramidal yan etkiler oluşturma eğilimleri yüksektir.

Bütirofenonlar:

En önemli bütirofenon olan haloperidol Avrupa'da 1958'de, A.B.D.'de ise 1967'de kullanılmaya başlanmıştır. Bütirofenonlar klinik olarak çok önemli olmakla birlikte, fenotiazinlerin sağladığı etkiye kıyasla çok farklı bir spektruma sahip değildirler. Bütirofenonlar görünüşte periferal otonomik etkiler yapmazlar, ama merkezi olarak hem DA'yı, hem de NA'yı bloke ettikleri gösterilmiştir. Güçlü antipsikotik ve antiemetik maddelerdir ve parkinson türü yan etkiler yaratma eğilimleri vardır.

Haloperidol D, reseptörü ile ilişkide olan DA'ya duyarlı adenilat siklaz'ı bloke etse de, bu etkileri, klinik güçlerini açıklayacak düzeyde değildir. Adenilat siklaza bağlı bir DA sisteminin (Ü! reseptörleri) blokajının antipsikotik etkiden sorumlu olduğu yolundaki fikrin önemli ölçüde terk edilmesinin temel nedeni budur. Bununla birlikte, haloperidol'ün klinik gücü, onun D_2 reseptörleri ile olan güçlü bağlarına kesin olarak uymaktadır. D_2 bağları ile gerek fenotiazinlerin, gerekse bütirofenonlann klinik gücü arasında iyi bir ilişki vardır.

Tioksantenler:

Bu aile, merkezi halkadaki azotun bir karbon atomu ile yer değiştirmesi nedeniyle fenotiazinlerden yalnızca küçük bir yapısal farklılık gösterir. Klorprotiksen en başta gelen klinik temsilcidir, ama başkaları da kullanılmaktadır. Tioksantenlerin etki spektrumu, fenotiazinler ve bütirofenonlarınki ile hemen hemen aynıdır. Gerek Dı, gerekse D_2 reseptörlerini güçlü bir biçimde bloke ederler.

Tioksantenlerin klinik olarak veya laboratuvar reseptör bağlama ölçümlerinde etkili olan türü, yalnızca *cis* izomerleridir.

Antidepresanlar

1950'lerin sonuna kadar, depresyonun tek farmakolojik tedavisi psikostimülanlardı. Bundan dolayı, psikoterapi ve elektroşok tedavisi hemen hemen rakipsiz olarak kullanılmaktaydı. Ancak, iproniazid'in öfori yaratan etkileri, antitüberküloz bir madde olarak test edildiği sırada, kendi eşdeğeri olan isoniazid ile karşılaştırmalı olarak saptandıktan sonra depresyon tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır.

Monoamin Oksidaz Inhibitörleri (MAOI):

A ve B olmak üzere iki tür MAO (Mono Amin Oksidaz) vardır. Klinik çalışmalarda antidepresan olarak kullanılan MAO inhibitörlerinin tümü, enzimin her iki türünü de inhibe ederler, ancak klinik anlamda yalnızca MAO A'nın inhibisyonunun önemli olduğu iddia edilmiştir. Bugün için MAO inhibitörleri daha çok tarihsel anlamda ilgi çekmektedir, çünkü artık daha etkili ve güvenli maddeler kullanılmaktadır. Ancak bazı klinikçiler MAOI grubu ilaçların tedaviye dirençli hastalarda kullanılmasından yanadır. Bu maddeler karaciğer, beyin ve kardiyovasküler sistemde yaptıkları toksik etkiler nedeniyle tehlikelidirler. MAO almış insanlarda görülen özellikle garip bir yan etki, Camembert ve Stilton gibi güçlü bir kokuya sahip peynirlerin yenilmesinden sonra görülür. Bu keskin peynirlerdeki yüksek tiramin içeriği nedeniyle, şiddetli başağnları, hipertansiyon krizleri, ve bazı tek tük vakalarda da serebral hemoraji ve ölüm ortaya çıkmıştır. Eğer tiramin karaciğerdeki MAO tarafından parçalanmazsa, sahte bir NA transmitteri gibi davranarak kan basıncında ölümcül bir artışa yol açar.

İlk başta görülen psişik etki mood elevasyonudur, ancak tam anlamıyla beklenen antidepresan klinik etki haftalar sonra ortaya çıkar. İnsanlarda aşın dozun etkileri arasında insomnia, ajitasyon, halüsinasyonlar, hiperpireksi ve konvülsiyonlar sayılabilir. Bazı durumlarda tedavi sonucu manik veya hipomanik reaksiyonlar ortaya çıkabilir.

MAO inhibitörlerinin kan basıncı üzerindeki paradoksik bir başka etkisi ise hiç bir zaman yeterince açıklanamamıştır. NA'daki gelişme nedeniyle beklenilen hipertansif etki yerine, sık sık bir hipotansif etki gözlenmektedir. B türü MAO inhibisyonu için selektif olan deprenil Parkinson hastalığının tedavisinde yarar sağlamaktadır, ve MAO A'nm inhibisyonunun daha önemli olduğu yolundaki inanca rağmen, biraz antidepresan etkiye sahip olduğu da öne sürülmüştür. Kitabın ileri bölümlerinde yeni MAOI'lerinden bahsedilecektir.

Trisiklik Antidepresanlar:

Trisiklik Antidepresanlar arasında imipramin gibi dibenzazepinler ve amitriptilin gibi dibenzosikloheptadienler sayılabilir. Üç halkalı yapıları temelde fenotiazinlerinkine benzemektedir, tek farkla ki, orta halkadaki kükürt atomu yerine bir etilen köprüsü geçmektedir. Sonuç, molekülün düzlemsel yapısında bir katlanma oluşması ve etki spektrumunun da köklü bir biçimde değişmesidir.

Trisikliklerin başta gelen farmakolojik etkisi, monoaminlerin sinaptik aralıktan geriye, sinir uçlarına doğru alımlarından sorumlu olan pompa sistemleri ile etkileşimleridir, böylece bunların postsinaptik etkilerini uzatırlar. Desipramin, nortriptilin ve protriptilin gibi bazıları, etkili NA geri alım inhibitörleridir. İmipramin, klomipramin ve amitriptilin gibi diğerleri ise tercihan 5-HT geri alımlarını inhibe ederler.

Klinik olarak ilk araştırılan trisiklik olan imipramin, beklenildiği gibi şizofreni üzerinde etki sağlamamış, ancak depresyonda gözle görülür bir yarar sağlamıştır. Bu noktadan itibaren, birçok türdeş, sentez yoluyla elde edilerek test edilmiştir. Görece güvenli bulunmuşlar, dolayısıyla da birçok durumlarda MAO inhibitörlerinin yerini almışlardır. Bununla birlikte, yüksek dozlar, özellikle kinidin benzeri kardiak aritmiler gibi komplikasyonlara yol açabilirler. MAO inhibitörlerinin ve trisikliklerin her ikisinin de amin aktivitesini artırmak suretiyle klinik etki gösterdikleri düşünülmektedir. Bu görüşü destekleyen bir çok ipucu vardır. Sonuçta depresif sendromda NA, 5-HT veya her ikisinin de yokluğunun en azından yetersizliğinin önemli yere sahip olduğu anlaşılmaktadır. Ancak, bu teoride iki güçlük söz konusudur. Birincisi, klinik iyileşmenin başlamasındaki gecikmedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar amin aktivitesindeki artışın son derecede hızlı bir şekilde ortaya çıktığı gözlenmektedir. Öylesine ki, bu tür deneylere ve söz konusu teoriye dayanarak birkaç saat içerisinde yeterli klinik etki ortaya çıkması beklenir. Ancak, insan söz konusu olduğunda

klinik etki uygulamada uzunca bir süre sonra ortaya çıkmaktadır. İkinci güçlük, trisiklik yapısı olmayan yeni ve atipik antidepresan maddelerin bulunması ve bunların aminlerin geri alımlarını güçlü bir biçimde inhibe etmedikleri halde klinik iyileşmeye yol açabilmeleridir.

Atipik Antidepresanlar:

Trazodon, MAO inhibitörü olmayan heterosiklik bir triazoldür ve atipik kategori içerisinde yer alır. 5-HT'nin geri alımını inhibe eder, ama aynı zamanda P-adrenerjik reseptörleri de bloke eder.. Amfetamin'inkine benzer bir yapısı olan ve bir

butilaminopropiofenon antidepresanı olan bupropion, NA alımını inhibe etmede imipramin'e göre %2'den daha az etkilidir, ama 6- hidroksidopamin toksisitesine karşı koruyucu özelliği vardır ve ayrıca DA sistemi ile etkileşime sahip olduğu düşünülmektedir. Tek köprülü halka türevi olan mianserin, gerek NA ve gerekse 5-HT'nin geri alımının ciddi bir inhibitörü değildir, ama a2-adrenoreseptörlerini bloke eder. Antidepresanlar için ortak bir yapısal ve farmakolojik profil bulunamaması, (3-adrenerjik reseptörlerdeki down-regulasyon olayının, birçok antidepresanın klinik etkinliğinin temel sorumlusu olabileceği sonucuna yol açmıştır. Bu yaklaşım, klinik iyileşmede zaman açısından söz konusu olan gecikmeye de bir açıklama getirebilmektedir. Buradan çıkan izlenim, merkezi adrenerjik reseptörlerin depresyonda aşırı duyarlı olduğudur. Ancak, bu teori, selektif 5-HT geri alım inhibitörlerinin neden birçok vakada etkili olduğunu açıklayamamakta, böylece P-adrenerjik reseptör down- regulasyonu diğer birçok reseptörlerde ortaya çıkan değişikliklerin klinik sonuçlardan sorumlu olduğu yolundaki bir dizi varsayımdan yalnızca bir tanesi olarak

kalmaktadır. Bu durumda bir olasılıkla değişik biyokimyasal patolojilere sahip çok sayıda depresyon türü vardır. Aslında bu, benzer semptomlara sahip bireylerin, farklı ilaçlara klinik olarak farklı cevaplar gösterdiği göz önüne alınırsa üzerinde durmaya değer bir olasılıktır.

İlaçların antidepresan etkinliğinin temel mekanizması ve etkideki gecikmeyle ilgili diğer görüşlere ilgili bölümde daha ayrıntılı yer verilecektir.

Uyarıcılar:

Amfetamin, metamfetamin ve benzeri bileşikler uyarıcı ilaçlardır, ancak antidepresan değildirler. Normal insanlarda uyanıklığa, uyarılmışlığa, yorgunluk duygusunun azalmasına, fiziksel hedefler üzerine yoğunlaşma veya bunlara ulaşma konusunda artan bir yeteneğe, insiyatif ve kendine güven duygularının artmasına yol açarlar. Aynı zamanda başağrısına, çarpıntıya, baş dönmesine, ajitasyona, ve amfetamin'in iyi bilinen "payback" (bedelini ödeme) ilkesi sonucunda, etki ortadan kalktıkça, çok şiddetli bir yorgunluğa neden olabilirler. İştahı bastırırlar ve bir aralar kilo vermeyi kolaylaştırmak amacıyla da kullanılmışlardır.

Bugün bu uyarıcıların klinik kullanımı, narkolepsi ve hiperkinetik çocukların tedavisi ile sınırlandırılmıştır. Bununla birlikte, yasa dışı kullanımlar yaygındır. Bir de profesyonel atletlerce yaygın bir biçimde doping aracı olarak kullanılmaktadırlar.

İntravenöz olarak alınır alınmaz, ilaç kişinin kendisini çok iyi hissetmesini sağlar. Ancak, yüksek dozlarda bu duygu yerini çarpıcı bir biçimde gerçek paranoyaya benzeyen bir duruma bırakır. Amfetamin psikozunun, ilaçların yol açtığı veya toksik psikozların hiç bir türüne benzemeyen bir şekilde şizofreniyi andırdığı söylenir. Bu son etkisi davranışsal açıdan en çok ilgi çeken etkidir, çünkü buradan, şizofreninin etyolojisi açısından çözüm sağlayıcı önemli ipuçları elde etmek mümkün olabilir.

Amfetamin, metamfetamin ve benzeri maddelerin etkileri, bunların katekolaminlerle olan spesifik etkileşimine bağlanabilir. Bu olay birkaç değişik yoldan gerçekleşebilir. Her şeyden önce amfetamin, daha önce tiramin için anlatıldığı gibi, serbestleştirici olarak etki yapar. Sinir ucuna nüfuz eder ve endojen amini açığa çıkarır.

Amfetaminin ikinci önemli özelliği, MAO'nun yarışmacı bir inhibitörü olmasıdır. Bir monoamin olan amfetamin, MAO tarafından yok edilir ve bu enzim için katekolaminlerle rekabete girer.

Amfetamin aynı zamanda katekolaminlerin ve özellikle de DA'nm geri alımını inhibe eder. Bu yolla, kokain veya trisiklik antideprcsanlara benzer bir şekilde davranır. Amfetaminin katekolamin reseptör yerlerinde de bir miktar etkisi olabilir, ama takipilaksis'i hatırlatan "payback" (bedelini ödeme) ilkesi göz önüne alınacak olursa, bunun zararının faydasından çok olduğu kolayca anlaşılır.

Anksiyolitikler:

Buraya kadar ele aldığımız ilaç sınıfları, yani antipsikotikler, antidepresanlar ve uyarıcılar, hep katekolaminler ve 5-HT sistemlerinin karşılıklı etkileşimi ile ilgili idi. Şimdi bir başka sınıfı, ülkemizde yeşil reçete ile satılan ilaçların tümü içinde en yaygın olarak kullanılan anksiyolitikleri ele alacağız. Bunlar öncelikle sedatiflerdir ve iki kimyasal sınıfa ayrılırlar: benzodiazepinler ve barbitüratlar. Bunların her ikisi de GABA etkilerini arttırıcı görünümdedirler.

Şu anda kullanılmakta olan en az 15 benzodiazepin türevi vardır. Önemli olanların tümünde, bir 5-aril-l,4-benzodiazepin halkası vardır, ve tümü de benzer bir farmakolojik profile sahiptir. Etkileri hemen hemen tümüyle merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindedir. Doz arttıkça, gevşeme ve sedasyon önce hipnoza, sonra da stupor'a doğru gelişir. Diğer MSS ilaçları kullanılmadan anestezi mümkün olamaz. Anterograde amnezi yaratabilirler. Adale gevşetici ve antikonvulsan özellikleri vardır. Alkol ve başka uyuşturucularla etkileri arttığında depresan etkileri tehlikeli olabilirse de, kayda değer ölçüde güvenli olduklan kabu! edilir.

Barbitüratlann tümü de, barbitürik asit halka yapısının türevleridir. Tiyopental gibi bazılarında ise, 2 numaralı halka pozisyonunda oksijenin yerini kükürt alır. Halen yaygın bir biçimde sedatif olarak kullanılmaktadırlar, ve fenobarbitol, epilepsi tedavisinde en değerli ilaçlardan biri olmayı sürdürmektedir. Tehlikeleri aşırı dozdan ve alışkanlıktan kaynaklanan MSS depresyonudur, ki bunların her ikisi de benzodiazepinlerde görülenlerden çok daha şiddetli olmaktadır.

Barbitüratlann GABA reseptör mekanizmalarını modifiye ederek etki yaptıkları düşünülmektedir. GABA'nın aracı olduğu Cl~ kanalında, selektif bir etkiye sahip gibi görünmektedirler. Bu kanalların açılmasına yol açarak sinir hücresinin uyanlma eşiğini yükselttikleri konusunda bilgiler vardır.

Halusinojenler:

Teorik bir bakış açısından, normal davranışın bozulmasına yol açan ilaçlar, anormal davranışı düzelten ilaçlar kadar önemlidir. Önemli bir yarar sağlamaktan çok, önemli bir sosyal sorun oluştururlar, ama bununla birlikte beynin davranışla ilgili bölgelerinin çalışması konusunda aynı ölçüde önemli ipuçları sağlama olanağını da verebilirler.

"Psikotoj enler" olarak da adlandırılan halusinojenik maddeler, normal algılamada bozulmaya yol açarlar. Aslında, şiddetli halusinasyonlara veya belirgin psikoza nadiren sebep olurlar. Bunlar, anlaşılamamış etki mekanizmaları olan bir grup bileşiklerdir.

İndolik Halusinojenler:

Bu bileşiklerden bir bölümü, 5-HT ile çarpıcı bir biçimde benzerlik gösteren yapılara sahiptir. En çok benzeyen iki tanesi bufotenin [N,N- dimetil-5-hidroksitriptamin ve psilosibin'dir [N,N-dimetil-4- fosforiltriptamin. İkinci bileşiğin aktif unsuru, bufotein'in 4-hidroksi benzeri (analogu) olan psilosin'dir. Psilosin, fosforil grubunun parçalanmasıyla oluşur. Bufotenin hem bitkilerde, hem de iri kurbağaların (toad) zehir bezlerinde bulunur. Psilosibin ise Meksika'nın güney yaylalarında bulunan belirli mantarlardan elde edilir. Dimetil- ve dietil-N-triptamin gibi N-bileşeni kazanmış triptaminler de halusinojeniktirler.

Bu bileşiklerin tümü de duygu ve tavırlarda bozukluklara yol açarlar. Düşünce bozukluktan da yaratırlar. Bu ikinci etkileri, şizofreni ile bağlantılı olarak izlenmiştir. Örneğin, bazı araştırmacılar bufotein'in şizofrenik hastaların, normal kişilerin veya her ikisinin de idrarlarının bir bileşeni olduğunu öne sürmüşlerdir. Burada söylenilmek istenen, şizofreninin temel nedeninin bu halusinojenik bileşiğin üretilmesi olabileceğidir. Ancak, bu türden sonuçlar genel olarak teyit edilmemiştir.

Günümüze kadar keşfedilen halusinojenik bileşiklerin en dramatik olanı, D-liserjik asit dietilamid'dir (LSD). LSD, bilinen en güçlü psikotomimetik bileşiktir. Keşfedilmesi, bir rastlantı sonucunda olmuştur. Oksitosik etkisi olan maddeler bulmak amacıyla, bir dizi ergot türevlerinin sentezi yapılırken elde edilmiştir.

Araştırmacı (Hofman) bir gün, çalıştığı sırada garip bir biçimde çok özel duyumlar hissetti. Evine gitti, ve abartılı bir hayal dönemi yaşadı. Bu sırada, kendi sözleri ile, "olağanüstü esnekliğe ve yoğun renklere sahip fantastik resimler" görüyordu. Kendini toparlayıp düşündüğünde, bu etkinin yeni bir bileşik olan LSD'den kaynaklanabileceğinden kuşkulandı. Birkaç gün sonra işinin başına dönünce, son derecede düşük olduğunu düşündüğü 250 |a.g miktarındaki bir dozu deneysel olarak ağızdan aldı. Bugün, bu miktarın, bozukluklara yol açan LSD dozundan 5-10 kat daha fazla olduğunu biliyoruz. İlacın zavallı Hofman üzerindeki etkisi görülmeye değerdi. O günden sonra, LSD'nin son derecede güçlü bir psikotojen olduğu konusunda kuşku kalmadı *(Hofman, 1963).*

Bu bileşiğin yol açtığı sosyal patlama, bugün bile inanılması güç bir olaydır. Yalnızca şizofreninin toksik kimyasal etiolojisi üzerine olan kuramların yeniden canlanmasına neden olmakla kalmamış, aynı zamanda başka psikotomimetik maddelerin araştırılmasını da alevlendirmiştir. Bu türden şaşırtıcı sayıda yeni maddeler ortaya çıkarılmıştır. Bunların arasında yeni sentetik bileşikler olduğu gibi, ilkel insanların efsanelerinde ve dinlerinde gizli kalmış doğal ürünler de vardı. Yaklaşık 20 yıllık bir gecikmeden sonra, LSD'nin kullanımı bilimsel denetimin sınırlarını aştı ve bir uyuşturucu çılgınlığının odak noktası haline geldi. Bir madde çok ender olarak böylesi öngörülemeyen bir olaylar zincirine neden olabilmiştir.

Fenilalkilamin Türevleri:

Bu grubun en çok bilinen temsilcisi 3,4,5-trimetoksifeniletilamin, ya da meskalindir. Düğmeli kaktüsün bu bileşeninin Aldoux Husley tarafından kullanımı ünlüdür. Ayrıca Kuzey Amerika kızılderililerinin dinsel ayinlerinde kullanıldığı da bilinen bir gerçektir. Canlı ve çarpıcı görsel halusinasyonlara neden olur. Parlak renkli ışıkların, canlı geometrik şekillerin, hayvanların ve insanların yer ve zamanın çarpık olduğu bir biçimde görülmesi mümkün olabilmektedir. 2,5-dimetoksi- 4-metilamfetamin (DOM) ve 2,5-dimetoksi-4-etilamfetamin (DOET) gibi bir dizi benzer bileşikler de halusinoj eniktir.

Meskalin'in ve amfetamin benzeri türevlerin halusinojenik etkilerini nasıl yaptıkları tam olarak bilinmemektedir. Ancak, katekolaminlere olan benzerlikleri, bu etkinin kesin olarak katekolaminlerle bir miktar etkileşim yoluyla ortaya çıktığını düşündürmektedir. Aslında, bu bileşiklerin yapısal olarak yakın bir biçimde DA'yı andırması, şizofrenide, DA'nın halka hidroksil gruplarının metilasyonunun, meskaline yapısal olarak benzeyen bir endojen toksini ortaya çıkarabileceği düşüncesini akla getirmiştir. Maalesef, bu maddenin gerek normal, gerekse anormal koşullar altında insan vücudunda ciddi miktarlarda yapıldığı yolunda herhangi bir somut kanıt bulunamamıştır.

III. RUH HASTALIKLARININ GİZEMİ

Buraya kadar, "davranış'la ilgisi olan bazı anatomik yolakları ve bunların eylemlerini yöneten nörotransmitterleri ele aldık. Psikofarmakolojik maddelerin sınıflandırılmasını kısaca gözden geçirdik. Bunların birçoğunun aynı nörotransmitterler ile etkileşimine dikkat çektik. Buradan, ruh hastalıklarına ve günümüze kadar elde edilen bilgilerle bu hastalık grubunun etiolojisine yönelik olarak bir içgörü kazanabilecek durumda olup olmadığımıza bakacağız.

Tanım olarak, ruhsal bozukluklar, postmortem olarak sıradan patolojik tekniklerle beyinde fiziksel tahribatın bulunamadığı rahatsızlıklardır. Diğer yandan, bilim adamlarının büyük bir bölümü için, normal bir beynin varlığına rağmen bir ruh hastalığından söz edilmesi, açıkça kabul edilemez bir durumdur. Ruh hastalıkları konusunda biyolojik araştırmaların yapılmasının gerisinde yatan inanç budur. Bu inanç, yalnızca buraya kadar anlatılan psikoaktif ilaçların etkileri ile değil, aynı zamanda başlıca ruhsal hastalıkların genetik veya ailesel bir doğasının olduğuna ilişkin bilgilerle de güç kazanmıştır.

Şizofreninin genetik doğası, çalışmalarla kuşkuya yer bırakmayacak bir şekilde kanıtlanmış görünmektedir. Genetik faktörleri çevresel faktörlerden ayırabilmek amacıyla evlat edinilerek büyüyen çocuklara ait istatistiksel verilerden yararlanılmaktadır. Şizofreniyle ilgili bu tür çalışmalardan ortaya çıkan bilgiler hastalığın genetik temellerine işaret eden en güçlü kanıtlardır.

Bu türden etkileyici istatistikler manik-depressif psikoz için de geçerlidir.

Öte yandan, çevresel faktörlerin de psikotik durumlara yol açabildiği bilinmektedir. Ancak, günümüze dek yapılan fizyolojik çalışmalar yapısal bir zafiyetin (constitutional vulnerability) kalıcı ruh hastalıklarının ortaya çıkabilmesi için koşul olduğunu nerdeyse kesin bir biçimde ortaya koymaktadır.

Yapısal zafiyet kuramı konusundaki bu güçlü inancı destekleyen birçok olgudan birisi, akıl hastalarında psikoaktif ilaçlann normal insanlardakinden farklı etkiler yaratmasıdır. Örneğin, psikiyatrik tedavi gören hastalara L-dopa verildiğinde hastalarda açık bir kötüleşme olmaktadır. Gerçi, L-dopa psikotik olmayan sıradan bir hastada da paranoid psikozu başlatabilir, ancak bu yğksek dozlarda ortaya çıkmakta ve geçici olmaktadır. Oysa, L-dopa, şizofreniklerde psikopatolojiyi dramatik bir biçimde ağırlaştırmaktadır. Benzer bir durum, manik-depresif hastalara L-dopa verildiğinde de gözlenebilmektedir. L-dopa bu hastalarda manik epizotlann meydana çıkmasına sebep olabilmektedir.

Amfetamin ve metilfenidat, şizofreniklerde semptomları ciddi bir şekilde şiddetlendirmekte, ama normal kişilerde yalnız çok yüksek dozlarda bir reaksiyon yaratmaktadırlar. Bu açıdan L-dopa'ya benzerler.

Dolayısıyla, etkiye açık bireylerde, katekolamin metabolizmasındaki değişiklikler sonucunda psikotik epizotlann meydana çıktığı açıkça anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, bu etki yalnız katekolaminlere özgü değildir. Şizofrenik hastalara bir MAO inhibitörü ile birlikte değişik amino asitler verildiğinde amino asitlerin çoğu bir değişikliğe yol açmazken, L-triptofan bir öfori duygusu, metionin ise anksiyete, birbiri ile bağlantısız ve çok sayıda çağnşımlar, halusinasyonlarda artma ve orvantasyon bozukluğu oluşturmaktadır.

Bu gözlemlerin ışığında, akıl hastalıklanna ilişkin biyokimyasal kuramların, ya katekolamin, ya da 5-HT metabolizmasındaki bozukluklan özellikle vurgulaması, şaşırtıcı bir durum değildir. ACh ve GABA gibi diğer nörotransmitterler de ele alınmıştır ve peptidler konusundaki bilgilere yenileri eklendikçe, onlann etkilerine ilişkin kuramlar da geliştirilmiştir.

Ancak kitabın değişik yerlerinde sıklıkla tekrarladığım gibi, psikiyatrik bozukluklar için biyokimyasal kuramların güvenilirlik ve geçerliliğinin eksitasyon/inhibisyon dengesinde rol alan kompansatuar mekanizmaların açıklanmasına bağlı olduğu anlaşılmaktadır.

IV. PSİKİYATRİDE MOLEKÜLER BİYOLOJİ ÇAĞI

Sözlüklere bakarsak, "özel kişiler, olaylar veya koşullar tarafından belirlenen tarihsel dönemlere çağ" dendiğini görürüz. Son zamanlarda moleküler biyolojide meydana gelen gelişmeler ve bunların toplumsal kültüre yansımalan göz önüne alınırsa, yaşanan çağa "moleküler biyoloji" çağı demekle sanıyorum fazla ileri gitmiş olmayız. Dönemin en önemli göstergesi 1990 yılında başlayan "İnsan Genom Projesi" dir. Projenin ilk onbeş yılında üç milyar baz çiftinin haritası elde edilmiştir. Amerikan hükümetinin 1999 yılında projeye ayırdığı bütçe 265 milyon doları bulmuştur *(Anderson ve Scott 1999).*

Aslında, çağımıza "moleküler biyoloji çağı" denmesinin asıl nedeni genetik biliminde meydana gelen büyük gelişmelerdir. Son yıllarda bir çok nörolojik hastalık için genetik prediktörler saptanmıştır. Örneğin, Jacob-Creutzfeldt hastalığı *(Goldfarb ve ark, 1990),* amiyotrofik lateral skleroz *(Rosen ve ark, 1993),* Huntington hastalığı *(Huntington's Disease Collaborative Research Group. 1993),* Parkinson hastalığı *(Polymeropoulos ve ark. 1996)* bunlardan sadece birkaçıdır. Bunlara ek olarak bir çok kanser tipinin de genetik prediktörleri saptanmıştır. Örneğin meme kanseri *(Miki ve ark. 1994),* uterus kanseri *(Risinger ve ark. 1996),* pankreas kanseri *(Lancaster ve ark. 1996),* prostat kanseri *(Pretlew ve ark. 1993),* deri kanseri *(Hahn ve ark. 1996).* Ayrıca, Alzheimer hastalığının değişik bazı alt tiplerinde *(Levy-Lahad ve ark. 1995),* sistemik lupus eritematosus da *(Tsao ve ark. 1997),* HIV-1 infeksiyonuna yatkınlıkta *(Dean ve ark.1996)* rolü olan bazı genlerin varlığı da gösterilmiştir.

Söz konusu bilimsel gelişmeler toplumun her katmanında ilgiyle izlenmektedir. Bir koyunun genetik kopyalama öyküsü bunlann başta gelenlerindendir. Basında günlerce yer almıştır ve yer almaya devam etmektedir. Ardından başlayan insan kopyalama tartışmaları söz konusu bilimsel süreçte etik boyutun bir anlamda ön plana geçmesine sebep olmuştur.

Sosyal Faktörler ve Biyolojik Faktörlerin Kesiştiği Noktalar.

Moleküler biyoloji çağında yaşadığımızı kabul etmeyenler olabilir. Ancak gerçek şudur; genetik konusundaki çalışmalar gün geçtikçe artmakta ve toplumsal kültür bundan ileri derecede etkilenmektedir.

Toplum artık, aşk geni, deha geni, utangaçlık geni, terbiye geni, bencillik geni ve benzeri her türlü birey toplum ilişkisini açıklayan genin varlığından bahsetmektedir. Hatta Amerikan toplumu gibi belirli toplumlarda gen imajı günlük yaşamı belirleyecek güce sahip adeta yaşamın gizeminin ta kendisi olma noktasına ulaşmıştır *(Nelkin ve Lindee, 1995).*

Gerçekten de, moleküler biyolojideki araştırmalar hastalıkların genetik yönlerini anlamamıza, tehlikeli sayılabilecek belirli hastalıkları tanımamıza, önlem almamıza ve tedavi etmemize olanak sağlayacak bir yolda gitmektedir. Bu gelişmeler son derecede ümit verici şeylerdir. Öte yandan, genetik araştırmalardan elde edilen bulgular sağlık ve davranış gibi kavramların yeniden tanımlanmasına yol açmıştır. Söz konusu tanımlama tek yönlü bir çizgi içerisinde gerçekleşmektedir. Genler—fizyoloji—davranışlar...

Sağlık söz konusu olduğunda, böyle bir düşünce biçimi ister istemez, moleküler biyoloji ile sosyoloji ve davranış bilimleri arasında uzlaşmaz bir ayrım varmış gibi bir takım yorumlara yol açabilir.

Nörolojik bilimlerle ilgili kitaplarda yer alan ifadeler, psikolojik fenomenler söz konusu olduğunda sanki biyoloji psikolojiden daha temel bir yere sahipmiş gibi bir izlenime yol açmaktadır. Yani söz konusu kaynaklarda her tür davranış, düşünce ve diğer psikolojik fenomen biyolojik faktörler tarafından açıklanabilirmiş gibidir. Bizde psikiyatri rotasyonu yapan bir nöroloji asistanı, hastasından işittiği hakareti şöyle açıklıyordu: "...aslında hakaret edenin hasta olmadığını, beynindeki dopaminerjik aşın duyarlılık olduğunu biliyordum. O nedenle kendisine verilen ilacın dozunu yükselttim." Tanık olduğum bu olay, yaşadıklarına "biyolojik" rasyoneller bulmaya çalışan hekimlere ilişkin, karşılaştığım birçok tipik örnekten birisidir. Hastanın, kendi rızası olmadan hastanede yatırılmasına bir hekim olarak nöroloji asistanın nasıl göz yumduğunu anlamadığını ifade etmesi ve yanıt alamayınca hakaret etmesi, hekim için işin sadece önemsiz bir ayrmtısıydı...

Öte yandan genetikle ilgili kaynaklara baktığımızda her şeyin tüm diğer biyolojik ve çevresel etkenlerden bağımsız bir şekilde sadece genler tarafından belirlendiği gibi bir kanı oluşabilmektedir.

"Oysa bir gen tek başına her hangi bir gözle görülür etki oluşturmaz. Ancak diğer genlerle ve çevreyle etkileştiğinde belirli fenotiplere yol açar... (Özetle) bir gen tek başına bir etki oluşturmaz." *(Suzuki ve ark. 1989).*

Moleküler biyolojideki gelişmeler, günümüzün tedavi anlayışını da değiştirmektedir. Artık genetik risk faktörlerinin anlaşılması ve tedavi stratejilerinin buna dayandırılması gerektiği fikri hakimiyet kazanmaktadır. Yani, artık tedavi stratejileri davranış tedavisi veya hastalıklara yol açan çevresel etkenlerin kontrol altına alınmasına yönelmekten ziyade, doğrudan genlere, yönelme sürecindedir.

Aslında, biyoloji ve psikoloji arasında derin uçurumlar olduğuna dair düşüncelerin en kötü sonucu, bozuklukları bütünüyle biyolojik temellere dayandıranların sadece biyolojik tedavilere yönelmeleri; tümüyle psikolojik sebeplere dayandıranlarıma yine sadece psikoterapilere yönelmeleridir. Burada kötü olan şey, hastalann tıbbın her iki olanağından sadece birisinden yararlanmak zorunda bırakılmasıdır. Hiçbir zemini olmayan bu tür tartışmalar ve ortaya çıkan kötü sonuçlar ne yazık ki sıkça karşılaştığımız durumlardır.

Psikolojik fenomenlerin tamamının biyolojik düzeyde açıklanması gerçekten aşırı bir indirgeyiciliktir. Bu belki de moleküler biyoloji çağının doğal bir sonucudur. Böyle, biyoloji psikoloji ayrımının anlamsız derecede artmasının başka nedenleri de vardır tabi. Bunlar belirli ekonomik çıkarlar, bilim şovenizmi, hatta politik, dinsel vesaire etkenler olarak sıralanabilir ve bunlara daha bir çokları da eklenebilir.

Temelde sağlık sorunlarının bir çoğuna, sosyal, psikolojik ve biyolojik faktörler birlikte sebep olmaktadır.

Aslında yukarıda şematize edilen yaklaşımla ele alındığında neredeyse hiçbir sağlık sorununun tam olarak anlaşılması olanaksızmış gibi gelebilir. Çünkü bireysel risk faktörlerini yukarıdaki etkileşim alanının dışında ve teker-teker ele almak herhangi bir sağlık sorununun gerçek anlamda anlaşılmasını imkansız kılmaktadır. Bu nedenle çok değişkenli araştırma modelleri geliştirilmektedir.

İki Ucu Birleştirmek

Moleküler biyoloji ile psikoloji ve sosyoloji arasındaki mesafeyi kapatmak için öncelikle yeni bir kavram gerekmektedir. Kavram çok değişkenliliği içermek durumundadır. Çünkü, sağlık ancak bu şekilde bir bütünlük içinde ele alınabilecektir.

Anderson 1998'de *(Anderson, 1998)* böyle bir model için oldukça başarılı bir öneri ileri sürmektedir. Modelde sosyal ve diğer çevresel faktörler, davranış özellikleri ve diğer psikolojik faktörler, organ sistemleri, hücreler ve moleküler sistemler yer almaktadır. Bunların her biri için belirli parametreler belirtilmektedir. Nihayet, belirlenen parametrelere dayanarak sağlık ve patolojik sosyal, psikolojik ve biyolojik süreçlerin bir bütünlük içinde anlaşılabileceği ileri sürülmektedir.

Faktörlerin kategorizasyonu çoğunlukla tercihe dayalıdır. Mesela stresli yaşam olaylan sosyal faktörlerden midir? Yoksa psikolojik faktörlerden midir? Anderson'un tercihi yukarda belirtildiği gibidir. Ama bir başkası farklı bir sınıfta kabul edebilir. Burada aktarmaya çalıştığımız şey, bu tür ayrıntılar değildir. Asıl vurgulamaya çalıştığımız nokta sağlık veya hastalığı anlayabilmek için bugüne dek tercih edilen yöntemleri eleştirmektir. Şöyle ki; sağlık bilimlerinde yapılan araştırmaların çoğunluğu ilgilendiği konuya tek bir bakış açısıyla yaklaşmaktadır. Sosyologlar sosyal,

psikologlar davranışsal ya da psikolojik, genetikçiler moleküler düzeyle sınırlı kalmaktadırlar. Tek boyutlu araştırmaların bilimsel gelişmeye yaptığı katkılar tabii ki inkar edilemez. Örneğin, genetik haritalar salt genetik bakış açısıyla yapılan çalışmaların birer ürünüdür. Ancak, çok değişkenli araştırmaların sağladığı katkı ya da içerdiği anlamın pratik önemi su götürmez bir biçimde çok değerlidir. Çünkü tüm etkenlerin karşılıklı diyalektik etkileşimini ortaya koyan ipuçları vermektedir. Bu tür çok değişkenli analizlerin en önemli sonuçlarından ya da sağladığı ipuçlarından birisi genlerin sosyal, psikolojik, organ sistemleri ve hücresel parametrelerle yakın ilişkisinin ortaya konmuş olmasıdır. Örneğin stres, ağrı ve daha birçok etkenin genetik işfleyiş (gen transkripsiyonu) üzerinde rol oynadığı, bunların bazen genetik işleyişi artırırken bazen de azalttığı ortaya konmuştur (*Autelitano, 1998; Wang ve ark. 1996).* Demek ki genetik seviyede olup bitenler statik değildir. Önceden belirlenmiş de değildir. Bireyin içinde yaşadığı ortamın her aşamasından etkilenmektedir.

O halde sağlığı, hastalığı, hatta hayatı anlamak sadece ve sadece çok değişkenli araştırmalardan elde edilen bilgilerle mümkündür.

Psikofizyoloji

Sosyal ve biyolojik bilimler arasında nasıl bir bilimsel köprü oluşturulacaktır? Çok değişkenli analizlerin somuta indirgenmesi bir başka ifadeyle felsefe olmaktan çıkıp bilimsel bir gerçeklik haline gelmesi nasıl sağlanacaktır? Bu ve benzeri soruların hemen tamamı cevabını psikofizyolojide bulabilmektedir. Öyle anlaşılmaktadır ki, hangi açıdan bakarsak bakalım, psikofizyoloji davranış bilimleri ile sosyal bilimler arasındaki temel köprüyü oluşturmaktadır. Çok değişkenli yaklaşımın ilerlemesinde lider rolü üstlenmektedir. Özellikle de elektrofizyolojik metodoloji büyük önem taşımaktadır.

V. PSİKİYATRİK ELEKTROFİZYOLOJİ

Kompüterize Elektrofizyolojik Metodoloji İle Yanıtı Aranan Bazı Sorular:

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

Bu soruyu cevaplamak için, çalışılan bütün denek gruplarının ilaç öncesi ve ilaç sonrası belirli kompüterize EEG parametreleri ölçülür. Elde edilen sayılar varyans analizi ve kovaryans istatistiklerinden birisi ile kıyaslanır. Böylece gruplar arasında ilişki olup olmadığı veya tek bir grupta söz konusu EEG parametrelerinin ilaç verildikten sonra ilaç öncesine göre ne ölçüde değiştiği anlaşılmaya çalışılır. Bu şekilde, örneğin, grup içi ilaç etkisinin sürece bağlı değişiminin varyans analizi veya t- testi ile ortaya konması sağlanabilir.

Yeni bileşiğin herhangi bir psikotropik etkinliği var mıdır?

Sayısal - Farmako - EEG (Quantitative - Pharmaco - EEG) çalışmalarında belki de sorulan en önemli sorudur. Bunu cevaplamak için, en basit, en güncel ve en başarılı metot, ilacın CEEG profilidir. Bir ilacın bilgisayarlı-EEG profilini belirlemek amacıyla, her bir denek için ilaç öncesi CEEG parametre değerleri ilaç sonrasının (ilaç verildikten 1 saat, 3 saat ve/veya 6 saat sonra) CEEG değerinden çıkarılır. Değişik CEEG parametreleri göz önüne alındığında, her bir deneğin ortalama değişim değeri oluşturulur. Bu yeni veri kümesi, değişim değerlerinin sıfırdan istatistiksel olarak farklı olup olmadığını ölçen "tek örnek t-testi"ne girdi olarak kullanılır. Bilgisayardan elde edilen t-istatistikleri grafik haline getirilir ve ilacın profili yaratılır. Aynı çalışmada plasebo da araştınlıyorsa, aktif ilaç tarafından oluşturulan CEEG değişiklikleri gerçek ilaç etkisi olarak düşünülür. Belirli zaman aralıklarında yapılan EEG çekimlerine (serilere) bağlı olarak ilaç profilleri ve ilaç etkisi ile plasebo etkilerinin farkına dayalı profiller arasında sürekli (kalıcı) farklar yoksa plasebonun anlamlı etkileri olmadığı anlaşılır. Yeni bir ilaçtan elde edilen CEEG profilleri ile daha önceden çalışılmış ilaçların CEEG

profilleri görsel ortalamalar, diskriminant analiz, cluster teknikleri ve/veya korelasyon istatistikleri kullanılarak karşılaştırılır. Klinik etkinliği bilinen, daha önceden araştırılmış bileşiklerle benzerliklerine bakılarak yeni bileşiğin psikoaktif özellikleri hakkında bir öngörüde bulunulabilir. Açıkça anlaşılacağı üzere, CEEG profillerine dayanarak yeni bir bileşiğin psikotropik etki tipinin öngörülmesi, aynı zamanda retrospektif nitelik taşımaktadır. Bununla beraber, eğer yeni bir bileşiğin daha önce çalışılmış bileşiklerin profillerine herhangi bir benzerlik göstermediği saptanırsa, söz konusu ilacın beyin fonksiyonlarına etkili olduğu ve yeni klinik uygulamalar için yeni bir profilin varlığı ortaya konmuş olur. Bu, metodun bir diğer önemli yönüdür.

Kimyasal bileşiğin beyin fonksiyonlarına etkileri zaman ve doza bağlı mıdır?

Bu soruyu cevaplayabilmek için ilaç öncesi ve ilaç sonrası CEEG değerleri regresyon istatistikleri kullanılarak karşılaştırılır.

Hastanın tedaviye vereceği yanıt önceden kestirilebilir mi? Bir metodolojinin gelecek hakkında ipuçları verebiliyor olması, onun bilimsel gücü ile doğrudan ilintilidir. Genellikle psikiyatrik populasyonun farmakoterapiye ve EKT'ye yanıtsızlığınm, 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 (Malaspina ve ark., 1994). Yine, ailevi olmayan bipolar bozuklukta perinatal veya sonrası dönemlerde kafa travması öyküsüne sık rastlanır. Bunlarda EEG anormal bulunursa karbamazepin, klonazepam veya valproik asit'in terapötik etkinliğinin diğer tüm ilaçlardan daha fazla olduğu bilinmektedir (Mas ve ark., 1993). 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 serotoneıjik 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 ilaçlann da hedef organı beyindir. Dolayısıyla antidepresanların biyoyararlanımmm incelenmesi için farmako-dinamik araştırma yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir. Söz konusu farmako-dinamik modeller içerisinde FDA'nm 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 karşın, oral doza alfa azalması izlenmeyen olgularda antidepresan tedaviye yanıtsızlık saptanmıştır (Arıkan, 1992). 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 edilmiştir (Knott ve ark., 1996). 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 (itil ve ark., 1992). Böylece, örneğin antidepresanlar göz önüne alındığında, klinik etkinliğin saptanabilmesi için gereken minimum 2-4 haftalık periyot, beklenmesi zorunlu bir süre olmaktan çıkmaktadır. 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. Bunu destekleyen bazı yayınlar vardır. Örneğin, teofilin uygulanan olgularda seizure süresi uzamakta ve terapötik etki artmaktadır (Leentjens ve ark., 1996; Trzepacz

ve ark, 1993; Kirkby ve ark., 1995). Buna mukabil karşıt bulgular

içeren yayın sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bunlara göre, EKT'de seizure süresi ile terapötik etkinlik arasında ilişki yoktur (Coffey ve ark., 1995). Bunu kanıtlamak üzere, son zamanlarda EKT'de kullanılan genel anesteziklerden yararlanılmaktadır. Bunlardan propofol seizure süresini kısaltmaktadır ama EKT'nin terapötik etkinliğini azaltmamaktadır (Mitchell ve ark., 1991). Propofol EKT'nin terapötik değerini azaltmadığı gibi hafıza üzerinde de etkiye sahip değildir (Mârtensson ve ark., 1994). Bizim yaptığımız gözlemler de tedaviye cevap ile EKT sonrası seizure süresinin ilişkisiz olduğunu düşündürmektedir. Üzerinde aşağı yukarı bir konsensusa ulaşılmış en sağlam veri, EKT sonrası EEG'de sessizlik oluşması (postiktal süpresyon) ile tedaviye cevap arasındaki ilişkidir denilebilir (Suppes ve ark., 1996).

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

Girişte de belirttiğim gibi, psikoloji ve psikiyatride, "ruh" ya da "akıl" yok, "beyin" vardır. Beyini anlamak, onun işlevlerini, anatomisini veya biyokimyasını parçalar halinde ele almakla mümkün değildir.

Elektrofizyolojik metodoloji, beyinin işleyişini bir bütün olarak yansıtmaktadır. Dolayısıyla, bu iki süreç arasındaki diyalektik dengeleri açıklıkla ortaya koyabilecek niteliklere sahiptir.

Nitekim bu varsayımı destekleyen bir çok araştırma yapılmıştır. Bunlardan birisinde, hastaların psikoterapiye cevap verip vermeyeceğinin önceden anlaşılabilmesi için uyku EEG'sini analiz etmekte yarar olabileceği düşünülmüş ve psikoterapiye cevap vermeyenlerde "baseline" uyku EEG analizinde; uyku latensinin uzamış olduğu, uyku kalitesinin düştüğü ve fazik REM aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (Buysse ve ark., 1992). Bir başka çalışma, daha spesifik bir soruya yanıt aramıştır. Short term bireysel psikoterapiye cevap açısından gruplar ki-kare, yaşam tablosu ve rasgele etkiler modeli ile analiz edildiğinde, anormal uyku profili verenlerin psikoterapiye iyi cevap vermediği anlaşılmıştır. Bunlann daha çok farmakoterapiye cevap verdiği ortaya konmuştur (Thase ve ark., 1997). Burada psikoterapi genellemesinin, yerini "bireysel psikoterapi" gibi özel bir tedavi tekniğine bıraktığına dikkat çekmek gerekmektedir. Kognitif terapi açısından bakıldığında da, uyku yapısı bozuk olan depresiflerin tedaviye cevabının zayıf olduğu anlaşılmıştır ve buradan, nörofizyolojik defisitin var olup olmaması ile kognitif terapide başarı arasında ilişki olduğuna

dair bir yargıya ulaşılmıştır. "Eğer nörofizyolojik defisit var ise kişi yeteneklerini kullanmakta ve yeni yetenek kazanmakta güçlük içerisindedir" denilmektedir (Thase ve ark., 1996). Bu çalışmalardan da açıkça anlaşıldığı üzere, elektrofizyolojik metodoloji insan psikolojinde rol alan psikodinamik ve biyolojik süreçler arasındaki diyalektik etkileşimi ortaya koyabilecek özelliklere sahiptir.

Buradan çıkarılması gereken bir başka sonuç da şudur; kompüterize elektrofizyolojik metodolojiler sadece farmakoterapiye yanıt öngörüsü için değil, psikoterapiye yanıt öngörüsü için de aynı bilimsel değere sahiptir. Uygulamada, psikoterapiye yanıtsızlık, belki de farmakoterapiye yanıtsızlıktan daha büyük bir sorun oluşturmaktadır. Zira, buna karar verildiğinde farmakoterapidekine kıyasla daha fazla zaman geçmiş olmaktadır. Geçen zaman, hem hasta ve hem de terapist için en azından bir özgüven yitimine ve ümitsizliğe yol açmaktadır. Demek ki, hastanın psikoterapiye cevap verip vermeyeceğinin mümkün olduğu kadar kısa zamanda anlaşılmasının pratik yararları 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.

Kompüterize elektrofizyolojik yöntemler, beyin biyodinamiklerinin anlaşılmasında yardımcı olabilir mi?

Aslında, kabul etmek gerekir ki, beyin 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 sonuçlanna göre: Depresif populasyonda sağlıklı kişilerden farklı olarak:

Fizostigmin (kolinomimetik) REM'in erken baþlamasýna yol açmakladýr.

Skopalamin (antikolinerjik): REM dansitesini (REM evresinde göz hareketlerinin frekansı) arttırmıştır.

Fizostigmin ile birlikte NA antagonist verildiğinde REM üzerindeki kolinerjik etki değişmemiştir.

Bu bulguların ışığında şu yorumlara ulaşılmıştır: Kolinerjik agonistlerin uyku üzerindeki etkisi sadece depresyona özgüdür. Ancak kolineıjik uyarıya cevap ile tedaviye cevap arasındaki ilişki açık değildir *(Riemann ve ark., 1992).* 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 arttırmış, ama kolinerjik verilmesi başka bir değişikliğe yol açmamıştır. O halde REM bozulmasında, depresyonda kolinerjik sistemin yanı sıra aminerjik sistemin de araştırılması gerekmektedir *(Riemann ve ark., 1991).* Bilindiği gibi karşıt görüşler kolinerjik aktivitede artıştan söz etmektedir. REM uykusu pons'dan ayarlanır ve ACh ile başlatılır *(Jones, 1991).* 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 dcsenkronize edilmektedir. Seizure oluşabilmektedir. Lokomotor depresyon oluşmaktadır. Atropin ve klonidin uygulandığında bunların tamamı önlenebilmektedir *(Kok, 1993).* Bazı konularda çelişkili raporlara daha az rastlanmakla birlikte, örneğin, fcntluramin (serotonin agonisti) SWS'i azaltır. Evre 2 artar. REM azalır. Demek ki REM'den çıkışta ve uyanışta serotonin önemli rol oynar *(Myers ve ark., 1993).* 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 antidepresanlarm, 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 antidepresanlarm 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 araştırma psikiyatrik bozukluklarda rolü olan anatomik lokalizasyonların saptanmasında da kompüterize elektrofizyolojik yöntemlerin kullanılabileceğini sergiler niteliktedir. Fluoxetinin, 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 aşın bir artış ve diğer bazı davranış bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Bunların tekrar düzelmesi için İlaç 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 *(Schenck ve ark., 1992).*

Yine bir takım paradoksların açığa çıkarılmasında kompüterize 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 kompüterize elektrofizyolojik yöntemlerle incelenmesiyle bulunabilir Böyle bir yaklaşım sonucunda, cevabın, depresyonda uyku bozukluğunun bir sebep değil sonuç olduğu ortaya konmuştur (van Bemmel, 1997). Örneğin, antidepresan verildiğinde depresyon geçtikten sonra uyku bozukluğu halen devam ediyor ise, depresyonun uyku bozukluğundan kaynaklandığım iddia etmek mümkün değildir.

Kompüterize 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 arttırır, 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 GABAergic etki altındadır (Seifritz. ve ark., 1995). Uyku deprivasyonunun antidepresan nitelik taşıdığı düşünülürse," iTtfmazenilin depresyona yol açabileceği varsayılabilir. Öte yandan, antidepresan özellik taşıdığı bilinen, benzodiazepin grubundan alprazolam, SWS süpresyonu yapar ama uyku regulasyonunun homeostatik ve ultradien özelliklerini bozmaz (Borbely ve Achermann, 1991). 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 elektro fizyoloji s inin bu niteliği, beyin araştırmaları için güvenle kullanılabilecek bir referans değişkenler dizgesi sağlamaktadır. Örneğin, uyku fizyolojisinde rolü olduğu düşünülen bir biyokimyasal süreç, uykunun değişik aşmalarında güvenle izlenebilir, sonuçlar spekülasyona izin vermeyecek bir rahatlıkla yorumlanabilir. İnsan psikodinamiklerinin anlaşılması için rüyaların "kral yolu" olduğunu vurgulayan Freud, uyku elektrofizyoloj isindeki 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 (Seifritz ve ark., 1995).

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 trait 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 (Gangadhar ve ark., 1993). Yine, N2b de, depresyonda tedavinin izlenmesinde kullanılabilecek bir başka 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 (Ogura ve ark., 1993). 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 (Steiger ve ark., 1993-A). 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 (Steiger ve ark., 1993-B).

Bu amaçla kullanılabilecek bir başka kompüterize 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 (Haag ve ark., 1994).

Tedavinin izlenmesi salt terapötik yararın izlenmesi değildir. Aynı zamanda, tedavinin yan etkilerinin de izlenmesi gerekmektedir. Örneğin, antidepresanlarm hemen hepsi seizure eşiğini düşürmektedir. Dolayısıyla, farmakoterapı 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 uygulamalannda daha da arttığına göre, polifarmasi uygulamalannda bu elektrofizyolojik takip özel bir önem taşımaktadır. Örneğin, sık başvurulan polifarmasi uygulamalarından birisi olan fluvoxamin ile klomipramin kombinasyonu farmakokinetik nedenlerle risklidir. Bu tür risklerin izlenmesinde EEG ve EKG'nin rutin olarak kullanılmasının önerildiğini görmekteyiz (Szegedi ve ark., 1996).

Kompüterize elektrofizyolojik metodolojiler kullanılarak psikiyatrik komplikasyonlar önceden kestirilebilir mi?

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

İntihar girişimi olasılığının önceden kestirilebilmesinin taşıdığı önem nedeniyle elektrofizyolojik parametreler dışında pek çok psikiyatrik skala denemiştir. Bunlardan en sık kullanılanı "İntihar Riski Skalasf'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 (Hansenne ve ark., 1994). 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, PJNV 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 (Ashton ve ark., 1994). Uyandırılmış potansiyel verilerinden olan CNV amplitüdünde düşüş yanında, son zamanlarda yapılan araştırmalarda, intihar girişimi ile kompüterize EEG ile saptanan alfa asimetrisi arasında güçlü

ilişki saptanmıştır. Normallerde, sağda alfa fazla (az aktif), intihar girişiminde bulunanlarda ise alfa solda 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 (Graae ve ark., 1996). Uyku clektrofizyolojisi incelendiğinde, intihar riskini belirleyebilecek nitelikte parametreler saptanmıştır. Bunu oılaya koyan çalışmalardan birisinde intihar öyküsü olan depresyon olgularında;

uyku latensi daha uzun,

uyku etkinliği daha az,

3. geç-gece delta aktivitesi daha az, bulunmuştur.

Öte yandan intihar öyküsü olmayan depresyon olgularında :

REM süresinin daha az,

evre 2 daha kısa,

non-REM dördüncü dönemde delta oranının daha çok olduğu saptanmıştır (Sabo ve ark., 1991).

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

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 tasarımı 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 (Dew ve ark., 1996).

Kompüterize 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 cevaba ilişkin iyi bir rasyonel ortaya çıkmıştır. Örneğin depresyon söz konusu olduğunda, trait-dependent olması zorunlu bir takım kompüterize 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 (Blackwood ve ark., 1991). Uyku elektrofizyolojisi göz önüne alındığında ise, depresyon süresince (akut dönem ve remisyon dönemi) kompüterize paternlerin bir kısmı değişmemektedir. Demek ki, bu tür uyku paternleri "trait- dependenf'dir ve depresyon riski için prediktif değere sahiptir

(Giles ve ark., 1993). Bu hipoteze dayanarak yapılan bir araştırmada, birinci derece akrabalannda depresyon olanlarda, depresyona benzer uyku paternleri saptanmıştır. Bu bir risk fenomeni olarak değerlendirilmiştir (Lauer ve ark., 1995). REM'de uyanma zorluğu ve kognitif aktivasyon mood regülasyonu yapar. Bu dönemde uyanma kolay olursa depresyon rifki artar (Perlis ve ark., 1995). 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 almarak 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 (Dawson ve ark., 1992). İkincisinde ise hamile iken depresyon yaşayan anaların çocuklarında

hiç bir özel koşula bağlı olmaksızın kaydedilen kompüterize EEG'lerinde, sol frontal aktivitenin azaldığı gösterilmiştir (Dawson ve ark., 1997). Ancak ilerleyen bölümlerde de değinileceği gibi, frontal asimetri bulgusu tartışmalarla doludur.

11) Kompüterize 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.

Kompüterize 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 azalmasına yol açtığını ortaya koymaktadır. Nortriptilin, fazik REM aktivitesini arttırmaktadır. 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 (Buysse ve ark., 1996). Sonuç olarak, nortriptilin idamesi, uyku kalitesinin iyi olması ve yüksek fazik REM aktivitesi, idame tedavisi esnasında depresyon 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 yeterliğinin yüksekliği olabileceği vurgulanmaktadır (Reynolds ve ark., 1997).

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;

Fazik REM'de artış

REM sayısında artış

Uyku yeterliğinde azalma ile farklılaşır. (Söz konusu çalışmada gruplar, MANCOVA- multivariate analysis of covariance- ve ANCOVA - analysis of covariance- ile altı değişik uyku parametresi kıyaslanmıştır) (Thase ve ark., 1995).

12) Kompüterize 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 acuracy curves) kullanılarak diskriminant fonksiyonun sensitivite ve spesifisitesi sergilenir. Cluster analizi kullanılarak her bir nörometrik alt grubun hangi hastalık için homojen olduğu da saptanır (Prichep ve John, 1992).

Kompüterize 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 dünyasıyla 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 (Nuwer, 1997) :

Dijital EEG, kaydedilebilirlik ve gözden geçirilebilirlik açısından avantajlıdır.

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.

Endikasyon alanları şunlardır:

Epilepsi

Serebrovasküler hastalıklar

Demans

"Postconcussion syndrome"

Kafa travması

Öğrenme zorluğu

Dikkat eksikliği

Şizofreni

Depresyon j. Alkolizm

k. Madde bağımlılığı l. Adli psikiyatri

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

Kantitatif EEG (OEEG) değerlendirmesi için:

QEEG hakkýnda yeterli bilimsel birikim gerekir.

QEEG'nin klinik psikiyatrideki yeri iyi anlaþýlmalýdýr.

QEEG kullanabilmek için yeterli teknik bilgi gerekir.

Akıl hastalıklarına OEEG açısından yaklaşabilmek için teknolojinin geleceği hakkında eğitim sahibi olmak gerekir.

QEEG özellikle:

Yavaş dalga tetkikinde: a. Deliryum

demans

intoksikasyon

MSS disfonksiyonları için kullanılır.

QEEG henüz þizofreni, depresyon vb. hastalýklarý teþhis edecek düzeyde deðildir. Bu amaçla kullanýlabilmesi için klinik replikasyon ve normatif data birikimi gerekir.

Yöntemin psikiyatrik amaçla kullanılabilmesi için bu amaç doğrultusunda iş gören bir merkezde eğitim almış olmak gerekir (American Psychiatric Association Task Force on Quantitative Electrophysiological Assessment, 1991).

UYKU EEG SI

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

Söz konusu terminolojiye ilk kez, 1937 ve 1938 yıllarında Loomis ve arkadaşları (Loomis ve ark, 1937; Loomis ve ark., 1938) 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

Hafif uyku : Spindles (iğcik) ve K-Kompleks

dalgalarının ortaya çıkması

Derin uyku : Temel aktivite yavaşlamasında artış,

K-Kompleksler ve bir kaç spindle aktivitesi

Çok derin uyku : Temel aktivitede ileri derecede

yavaşlama, birkaç K-Kompleks Aslında bu sınıflamanın temel sorunu, Loomis'in o yıllarda uykuda REM döneminin varlığını bilmcmesidir. 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 (Blake ve Gerard, 1937).

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 (Aserinsky ve Kleitman, 1953). 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 koyuldukça destek

kazanmıştır. Örneğin, uyku 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 networkü 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 nörobiyolojidc asetil kolin içeren pontin-retiküler formasyon nöronları REM-on, locus coerulesu da noradrenalin içeren nöronlar REM-off nöronlar olarak adlandırılmaktadır.

Günümüzde kullanılan terminoloji temelde 1957 yılında Dement ve Kleitman'm ileri sürdüğü terminolojiye dayanmaktadır (Dement ve Kleitman, 1957).

Evre 1 (Uyuklama-"Drowsiness") : Düşük amplitüdlü yavaş ritim. 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. Kompüterize 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 (Terzano ve Parrino, 1991). 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 kompüterize sistemlere gereksinim

duyurmaktadır. Bunun bir büyük önemi daha vardır. Kesin zamanlamalar belirlenmeden, yukarıda sözü edilen nörobiyolojik bağlamların ortaya konması tartışmalara yol açacak metodolojik hatalara yol açmaktadır. 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 Yeterliği-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 (Arıkatt ve Çetin, -baskıda-).

Bütün bu parametrelere kompüter 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 bazı sık rastlanan kavramlara ileri bölümlerde açıklık getirilmeye çalışılacaktır. Ancak özellikle depresyon-uyku ilişkisinin daha iyi anlaşılmasına yarayacağı düşüncesi ile uyku fizyolojisinin kısa bir özeti kitabın sonuna eklenmiştir.

UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLER (EVOKED POTENTALS)

Giriş:

Uyandırılmış potansiyeller, periferal ve santral sinir sisteminin sensoryal uyarısıyla, uyandırılmış, ortaya çıkarılmış tepkilerdir. Bu potansiyeller (0.5 - 20mikroV) küçük amplitüde sahip oldukları için

normal, ortalama 25-100 mikroV düzeyinde süregiden bir EEG'nin temel aktivitesi içinde ayırt etmek zordur. Uyandırılmış potansiyelleri elde etmek için şu modaliteler kullanılır:

Pattern-reversal veya flaþ kullanýlarak retinal stimülasyon ile elde edilen görsel uyandýrýlmýþ potansiyel (visual evoked potentials - VEP);

Kliklerle kokleanm stimülasyonu ile elde edilen işitsel uyandırılmış potansiyel (auditory evoked potentials - AEP);

Periferal sinirlerin elektriksel stimülasyonu sonucunda ortaya çıkan somatosensory evoked potentials (SEP).

Cevaplar üç safhada incelenebilir

. Subkortikal: Spinal kord veya beyin sapında lokalize olmuş kısa

latens ve çok küçük amptlitüdlü cevap.

. Spesifik kortikal (primary complex): Spesifik kortikal bölgelerin

en erken dönem dönemde ortaya çıkan, orta latensli cevap.

. Kortikal nonspesifik (secondaıy complex): Kortikal cevabın uzun

latens safhasıdır. Denekten istenen verilen uyarı ile ilgili göreve bağlıdır ve muhtemelen diffüz bir şekilde korteksin assosiasyon bölgelerinden kaynaklanmaktadır.

Uyandırılmış potansiyellerden elde edilen pik parametreleri: Pik polaritesi, negatif (N) veya pozitif (P) dir. Milisaniye cinsinde pik latensi (uyarının verildiği andan itibaren en yüksekliğe ulaşıldığı ana kadar geçen süre). Pik amplitüdü, ulaşılan en yüksek pikin sıfır hattından ne kadar yüksek olduğunu tanımlar. Mikro volt cinsinden belirtilir. Ör. P100 denildiğinde, en yüksek amplitüde uyarıdan 100 milisaniye sonra ulaşıldığı anlaşılır.

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 paternlcr, bir EEG çekimi sırasında dışarıdan verilen bir uyarıya karşı, temel aktiviteden

belli bir sapma olarak ortaya çıkabilir. Ancak söz konusu sapmalann 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 uyandan 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 metot da kişinin, 2 farklı tonda verilen seslerden bir tanesine dikkatini vermesi istenir, bu uyan rasgele aralıklarla uygulanır. İşte N1

komponenti, dikkat verilen uyarana karşı daha büyük bir amplitüd oluşturur. Bu sebeple buna dikkatle ilgili potansiyel adı verilir. Nl, frontal FZ ve central CZ de dominanttır. Dikkat verilmeyen uyaranlar da Nl oluşturabildiğine göre, bugün buna "bilgi işlem negativitesi" (processing negativity) adı verilmektedir. Bu negativite, inputlann mukayesesi için anılann proses edilmesi sırasında oluşmaktadır. Nd'nin frontal komponenti geç, central komponenti erken ortaya çıkmaktadır. Erken komponent anılann 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, uyan 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 uyan verildiğinde MMN, otomatik olarak, uyaranlann farkının mukayesesi sırasında, N2B ise mukayese bittikten sonra, karar verirken ortaya çıkmaktadır. P300, ilk defa 1965 yılında

Sutton ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (Sutton ve ark., 1965). 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, bunların 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 mikro volt'tur. Mesela, anksiyete'dc 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 (Arıkan, 1998).

ÖZET

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

Kompüterize 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?

Kompüterize elektrofizyolojik yöntemler psikodinamik süreçler ile biyodinamilk süreçlerin diyalektik etkileşimini açığa çıkarmakta yardımcı olabilir mi?

Kompüterize elektrofizyolojik yöntemler, beyin biyodinamiklerinin anlaşılmasında yardımcı olabilir mi?

Tedavinin izlenmesinde objektif kriterler kullanılabilir mi?

X. Kompüterize elektrofizyolojik metodolojiler kullanılarak psikiyatrik komplikasyonlar önceden kestirilebilir mi?

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

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

Kompüterize elektrofizyolojik parametreler psikiyatrik hastalıklarda nüks riskini belirleyebilir mi?

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

Elektro fizyoloji de, tüm bu sorulara yanıt aranırken, kompüterize EEG, uyku EEG'si ve uyandırılmış potansiyel verileri hep birlikte ele alınmalıdır. Zira, sadece bu şekilde istenen ipuçları sağlanabilecektir.

Ancak elde edilen kompüterize 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.

Burada, elektrofizyolojinin sağladığı önemli bir yararı kısaca vurgulamak isterim. 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 vs farmakolojik yönlerini anlamak olanaksızdır. Söz konusu kimyasal maddelerin, tüm dünyadaki reçete edilme oranı dikkate alınırsa, ciddi bir toplum sağlığı sorunu ile kar karşıya olduğumuz açıktır. Dolayısıyla, psikotropik ilaçların farmakolojik profillerinin tam olarak anlaşılması gerek ve şarttır. İlerdeki sayfalarda, FDA ve ACNP raporlarına bakılırsa, hassasiyetin resmi düzeylerde hissedildiği ve elektrofizyolojik yöntemlerin bunun üstesinden gelebilecek güce sahip olduğunun vurgulandığı görülecektir. WHO tarafından yürütülen uluslararası elektrofizyolojik çalışmalar ise söz konusu görüşlerin bilim dünyası tarafından da kabul edildiği anlamına gelmektedir.

KANTİTATİF FARMAKO-EEG

CEEG metodolojisinin farmakolojik araştırmalarda sağladığı bilimsel avantajlar nelerdir?

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 kayıtlan uygulanamaz, uyanık hayvanlarda ise global EEG çalışması fazla artifakt üretme eğilimindedir.

İnvitro çalışmalarda, örneğin hipokampal bölgeden alman ince kesitlerde "long-term potentiation" (LTP) analizleri öğrenme çalışmaları için nöronal model olabilir (Delacour ve ark., 1990). Fakat bunun normal beyin fonksiyonlanndaki rolü hala netleştirilememiştir (Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommmittee of the American Academy of Neurology, 1990).

İnsanda yapılan nöroşiruıjik 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, nörofizyolojis

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, bilgisayarlı EEG psikotropik ilaçların biyo yararlılığı ve biyo eşdeğerliliğinin değerlendirilmesinde de kullanılabilmektedir. Bu bağlamda, bilgisayarlı EEG, 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 (Human Drugs, 1975). 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 metot yoktur. Böyle olunca, araştırmacılar ilaç etkisinin varlığını ortaya koyan ikincil (dolaylı) verilere güvenmek zorunda kalmaktadırlar. Reseptörün bulunduğu yeri çevreleyen bio-faz kompartmanmdaki ilaç varlığı veya varilliğinin dolaylı kanıtı, kanda, dokuda ve organizmanın dışa atım ürünlerindeki söz konusu ilacın ve metabolitlerinin görül mesidir.

Buradaki temel hipotez şudur; ilaç katıda 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 biyoyararlanımmı değerlendirmedeki güçlükler nedeniyle her zaman doğru olmayabileceği ortadadır (Craig ve Gruenke, 1976).

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

Kan - Beyin Bariyeri :

Genel olarak kabul edildiği üzere, psikotropik ilaçların etki yeri beyindir. Ve bir ilacın beyinde etkili olabilmesi için aktif ürünlerinin Kan-Bcyin 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 çok-kompartmanlı model içinde ve ayrı bir fizyolojik kompartman olarak görmek daha mantıklıdır.

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.)

Aktif Metabolitler :

Psikotropik ilaçlar genellikle terapötik etkenlerin belirlenmesine olanak sağlamayacak düzeyde bir hızda metabolize edilirler.

Psikotropik ajanların çoğunda farm akokine tik 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 (Bioavailability and Bio equivalence Requirements, 1977), 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 miktarf'dır.

Psikotropik ilaçların etki yerinin beyin olduğu kabul edildiğine ve beyin çok kompartmanlı model içinde ayrı bir fizyolojik bölümü temsil ettiğine göre, psikotropik ilaçların biyo-yararlanımı 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 biyo-yararlanımı ve biyo-eşdeğerliliği konusunda Görev Zorunluluğu Komitesi (Task Force Committee) kurmuştur.

Komitenin raporu 1980'de yayınlanmıştır (Final Task Force Report on Bioavailability and Bio equivalence of Psychotropic Drugs, 1980).

Bu rapora göre; Biyo-yararlamm ve biyo-eşdeğerlilik problemleri pek çok ilaç sınıfı için kesin olarak belgelenmiştir. Şaşırtıcı olan, Amerika'da en yaygın şekilde reçete edilen psikotropik ilaçlar için yapılan sistematik biyo-yararlamm ve biyo-eşdeğerlilik çalışmaları minimal düzeydedir. Hatta, biyo-yararlamm ve biyo-eşdeğerlilik 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 çabalann sürmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Kan-beyin bariyerinin olası etkilerini göz önüne alan komite, ilaçların beyin fonksiyonlarına etkilerini doğrudan yansıtacak (farmakodinamik etki) fizyolojik göstergelerin araştırılmasını da içeren, yeni biyoyararlanım ve biyo-eşdeğerlilik metotlarının 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 biyo-yararlanımı 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 (İtil, 1971; İtil ve ark., 1971-A; İtil ve ark., 1971-B; İtil, 1972; İtil ve ark., 1972-B; İtil, 1974).

1. 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 (Bente ve İtil, 1954; İtil, 1964-B; İtil, 1974). 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 (Fink, 1961; Fink, 1963; Fink, 1965; Fink ve İtil, 1965; Fink, 1969; Fink, 1971).

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 (İtil, 1961) veya majör trankilizan ya da "nöroleptik tip EEG reaksiyon" (İtil, 1964-B; itil, 1968) 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 (İtil, 1968; İtil, 1971; İtil ve ark., 1985).

Depresif sendromlarda etkili olan antidepresif ilaçlar alfa aktivitesini azaltarak yavaş dalga gelişimine yol açarlar. Bu fenomen "promelazin EEG reaksiyon tipi" veya "antidepresan EEG reaksiyon tipi" olarak adlandırılır (İtil, 1964-B; İtil, 1968).

Vijilansı arttıran (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 normal sağlıklı gönüllülere oral tek doz uygulandıklarında 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 bir çok parametre bulunmaktadır.

Konvansiyonel EEG'de kullanılanlarla aynı olmadığından, kantitatif farmako EEG ile elde edilen aktivitelere "kompüterize serebral biyo-potansiyeller" (computerized cerebral bio-potentials -CCBP-) veya Komputer EEG potansiyelleri adının verilmesi tercih edilir.

CEEG 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 (İtil, 1971; İtil, 1974).

Son yirmi-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 sayısallaştınlmış EEG verilerinin istatistiksel analizlerini içerir (korelasyon ve diskriminant fonksiyon analizleri gibi). Oral tek doz dothiepin uygulandıktan sonra belirli zaman aralıklarında yapılan analizler, ilacın Sayısal Farmako EEG Veri Bankası değerleri göz önüne alındığında, ilacın antidepresan profile sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Değerlendirme sonucunda amaçlananlar;

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

2) 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 arttırır ve primer dalganın alfa aktivitesini azaltırken first- derivative" ölçümlerin hızlı aktivitesini arttırırlar.

Nöroleptikler, her iki ölçümde de yavaş dalgalan arttınr, hızlı dalgaları azaltır.

Psikostimulanlar alfa ve yavaş betayı arttınrken primer dalga ölçümlerindeki yavaş ve hızlı dalgaları azaltırlar, ayrıca süperimpoze-dalga parametrelerde yavaş dalgalan arttınrken hızlıları azaltırlar.

VI. ŞİZOFRENİ

Günümüzün şizofreni kavramına birçok aşamalardan geçilerek ulaşılmıştır. Genel olarak sürecin Kraepelin tarafından başlatıldığı kabul edilir. Ona göre şizofreni kronik ve gittikçe kötüleşen hezeyan, halüsinasyon, patolojik düşünce biçimi ve dezorganize davranışlar gibi pozitif semptomların ön planda olduğu bir hastalıktır. Ardından Bleuler'in etkisiyle ilgi "splitting", dezorganize düşünce biçimi ve affektif kayıp üzerinde toplanmıştır. Schneider ise hastalığa özgü fenomenolojik özellikler tanımlamıştır (örneğin first-rank semptomlar). Aslında bugünkü şizofreni anlayışı bu üç kavrama dayanmaktadır *(Kaplan ve ark., 1994).* Ancak, yeni gözlemler kavrama yeni boyutlar katmaya devam etmektedir.

Bu dönemde en büyük katkı Crow'dan *(Crow, 1980)* gelmiştir. Crow şizofreniyi Tip 1 ve Tip II olarak iki gruba ayırmayı önermiştir: Tip 1 renkli ve canlı semptomları olan ancak antipsikotik ilaçlara iyi cevap veren akut bir düzensizliğe karşılık gelmekte iken, tip 2 duygulanım düzleşmesi, konuşma içeriğinin fakirliği ve inisiyatif kaybı ile birlikte görülen kronik bir hastalıktır. İkinci tipteki hastalar antipsikotik ilaçlara daha az yanıt verirler ve genişlemiş ventriküllere sahip oldukları rapor edilmiştir Crow, tip 1 şizofreninin öncelikle fizyolojik bir anormallik olduğunu, ama tip 2'nin beyindeki organik değişikliklerle ilgili olabileceğini öne sürer. Kısacası, Tip I şizofreni pozitif semptomotoloji ve nöroleptik tedaviye iyi cevap ile karakterizedir. Tip II şizofreninin bir beyin anomalisini yansıttığı düşünülür. Negatif semptomlar ağırlıktadır. Nöroleptik tedaviye dirençli olması ile karakterizedir. Bu modelle ilgili tartışmaya açık bir çok yön vardır Birçok hastanın hem pozitif hem de negatif semptomları vardır. Tip II şizofrenide sözü edilen beyin anomalilerinden ventrikül genişlemesi ile semptomlar arasında güçlü bir bağlantı yoktur. Genel olarak anhedoni, apati,

küntleşmiş affekt negatif semptom olarak değerlendirilirken, delüzyon ve halüsinasyonlar pozitif semptom olarak değerlendirilir. Ancak, şizofrenideki negatif semptomların doğasının çözümlenmesi her zaman kolay olmamaktadır. Çünkü şizofreninin negatif semptomlarını depresyondan, nörolcptiklerin ekstrapramidal yan etkilerinden ayırmak güçtür. Primer negatif semptomların şizofrenide bir alt tipin "defısit" bulguları olduğu ve antipsikotik tedaviye cevap verme olasılığını azalttığı iddia edilmektedir. Yapılan çalışmalar şizofrende, özellikle hastalığın erken devrelerinde, negatif semptomların pozitif semptomlara göre daha nadir olarak ortaya çıktığını göstermektedir. Negatif şizofreni kötü prognoz gösterir. Bu bilgiler özellikle hastalığın erken dönemlerinde negatif semptomatolojinin hızla arttığı bireylerde görülmektedir. Pozitif semptomlar genelde iyi prognozun göstergesidir. Son çalışmalar negatif semptomlu şizofrenin klozapin, olanzapin vb atipik nörolcptikler'e konvansiyonel anti-psikotiklere oranla daha iyi tedavi edildiğini göstermektedir. Hatta, bazı araştırmalar haloperidol ile tedavi edilen

hastalarda negatif semptomların daha da kötüleştiğini göstermektedir.

Psikotik semptomlar birçok fonksiyonel ve organik beyin hastalığında görüldüğünden şizofreni tanısı her zaman kolay olmamaktadır. Karakteristik semptom ve işaretler iyi değerlendirilmelidir. Dikkatli bir öykü ve laboratuar testleri fiziksel hastalıkların ve ilaç kullanımına bağlı psikozların dışlanmasını sağlayabilir. Uygulamada, şizofreni en çok hezeyanlı bozukluk, şizoaffektif bozukluk, şizotipal kişilik bozukluğu, akut mani yada psikotik depresyon ve fensiklidin, liserjik asit dietil amid (LSD), marijuana ve kokain gibi psikomimetik ilaç bağımlılığı ya da kötüye kullanımı ile karışır.

Affektif bozukluklarla şizofreni ayırıcı tanısında hezeyanların aflekte ve mizaca uygun olup olmadığını saptamak önemlidir. Uzun yıllar şizofreni tanısıyla tedavi edilmeye çalışılan, sonunda tedaviye dirençli şizofreni olduğuna karar verilen bir hastam, kullandığı ilaçların yan etkilerinin de katkısıyla, yaşamdan uzak, kendine bakımı tamamen bozulmuş bir haldeydi. Dış görünümü, mimiklerinin olmaması, konuşma içeriğinin fakirliği ve diğer özellikleriyle tam anlamıyla yıkılmış bir şizofreni izlenimi veriyordu. Hezeyanlarını defalarca sorguladıktan sonra düşünce içeriği ile moodu arasındaki uyumu saptamak benim için gerçekten önemli bir deneyimdi. Hastam, bir çok tuhaf sayılabilecek hezeyana sahipli. Ama bunlardan birisinde ısrarlıydı ve sıklıkla tekrarlıyordu. Her gün vücudunun parçalandığını ve insanlar tarafından yendiğini ileri sürüyordu. Kullandığı nöroleptikleri kesip üç hafta sonra tekrar muayene ettiğimde alnındaki kırışıklıklar ve iki kaşının arasındaki çizgilerin derinliği farkcdilir haldeydi. Kederli bir ifadesi vardı. Sonuçta, hezeyanlarının nihilistik nitelikte olduğuna ve depresyona eşlik ettiğine karar verdim.

Nörolcptik dozunu düşürüp anlidcpresan tedaviye başladım. Iıılla sonra, hastam kendine bakımı oldukça düzelmiş, nere normale dönmüştü. Yaklaşık iki yıl süreyle bir antideprs monoterapi uyguladığım hastam şimdi bütünüyle sağlığına kavL durumdadır.

Şizofreni, genellikle 16-30 yaşlar arasında gençlik yılls başlamaktadır. İnsanların söz konusu yaşlarda gelecek için oldukları idealler ve o idealler için gereken alt yapıya vere emekler göz önüne alınırsa "şizofreni gençliğin en ciddi hastalı tanımlamasına katılmamak elde değildir. Şizofreni erişkinlere görülebilmektedir. Ancak genel bir kural olarak 35 yaşından başlaması daha az, 40 yaş sonrasında ise çok küçük bir olasılıktır nadir olmasına rağmen, hastalık, çocukluk çağında başlayabilmektedir. Minimum yaş sının 5 olarak kabul edilir.

Hastaların yaklaşık üçte biri hayatlarında bir kez, belirli bir devam eden şizofrenik bir süreç (epizot) yaşarken, diğer üçte tekrarlayan veya devamlı epizotlar yaşar. Fakat ara dönerr göreceli olarak normal hayatlarını sürdürürler. Son üçte birlik b ise yazık ki yaşamlarının geri kalan bölümünü hastalığın belirtileriyle birlikte geçirmek zorundadır.

Hemen her zaman, kişinin şizofren olmadan önceki işlevsel düz göre değişiklikler vc bozukluklar ortaya çıkar. Aile üycleı arkadaşları sıklıkla kişinin "artık aynı kişi olmadığını" belirtirler.

Günlük yaşamın gerekleri daha çok stres yarattıkça, kişi kendini • ve belirtiler daha açık ortaya çıkar. Örneğin askerlik döncmle- olduğu gibi...

Şizofrenide değişik alt tipler vardır. Bu tiplerin kesin tanı ölçütler değişik tanı sınıflamaları kullanılmaktadır. Bunların başında Ame Psikiyatri Birliği tarafından geliştirilen DSM (Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders) ve Dünya Sağlık Ö: Tarafından geliştirilen ICD (International Classification of Dise gelmektedir. Şizofreni alt gruplarına ilişkin tanı kriterle ayrıntılarını adı geçen kaynaklara bırakarak (ki bu kitapta konu e bütün hastalıklar bu yol seçilmiştir), şizofren yakınlarının söz ka ayrımın anlaşılmasında önemli olduğunu düşündükleri özelli sıralamayı tercih ediyorum.

Disorganize tip:

Bu tip şizofreni, genellikle aşağıdaki teşhis kriterlerine dayanır. (Bu hebefrenik tip olarak da isimlendirilir).

Erken dönemlerde, konsantrasyon zayıflamıştır. Duygu durumu bozulmuştur. Hasta şaşkın

bir haldedir.

Tuhaf fikirler ileri sürmektedir.

Kişinin konuşması genellikle kopuk, anlaşılması zor ve amaçsızdır.

Delüzyonlar veya tam ifade edilemeyen, anlaşılması güç hatalı, yanlış inançlar vardır.

Kişi, ya duygulanım göstermez; ya da duygulanımı uygunsuzdur. Saçma, baş döndürücü,

hoppa gülüşleri vardır.

Paranoid tip:

Pcrseküsyon delüzyonlan (bazı kişilerin ya da kurumların kendisine zarar vermek istediğine dair kesin ve yanlış inanç) ve/veya halusinasyonlarla (olmayan şeylerin varmış gibi algılanması; olmayan seslerin işitilmesi, görüntülerin görülmesi vb.) karakterizedir. Biraz daha nadir olmak üzere, aşın şişirilmiş bir "kendini önemli hissetme" hali vardır. Diğer özellikler, belli bir nedeni olmadan, kızgınlık, tartışmacılık, kıskançlık ve zaman-zaman beliren saldırganlıklar olarak sıralanabilir.

Katatonik tip:

Katatonik stupor (çevresi ile ilişkide belirgin azalma) veya mutism (konuşmama).

Bütün buyruklara karşı dirençli hareketsizlik veya fiziksel hareketlere karşı direnç.

Vücudun zor veya tuhaf bir pozisyonda uzun süre kalması.

Kişinin çevresinden etkilenmeyen, amaçsız aşırı fizik aktivite gösterdiği, sınıflandırılmayan tip:

Bazen ana psikolik belirti herhangi bir kategoride sınıflandırılmaz veya şizofreni kategorilerinden birden fazlasına uyar.

Rezidüel tip:

Bu kategori belirgin bir psikotik belirti olmadığı halde, en azından bir kez şizofrenik atak geçirmiş hastalar için kullanılır. Fakat hastalığın topluma katılmama, garip davranışlar, uygunsuz hisler, mantıksız düşünme gibi daha az belirgin belirtileri devam edebilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Şizofreniye, dünya üzerindeki bütün ırklarda, kültürlerde ve sosyal sınıflarda değişmeksizin hep aynı oranda rastlanmaktadır. Hastalık cinsiyet ayrımı da göstermemektedir. Toplumda rastlanma oranı %V dir.

ŞİZOFRENİDE TEMEL İŞLEVSEL PATOLOJİLER

Şizofreninin tam olarak anlaşılabilmesi için öncelikle beynin temel işlevinin ne olduğu hakkında fikir sahibi olmak gerekmektedir.

Beyinin temel işlevi biyolojik ve psikolojik gereksinmelere ilişkin içsel ve onların karşılanmasını sağlayacak doğal, sosyal, ekonomik, politik vb dışsal verileri toplamak ve bunları işlemek, sonuçta da bir program ortaya koymaktır. Program, gereksinmelerin yerine getirilebileceği yer, zaman ve koşullan belirlemektedir. Bunu yaparken hafıza, dikkat, konsantrasyon vb. kullanılmaktadır. Ama dil bunların en önemi isidir demek yanlış olmaz. Her programcı gibi başlangıçta acemilikler olacaktır. Buna bir önlem olarak beyin, kendi ürettiği programın doğruluğunu gözden geçirmek üzere süreç içerisinde bir başka düzeneği daha oluşturacaktır. Bu düzenek, programın kendi içerisindeki sürekliliğini ve tutarlılığını denetlemekle yükümlü olacaktır. Belki de kimi okuyuculanma, insanın temel gereksinimlerinden söz ettiğimde "id"i, söz konusu gereksinimleri karşılamak üzere beyinin ürettiği programdan bahsettiğimde "ego"yu, programın denetlenmesini anlatırken "süper-cgo"yu çağrıştırmış olabilirim. Aslında her ne ad altında ele alınırsa alınsın tüm bunların birlikte ve bir bütünlük içerisinde çalıştığından kuşku yoktur.

Şizofrenide beyin söz konusu bilgi-işlem görevini sağlıklı bir şekilde gerçekleştiremez. Bunun iki temel sebebi olduğu düşünülmektedir.

Zirinci temel bozukluk beyinin kendisine gelen "veri"nin içsel/dışsal ayrımını yapamamasıdır. Örneğin, içsel ve imajinatif nitelikli bir veriyi dışarıdan geliyormuş gibi algılamaktadır. İçsel ve imajinatif veri nedir? Belki de bunun en kolay anlaşılabilir yanıtı "rüyalarda gördüklerimizdir" olabilir. Rüyalarınızda en sevdiklerinizin ateşler içinde yandığını ya da bir kaplan tarafından parçalandığınızı veya peygamber olduğunuzu görebilirsiniz. Bir şizofren için tüm bunlar dışarıda yaşanıyormuş gibi algılanmaktadır. Bunun tersi de olabilir. Dışarıdan gelen uyaranlar içsel nitelikte veriler zannedilmektedir. Örneğin, gerçekten bir yangın olduğunu varsayalım ve bunun içsel, imajinatif bir veri olarak algılandığını düşünelim. Yangına karşı önlem almak için gayret sarf etmek yerine, bu içsel verinin oluşturduğu karmaşık duyguları kontrol altına alma gayretinin tercih edilmesi sürpriz olmayacaktır. Kişi yangının ortasında öylece oturup bekleyecektir.

Uyaranların kendi beyninden mi, yoksa dışarıdan mı geldiğini ayırt edememesi kişide halüsinasyon ve hezeyanlara yol açmaktadır. Örneğin gerçekte olmayan, içsel nitelikte bir konuşmanın (rüyalarda olduğu gibi) dışarıda yaşanan gerçek bir konuşma gibi algılanması işitsel halüsinasyonlara yol açmaktadır. Yani, kişi olmayan birisiyle konuşmaktadır, kulağına sesler gelmektedir. Genel olarak içsel nitelikli verilerin sanki dışarıda yaşanan şeylermiş gibi algılanmasına literatürde, halüsinasyon adı verilir. Bunlar, görsel, işitsel ve benzeri nitelikte olabilir. Şizofrenide bu daha çok işitseldir.
Öte yandan, kendisine gelen verilerin içsel bir istek mi, yoksa o isteğin karşılanmasına yardımcı olacak dışsal bir veri mi olduğunu ayırt edemeyen şizofren beyni, yukarda tanımladığım amaca yönelik bir program üretmek için öncelikle sahip olması gereken, bu ikisinin ayrımını sağlayan yetenekten yoksun olacaktır. Sonuçta farkında olmadan, talebini karşılayacak kaynağın bir kısmını kendi içinde, bir kısmını dışarıda bulacaktır. Ancak beyni kaynağın tamamının dışarıda olduğu yönünde sürekli hatırlatmada bulunacaktır. Sonuçta, dışarıdan geldiği varsayılan ama bir kısmı içeriden gelen

verilerin tamamı dışarıdan geliyormuş gibi, içerden geldiği varsayılan ama bir kısmı dışarıdan gelen verilerin tamamı ise içeriden geliyormuş gibi algılanacaktır. Böylece, beyin verilerin kaynağını sağlıksız bir şekilde sınıflandırarak programlar üretecek ve bu programların doğruluğuna inanacaktır. Bu karmaşık durumu daha iyi anlayabilmek için şöyle bir örnek verilebilir. Şizofren, kendisi acıktığı halde yemek talebinin diğer insanlardan geldiğini zannedebilir. İnsanlar açlıktan ölebilirler. Bütün insanların açlıktan ölmesi sevdiklerinin de ölmesi demektir. Bu durumda gereksinim gerçekte açlık iken, "diğerlerini koruma"ya dönüşür. Gereksinimin ne olduğu karmaşası, bu kez bunun nasıl başarılabileceği karmaşasına yol açar. Şöyle ki, insanlann aç kalmaması için ekinlerin iyi ürün vermesi gerekmektedir. Bu dışarıdan alman gerçek bir veridir. Ürünün arttırılabilmesi için yağmur yağması gerekir. Bu da gerçektir. Yağmur için ne yapılacaktır? Bu sorunun yanıtı ise içerden gelmektedir. "Ben peygamberim" gibi bir imajinatif veri, dışarıdan gelen diğer gerçeklere eklenince sorun kalmamaktadır. Artık program yapılabilir: "Allah'la konuşurum, O beni dinler.

Yağmuru yağdırır. Ürün artar ve sevdiklerim açlıktan ölmezler". Burada kişinin Allah'la konuşması, onun sesini işitmesi halüsinasyon'dur. Bir peygamber olarak bunu yaptığını düşünmesi ise hezeyan'dır. Şimdi artık bu gerçeği insanlara söylemenin zamanı gelmiştir. Onları panikten kurtarmak gerekmektedir. Oysa, kendi açlığı artık dayanılmaz noktalara ulaşmıştır ve gerçekte paniği kendisi yaşamaktadır.

Peki, program hatalı ise denetleme sisteminde de hata olduğu söylenebilir mi? Bunun yanıtını şu şekilde vermek olasıdır. Normalde denetleme sistemi, kendisine sunulan programlan diyalektik mantık sisteminin özgün kurallarına uygun olarak kontrol etmektedir. Eğer program kendi içinde sürekli ve tutarlı değil ise, uygulanamaz olduğu sonucuna ulaşmaktadır. Bu durumda, yaptırım gücü yüksek olan mekanizmanın verdiği olumsuz karar, programın uygulamaya sokulmasını engellemektedir. İşte bu nedenledir ki, şizofren beyni bir çok program ve plan üretmekte, ama hiçbirisini yaşama yansıtamamaktadır. Bir şizofrene bu konu açıkça sorulabilir. Deneyimlerime dayanarak söyleyebilirim ki

hemen her şizofren en önemli sorunlarından birisinin kafasındaki birçok plan ve programı yaşama geçirememek olduğundan açıkça yakınmaktadır. Bu bize şunu göstermektedir: Şizofren beyninde programların denetleme mekanizması yok olmamıştır. Ancak, hemen hiç bir programın uygulanamaz olması yaşamla bağdaşmaz bir noktaya ulaşabilecektir.

Kişinin yemek yemesi, su içmesi için dahi program yapamaması onu ölüme götürebilecektir. Kendine bakamayan, açlık ve susuzluk içinde adeta kendini ölüme terk etmiş olan bir çok şizofren vardır. Bir kişinin depresyon, organik veya başka bir hastalığı olmaksızın bu hale düşmesini dışarıdan bakan bir insanın anlaması güçtür. Süreç bu noktaya geldiğinde, denetleme mekanizması diyalektik yöntem yerine Aristo mantığını (formel mantık) kullanabilmektedir. Bu mantık evet- hayır ilkesine dayalı bir mantıktır ve kişiye hiç olmazsa yaşamsal önemi olan konularda programlarını uygulamaya koyma şansı tanımaktadır. Örneğin, "aslanlar güçlüdür çünkü et yerler, ben de güçlüyüm o halde et yemeliyim[1]' gibi bir mantık, denetlemeden geçebilecek ve kişiyi en azından ölümden koruyabilecektir. Tabii ki diyalektik mantığın nitelikler ve niceliklere ilişkin ilkesi kullanılmayacağından, kişi tehlikelerle karşı karşıya olacaktır. Çöplükteki et, niteliği değişmiş ve artık besleyici değeri olan "o" et olmaktan çıkmıştır ama formel mantık açısından bu, sorun olmayacaktır. Diyalektik sistemin devreden çıkması ve söz konusu formel mantığın ön plana

geçmesi ile birlikte kişi davranışlarında ve düşüncelerinde "ambivalans" adını verdiğimiz zıtları birlikte yaşamaktadır. Oysa diyalektik denetleme sistemi uyarınca zıtlar birlikte olacaktır, ama program uygulamaya geçtiğinde bunlardan birisi mutlaka üstün gelmelidir. Zıtların birlikteliğine şizofrende sıkça rastlanır. Kişi, örneğin, annesini, babasını, arkadaşını aynı anda hem sever, hem de ondan nefret eder. Davranışları, sözleri, düşünceleri sürekli birbiriyle çelişmektedir. Demek ki, denetleme mekanizması bozulmamıştır, ama programları daha ilkel düzeyde ve denetlemeden kolay geçecek şekilde ele almaktadır. Şizofrende sık rastlanan bir çok muhakeme kusurları böyle meydana gelmektedir. Burada unutulmaması gereken şey, bir şizofren için hala bir çok programın, denetlemeden geçemediği için uygulanamaz olduğudur. Zira şizofrenin tercih etmek zorunda kaldığı mantık çok sınırlı sayıda ve basit programlar için kullanılabilecektir. Kimi zaman şizofrenin bütünüyle kendi dünyasına daldığına şahit olabiliriz. O sırada çoğunlukla son derecede karmaşık programları kendi mantığına uygun hale getirme çabasında olduğu anlaşılmaktadır. Beynin sürekli olarak içerden

ve dışarıdan gelen sayısız uyaranın bombardımanında olduğunu göz önüne alırsak, uyaran niteliğindeki bütün bu olaylar, cisimler, anılar ve duyumsamalar arasındaki ilişkiyi düz mantık ilkelerine uygun hale getirme çabası yani nesnel gerçekliği ya hep, ya hiç ilkesinin egemen olduğu bir mantık dizgesine uydurma çabası (splitting) gerçekten son derecede zordur. Bu zorluk karşısında şizofren hep kendi kafasıyla meşgul, saatlerce hatta günlerce bütün dünya ile ilişkisini kesmiş, derin-derin düşünmektedir. Adeta zaman yitmiş gibidir. Hem bu gerekçeyle ve hem de dış uyaranların oranını azaltarak karmaşıklığı biraz olsun yatıştırmak amacıyla, şizofren yaşamdan çekilmiş gibidir. Şizofrenide beynin bilgi-işlem yeteneğindeki ikinci temel bozukluk ise, uyaranların gerekli-gereksiz ayrımının yapılamamasıdır. Bunun ne kadar zor bir durum olduğunu anlamak için biraz düşünmek yeterlidir. Sizin için ilginç, sürükleyici bir kitap okuduğunuzu varsayın. O sırada tek önemli uyaran elinizdeki kitap olacaktır. Ama yine o esnada etraftan ve kendi içinizden bir çok uyaran beyne gelmeye devam edecektir. Dışarıdan gelen hafif bir rüzgar sesi, rüzgarın etkisiyle usulca kımıldayan perde, mutfakta

pişen yemeğin kokusu, okuduklarınızın etkisiyle zaman-zaman nefes alış-verişinizde meydana gelen değişiklikler ve daha bir çok, neredeyse sayısız uyaran... Bütün bu uyaranların hepsini okuduğunuz kitap kadar ciddiye aldığınızı hayal edin. Beyne gelen tüm uyaranları, seçim yapmaksızın, adeta kitapta okuduğunuz, daha önce hiç karşılaşmadığınız, ya da tanıdığınız ama hiç o bağlamda ele almadığınız birer yeni bilgiymiş gibi ele almak, onlara birer anlam vermeye çabalamak, insan üstü bir gayret isteyen ve gerçekten acı veren bir şey olsa gerekir.

Böylece beyin nereden geldiğini saptayamadığı sayısız uyaranlarla adeta bombardımana uğramaktadır. Bu olgu, şizofrenin içe kapanıklığının önemli bir nedenin de uyaranlardan mümkün olduğunca uzak kalmak olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan içe kapanıklık nedeniyle şizofren yeteneklerini uzun süre kullanamayacak ve onları yavaş-yavaş kaybedecek, kendine duyduğu güven yok olacaktır.

İnsanlarda sıkıntıyı (anksiyeteyi) çözmek üzere savunma düzenekleri bulunmaktadır. Başlangıçta, özellikle de ani başlayan şizofreni hastalığında kişi dayanılmaz bir sıkıntı yaşamaktadır. O güne dek kullandığı hiç bir savunma kendisini bu sıkıntıdan kurtaramamaktadır. Zamanla bazı mekanizmaların ön plana çıkmasıyla sıkıntının belirli ölçülerde azaldığına tanık oluruz. Bunların başında inkar mekanizması gelmektedir. Şizofren, hissettiği acıların varlığını yok saymaktadır.Sonra, düz (formel) mantığın kullanımı belirginleştiğinde, çocuklaşma olarak tanımlayabileceğimiz *regresyon düzeneği* kullanılmaya başlanır. Bütün bunlara rağmen "şizofren hiç sıkıntısı olmayan bir insandır" inancı doğru değildir. O da her insan gibi, kullandığı düzenekler başarısız kaldığında sıkıntı duyacaktır. Sabırsızlaşacak, hırçınlaşacak, hatta istekleri tüm çabalarına karşın yerine gelmediğinde kendini çaresiz hissedip depresyona girebilecektir ve bu nedenle intihar girişiminde bile bulunabilecektir. Onun için gelecek yoktur. Yaşamdan çekilmektedir. Motivasyonunu yitirmektedir. İşte bu şizofrenidir. Amaçsız,

umutsuz ve şaşkın beyin, tekrar iletişim için bekler...bekler...

Yukarda da belirttiğini gibi, şizofrenide tüm bunlara yol açan iki temel sorun vardır. Bunlar, beynin uyaranın geldiği yeri saptayamaması ve uyaranların gerekli-gereksiz ayrımını yapamaması, süzgeçten geçirememesidir. Oysa bu işlevler insan beyninin fizyolojik, normal mckanizmalarındandır *(Arıkan, 1999-B).*

Aslında şizofreniyi anlatan hiç bir tarif hastaları tam olarak tanımlayamaz. Şizofrenik hasta için neyin gerçek, neyin gerçek dışı olduğuna karar vermenin zorlaştığı açıktır. Yaşadığı karmaşanın farkındadır ama sebebi konusunda emin değildir, şaşkındır.

Bu beyin hastalığı, normal insanları hayatın her safhasında etkileyebilmektedir. Bir kez hastalandıktan sonra her şey bitmiş değildir. Şizofren, uygun bir destekle, hastalıkla nasıl başa çıkabileceğini öğrenebilir ve rahat bir yaşam sürdürebilir. Bu da şizofreninin bir başka gerçeğidir. Beyindeki söz konusu işlev bozukluğunun sebebi, o işlevi yerine getirmekle yükümlü sinir hücrelerinde uyaranlara karşı aşırı duyarlılığa yol açan biyolojik değişikliklerdir. Günümüzde, söz konusu biyolojik sapmaları tedavi etmeye yönelik bir çok ilaçlar vardır. Ayrıca, kişiye uyaranların nereden geldiğini saptamasında yardımcı olmak üzere bir çok başarılı psikoterapötik yaklaşımlar da geliştirilmektedir.

Kısaca özetlemek gerekirse, şizofreni gerçek bir hastalıktır, somut ve özgün belirtileri vardır. Vücudun herhangi bir başka organ ya da sistemindeki hastalığa bağlı değildir. Spesifik antipsikotik ilaçlarla hemen her zaman kontrol altında tutulabilir, hatta kimi zaman tedavi edilebilir. Ama bazı vakalar ne yazık ki düzelemez.

Beyinde şizofreniye yol açan yukarıda sözünü ettiğim biyolojik sapmaların nedenleri, hızla ilerleyen araştırmalara rağmen, tam olarak anlaşılmış değildir.

Araştırmacıların hepsi, şizofreninin birden fazla nedeni olduğuna inanmaktadır.

Beyindeki kimyasal sistemlerde ortaya çıkan dengesizliklerin hastalığın ana nedeni olduğundan şüphelcnilmektedir. Araştırmacıların çoğu, *nörotransmitterlerin* (sinir hücreleri arasındaki iletimi sağlayan maddeler) eksikliği veya fazlalığına dikkat çekmektedir. Özellikle *dopamin* adı verilen nörotransmitterın dengesizlikte belirleyici rol aldığı kanısı hakimdir.

NÖROKİMYASAL ANOMALİLER

DOPAMİN

Şizofreni konusunda ileri sürülen kuramların çoğu dopamin (DA)

metabolizmasında ortaya çıkan anormalliklerle ilgilidir.

Bu konudaki temel veriler şöyledir:

1960'lı yılların başlarında Carlsson ve Lindquist nöroleptik verilen laboratuar hayvanlarında dopamin döngüsünde artış saptamışlardır *(Carlsson ve Lindquist, 1963).*

Hemen hemen tüm antipsikotik ilaçlar D2 reseptörlerini bloke ederler. Klinik etkinlik için gereken dozaj, reseptörlere bağlanma gücü ile orantılıdır *(Creese ve ark., 1976; Seenıan ve ark., 1976).*

Rczcrpin gibi DA'yı boşaltan maddeler, veya a-melil-p-tirosin gibi sentezini bloke eden maddeler, veya düşük dozlardaki apomorfin'de olduğu gibi çıkışını inhibe eden maddeler, şizolrenik semptomları ortadan kaldırmaktadır *(Snyder, 1982).*

Katekolaminler için yalancı transmitterler olan anıl etamin gibi MSS uyarıcılarının aşırı dozlarda uygulanması, şizofreniye çok benzer hatta klinik olarak ayırt edilmesi olanaksız (drug-induced) psikozlara sebep olur. Amfctaminin düşük dozları ise mevcut şizofrenik semptomları şiddetlendirmektedir *(Angrist, 1980).*

Örneğin Parkinson tedavisi gibi, başka amaçlarla yüksek dozda L- dopa verilen hastaların yaklaşık %15'inde, psikotik bir reaksiyon ortaya çıkmaktadır *(Gershon ve ark., 1975).*

Ancak, dopamin metabolizması ile ilgili bu kuramı destekleyebilecek doğrudan veriler çok sınırlıdır. İdrarda ve beyin omurilik sıvısında (BOS) homovanillik asit (HVA) düzeyleri yükselmemiş, postmortem analizler DA ve tirozin hidroksilaz düzeylerinde bir artış olmadığını ortaya koymuştur *(McGeer ve ark., 1978; Rodnight, 1983).* Hatta bazı araştırmacılar şizofrenlerin BOS'unda normalden daha düşük HVA düzeyi olduğunu saptamışlardır *(Bowers, 1974; Lindstrom, 1985).* Bu bulgu negatif semptomların ciddiyeti ile BOS HVA düzeyi arasında bir ilişki olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Ancak, bu ve benzeri çalışmalarda plazma HVA düzeyi ile semptom şiddeti ve nöroleptikle tedaviye cevap arasında bağlantı kurulsa da plazma HVA düzeyinin renal klercns (böbrekten atılım) hızı arasındaki ilişkiyi göz ardı ettiklerinden, elde edilen sonuçların gerçeği ne ölçüde yansıttığı kuşkuludur. Aynı şekilde, şizofrenide rastlanan plazma HVA düzeyindeki artış ile periferik otonomik sistem aktivasyonu arasındaki ilişkinin de hesaba katılması gerekmektedir.

Postmortem reseptör çalışmaları şizofrenide caudate, putamen ve nukleus accumbens'te D_2 reseptör sayısında artış olduğunu göstermektedir. Bir çok çalışma ile teyit edilen bu bulgu, şizofrenide dopaminerjik disfonksiyonda temel anormalliğin dopamin reseptörlerinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Ancak, elde edilen bulguların, kronik nöroleptik kullanımına bağlı D2 reseptörler artışından kaynaklanabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Bu açıdan bakıldığında, ilaç kullanmamış şizofrenlerde yapılan PET analizleri çelişkili sonuçlar içermektedir. O halde D2 reseptör sayısındaki artışta şizofrenide rastlanan bir diğer "state dependent" değişken olabilir. D[reseptörü ile ilgili daha az çalışma vardır. Zira, Dİ reseptörleri ile nöroleptik etkinliği arasında ilişki bulunamamıştır. O nedenle şizofrenide Dİ reseptörleri araştırmacıların fazla ilgisini çekmemektedir. Ancak, yapılan birkaç araştırmadan ve bizim yaptığımız yayınlanmamış bir deneyden elde edilen bulgular nöroleptiklerin antipsikotik etkinliğinin Dİ reseptörleri ile etkileşen ilaçlarla potansiyelize edildiğini düşündürmektedir. Dj ve

D2 reseptörleri arasındaki etkileşim için elde ettiğimiz ipucu G proteininin her iki reseptör arasında haberci rol oynadığı şeklindedir.

Her hangi bir ilacın Dİ üzerinde oluşturacağı antagonistik etki, D2 reseptörünün dopamin ile etkileşimini azaltmaktadır. Böyle bir mekanizmanın nöroleptiklerin D2 reseptörlerindeki antagonistik etkisini potansiyelize etmesi beklenen bir sonuçtur. Ancak, hipotez düzeyindeki bu bilgilerin yeni araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Weinberger negatif semptomların primer olarak prefrontal korteks disfonksiyonuna bağlı olduğunu, pozitif semptomlarınsa söz konusu neokortikal anomalinin bir sonucu olarak subkortikal dopamin aktivitesinin disinhibisyonunu yansıttığını iddia etmektedir *(Weinberger, 1987).* Sıçanlarda prefrontal korteksin fiziksel hasarlarının amfetamin ve apomorfin etkisiyle oluşan davranış anormalliklerini potansiyelize ettiği ve bazal ganglionlarda dopaminerjik hiperaktiviteye yol açtığı gösterilmiştir. Son yıllarda genetik biliminde gözlenen gelişmeler şizofreni fızyopatolojisi hakkında yeni bilgilerin elde edilmesine yaramaktadır. Söz konusu gelişmeler sayesinde, reseptör hastalık ilişkilerinin kesinlik kazanması mümkün olabilmektedir. Yine, şizofrenide Dİ ve D2 reseptörleri ile hastalık arasında var olan ilişkinin etyolojik nitelikte olmadığı anlaşılmıştır. Şizofrenide yeri olduğu anlaşılan diğer dopamin reseptör alt gruplarından (D3, D4, D5) D3 ve D5 daha çok 1 imbik sistemde, klozapine afinitesi fazla olan D4 esas olarak amigdala ve frontal korteksde yer alır. Bunların genetik analizleri tamamlanmış ve

şizofrenideki yerlerinin etyolojik değer taşımadığı ortaya konmuştur.

Sonuç olarak dopaminerjik sistemin şizofreniden etkilendiği anlaşılmaktadır. Ancak, etyolojisinde spesifik rol oynadığı halen tartışmalıdır.

ASETİL KOLİN, GABA VE GLUTAMAT

Huntington Kore'si, bazal ganglionlarda kolinerjik ve GABA'erjik nöronlar başta olmak üzere belirli nöron tiplerinde kayıplarla karakterize bir nörolojik hastalıktır. Aynı zamanda, Huntington Kore'sinde şizofreninin erken evrelerini anımsatacak bir biçimde, bir takım davranış bozukluklarına sıkça rastlanır. Hem ACh, hem de GABA hücre tipleri, DA yolaklanyla etkileşirler) bundan dolayı, bu iki ıiörolransmitter tipinden birinde veya her ikisinde olabilecek bir anormalliğin şizofreninin oluşumuna yol açtığını varsaymak, mantıklı bir yaklaşım olacaktır. Kolinerjik nöronlar ve kortekse ilerleyen DA

yolaklarında birbirleri üzerinde inhibitor role sahiptirler. Kolinerjik yetmezlik dopaminerjik nöronlarda tonik inhibisyona sebep olur. Diğer yandan DA blokcrlcri kolinerjik hücrelerin fizyolojik aktivitelerinde aşırı bir artışa yol açmaktadır. Atropin tipindeki antikolinerjiklcr veya Huntington Kore'sinin yol açtığı hücre tahribatı, kolinerjik bir kayba ve dolayısıyla psikoza neden olmaktadırlar (Davis ve Berger, 1978). GABA söz konusu olduğunda ise, orta beyinde ve substantia nigra'daki dopaminerjik hücrelerin GABA inhibisyonunda bir yetersizlik olacaktır. Ortaya çıkan inhibisyon bozukluğu, dopaminerjik hücrelerin aşırı faaliyetine yol açacak ve amfetamin tipi bir psikoz sonucunu doğuracaktır. Ancak, şizofrenide GABA veya glutamik asit dekarboksilaz faaliyetinde herhangi bir anormallik bulunmamıştır (Cross ve ark., 1979; Crow ve ark., 1980), ve CSF'deki GABA düzeyleri ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır (van Kammen ve ark., 1982). Şizofrenide GABA'erjik sistemin rolünün olabileceğini düşündüren bir başka ipucu da GABA'erjik ilaçların psikozu alevlendirdiğini gösteren klinik gözlemlerdir. Ancak, söz konusu süreç daha çok benzodiazepin vc benzeri GABA'erjik ilaçların

tedaviden kaldırılmasından sonra ortaya çıkmaktadır. Bu, şizofrenide GABA'erjik reseptörlerde down-regülasyonunun rol alabileceğini düşündürmektedir.

Glutamat merkez sinir sisteminin temel eksitatör nörotransmitteridir. Kortikal nöronların subkortikal dopaminerjik aktiviteyi düzenlerken glutamatın dengeleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Şizofrenide kortikal vc subkortikal yapılar arasındaki iletişimin yeterince dengeli olmadığına dair veriler hastalıkta glutamaterjik sistemin rolünün olabileceğini düşündürür. Fcnsiklidinin NMDA antagonisti olması vc yol açtığı psikoz benzeri durum, bazı araştırmacıların şizofrenide glutamaterjik hipoaktivite olduğuna dair hipotezler ileri sürmesine yol açmıştır. BOS vc postmortem beyin analizlerinde şizofrenlerin merkez sinir sisteminde glutamat konsantrasyonunun azaldığına dair bazı çalışmalar vardır. Şizofrenide prefrontal korteksin bir çok olguda atrofiye olduğu düşünülürse, böyle bir bulgu sürpriz değildir.

Glutamat reseptörleri ile ilgili çalışmalarda hipokampal glutamat reseptörlerinde azalma saptanmıştır. Bunun nedeni, bölgede anormal hiicrc göçü olabilir. Bir başka önemli bulgu, postmortem beyin dokularında hipokampal CA3 katmanında NMDA reseptörü için haberci RNA'nın azalmış olduğunun gösterilmesidir. Prefrontal kortikal glutamat reseptörlerinde saptanan artma, denervasyon süpersensitivitesi ile ilgili olabileceği gibi, prefrontal kortekste gözlenen atrofinin glutamaterjik hiperaktivite nedeniyle ortaya çıktığının bir göstergesi olarak da yorumlanabilir.

SEROTONIN

Woolley vc Shaw, akıl hastalıklarının kökeninde bir tür kusurlu 5-HT metabolizmasının olabileceğini ileri sürmüşlerdir *(Woolley ve Shaw, 1954).* Bu yaklaşımın temelinde, bir psikotomimetik olan LSD'nin (liserjik asit dictilamid) etkisini serotonin agonisti olarak ortaya koyması, şizofreniye benzer bulgulara yol açması vardır. Ancak, LSD'nin başlattığı halusinasyonlar işitmeyle ilgili olmaktan çok görseldir ve şizofrenide neredeyse kesinlikle olmayan bir biçimde, kişi çoğu zaman bulunduğu koşullara ilişkin bir içgöriiye sahiptir.

Bu olasılık, yani şizofrenide serotonerjik hiperaktivite olasılığı son yıllarda yapılan çalışmalarla daha da artmaktadır. Zira, elozapin, risperidon, olanzapin vb atipik nörolcptiklerin serotonin reseptör antagonisti (özellikle 5-HT2 reseptör antagonist) özellik taşıdığı vc bu ilaçların özellikle negatif şizofrenide rol aldığı anlaşılmıştır. Başlangıçta şizofreni alt tipi seçimi yapılmaksızın gerçekleştirilen biyokimya analizleri bu fikri destekleyecek sonuçlar vermemekte, gerek beyin omurilik sıvısında vc gerekse plazmada ne serotonin ve ne de 5-HIAA seviyesinde normalden sapma bulunabilmekteydi. Ancak, son zamanlarda, negatif semptomlu. kronik ve konvansiyonel nörolcptiklerc yanıt vermeyen olgularda, ventrikül hacmi arttıkça vc korteks kalınlığı azaldıkça BOS 5-HIAA seviyesinin artmakta olduğu anlaşılmıştır.

NOREPİNEFRİN

DA vc NA metabolizmaları arasında yakın bir ilişki vardır vc bu sistemlerden birisine çok etki yapan ilaçlar diğerlerine de az ya da çok bir etki yapmaktadır. Bundan dolayı, dopaminerjik sistemdeki düzensizliğe ilave olarak NA metabolizmasında da en azından bir miktar bozulma olabileceğinden kuşkulanmak, mantıklı bir yaklaşımdır. Ayrıca, klozapin vc olanzapin gibi nöroleptiklcr alfa adrencrjik reseptörlerde antagonistik etki yapmaktadır. Hatta, bu ilaçların dopaminerjik sistem üzerindeki etkileri görece daha zayıftır. Böyle ilaçların özellikle negatif semptomlar üzerindeki klinik etkinliğinin gözlenmesi şizofrenide norepinefrin hakkındaki araştırmaları daha da uyarmıştır.

Şizofrenide NA düzeylerinin anormal ölçüde yüksek olduğu belirtilmiştir *(Farley ve ark., 1978; Wyatt ve ark., 1981).* BOS'da NA konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttığı açıklanmıştır *(Gomes ve ark., 1980; Sternberg ve ark., 1981; Kemali ve ark., 1982).* Ayrıca şizofrenik hastaların plazmasında da anormal düzeylerde noradrenalin metaboliti olduğu belirtilmiştir *(Castellani ve ark., 1982; Kemali ve ark., 1982).*

Burada vurgulamak gerekir ki, bu tür bulguların tekrarlanarak teyit edilmesi vc elde edilen verilerin ilaç tedavisinin etkilerinden ayırt edilmeleri gerekmektedir.

KOLESİSTOKİNİN

Kolesistokinin (CCK) bir dopaminerjik ko-transmitter olduğunun anlaşılması bu molekülün şizofreni ile ilişkisinin olabileceğini düşündürmüştür. CCK daha çok mezolimbik ve prefrontal nöronlarda yer almaktadır. Yapılan araştırmalar, şizofrenlerde CCK konsantrasyonunun azaldığını göstermektedir.

Son zamanlarda beyin dokusunda bulunan çok sayıdaki peptidler bunların beynin emosyonel bölgelerindeki konsantrasyonu vc diğer nörotransmiücr işlevlerini görünür bir biçimde .modifiye edebilme yetenekleri, psikiyatrik hastalıklar üzerine yeni kuramların geliştirilmesine yol açmaktadırlar. Yine son zamanlarda, yukarıda sözü edilen CCK'in yanı sıra, opioid peptidler özel bir ilgi alanı oluşturmaktadırlar. Bunda, opiat antagonisti nalokson'un, şizofreni semptomlarını hafiflettiğinin gösterildiği çalışmalar önemli rol oynamıştır *(Snyder, 1982).* Buna karşın, endorfin analogu des-tirosin- y-endorfin'in şizofrenik semptomları azalttığını öne süren bir çalışma, teyit edilmemiştir.

Ancak, bu bozukluk ile ilgili olarak gelecekte çeşitli peptidler üzerinde dikkatlerin yoğunlaşması beklenebilir.

YORUM

Nörotransmitterler hakkında elde edilen veriler gözden geçirildiğinde tam açıklık olmadığı anlaşılmaktadır. Yıllar boyunca şizofreni konusunda çok sayıda başka kuramlar da öne sürülmüş, ancak rağbet görmemişlerdir. Anlaşılan, ileri sürülen hipotezlerin çoğu, meraklı çabaların tarihteki gelişimi olarak kalacaklar vc bu alanda deneyler yapmanın ne kadar güç olduğunun birer kanıtı olmanın ötesinde bir değer taşımayacaklardır.

Kanımca temel sorun, eksitatör/inhibitör dengesinin, günümüzde tam olarak bilinmeyen bir nedenle bozulmasıdır. Yukarıda sıralanan nörotransmitterler, dengeyi sağlamak üzere kompansasyoıı rolü üstlenmekte, ama yeni denge durumu sürekli değişkenlik gösterebilmektedir. Dolayısıyla, şizofrenide hiç bir nörotransmitter tek başına hastalığın sorumlusu olarak düşünülmemelidir. Ancak bunlar, "state dependent" olarak değişik aktiviteler gösterebilirler. Çalışmalardan elde edilen sonuçların tutarsızlığı, bir olasılıkla, araştırmacıların incelemelerinde farklı denge konumlarındaki beyinleri kullanmalarından kaynaklanmaktadır. Bu durumda çözümlenmesi gereken temel sorun, beyinin eksitasyon/inhibisyon dengesinde rolü olan kompansatuar mekanizmaların açıklanmasıdır. Bu konuya açıklık getirebilecek bir model tarafımızdan geliştirilmiştir. Model, inhibitor mekanizmaların kontrollü bir şekilde dominansını sağlayarak, süreç içerisinde diğer sistemlerde ortaya çıkan dinamik değişkenliğin analizine olanak tanımaktadır *(Arıkan, 1999-A).*

Limbik sistemin (beynin içerden ve dışarıdan gelen uyanlar için bir süzgeç görevi gören bölgesi) bir çok şizofreni hastasında bozulduğu, o bölgede epilepsi (sara) benzeri bir biyoelektrik aktivitenin gerçekleştiği düşünülmektedir.

DİĞER FAKTÖRLER STRES

Birçok otorite, aşırı stres ile hastalık arasında bir ilişki olabileceğini düşünmektedir. Ancak, stresin hastalığın mevcut belirtilerini kötülcştirdiğine dair görüş birliği oluşurken, bizzat hastalığa sebep olup olmadığı konusunda mutabakat yoktur.

ENFEKSİYONLAR

Enfeksiyonlar beyinde bir takını istenmeyen sonuçlara vc özellikle de limbik sistemde değişikliklere yol açabilir. Fakat şizofreni ile bu anlamda bir bağlantı kesin olarak saptanamamıştır. Bazıları yavaş virüs enfeksiyonlarını sorumlu tutmakta, böyle bir durumda belirtiler geciktiği için ilk enfeksiyondan yıllar sonra hastalığın gelişebileceğini belirtmektedirler.

GENETİK

Genetik geçiş, özellikle de şizofreniye bazı ailelerde yoğun olarak rastlanmasına dayanan birtakım istatistiksel veriler göz önüne alındığında, kuvvetli bir olasılık gibidir. Örneğin, şizofreni genel populasyonda %1 oluşurken, anne-babasmdan biri şizofren olan çocukta hastalık gelişme şansı %10 olup. hem annesi hem de babası şizofren olanlarda ise bu risk yaklaşık %40'a yükselmektedir. Hatta, eş-yumurta ikizlerinde %50 vc diîha büyük değerlere ulaşmaktadır. Ama neden %100 değildir? Uzmanlar, bazı şizofreni tiplerinde, hastalığın sadece bir tane genden değil, çeşitli genlerin oluşturduğu bir kombinasyondan kaynaklandığını düşünmektedir. Hastalığa sebep olan genetik sürecin, belirli streslerle harekete geçtiğine inanılmaktadır. Ancak, moleküler genetik düzeyinde henüz ispat edilememiştir. Spesifik bir şizofreni geni bulmak için bir çok çalışma yapılmış ancak bu çalışmalardan mutlak başarılı bir sonuç elde edilememiştir.

Genetik linkage analizleri tamamlanmış olan nörotransmilter reseptör proteinleri ile şizofreni arasında ilişki olup olmadığı çalışılmaktadır. Elde edilen sonuçlara göre, 5-HT2 (13. kromozomda) ve D2 (11. kromozomda) reseptör genleri ile şizofreni arasında ilişki yoktur. Ayrıca, uzun yıllardır var olduğu ileri sürülen HLA-A9 (human lökosit antijen sistemi) geni ile paranoid şizofreni arasındaki ilişkinin de yanlış olduğu anlaşılmıştır. Ancak, şizofrenik hastalarda dopamin D^ reseptör geninde homozigot polimorfîzm frekansının arttığı bildirilmektedir.

Sitogcnctik vc "aday-gen" çalışmalarının genelde şizofreniyi açıklayabilecek yönde pozitif sonuçlar vermemesi şaşırtıcı değildir. Mevcut molekiiler biyolojik teknikler klinik olarak homojen fenotipik özellikler gösteren ve kalıtımsal geçiş özellikleri bilinen hastalıkların çözümlenmesine olanak sağlayacak niteliktedir. Oysa, şizofrenide genetik özelliklerin analizi büyük gruplarda çalışmayı zorunlu kılmaktadır. Zira. yapılan tüm genetik çalışmaların ışığında şizofrenide genetik özelliğin tek bir gen modelinden çok kompleks multifaktorial nitelik gösterdiği anlaşılmaktadır. Şizofrenide genetik alt yapının tam olarak aydınlanması, özellikle koruyucu hekimlikte biiyük önem taşıyacaktır. Çiinkü, öyle bir durumda riskli populasyon saptanabilecektir.

BAĞIMLILIK YAPAN MADDELER

Merkez sinir sistemine etkili kimyasal maddeler (tıbbi ilaçlar, alkol, tütün, uyuşturucu) şizofreniye neden olmaz. Buna rağmen amfetamin gibi bazı ilaçlar şizofrenideki belirtilerin şiddetlenmesine sebep olur. Aynı zamanda LSD ve benzeri bazı ilaçlar fazla dozda alındığında normal insanda şizofreniye benzer belirtiler ortaya çıkabilir. Şizofreni hastalarının %25-5(V sinin alkol ya da diğer bağımlılık yapan maddelerden bir ya da birkaçını hastalıklarının bir döneminde kötüye kullandıkları vc bir de kişide şizofreni eğilimi varsa bu tür maddelerin hastalığı manifest hale getirebileceği unutulmamalıdır Genellikle madde kullanımı tedaviye uyumsuzluğun (ilaç non-kompliansı) bir .sonucudur.

BESLENME

Bazı araştırmacılar, uygun beslenmenin düzelmedeki önemini bildirirken, vitamin eksikliğinin şizofreniye neden olduğunu düşünenler de bulunmaktadır. Bu görüşü benimseyen bazı hekimler mega (çok yüksek) doz vitaminle tedaviyi denemektedirler. Ancak, bu girişimlerin yeterincc etkili olmaması ve çok pahalı olması nedeniyle- böyle bir uygulama yaygın değildir.

IN-UTERO RİSKLER

Son yıllarda, yine istatistik verilere dayanarak, ilk bahar aylarında dünyaya gelen insanlarda şizofreni görülme oranının fazla olduğu anlaşılmıştır. Bu durum, annenin hamileliğinin ilk beş aylık dönemlerinde kış mevsiminin normal gripal enfeksiyonlarına yakalanmasının şizofreniye yol açabileceği varsayımına sebep olmuştur. Söz konusu dönemde, insan beynindeki sinirler görev alacakları bölgelere doğru yoğun bir göç içerisindedir. Dolayısıyla beyin gelişimi için oldukça hassas bir dönemdir. Şizofren beyninde korteks (beynin gri renkli üst bölümü) incelendiğinde, sinir hücrelerinin yerleşmeleri gereken katlardan farklı yerlere göç ettikleri anlaşılmaktadır. O sıralarda annenin geçirdiği gripal enfeksiyon nedeniyle ortaya çıkan bir takım kimyasal maddelerin çocuğun beynini etkileyerek buna yol açtığı iddia edilmektedir. Ancak annesi hamileliği boyunca hiç bir hastalık geçirmeyen ya da sözü edilen mevsimlerin dışında dünyaya gelen şizofrenlerin varlığı, adı geçen kuramın her şeyi açıklayamadığını ortaya koymaktadır.

DOĞUM KOMPLİKASYONLARI

Şizofrenik hastalarda doğum komplikasyonlanna rastlama sıklığı, hastalığın gelişmesinde genetik duyarlılık kadar çevre faktörlerinin de etkili olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan doğum komplikasyonlarının şizofreniye özgü genetik yatkınlıktan kaynaklanan MSS anormallikleriyle doğrudan ilişkidir diye de düşünmek mümkündür. Bu olasılığı çözümleyebilmek için aile öykülerinde şizofreni olmayan bireylerde doğum komplikasyonlarının daha sık olup olmadığını araştıran çalışmalar yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar şizofreninin salt doğum komplikasyonları ile ilişkili olduğunu kanıtlamanın bir hayli zor olduğunu göstermektedir.

NÖROPATOLOJİK BULGULAR

Şizofrenide temel bozukluğun uyaran kaynağının saptanamaması ve uyaranların süzgeçten geçirilememesi olduğu hatırlanır ve limbik sistemin uyaranlara karşı üstlendiği süzgeç rolü ile talamus'un (beyinde yer alan çekirdek niteliğindeki bir anatomik oluşum) beyine giren ve çıkan hemen tüm uyaranların trafiğini düzenlendiği ve yeni bir uyaranın kaynak ve niteliğini analiz etmekle yükümlü özel korteks alanların fizyolojik işlevleri göz önüne alınırsa, söz konusu bölgelerin şizofreni patolojisinde etkili olma olasılığı bir hayli yüksektir. Söz konusu hipotezi destekleyen bir çok çalışma vardır. Bunlar şizofrenide anormal klinik nörolojik bulgular olduğunun gözlenmesiyle hız kazanmıştır.

Şizofrenide rastlanan nörolojik bulgulara "yumuşak" nörolojik bulgular adı verilmektedir. Merkez sinir sistemindeki fokal bir lezyonu göstermezler. Daha çok kompleks, integratif seviyelerdeki motor ya da duyusal fonksiyon bozukluklarının yansımalarıdır. Yumuşak nörolojik bulgular disdiyadokokinezi, astereognozi, agrafestezi, ayna fenomeni, hafif koreiform vc tik benzeri hareketler, primitif refleksler ve duyusal duyarsızlık fenomenlerini kapsar. "Sert" nörolojik bulgular ise spesifik bir yolak, çekirdek, sinir veya kortikal bölgenin leyonunu yansıtırlar. Nörolojik bulgularla ilgili farklı çalışmalar önemli metodolojik farklılıklar göstermekle birlikte, yazarların büyük çoğunluğu şizofren hastalarda bu tip işaretlere (sign) sık rastlandığı konusunda görüş birliğine sahiptirler. Prefrontal yetersizliğe bağlı nörolojik bulguların defisit semptomatoloj isiyle korelasyon gösterdiği, ancak yaş, hareket bozuklukları, hastalığın kronikliği ya da psikolojik testlerle korelasyon göstermediği saptanmıştır. Yumuşak nörolojik bulguların tardiv diskinezi, nöroleptik kullanımı, pozitif ve negatif semptomların varlığı, kognitif yetersizliklerle korelasyon gösterdiği, ancak BT

ile saptanan ventrikül büyüklüğü ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir. "Yumuşak bulgu"larm varlığının "Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Skalası" ile ölçülen düşünce bozukluğu ve BT ile ölçülen üçüncü ventrtikiil genişliği ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Aile öykülerinde psikoz olan şizofrenik hastalarda nörolojik bulgulara daha sık rastlanmaktadır.

Dikkat ve hafızada azalma, muhakeme bozuklukları nörolojik defısit gösteren hastalarda sık görülür. Bu defısitler primer olarak prefrontal korteks ve medial temporal lob yapılarındaki bozukluklardan kaynaklanır. Şizofreni erdeki nöro-psikolojik anomaliler mevcut psikoz veya nöroleptik kullanımı ile ilişkisizdir. Daha çok, gidişin kötü olacağının bir göstergesi olarak değerlendirilmektedirler.

Şizofrenide elde edilen anatomopatolojk bulgular şunlardır:

VENTRİKÜLER GENİŞLEME VE KORTİKOSULKAL DİLATASYON

Yapılan ilk nöropatolojik araştırmalar, şizofrenlerin vcntrikiil boyutlarında genişleme, beyin hacminde azalma olduğunu ortaya koymuştur *(Hecker, 1871; Vogt C ve Vogt O, 1952; Yakovlev ve ark., 1950).* Uzun yıllardır tckrarlanagclcn bu tür postmortem çalışmalar benzeri sonuçları vermektedir. Lateral vc üçüncü ventriküldc genişleme, kortikal sulkuslarda genişleme bir çok BT çalışmasında da gösterilmiştir.

Shclton ve Weinberger CT analizlerinde hastaların %75'indc lateral vcntrikiil genişlemesi, %83nde üçüncü vcntrikiil genişlemesi, %67'sindc kortikal değişiklikler saptamışlardır. Vcntrikü! büyüklüğü ile hastanın yaşı, nöroleptik tedavi süresi, EKT tedavisi ve hastalığın süresi arasında bir korelasyon saptanmamıştır *(Shelton ve Weinberger, 1986).*

Ancak prospektif olarak takip edilen hastalarda vcntrikiil büyüklüğünde zaman içinde değişme olmadığı gösterilmiştir *(Illowsky ve ark., 1988; Sponheim ve ark., 1991).* Vcntrikiil genişliği MR bulguları ile desteklenmiştir *<Degreef ve ark., 1992; Gur ve ark., 1991; Kelsoe ve ark., 1988; Suddath ve ark., 1990: Young ve ark., 1991).*

Şizofrenik hastalardaki vcntrikülampgali kötü premorbid yapı, kognitif yetersizlikler, negatif semptomların daha sık görülmesi, ııörolcptiklere azalmış cevap, ckstrapiramidal hareket bozukluklarının insidansında aıtma gibi klinik özelliklerle korelasyon gösterir. Ancak hu bulgular bazı yazarlar tarafından onaylanmamaktadır *(Cleghorn ve ark., 1991; Pfefferbaum ve Zipursky, 1991; Shelton ve Weinberger, 1986).*

BAZAL GANGLİONLAR

Bazal ganglionlar ön beyin vc orta beyinde bulunan fonksiyonel ve anatomik olarak birbirleriyle bağlantılı gri madde yapılarıdır. Kaudat nükleus, claustrum, globus pallidus, putamen, sublalamik niiklcus vc substansia nigra basal ganglion bölümleridir. Nuklcus accumbens antcrovcntral striutumda bulunur vc bazı yayınlarda bazal ganglionların bir parçası olarak kabul edilir. Bazal ganglionlarıı disfonksiyonu stereotipi, diskinezi. katatoni ve muhtemelen şizofreniye özgü bazı kognilif dcfisitlcrden sorumludur. Şizofrenide, lirnbik, frontal vc temporal kortekste olduğu düşünülen anomaliler belki dc bu bölgeler ile bazal ganglionlar arasındaki zengin bağlantılardaki bozulmalardan kaynaklanmaktadır

Geleneksel nöropatolojik tekniklerle şizofrenik hastaların bazal ganglionlarını inccleycn sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır ve bu çalışmalar bir biriyle çelişen sonuçlara varmıştır. Konuyla ilgili çalışmaların sayısındaki yetersizlik genel bir sonuca varmayı olanaksız kılmaktadır. Ancak birçok ilginç olasılık gözden uzak tutulmamalıdır. Putamcn vc Caudat (birlikle ncostriatumu oluştururlar) vc nuklcus acumbcnsin normal volum vc genişlikle olduğu ancak içerdikleri nöron çaplarının azaldığı saptanmıştır. Şizofren beyninde putamcn internal segment atıofisi bulan yayınlar vardır. Nuklcus accumbens nöronlarının çapındaki azalmanın nigrostriatal yolaktaki dopamin hipersensitivitesine neden olabileceği düşünülmektedir. Substantia nigıada volümiindeki azalma belki de afferent striatonigral ya da kortikonigral projeksiyonların yetersizliğine bağlı bir atrofıdir. Hatta söz konusu olasılık yaıii nigrostriatal vc mesolimbik, projeksiyon yetersizliği, nigrostriatal vc mesolimbik dopamimerjik ileti yetersizliğinin dc sorumlusu olabilir.

MR çalışmaları genelde nöropatolojik bulguları destekler niteliktedir. Genel olarak stiatum hacmi normal bulunmaktadır. Ancak, neostriatum hacminde artış olduğunu gösteren MR vc nöropatolojik bulgular söz konusudur. Söz konusu şizofreni etyolojisinde ileri sürülen, gelişim döneminde ortaya çıkan hatalı nöron göçü vc sinaptik bağlantı oluşumuna dair hipotezi destekler bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Ancak, şizofren yakınlarında yapılan (riskli populasyon) araştırmalar elde edilen bulgunun hastalıkla değil, yapılan tedavi ve hastalığın gidişi ile ilgili olduğunu düşündürecek sonuçlar vermiştir.

LİMBİK SİSTEM

Limbik sistemi oluşturan anatomik yapılar hakkında tanı bir görüş birliği yoktur. Ancak, genel olarak limbik sistemin medial temporal lob, dinensefalon, ön beyin subkortikal gri maddesi vc frontal lobun septal bölgesinin aralarında oluşturdukları bağlantılardan meydana geldiği kabul edilmektedir. Limbik sistem sensoriel, vejetatif, hormonal ve motor inputlar ile affektif ya da emosyonel veriler arasındaki ilişkiyi sağlamaktadır. Bu yapı santral sinir sisteminin en eski filogenetik kompoııentidir. Genelde limbik sistemle ilgili çalışmalarda hipokampus, parahipokampal girusun hücresel mimarisi, entorhinal ve insular korteksler, amigdala, septal nükleuslar, hipotalamus, nükleus accumbens, anterior thalamus, cingulate korteks vc olfaktör bulbus üzerinde durulur.

Son yıllarda şizofrenik hastalarda yapılan postmortem nöropatolojik çalışmalarda lczyonlar dikkatlerin hippomapus vc etrafındaki yapılarda odaklandığı gözlenmektedir.

Bu çalışmalarda üzerinde kuvvetle durulan özellik şizofrenide rastlanan medial temporal lob anormallikleridir. Amigdala, hippokampus, para hippokampal gyrus ve entorhinal korteks volümünlerindc saptanan azalma, birçok nöropatolojik ve nöroradyolojik çalışma ile defalarca gösterilmiştir. Gliosis gözlenmediği halde, medial temporal hücrelerin hacimlerinde ve sayısında azalma saptanması, anormal hücrc yerleşimleri vc katmanlaşma kusurları, farklı yerlerde bulunmaları gereken vc birbirine benzemeyen hücrelerin oluşturduğu gruplar (heterotopik hücre grupları), şizofrenide limbik sistemde, özellikle de medial temporal lobda prenatal hasarı düşündürmektedir. Vcntrikül yüzeyinden serebral kortekse hücre göçü hamileliğin beşinci ayında tamamlanır. Sinaptogenez ise doğuma hatta doğum sonrasına dek devam eder. Bu nedenle hamileliğin ilk beş ayında ortaya çıkan ve hücre göçünü etkileyen ve daha sonraki dönemlerde ise sinaptogenez üzerinde rol alan faktörlerin şizofreni etyolojisinde rol alma olasılığı yüksektir.

Şizofrenide, Meynert'in nuklcus basalisinde anormallik olmadığı saptanmıştır. Şizofrenide motor korteksin üçüncü, cingulatc korteksin beşinci, prefrontal korteksin altıncı tabakalarında nöron sayısının azaldığı, değişik birçok araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Ancak glia sayısında da azalma vardır, ve glia/nöron oranı korunmaktadır. Ayrıca, nöronların hacminde herhangi bir azalma yoktur. Bu bulgular şizofrenik sendromun altında dejeneratif nöronal bir süreç olduğu fikrine kaynak teşkil etmektedir.

Bir çok araştırma subkortikal anormalliklerle limbik sistem anormallikleri arasında herhangi bir spesifik ilişki olup olmadığım ortaya koymaya çalışmaktadır. Bunlardan elde edilen sonuçlar yeterince tutarlılık gösterememiştir. Ancak, hipokampus ve internal globus pallidus hacminde gözlenen azalmanın birlikte ortaya çıktığının bir çok araştırmada teyit edilmiş olması böyle bir ilişkinin varlığı konusundaki hipotez üzerinde ısrara yol açmaktadır.

NEOKORTEKS

Literatürde şizofrenide neokortikal bölgedeki patolojilerle ilgili yayınlar, neokortekste kortikal incelme ve nöron sayısında azalmadan bahsetmektedir. Frontal lobun prefrontal bölgesinde azalmış nöronal sayı ve dansitesi olduğuna dair yayınlar vardır ama yetersizdir. MR analizlerinde rastlanan azalmış temporal lob volümünün hipokampaî volüm azalmasına mı yoksa temporal korteks incelmesine mi bağlı olduğu tam olarak saptanamamaktadır. Leteral temporal neokorteks patolojisinin şizofrenide pozitif semptomların ve konuşma anomalilerinin nedeni olduğu düşünülmektedir. MR bulguları superior temporal gyrusta volüm azalması olduğunu göstermektedir. Cerebral kortekste genel bir incelme olduğunu gösteren, bir dizi BT vc MR çalışmaları ile elde edilen verilere göre, şizofrenide gelişim döneminde (ilk beş aylık fötal periyot) sadece medial temporal veya frontal neokorteks etkilenmemekte, hemen tüm kortikal alanlar etkilenmektedir. SPECT ve PET bölgesel beyin kanlanması ve glikozun lokal serebral metabolizmasını ölçmeye yarar. Bazı çalışmalarda şizofrenide hipofrontalite (frontal metabolizma azalması) saptanırken, başka bazı çalışmalardan elde edilen sonuçlar, söz konusu

bulgunun güvenilirliğine gölge düşürmektedir. Ancak, son yıllarda söz konusu hipofrontalite fenomenin bir "state dependent" fenomen olduğu anlaşılmaya başlamıştır. Örneğin, her hangi bir kognitif işlev ölçüldüğü sırada elde edilen rCBF (regional ccrebral blood llow- bölgesel beyin kan akımı) bulguları şizofrenlerin hemen hepsinde hipofrontalite olduğunu ortaya koymaktadır. Benzeri çalışmalara, örneğin "Wisconsin Card Sorting" testi (WCST) ile beraber yapılan rCBF ölçümleri, hipofrontalitenin özellikle dorso-lateral prefrontal kortekste olduğunu göstermektedir. Yöntemin şizofreni için risk saptanmasında işe yaramadığı, ancak, hipokampaî volüm azalması ile ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. SPECT (single photon emition computed tomography) ile yapılan çalışmalar da aynı sonucu vermektedir. Dorsolateral prefrontal korteksle ilgili ipuçlarının daha da derinlemesine analiz edildiği araştırma sonuçlarına göre, hipofrontalitenin ortaya çıkması ile birlikte BOS (beyin omurilik sıvısı) HVA (homovalinik asit-dopamin metaboliti) vc 5-H1AA (5- hidroksi iıidol asetik asit -serotonin metaboliti-) düzeyleri düşmektedir. Demek ki prefrontal korteks

işlevlerinin normal yapılabilmesi için dopaminerjik vc serotonerjik inncrvasyonların yeterli olması gerekmektedir. Aynı bulgu, sürekli görsel (visual) performans gerektiren durumlarda ortaya çıkmamaktadır. Demek ki elde edilen bulgu şizofrenide kendine özgü kognitif değişkenlerle ilgilidir.

TALAMUS VE BEYİN SAPI

Talamusun ccntral nüclcusunda volüm azalması saptanmıştır. Talamusun darsomedial nüklcusunda nöron sayısında azalma olduğuna dair yayınlar da vardır. Talamus çekirdekleri ile ilgili bulguların, çekirdeklerin limbik vc prefrontal korteks bağlantıları da hesaba katılarak tekrar gözden geçirilmesi gerekmektedir. Şizofrenide mezensefalik ventral tegmental hücrelerin küçüldüğüne dair yayınlara da rastlanmaktadır.

CEREBELLUM

BTdc şizofrenlerin scrcbcllcr vermişlerinde küçülme saptanmıştır. Ancak konuyla ilgili bulgular birbiylc çelişmektedir. Muhtemelen şizofrenide gözlenen screbcllar anomaliler, hastalığın özgün patolojik fenomeni değil, bir alt fenomenidir (epifenomen).

ŞİZOFRENİNİN TEDAVİSİ

Şizofreni, 30-40 yıl önccsi kadar korkunç bir hastalık değildir. Artık, erken teşhis, tedaviye hızlı başlanması, ilaç alımının dikkatli takibi, düzenli kontroller, özellikle hastaların içgörii kazanmalarına yönelik psikoterapi (hastanın; hastalığını kabul etmesi, sebebini ve özelliklerini anlaması, tedaviye uyum göstermesi vc iyileşmek için motive olmasına yönelik psikoterapi tekniği) vc rehabilitasyon çalışmalarıyla uzun vadede son derece yüz güldürücü sonuçlar alınabilmektedir. Ancak, bu işlerin nasıl olması gerektiği konusunda "bilimsel" bilgi vc deneyime sahip olmayan kişilerden medet umulduğunda bir çok önemli destek sistemleri harekete geçirilemeyecek vc şizofreni hastaları vc aileleri için yaşam bir cehenneme çevrilebilecektir. Dolayısıyla, özellikle tıp dışı uzmanların denetiminden uzak durmak gerekmektedir.

TEDAVİNİN SEÇİMİ

Nöroleptik ilaçlar geleneksel olarak şizofreni tedavisinde birinci sırada yer alan ilaçlardır vc tolere edilemez yan etkiler gelişmedikçe vc minimal cevap görüldükçe kullanılırlar.

Konvansiyoncl antipsikotiklcrin benzer mekanizmalarla etki ettikleri düşünülmektedir. Bu ilaçlar başlangıçta 02-tip dopamin (DA) reseptör antagonisti etkiyle dopaminerjik etkinliği azaltarak, daha sonra (günler, haftalar sonra) ventral tegmental area (VTA) da vc nigrostriatal DA nöronlarında ateşlemeyi bloke ederek yani depolarizasyon inaktivasyonu yaparak etki gösterirler. VTA nöronlarında maktivasyon anlipsikotik etkinin temelini oluşturur. Striatumdaki etkileri EPS (ekstrapiramidal semptomlar) ve muhtemelen tardiv diskinezi gelişmesine yol açar. Bu ilaçların ayrıca serotonerjik, histaminerjik, adrenerjik. muskarinerjik. GABA erjik ve glutamaterjik reseptörlere bağlanma yatkınlığı vardır. Bu durum klinik etki yanında, yan etki olasılığını da arttırmaktadır. Rispcridon vc klozapin gibi yeni aıitipsikotikler ise dopaminerjik, serotonerjik vc adrenerjik sistemlere ait farklı reseptör alt gruplarında kombine antagonisitik etkiye sahiptir.

Tedaviye yanıt için 4-6 hafta beklemek gerekmektedir. Doz arttıkça her türlü yan etki olasılığı da yükselmektedir. Şizofreni vc diğer psikotik hastalar uygun dozlarda vc sürelerde tedavi edilirlerse %70- 90 oranında iyileşme gözlenir. Ancak söz konusu iyileşme çoğunlukla tam bir iyileşme olmamaktadır. Bir çok negatif semptom tedaviye rağmen varlığını sürdürmektedir.

Ajitasyon için nöroleptik tedavinin bcn/.odia/.epinlc, uyku problemi için ise kloral hidrat ile kombine edilmesi ile böyle durumlarda kullanılan nöroleptik dozunun yükseltilme gereksinimi çoğunlukla ortadan kalkabilmektedir.

îlaç seçiminde bir çok faktör göz önüne alınmaktadır. Düşük potensli ilaçlar (etkili dozu 300 mg ve daha fazla olan ilaçlar; klorpromazin, mezoridazine, tiotiksen, tioridazin) yüksek potensli ilaçlara (haloperidol, flufenazin vb) göre daha fazla EPS, hipotansiyon ve sedasyon riskine sahiptir. Ajite, eksite hastalar parenteral klorpromazine uygun adaylardır. Scdasyona fazla gereksinim duyulmuyorsa vc EPS'ye özel bir duyarlılık yoksa, genelde haloparidol ve flufenazin seçilir. Buna rağmen eğer hastada akut bir distonik reaksiyon yada akatızi gelişirse komplians sağlamak güçleşir.

Bir dibenzodiazepin türevi olan klozapin, tedaviye dirençli şizofrenide ilk tercih cdilccek ilaçtır. 1975 yılında Fin'li bir hastanın agranülositoz nedeniyle ölümünden sonra Avrupa ve Amerika' da 1975-1985 yılları arasında ilacın kullanımı durdurulmuştur. Klozapin TD ve EPS gibi yan etkileri daha az, ayrıca etkinlik açısından tipik nörolcptiklcrden üstündür. Negatif semptomlar üzerinde oldukça etkilidir.

Risperidon bir benzisoxazolc grubu ilaçtır. Risperidon da, klozapin gibi potent serotonerjik (5-HT2A) reseptör antagonisti vc zayıf DA-2 reseptör antagonistidir. Ayrıca, yine klozapin gibi, alfa adrenerjik ve histaminerjik reseptör antagonisti etkiye sahiptir. Ancak, klozapinden farklı olarak prolaktin sekresyonunu stimüle eder ve kadınlarda galaktore'ye neden olur. Risperidonun aktif metaboliti 9-hydioxris peridone'dir. Bunun yanlanma ömrü risperidondan uzundur.

Çalışmalar risperidon ile büyük bir iyilik sağlandığını ve haloperidole oranla daha az EPS' ye sebep olduğunu ortaya koymaktadır.

Risperidonun tardiv diskinezi bulgularını suprese ettiği ancak kendisinin böyle bir duruma yol açıp açmadığının kesin bilinmediği rapor edilmektedir. Klozapin gibi risperidon da epileptik nöbet vc sedasyona neden olur. Risperidonun sedasyon, akatizi. lıipotansyon, kilo artışı, konsantrasyonda zorluk gibi yan etkileri almakla beraber yine de kolay tolerc edilebilir bir ilaçtır.

ELEKTROKONVULSİE TERAPİ

Şizofreninin bir diğer somatik tedavisi ECT'dir. Nöroleptiklerin yaygın kullanımı ECT kullanımını seyrekleştirmiştir. Buna rağmen kısa süreli ECT tedavisi nöroleptik tedavisine yeterince cevap vermeyen hastalarda yardımcı olarak kullanılabilir. Katatoni vc ciddi ajitasyon için öncelikli olarak antipsikotikler, benzodiazepinler, mood stabilizatörleıi, tespit denenmelidir. Böyle durumlarda ECT son çaıc olarak kullanılabilir.

Pratik olarak ciddi katatonide ECT'ye cevap hızlıdır. Bu nedenle şizofrenide ECT kullanımında katatoni önemli bir endikasyondur.

CEVABIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nöroleptik tedaviye cevabı değerlendirirken iki önemli gerçek akılda tutulmalıdır. Birincisi bir kişi eğer bir nöroleptiğe daha önceden iyi cevap vermişse, yeni bir epizotta da aynı nöroleptiğe aynı sürede iyi cevap verecektir. Ancak, son zamanlarda yapılan çalışmalar hastaların nüks sayısı arttıkça genel olarak nöroleptik tedaviye verilen cevabın azaldığım göstermektedir. İkincisi tedaviye cevap verme hızı bireyden bireye farklıklar gösterir. Şizofrenik populasyonun %70' inde tedaviye yanıt süresinin 11-36 hafta arasında değiştiği, bir yılın sonunda ise %83 olgunun yanıt verdiği gösterilmektedir.

Tedaviye yanıt izlenirken şu ölçütler önemlidir:

Psikopatoloji (pozitif ve negatif semptomların varlığı)

Kognitifişlevler

Ekstrapiramidal semptomlar

Sosyal işlevler

Tek başına yaşama kabiliyeti

Yaşam kalitesi

Hastalığın aileye etkisi

Hastalığın maliyeti

Komplians (tedaviye uyum).

Bunların izlenmesinde kullanılan araçlar:
TANIYA YÖNELİK ARAÇLAR:

S AD S **(Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia): 1-1,5 saat süren normal bir görüşmedir. SADS-L (yaşamboyu) vc SADS-C (değişim) versiyonları vardır. Hemen tüm semptomları ele alır** ***(Endicott ve Spitzer, 1978).***

PİS (Diagnostic Interview Schedule): Epidemiyolojik taramalarda kullanılır. Detaylı değildir ***(Robbins ve ark., 1979).***

SC1D **(Structured Clinical Interview for DSM-III): DSM-III kriterlerine göre tanı koymaya yarar: SC1D-P, SCID' in şizofreni için geliştirilmiş versiyonuna verilen isimdir *(Spitzer ve ark., 1985).***

CASH **(Comprehensive Assessment of Symptoms and History) *(Andreasen ve ark., 1992)***

TAKİBE YÖNELİK ARAÇLAR:

BPRS **(Brief Psychiatric Rating Scale): Şizofreni psikolarmakolojisi ile ilgili araştırmalarda kullanılan skalalarm başında gelir. 18 itcmli versiyonu çok sayıda semptomun incelenmesine yarar *(Overall ve Gorhanı, 1962).***

SAPS **(Scale for Assessment of Positive Symptoms): Halüsinasyon, hezeyan, tuhaf davranış vc formal düşünce bozukluğuna dair detaylı ölçümlere olanak tanır *(Andreasen, 1984).***

SANS **(Scale for Assessment of Negative Symptoms): Alogia (az konuşma), a fi ekti f küntliik, avolisyon (apati, anhedonia), asosyalite, dikkat bozukluğu bulgularını değerlendirir *(Andreasen, 1983).***

PANSS **(Positive and Negative Syndrome Scale): Pozitif, negatif ve genci psikopatolojik itcmlcri içeren kapsamlı bir skaladır *(Kay ve ark., 1987).***

DSS **(Dcficitc Syndrome Scale): Şizofreninin negatif semptomlarının ikincil sebeplerden (depresyon, ilaç etkisi vb) ayrımına yarar *(Kirkpatrick ve ark., 1989).***

QLS **(Quality of Life Scale): Kişiler arası ilişkilerdeki psikososyal işlevselliği, motivasyonu, gelecekle ilgili beklentileri ve günlük yaşam aktivitelerini test eder *(Heinrichs ve ark., 1984).***

GAS **(Global Assessment Scale): Bir yıl önccsinc ait vc şimdiki en yüksek işlevsellik (semptomatik, mesleki ve psikososyal) düzeyini belirler *(Endicott ve ark., 1976).***

Grandiyözite vc perseküsyon hezeyanları, zayıf iç görü, hastalığın inkarı, bakıcılarla çatışma, akut EPS vc zayıf sosyal destek, komplians (tedaviye uyum) yetersizliğinin en önemli ncdenlcıindendir. Uzun etkili depo nöroleptikler ile bu sorun da kısmen çözülmüştür. Daha öncc düşük kompliansı olan ve sık tekrarlayan psikotik epizodları olan hastalarda bu tedavi stratejisi ile çok iyi sonuçlar alınabilmektedir.

YAN ETKİLER

Konvansiyoncl nörolcptiklcrin birçok yan etkisi vardır. Bu durum tedaviye uyumu olumsuz yönde etkileyen en önemli faktör olmaktadır.

Ekstrapiramidal Yan Etkileri

Temel nöromusküler yan etkiler:

Akut diskinezi veya akut distoni; Okülojirik kriz-gözlcıin bir yönde takılması-; disartri-konuşma güçlüğü-; akut boyun ve gövde kas spazmları ile karakterizedir

Parkinsonizm: tremor -titreme-, dişli çark bclirtisi-kasların eklem hareketlerine karşı direnç göstermesi-, bradikinezi -hareketlerde yavaşlama- ile karakterizedir

Akatizi: Sübjektif ve objektif motor huzursuzlukla karakterizedir. Hasta yerinde duramadığını ifade etmekte ve/veya yerinde duramamakladır.

Bu üç belirtinin birlikte ortaya çıkması EPS adım alır.

Tardif diskinezi (TD): İstemsiz koreik veya atctoid hareketler -dil, yüz, ekstremite kaslarında ortaya çıkan, istemsiz, ritmik olmayan kaba titremeler-.

Nöroleptik malign sendrom (NMS): Yüksek ateş, kaslarda katılaşma, otonomik instabilite, şuur dalgalanması, kan kreatin fosfokinaz artışı ile karakterizedir.

Konvansiyonel nöroleptik kullanan hastaların ortalama %39' unda EPS -%2 sinde distoni, %\5 inde parkinsonizm, %21'inde akatizi- saptanmaktadır.

Akut Distonik Reaksiyon

Akut distonik reaksiyon tipik olarak çok yüksek potensli nöroleptik alan genç erkeklerde tedavinin ilk 4 gününde ortaya çıkar. Bu reaksiyon özellikle yüz, baş ve boyun kaslarında ortaya çıkan, uzun süren istemsiz kasılmalardır. Trismus (çene kilitlenmesi), blefarospazm (göz kapaklarında kasılma), okülojirik kriz (gözlerin çoğu kez tavana bakar şekilde fikse olması), tortikollis (boyun kasılması), dizartri ve disfaji (yutma güçlüğü) bu reaksiyonların ortaya çıkardığı belirli sonuçlardır. Bu spazmlar ağrı verir ve strese yol açar. Akut distoninin patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu durumun nöroleptiklerin neden olduğu dopamin (DA) blokajına bağlı bazal ganglionlarda akut hipodopaminerjik durumla bağlantılı olabileceği ya da nöroleptiklerin presinaptik DA "turnover"ında artış ile postsinaptik reseptör blokajı arasındaki dengesizliğe bağlı olabilir.

Antikolinerjiklerin profilaktik amaçla yaygın olarak kullanımı tartışmalı bir konudur. Gerçekten, bu yaklaşım EPS görülme olasılığını azaltır. Bazı araştırmacılar böyle bir yaklaşımın antikolinerjik toksisitesi ve tardif diskinezi riskini arttırdığını dolayısıyla yanlış bulduklarını ifade etmektedirler. Ancak, yakın yıllarda yapılan çalışmalar, profilaktik ve uzun süreli antikolinerjik kullanımın yararlarının risklerinden daha ağır bastığı sonucunu vermektedir. Özellikle EPS ile komplians sorunları arasındaki ilişki bu yorumun temelini teşkil etmektedir.

Parkinsonizm

Parkinsonizm, tremor, rijidite ve bradikinezi semptomlarından oluşan idiopatik Parkinson hastalığına benzer. Yan etki, doğrudan nöroleptik dozuna bağlı nigrostriatal yoldaki DA reseptör blokajının bir sonucu gibi gözükmektedir. Bu semptomlar genelde nöroleptik kullanılmaya başlandıktan birkaç gün sonra ortaya çıkar ve yaşlı hastalarda daha sık görülür. Hastaların ortalama %60'mda Parkinsonizm özellikleri görülür. Parkinsonizmin tanınması önemlidir, çünkü antikolinerjiklerle başarılı olarak tedavi edilebilir. Amantadine ve deprenil nöroleptiğe bağlı parkinsonizm tedavisinde başarılı değildir. Bradikinezi kimi zaman depresif mood ve anerji ile kanştınlabilmektedir. Aşırı parkinsonizm rijiditesinin yanlışlıkla katatoni ya da malign nöroleptik scndrom olarak yorumlanabileceği bildirilmektedir.

Akatizi

Akatizi nöroleptiklerc bağlı sübjektif ve objektif motor huzursuzluktur. Hasta iç huzursuzluk, anksiyete, yerinde duramama semptomları gösterir. Kimi zaman huzursuzluk çok ileri derecelere varabilir ve kompliansı bozar. Akatizi yanlışlıkla anksiyete ya da psikozun kötüleşmesi şeklinde değerlendirilebilir. Patofızyolojisi en az anlaşılmış olan EPS semptomudur. Tek başına nigrostiratal DA reseptör blokajına bağlı gibi durmamaktadır. Demir metabolizmasındaki değişiklikler akatiziye predizisyon yaratabilmektedir. Tedavide antikolinerik ilaçlar fayda sağlamaz. B- blokerler ya da benzodiazepinler ile rahatlama sağlanabilmektedir. Akatizi ile başa çıkabilmek için nöroleptik dozu azaltılabilir, düşük potcnsli nöroleptiklere geçilebilir. Tioridazin yararlı olabilir.

Tardif Diskinezi

Tardif distoni ve diskinezi ciddi, potansiyel olarak geri dönüşsüz, uzun süreli nöroleptik kullanımının yol açtığı geç başlayan, özellikle orofacial bölge ve gövde kaslarını etkileyen koreiform ve atetoid hareketlerdir. Nöroleptik dozu ve uygulama süresi risk faktörü olmakla birlikte TD ile aralarındaki bağlantı tam olarak anlaşılmış değildir. Yaşlı olmak, kadm olmak, affektif hastalıklar, organik beyin probleminin varlığı TD için risk faktörleridir. Ama yine de nöroleptiklerin kimde TD'ye yol açacağını önceden tam olarak kestirmek günümüzde olanaksızdır. Diyabet bir risk faktörü olarak belirtilmektedir. Akut EPS ile TD'ye duyarlılık arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir. TD' yi açıklayan tek bir teori olmamakla birlikte, en fazla ilgi gören teori Casey'in uzun süre nöroleptik kullanıma bağlı nigrostiatral DA reseptörler supersensitivitesidir. GABA erjik, noradrenerjik vb sistemlerin genel nörotransmitter sistemleri üzerindeki modülatör etkisinin de önemli olduğu bazı hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarla desteklenmiştir. TD riskini azaltmak için etkili minimal dozun kullanılması ve bunun mümkün olduğunca kısa sürmesi önerilmekledir. Sadece

nöroleptiğin kesilmesi %50 hastada 3 ay içinde düzelme sağlar. Hastaların 1/3 ünde de uzun zaman içinde iyileşme gözlenir.

TD tedavisinde hem dopaminerjik hem de dopamin depolarını boşaltan ilaçlar kullanılmıştır. Ancak sonuçlar birbiriyle uyumsuzdur. GABA erjik ilaçlar (ör. gamma-vinil GABA), adrenerjik ilaçlar (ör. pindolol, gamma-linoleik asit), kalsiyum kanal blokerleri (ör. Nifedipin, verapamil) ve klonazepam TD tedavisinde sınırlı da olsa bazı başarılı sonuçlara yol açmaktadır. Son zamanlarda TD gelişiminde oksidasyon ve serbest radikal teorileri üzerinde durulmakta ve vitamin E kullanılmaktadır. E vitamini antioksidan etkisiyle hücre zarlarının tahribatını önlenmek suretiyle TD tedavisinde etkili olur. 4 haftalık E vitamini kullanımının orta ve ciddi TD olgularında faydalı olduğuna dair birkaç çalışma vardır. Ancak bu konuda daha fazla çalışılması gerekmektedir.

Şu sıralar dirençli TD tedavisinde klozapinin en iyi tercih olduğu düşünülmektedir. Populasyonun ortalama %50'sinde tcrapötik değer taşıdığı ve etkisinin TD şiddeti arttıkça fazlalaşmakta olduğu iddia edilmektedir. Öle yandan klozapinin bizzat kendisinin TD'ye yol açtığına dair yayınlar da göze çarpmaktadır. Dolayısıyla klozapin TD ilişkisinin henüz aydınlanmamış, üzerinde çalışılması gereken bir konu olduğu anlaşılmaktadır.

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)

NMS nadir (insidens<%0,9) ancak öldürücü olabilecck denli ciddi bir nöroleptik komplikasyonudur. Ateş, rijidite, otonomik instabilite, bilinçte değişmeler, kreatin kinaz (CK) aktivilcsinde artış, hiç bir tıbbi durumla açıklanamayan lökositoz ile karaklcrize bir tablodur. Nöroleptik dozunda hızlı artış, parenteral kullanımlar, ajitasyon, affektif hastalıklar NMS gelişimde risk faktörleridir. Antiparkinson ilaçların kesilmesini takiben de gelişebilmektedir. NMS'in patofizyolojisi hipololamus ve/veya bazal ganglionda akut dopaminerjik blokajla açıklanmaya çalışılmaktadır. NMS'den şiiphe ediliyorsa organik nedenler ve infeksiyonlar ekarte edilmelidir. Eğer başka bir neden bulunamazsa nöroleptikler ve eğer kullanılıyorsa lityum hemen kesilmelidir. DA agonistleri (ör, bromokriptin) ve kas relaksanları (ör, dantrolen) yardımcı tedavi olarak verilmelidir.

azaltmak için etkili minimal dozun kullanılması ve bunun mümkün olduğunca kısa sürmesi önerilmekledir. Sadece nöroleptiğin kesilmesi %50 hastada 3 ay içinde düzelme sağlar. Hastaların 1/3 ünde de uzun zaman içinde iyileşme gözlenir.

TD tedavisinde hem dopaminerjik hem de dopamin depolarını boşaltan ilaçlar kullanılmıştır. Ancak sonuçlar birbiriyle uyumsuzdur. GABA erjik ilaçlar (ör. gamma-vinil GABA), adrenerjik ilaçlar (ör. pindolol, gamma-linoleik asit), kalsiyum kanal blokerleri (ör. Nifedipin, verapamil) ve klonazepam TD tedavisinde sınırlı da olsa bazı başarılı sonuçlara yol açmaktadır. Son zamanlarda TD gelişiminde oksidasyon ve serbest radikal teorileri üzerinde durulmakta ve vitamin E kullanılmaktadır. E vitamini antioksidan etkisiyle hücre zarlarının tahribatını önlenmek suretiyle TD tedavisinde etkili olur. 4 haftalık E vitamini kullanımının orta ve ciddi TD olgularında faydalı olduğuna dair birkaç çalışma vardır. Ancak bu konuda daha fazla çalışılması gerekmektedir.

Şu sıralar dirençli TD tedavisinde klozapinin en iyi tercih olduğu düşünülmektedir. Populasyonun ortalama %50'sinde tcrapötik değer taşıdığı ve etkisinin TD şiddeti arttıkça fazlalaşmakta olduğu iddia edilmektedir. Öle yandan klozapinin bizzat kendisinin TD'ye yol açtığına dair yayınlar da göze çarpmaktadır. Dolayısıyla klozapin TD ilişkisinin henüz aydınlanmamış, üzerinde çalışılması gereken bir konu olduğu anlaşılmaktadır.

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)

NMS nadir (insidens<%0,9) ancak öldürücü olabilecck denli ciddi bir nöroleptik komplikasyonudur. Ateş, rijidite, otonomik instabilite, bilinçte değişmeler, kreatin kinaz (CK) aktivilcsinde artış, hiç bir tıbbi durumla açıklanamayan lökositoz ile karaklcrize bir tablodur. Nöroleptik dozunda hızlı artış, parenteral kullanımlar, ajitasyon, affektif hastalıklar NMS gelişimde risk faktörleridir. Antiparkinson ilaçların kesilmesini takiben de gelişebilmektedir. NMS'in patofizyolojisi hipololamus ve/veya bazal ganglionda akut dopaminerjik blokajla açıklanmaya çalışılmaktadır. NMS'den şiiphe ediliyorsa organik nedenler ve infeksiyonlar ekarte edilmelidir. Eğer başka bir neden bulunamazsa nöroleptikler ve eğer kullanılıyorsa lityum hemen kesilmelidir. DA agonistleri (ör, bromokriptin) ve kas relaksanları (ör, dantrolen) yardımcı tedavi olarak verilmelidir.

ECT, NMS sırasındaki akut psikotik semptomlarla başa çıkmayı kolaylaştırır. NMS gelişimine yol açan nöroleptik, tedavi sonrasında verilecek 2 haftalık bir ilaçsız dönemden sonra farklı gruptan bir nöroleptikle yer değiştirmelidir. Böyle bir durumda klozapinin tercihi bir koşul değildir. Ancak tipik bir nöroleptikle NMS ortaya çıkmışsa klozapin ya da bir başka atipik nöroleptik tercih edilebilir.

Diğer Yan Etkileri

Standart nöroleptik ilaçlar epilepsi eşiğini düşürür. Epilepsi öyküsü ya da organik beyin bozukluğu nöroleptik kullanımına bağlı nöbet gelişmesinde risk faktörüdür. Gerçekte, tedavi sırasında nöbete fazla rastlanmaz. Özellikle düşük potensli ilaçlar, antiadrenerjik ve antimuskarinik (ör mesoridazin) etkileri nedeniyle sedasyona yol açarlar. Çoğunlukla bu etkiye tolerans gelişir. Gelişmezse doz azaltılması ile sorundan kurtulmak mümkündür. Hipotansiyon sık görülen bir kardiyovasküler yan etkidir. İlaçların alfa 1-antiadrenerjik etkisine bağlıdır. Düşük potensli nöroleptiklerin bu yöndeki etkisi daha fazladır. Taşikardi ve non spesifik T dalgalan ilaçların myokard üzerindeki atropine benzer etkisindendir. Diğer antikolinerjik yan etkiler; görme bulanıklığı, dar açılı glokomun şiddetlenmesi, ağız kuruması, kabızlık, idrar tutukluğu ve impotanstır. Nöroleptiklere eklenen antikolinerjik ilaçlar özellikle yaşlıda, belli belirsiz bir hafıza kaybından deliryuma kadar uzanan antikolinerjik toksisite bulgularına yol açar. Standart nöroleptikler hipofizer DA reseptörlerinde yol açtıkları blokaja bağlı olarak hiperprolaktinemiye sebep olur. Bu durum

nadiren meme absesi ile sonuçlanan galaktore ve amenoreye yol açar. İdrarda östrojen ve progesteron azalır. Standart nöroleptiklerle likositoz, eozinofili ve lökopeni görülebilir. 1/2000 hastada agranilositoza rastlanır. Nöroleptikler kolestatik nitelikte hepatite neden olabilir. Ancak genelde nadir bir yan etkidir ve tedavinin kesilmesinden kısa bir süre sonra düzelir. Standart nöroleptik kullananların %5'inden daha azında aşın duyarlılık döküntüleri, fotosensitivite, düz-gri hiperpigmentasyon gibi dermatolojik lezyonlar görülür. Bu gibi sorunların çözümü dermatolojik konsültasyonlarla aranır. 1000 mg/gün'den yüksek dozlarda tiyoridazin kullanan hastalarda pigmentasyon retinopatisi görülebilir. Yan etkileri diğer ilaçlarla olan etkileşmelere de bağlı olabilir. Sık rastlanan antipsikotik-ilaç etkileşimleri:

Anksiyolitikler vc antidcpresanlar birlikte kullanıldığında nöroleptik plazma seviyesi artar. Valproat klozapin plazma seviyesinde artışa yol açar. Karbamazepin, simetidin, fenitoin, sigara, nöroleptik plazma seviyesinde azalmaya sebep olur. Sigaranın klozapin plazma seviyesinde de azalmaya yol açtığı anlaşılmıştır. Anksiyolitikler, antikonvülsanlar, alkol, antidcpresanlar, antihipertansiflerle birlikte alındığında nöroleptiklerin sedasyon etkisinde artış gözlenmektedir. Antidcpresanlar, antihipertansifler, nöroleptiklerin hipotansif etkisini şiddetlendirir. Klozapin ve Karbamazepin kombinasyonunun agranülositoz riskini yükselttiği bildirilmektedir. Nöroleptiklerle kombine edilen antikolinerjikler, antidcpresanlar, disülfiram ve lityum deliryum ve nörotoksisite olasılığını yükseltmektedir.

TEDAVİNİN SONLANDÎRILMASI

İlaçların yan etkileri göz önüne alındığında tedavinin uzun sürmesi istenmeyebilir. Bu durumda tedavinin ne zaman kesileceğine karar vermek gerekmektedir. Böyle bir karar için hastalığın nüks etme olasılığının ne düzeyde olduğunu önccden kestirebilmek gerekir. Oysa, metilfenidat "challenge" testi ve bazı klinik bilgiler (iyi prognoz göstergesi olduğu ileri sürülen; kadın cinsiyeti, geç başlangıç, iyi premorbid uyum, ani ve belirli bir etkenle ortaya çıkış, gürültülü semptomatoloji) gibi bir kaç spekülatif parametre dışında günümüzde bunu ortaya koyabilecek yeterince güvenilir bir objektif ölçek yoktur. Nükse dair ön bulguların hastaya öğretilmesi ile sorunun çözümü denenebilir. Söz konusu ön bulgular; anksiyete, irritabilite, uyku bozuklukları, algı değişiklikleri (illüzyon ve halüsinasyonlar), paranoid referans fikirleri, tuhaf davranışlar olarak sıralanabilir. Sonuçta ilacı kesmeye karar verirken her hasta için ayrı bir yaklaşım gösterilmeli ve relaps vc ilaç yan etkisi arasında kar-zarar hesabı çok iyi yapılmalıdır.

NÖROLEPTİKLERE DİRENÇ

Şizofreni hastalarının %15-30'u nöroleptik tedavisine dirençlidir. Söz konusu yüzdeler salt semptomatik veriler göz önüne alınarak elde edilmiştir. İyileşme ile ilgili daha önce verilen kriterler de hesaba katıldığında bu oranın daha da yüksek olması olasıdır. Tedaviye direnç gösteren grupta hastaneye yatırılma zorunluluğu artmakta ve intihar riski yükselmektedir.

Tedaviye dirençli hastalar, daha önce fayda gördükleri nöroleptiklerc artık cevap vermemekte, ciddi ve dirençli psikopatolojiler sergilemekte vc hemen hiç bir ilaçla yeterince kontrol altında tutulmamaktadırlar.

Bu hastalara yaklaşım gösterirken, ilaçsız oldukları bir dönemde sosyal fonksiyonlarını, iş yapabilme kapasitelerini, sosyal, ekonomik ve psikolojik destek sistemlerini ve ilaç yan etkilerini diğer hastalara oranla biraz daha dikkatle değerlendirmek gerekmektedir. Geçmiş nöroleptik tedavileri kronolojik sırayla dikkatli bir biçimde gözden geçirmek ve eğer bu bilgilere tam olarak ulaşılamıyorsa 6 haftalık standart nöroleptik tedavisini denemek yerinde olacaktır.

PSİKOSOSYAL TEDAVİLERİ

Şizofreni tedavisinde nöroleptikler başarılı sonuçlar vermekle beraber buna eklenebilecek birçok farmakolojik olmayan tedavi metodu da vardır. Bu metotlar kısaca; bireysel destekleyici psikoterapi, destekleyici grup psikoterapisi, destekleyici aile psikoterapisi, eğitici aile psikoterapisi, kognitif rehabilitasyon, sosyal beceri kazandırma, mesleki eğitim vc krize müdahaledir.

Ailelerin "high expressed emotion" sergilemesi nüks riskini arttırmaktadır. O nedenle aile tedavisinde bunun üzerinde durulması gerekmektedir. Ayrıca, şizofrenlere özellikle duygu dışa vurumu egzersizleri yaptırılması yararlıdır.

Eğitim:

Hastalar ve aileleri mümkün olduğu kadar çok okuyarak hastalığın bütün yönlerini öğrenmelidir. Aynı zamanda, planlanan tedavi programına da direkt olarak katılmalıdırlar. Aileler, günlük hastane topluluğu, kendine yardım grupları, çalışma grubu, tekrar düzelme programları gibi faydalı olabilecekleri çalışma alanlarını bilmeli, böyle aktivitelerin organize edilmesi için öncülük yapmalıdırlar. Bu hastalık için en önemli şey, aile ve hastanın şizofreni denen fiziksel bir hastalığa yakalandıklarını ve tedavinin yaşam boyu sürmesi gereğini çok iyi anlamalarıdır

Danışmanlık, aile tedavisi ve grup terapisi:

Hastanın ailesine karşı aşırı duygusal gerilim altında olmasından dolayı, düzenli danışmanlığın sağlanması avantajlıdır. Şizofren ile ailesinin etkileşimini düzenlemeye yönelik aile tedavisi programları çok yararlı olmaktadır. Ayrıca, şizofren hastanın toplumla iletişimini yeniden organize etmesine yardımcı olmak üzere grup tedavileri uygulanmakta ve çok iyi sonuçlar alınmaktadır. Bunlara ek olarak, şizofrenide değişik psikoterapi teknikleri uygulanmaktadır. Bu noktada, söz konusu uygulamayı yapan kişilerin, o alanda uzun yıllar eğitim görmüş deneyimli hekim ve psikologlar olmaları gerektiği unutulmamalıdır. Böyle bir psikoterapi önerildiğinde, öneren kişinin o alanda yeterince bilgi ve deneyimi olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Hastaneye yatırma ve düzenli takip.

Hastalık şiddetli ise şizofrenin hastaneye yatırılması gerekebilir. Bu, hastanın deneyimli personelin gözetiminde olmasını, teşhis konmasını ve en iyi tedavinin saptanıp başlanmasını sağlar. Hastaneye yatırmak, hastanın kendine ve başkasına zarar vermesini engeller ve aileye gereken zamanı temin eder. Hastalık stabilize edilir ve hasta hastaneden çıkarılır. Düzenli takip, hastanın tekrar hastaneye gitme riskini azaltır, hastanın ailesine ve kendisine gereken desteği ve hastaya yönelik empatiyi sağlar. Takip için hastanın izni gerekir ama hastaneye yatırmak için ailenin onayı yeterlidir.

Yerel rehabilitasyon programları:

Şizofren kişiyi yaşamın içinde tutmak gerekir. Bunun için, ona iş bulmak, birtakım uğraşı alanlan yaratmak, çalışma grubu gibi olanaklar sağlamak ve benzeri birçok yollar denenmelidir. Tüm bu aktiviteleri sırasında, şizofrene toplumsal yaşama uyum için gereken günlük bakım ve diğer koşulları yerine getirmesinde sabırla, şefkatle ve tutarlı bir şekilde destek olmak gerekmektedir. Böylece hastalığın tekrarlaması engellenebilir ve hatta iyileşme sürecine dahi katkı sağlanabilir.

Kendi kendine yardım grupları:

Aileler birbirlerine yardımcı olmak, şizofreniyle ilgili bilimsel araştırmaları desteklemek, halkın eğitimi, hastane ve toplum programları konularında ellerinden geldiğince etkin bir çaba içerisinde olmalıdırlar. Eski hastalar; şizofrenlere bilgi ve deneyimlerini

aktarabilecekleri gruplar oluşturabilirler. Bu tür organizasyonlar çok yararlı sonuçlar doğurmaktadır. Böyle grupların oluşturulabilmesi için gereken ortam ve diğer gereksinimlerin sağlanmasında başta konuyla ilgili profesyoneller olmak üzere herkese görev düşmektedir.

Beslenme, Uyku ve Egzersiz:

Herhangi bir fiziksel hastalık gibi, bir beyin hastalığı olarak şizofreniden kurtulmak da, dengeli beslenme, düzenli uyku ve egzersizle kolaylaşabilir. Buna rağmen şizofreni hastalığının bizzat kendisi ve ilaçların yan etkileri sağlıklı beslenmeyi, uykuyu ve egzersizi zorlaştırabilir. İştah kaybı, motivasyon eksikliği, normal aktivitelerden çekilme durumu olabilir. Hasta, yemek yemeyi unutabilir veya yemeklerde zehir olduğu gibi şüphelere kapılabilir. Diğer insanlardan soyutlanma ve günlük rutin işlerden uzaklaşma, üstesinden gelinmesi güç bir problem haline gelebilir. Sabırlı olmak ve hastanın genel sağlık durumunu, kişisel bakımını sağlaması için sürekli destekleyici davranmak gerekir. Ama, dikkatsizliğini ve ilgisiz kişiliğini yüzüne vurmadan...

ŞİZOFRENİDE ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULAR

Hayvan modelleri ve insanlarda PET, SPECT, MR ve benzeri yöntemlerle şizofrenide ortaya çıkan beyin bozukluğunun nedenlerinin anlaşılmaya çalışılmasına dair bazı kritik noktaların iyi anlaşılması gerekmektedir. Şizofreni beynin bilgi-işlem sisteminde bir bozukluktan kaynaklandığına ve insandaki kadar kompleks bir bilgiişlem sistemine sahip her hangi bir başka yaratık olmadığına göre, araştırmalarda hayvan modellerinin hastalık hakkındaki doğruları göstermesi neredeyse olanaksızdır. Dolayısıyla gerçeğe en yakın bilgiler doğrudan insandan elde edilmektedir. İnsan üzerinde araştırma yapmak ise etik açıdan son derecede hassas bir konudur. Yapılacak araştırmanın insana hiç bir şekilde (ekonomik, biyolojik, sosyal vb) zarar vermemesi gerek ve şarttır. En ufak bir zarar olasılığı, şizofreninin sebebini ortaya koyacak güçteki bir araştırmayı dahi uygulamaya engeldir ve engel olmalıdır. Bu olgu günümüzde araştırmacıları çaresiz kılmamakta ve araştırmaları engellememektedir. Zira, elimizde insana hiçbir şekilde zarar vermeyen ve defalarca uygulanabilecek araştırma yöntemleri vardır. Bunlar clcktıofizyolojik yöntemlerdir.

Elcktrocnsefalografi (EEG) cihazı ve diğer araçlarla elde edilen elektro fizyolojik değişkenler, şizofreni ve benzeri işlevsel beyin hastalıklarında, hastalığa özgü, başka hiç bir beyin hastalığında olmayan bazı özellikler taşıyacaktır. Böyle bir ipucu bir kez elde edildikten sonra şizofreniye ilişkin bir çok araştırma yapılabilir. Çünkü EEG insana hiç zararı olmayan bir yöntemdir ve defalarca uygulanabilir. Mesela, ana-babası şizofren olan çocuklar doğumlarından itibaren EEG ile izlemeye alınabilir. Bu çocuklardan ilerde şizofren olanların tüm EEG kayıtları incelenir. Böylecc insanlarda şizofreni için risk varlığını ortaya koyabilecek objektif bir veri elde edilebilir. Böyle bir verinin tıpta ne kadar önemli olduğunu anlamak zor değildir. Şizofreniye ait riski ortaya koyabilecek ipucu eksikliğinin hastalığa önlenemez bir nitelik kazandırdığı açıktır. Böyle bir eksikliğin, insanlarda şizofreniden korkmaya yol açan önemli bir faktör olduğunu burada bir kez daha hatırlatmak isterim. Demek ki bu tür verilerin sadccc şizofreninin tanılanmasında, sebeplerinin araştırılmasında, hastalığın gidişinin izlenmesinde, riskli grubun saptanmasında

değil, ayrıca şizofreniye özgü toplumsal korkuyu ortadan kaldırmak suretiyle hastaların diğer insanlarla temasının korunmasında da önemli rolü olacaktır.

Gerçekte, bilimsel kuralların bütünüyle uygulandığı araştırmalar, beyinin elektriksel aktivitesinde şizofreniye özgü değişikliklerin olduğu yolunda ipuçları vermektedir. Henüz bu tür elektrofizyolojik veriler kesin tam işlevini yerine getirecek kadar iddialı değildir. Ancak, bütün soru işaretlerine rağmen eldeki ölçütler klinisyenler ve araştırmacılar için büyük değer taşımaktadır. Söz konusu yöntem yardımıyla elde edilen veriler kitabin ilerleyen bölümlerinde ayrıntılarıyla verilecektir.

Konunun tarihçesine bakıldığında ilk çalışmalarda şizofrenik insanların EEG'lcrinde normal populasyondan daha fazla olarak anomalite tespit edilmiştir. Rastlanan anormallikler; epileptik aktivite benzeri paroksismal dcşaıjlar, jeneralize disritmi , spike ve wave aktiviteleri, 14 vc 6 cps pozitif spike'lardır. Bu verilere dayanarak bazı araştırmacılar şizofrenide rastlanan EEG anormalliklerinin MSS matiirasyonunda ortaya çıkan fizyolojik defekte bağlı olduğunu.

dolayısı ile bunları şizofrenide organisite delili olarak addederken, bir başka grup bunların şizofreniye özgü olmayan, daha çok kronik organik beyin sendromları, veya uygulanan tedavilerle (ECT, insulin koma, diğer kimyasal komalar) ile ilgili olduğunu ilen sürmüşlerdir. Sonuçta daha geniş gruplarda yapılan çalışmalar şizofrenide anonnal EEG paternine rastlama olasılığında %5 ile %80 arasında değişen oranlarla sonuçlanmıştır. Bu denli ilişkisiz bulgular anormal EEG'nin *şizofreni için spesifik ve sensitıf değerde olmadığım göstermektedir.* Ardından kimi araştırmacılar şizofrenideki EEG anormalliklerine dayanarak şizofreninin bir tür epileptik fenomen olduğunu iddia *etmişlerdir. Ancak şizofreninin kronik bir hastalık olduğu*

düşünülürse, olası epileptik fenomenin bir sub-iktal elektrik deşarj ("kindling") şeklinde olması beklenir. Ama eğer şizofrenide bir tür "kindling epilepsi" olsa idi, ortaya çıkan psikotik atakların zaman içerisinde gittikçe şiddetlenen bir seyir izlemesi gerekirdi. Oysa klinik tecrübeler bunun böyle olmadığını göstermektedir. Bu görüş ileri sürüldüğü sıralarda şizofrenide limbik bölgede doku kaybı olduğuna dair gözlemler yapıldı. Bunlara dayanarak Stevens "... epileptik altyapının şizofreniye dönüşebilmesi için temporal lobun kritik bölgelerinde doku kaybına sebep olması gerekir" *(Stevens, 1991)* şeklinde bir görüş ileri sürdü. Bu görüş "kindling" modelde doku kaybı olduğunda elektriksel deşarjlann şiddetindeki azalmayı gösteren deneysel çalışmalarla birleştirildiğinde az önce ifade ettiğim epilepsi karşıtı görüşün dayanağını elden almaktadır. Üstelik 1950'li yıllarda yapılan psikoşirürji ameliyatlarının klinik etkinliği ve o yıllarda derin elektrodlar kullanılarak yapılan araştırnıaların ortaya koyduğu elektro fizyolojik veriler de gözönünc alınırsa şizofrenide tam bir epilepsi olmasa bile epilepsi benzeri bir fizyopatolojik sürecin etkili olduğu düşünülebilir. O yıllarda yapılan

çalışmalarda sıklıkla karşılaşılan fenomen, şizofrenide medial, temporal ve frontal alanlarda spike aktivitelerinin fazla bulunmasıdır. Daha yakın yıllarda yapılan bir araştırmada "spikc"ların şizofrenide özellikle septal alanlarda belirgin olduğu vc elektriksel deşarj lann amigdala, hipokampus vc septal bölgeyi aşmadığı tespit edilmiştir. Şizofreni, epilepsi ilişkisini açıklayan bir başka görüş ise şöyledir. Şizofrenide EEG' nın normal bulunması epilepside rastlanabilen bir tür "forced normalization" olarak kabul edilebilir. Bunu destekleyen bir veri olarak klozapin tedavisinde sıklıkla ortaya çıkan paroksismal aktiviteler ile ilacın terapötik gücü arasındaki ilişkiden söz edilir. Bu bulgu belki de forced normalization ile ortaya çıkan klinik tablonun seizure provokasyonu ile düzeltilmesini anımsatmaktadır. Tüm bu veri çokluğuna rağmen araştırmalarda karşılaşılan etik sorunlar, örneklem ve bilgilendirme '"bias"larındaki sıklık nedeniyle şizofreni tanı ve takibinde kullanılabilecek varlığı kanıtlanmış herhangi bir spesifik elektro fizyolojik paternden söz etmek olanaksızdır. Ancak yakın gelecekte magnetoelektroensefalografinin

pratik kullanıma girmesi ile şizofreniye özgü elektrofizyolojik patern arayışları hız kazanacak gibi görünmektedir. Çünkü o zaman non-invaziv ve ucuz bir yöntemle derin yapılardaki elektriksel aktiviteler, hatta aksiyon potansiyelleri hakkında zengin veriler toplanabilecektir.

Yukarda belirttiğim araştırma ve yorum güçlükleri nedeniyle araştırmacıların büyük çoğunluğu şizofrenik EEG'de spesifik paternleri temel aktivite değişikliklerinde aramaya yönelmişlerdir. Aslında konuya bu açıdan ilk yaklaşan yine Berger olmuştur. 1931 yılında yayınladığı bir raporda, Berger şizofrenik hastaların EEG'lerinde büyük çoğunlukla temel aktivite olarak düşük voltaj, hızlı, desenkronize dalgaların hakim olduğunu ve alfa ritminin azaldığını belirtmiştir *(Berger, 1931).* Şizofrenikler için spesifik olduğu iddia edilen bu temel aktiviteye normal varyasyon adı verilmiştir. Bunların en önemlisi Davis tarafından tarif edilen "choppy" aktivitesidir. Bu patern disorganize düşük voltaj, 26-50 cps arsında değişen çok hızlı bir aktivitedir. Davis şizofreniklerde bu paterne rastlanma olasılığının %61 olduğunu belirtmiştir *(Davis, 1940).* Bu veriyi destekleyen ancak bir kaç araştırmacı olabilmiştir. Yani daha sonraki araştırmacıların büyük çoğunluğu aynı verilere ulaşamamışlardır. Bu araştırmacıların iddialarına göre şizofrenlerin sadece %16'sında EEG anormaldir. Ve şizofreni için patognomonik sayılabilecek herhangi bir EEG bulgusu yoktur.

Soruna temel aktivite değişikliği olarak yaklaşanlar da, aynı paroksismal aktivite değişikliği olarak yaklaşanların vardığı yoruma ulaşmışlar ve EEG'nin psikiyatride sadece organisite için işe yarayabileceği şeklinde bir iddia ile çalışmalarını sonuçlandırmışlardır.

Ancak bilgisayarın EEG'ye girmesi ile birlikte bir çok araştırıcı şizofrenik EEG paternleri ile normal EEG paternleri arasında anlamlı farklılıklar olduğu sonucuna ulaşmışlardır. O yıllarda İtil ve arkadaşları (tiopental aktivasyonlu şizofren EEG'si ile depresyon EEG'sinin anlamlı düzeyde farklı değişimler gösterdiğini kanıtlamışlardır. Berger ve Davis tarafından da iddia edildiği gibi, şizofrenlerin dcpresyonlulara oranla beta aktiviteleri fazla, alla aktiviteleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

<u>Erişkin Şizofrende EEG:</u>

Aslında yapılan araştırmaların çoğunluğu şöyle sorunlara sahiptir.

Şizofreni teşhisinin güvenilirliği

Spontan EEG üzerinde etkili olabilecek terapötik girişimlerin yapılmış olması,

Kontrol grubu ile ilgili yanlışlıklar,

Standart EEG değerlendirmesinde eksiklikler,

Kantitatif tekniklerin kullanılmaması.

Özellikle şizofren tanı güvenilirliği ve kontrol grubu ile ilgili yanlışlıklar etkilerini sürdürmektedir. Zira psikiyatrik araştırmalarda özellikle tanı konusunda "gold standart" eksikliği vardır. Bu ise psikiyatrik çalışmaları en temelinden "bias" sorunu ile karşı karşıya bırakmaktadır.

Şizofrenik elektrofizyoloji konusunda İtil ve arkadaşlarının yaptığı çok titiz bir çalışmada tüm bu sorunların üstesinden gelebilecek şekilde 100 kronik şizofren ve 100 normal kontrol grubu, yaş, cinsiyet ve sosyal durumlarına göre eşlendirilmiştir (*İtil ve ark., 1971-B).* Tamlar bütün teşhis kriterleri göz önüne alınarak koyulmuş bunların hepsi aynı teşhise ulaşıyor ise çalışmaya alınmışlardır. 2 ile 17 hafta arasında drug-free period uygulanmıştır. Konvansiyonel EEG analizleri "kör" yöntemle yapılmıştır. Yani EEG okuyucusu EEG'nin hangi gruba ait olduğundan habersizdir. Vc nihayet tüm EEG'ler bilgisayar yardımı ile period ve frekans analizlerine tabi tutulmuşlardır.

Konvansiyonel değerlendirme sonuçları hem ANOVA hemde two- sample t-test ile analiz edilmiştir. Her iki istatistik de ileri derecede anlamlı bir şekilde ($p<0.01$) şizofrenlerde 20 cps ve daha yüksek frekansların ve jeneralize disritmik patemlerin normallerden fazla olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca alfa aktivitelerinde azalma, oksipito-fıontal senkronizasyon, ritmik aktiviteler, alfa ve beta burstler az bulunmuştur ($p<0.05$). Yine şizofrcniklerde normallere oranla amplitüdlerin düşük, sleep-like paternlerin az olduğu saptanmıştır.

Aynı istatistik yöntemlerle incelendiğinde şizofrcniklerde yavaş (3, 4.5, ve 6.5 cps) ve çok hızlı frekans (24, 27, 30 ve 33 cps) "power"larınm yüksek, alfa "powcr"ın (11, 12 ve 13 cps) ve yavaş beta frekansların (15 cps) düşük voltaj ("power") sergiledikleri saptanmıştır ($p<0.05$). Aynı istatistik yöntemler bu defa period analizi için kullanılmış ve sonuçta delta (1.3-3.5 cps) ve süperimpoze hızlı beta (40-50 cps) aktivitelerin fazla olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). Alfa aktivitenin "primary wave" olarak azaldığı buna mukabil "first derivative" olarak betanın arttığı tespit edilmiştir ($p<0.01$). Çoklu diskriminant analizler kullanıldığı takdirde şizofrenlerin normallerden kolayca ayrıldığı saptanmıştır. ($p<0.005$). Retrospektif analizler yapıldığı takdirde disktiminant analiz koefısyonlarına göre kimin hangi grup üyesi olduğu %87 başarı ile gösterilebimiştir (100 normalin 87'si ait olduğu sınıfa doğru şekilde koyulmuştur). Bu işlem için power spektrum, konvansiyonel bulgular, ve period analiz verileri hepsi birden kullanılmıştır. Koherans (korelasyon) analizi kullanılarak yapılan çalışmalarda %80'lere varan oranlarda doğru bir klasifikasyonun gerçekleştiği belirtilmiştir.

Koherans analizinde beyin bioelcktrik aktivitesinin herhangi iki elektrod altında aynı frekansı verme özelliği incelenmektedir. Beyne belirli bir uyaran verildiğinde iki elektrod altından elde edilen frekansın aynı olması (koheransı) o aktivitenin o iki elektrod altındaki alanda gerçekleştiğinin bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir. Sözkonusu çalışmalarda şizofrenlerin belirli uyaranlar karşısında sol temporo-frontal alfa koheransınm normal kişilere göre istatistik olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu, buna mukabil sağ lronto-temporal kohcransm normallerle aynı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Bulguların reprodusibilitesi incelenmiştir. Bir grup haftalık, bir diğer grup ise aylık EEG analizlerine tabi tutulmuşlardır. Bunlar normal populasyon ile mukayese edilmişlerdir. Değişim profilleri her seferinde aynı bulunmuştur. Aylık ya da haftalık ölçümler birbiriyle kıyaslandığında sonuç aynı çıkmıştır.

Şizofrenlerin uyku EEG'si:

Şizofrenlerin uyku EEG'si incelendiğinde her gece birbirinden farklı profiller izlenmiştir (marked variability). Uyku aşamalarının değişkenliği fazladır. "Spindle sleep"lcri geç başlamaktadır. "Stage"lcr hayli değişkendir. "Stage"lerde kalış süresi kısadır. Uyanıklık periodları uzundur. Derin "stage"lerde belirgin bir kısalma vardır. Kompüterize sistem kullanılarak yapılan uyku analizinde (sleep print metodu) şizofrcniklerde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla period sayısı ve az sayıda derin uyku aşaması ortaya çıkmaktadır. CEEG bulgularına göre şizofreniklerde kontrol grubuna göre slow delta az (1.3-3cps), hızlı delta (3-5cps), teta (5-8 cps), slow spindle (12-16 cps), vc çok hızlı aktivite (first derivative) fazladır.Ayrıca şizofreniklerde amplitüd değişkenliği ve frekans devisyonu azdır. REM parametrelerinden hiç birisi şizofreniklerde istatistiksel olarak farklı değildir (REM uzunluğu, REM sayısı, REM burst aktivitesi).

Çocuk Şizofrende EEG:

Erişkin EEG'sindc olduğu gibi psikotik çocukların (önemli kısmı şizofrenik çocuk olarak tanımlanmıştır) kompüterize EEG paternleri kontrol grubuna göre daha fazla yavaş dalga (3.5-5.5 cps) ve yüksek dalga (primer olarak 20 cps ve üstü, first derivative olarak 30 cps den fazla) aktiviteleri göstermektedir (pcO.Ol).

Şizofreni İçin Yüksek Riskli Çocuklarda EEG:

Rctrospcktif araştırmaların, yani insanlar şizofren olduktan sonra yapılan incelemelerin birtakım dezavantajları vardır. Bu nedenle ilk defa Mednick vs Schulsinger tarafından prospektif bir çalışma yapılmıştır *(Mednick ve Schulsinger, 1965).* Çalışmalarında şizofreni için yüksek riskli sayılan popülasyon kullanılmıştır. O nedenle çalışmalarına "high-risk" çalışması adını vermişlerdir. Böyle bir çalışmanın şu avantajları vardır:

Hastalığın sebep olduğu sekonder faktörlerin etkileri ortadan kalkmıştır,

Terapötik girişimlerin etkisi ortadan kalkmıştır ki bu etkiler drug- free dönemlerinden sonra bile ortaya çıkabilmektedir, Şizofreni için yüksek riskli çocuklarda kompüterize EEG bulguları: Konvansiyonel değerlendirmede (blind), diskriminant analize göre riskli grup normal gruba göre farklı bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte (ANOVA ve ANCOVA) yüksek riskli grubun daha az slow alfa (8-9 cps), az teta (5-7 cps), az "spike and wave", az jeneralize disritmi, az ritmik aktivite, az fronto-occipital senkronizasyon, az beta burst, az teta burst, ve az asimetri gösterdiği saptanmıştır. Buna mukabil tüm beyin bölgelerinde (sağ-sol temporal, central, parietal, occipital) fazla slow delta (1.3-3.5 cps), fazla beta (IScps'dcn fazla), yüksek ortalama frekans, az alfa ve düşük amplitüd saptanmıştır. En büyük farklılık sağ temporal, central, parietal ve occipital bölgelerde ortaya çıkmaktadır. Özelliklede sağ temporo- paritel (T4-P4) bölgede farklılık belirginleşmektedir. Ancak, yukarıda belirtildiği gibi, erişkin EEG'sinde yapılan koherans analizleri bu veri ile farklılık göstermektedir.

Mamafih, şizofrenide lateralizasyonla ilgili raporlar çoğunlukla çelişkili olmaktadır.

Özetle, bu çocukların EEG'lerindc delta aktiviteleri (1.3-3.5cps) ve beta aktiviteleri (18cps civarında) fazla bulunmaktadır. Amplitüd ve alfa ritmi ise düşük olarak saptanmıştır.

Sonuçta gözlenen odur ki; erişkin şizofrenler, çocuk şizofrenler ve ana-babası şizofren olanlar (yüksek risk grubu) incelendiğinde hepsinde de ortak EEG bulguları vardır. Hepsinde de yavaş aktinite ve beta aktivitesi artarken alfa aktiviteleri azalmıştır. Amplitüd değişkenliğinde ise belirgin bir azalma tespit edilmiştir.

Bu bulgulara dayanarak desenkronize, düşük voltaj, yüksek frekanslı EEG paterni şizofreni için genetik predispozisyon olduğunu düşündürebilir. Tabi ki ilave eksojen ve/veya endojen etkenler bir araya gelerek hadisenin manifest şekle dönüşmesine yol açabilir.

Bu bulgular ışığında şizofren çocuklar ve yüksek risk altındaki çocukların desenkronize hızlı EEG aktiviteleri ile belirginleşen hiper- vijilans halleri, genetik olarak ortaya çıktığı iddia edilen dopaminerjik- kolinerjik dengesizliğin bir sonucudur. Bu dengesizlik nöroleptik etkisi ile geçici olarak ortadan kalkabilmektedir.

Yüksek risk grubunun sadece %10-15'i şizofreni geliştirmektedir. Dolayısı ile araştırmaların devam etmesi ve hastalık ortaya çıkan hallerde prospektif bulguların daha spesifik açılardan ele alınması gerekmektedir. Her ne kadar bu bulgular altta yatan fizyopatolojiyi sergilemekten uzak ise de koruyucu hekimlik açısından büyük önem taşımaktadır. Eğer hızlı ve desenkronize bir EEG ile karşılaşır isek bunun düzeltilmesi hastalığın manifest hale gelmesini önlemek bakımından çok yararlı olabilir. Bunu gerçekleştirmek için nöroleptik kullanımı bir takım risk ve tartışmalara gebedir. Ancak, böyle durumlarda örneğin bio-feedback tedavi yöntemleri ile alfa-training

sağlanabileceği, bunun için yoga. meditasyon vb yöntemlerin kullanılabileceği iddia edilmektedir. Bu şekilde "slow alfa" artmakta, hızlı dalgalar azaltılmaktadır. Ayrıca alfa arttıran, hızlı dalgaları azaltan bir takım doğal maddeler (veya vücudun kendi ürünleri) ile de önlemler almabilecğine dair görüşler de vardır.

Komputerize EEG'nin şizofreni gidişini takipte yeri: arttırmakta vc yine çok hızlı aktiviteleri azaltmaktadır. Bu bulgular CEEG'nin psikotropik ilaç sınıflamasında kullanılabileceğini göstermektedir.

Erişkin şizofrenlerde Evoked Potentials Bulguları:

Şizofreniklerde auditory EP'dc latens ve amplitüd bulguları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Buna elde edilen veriler diğer araştırmacılar tarafından teyit edilememiştir. Buna gerekçe olarak BAEP testinde uygulanan uyaran şiddetinin deneylerde yeterli olmadığı iddia edilmiştir. Ancak bu iddiayı test etmek üzere Grillon ve arkadaşları bir çalışma yapmışlar, değişik şiddette uyaranlar verildiğinde BAEP bulgulannın istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek hiç bir değişikliğe uğramadığını göstermişlerdir. Ayrıca sözkonusu çalışma uzun zamandan beri iddia edildiği üzere nöroleptiklerin BAEP üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığını bir kez daha teyit etmiştir.

Son yıllarda şizofrenide kognitif evoked potentials çalışmalarında bir yoğunlaşma görmekteyiz. Özellikle düşünce içeriği ileri derecede bozuk olan şizofrenlerde P300 latensinde kısalma, amplitüdünde küçülme, ve her denemede farklı paternler ortaya çıkmaktadır (high variability). Şizofreni kliniği ile P300 arasındaki ilişkiye dair yayınlar uzun yıllardır devam etmektedir. Konuyla ilgili son çalışmalarda P300 amplitüdündeki düşüklük negatif semptomlu şizofrenide istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmaktadır. Ayrıca geç negatif komponent hem pozitif ve hem de negatif şizofrenide belirgin şekilde düşük olduğu saptanmakatadır. Bu veriler şizofrenide frontostriatal yolakların etyolojide önemli yer aldığının bir ipucu olarak değerlendirilmiştir. Weinberger, bu ve benzeri elektrofizyolojik ve biyokimyasal verileri biraraya getirerek 1987 yılında şizofreni patojenezi için şöyle bir model önermiştir: mezokortikal yolak ve prefrontal alanlar normal şartlarda limbik sistem ve mezolimbik yolak üzerinde inhibitor etki yapmaktadır *(Weinberger, 1987).* Şizofrenide frontal loba giden mezokortikal dopaminerjik projeksiyonlarda inhibisyon olmaktadır. Böylece

limbik sistem üzerindeki inhibitor etki inhibisyona maruz kalmaktadır. Sonuçta mezolimbik yolakda hipeıaktivite meydana gelmektedir. Ancak bunu takip eden araştırmaların büyük çoğunluğunda P300 amplitüdünün düşük olduğu rapor edilmiş ise de P300 latensinde değişiklik saptanmamıştır. Bunun önemli bir istisnası Tiihonen ve arkadaşlarının MEG (magnetoensefalografi) ve ERP (event-related potentials) kullanarak yaptıkları bir çalışma ile halüsinasyonu olan olgularda meydana gelen latens uzamasıdır. Sözkonusu çalışmada N100 latensi uzun bulunmuştur *(Tiihonen ve ark., 1992).* Ayrıca halüsinasyonu olan şizofrenlerde sağ hemisfer geç pozitif potansiyellerin amplitüdünde bir artış gözlemişlerdir. Morstyn ve arkadaşları 20 kanal EEG kullanarak yaptıkları bir çalışmada P300 topografisinde de değişiklikler ortaya koymuşlardır. McCarley ve arkadaşlarının 1993 yılında yayınladıkları bir çalışma hem P300'ün anatomik orijinini sergilemek ve hem de şizofrenide gözlenen beyin volüm azalması ile P300 amplitüdündeki düşüklük arasında ilişki kurması bakımından ilginçtir *(McCarley ve ark., 1993).* Çalışmada P300 verileri ile MRI verileri

kıyaslanmıştır. Şizofrenik populasyon normal kontrol grubu ile mukayese edilmiştir. MRI ile yapılan tetkiklerde temporal lobun değişik bölgelerinde gri madde volumü hesaplanmış ve sonuçta şizofrenide sol superior temporal girusda gri madde volumünde azalma saptanmıştır. Bu değişiklik P300 topografısindeki değişikliklerle uyum göstermektedir. Volum düşüklüğü olan bölgelerden elde edilen P300 amplitüdleri diğer alanlardaki amplitüdlere oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Şizofreniklerde ayrıca sol hipokampal ve parahipokampal bölgelerde de volüm azalması saptanmış, ancak bunlar P300 verileri ile bir parallellik göstermemiştir. Ayrıca bu bulgular P300'iin anatomik orijininin bilateral superior temporal girus (STG) olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Fukuda ve arkadaşlarının yaptığı bir başka ilginç araştırmada psikolojik girişimlerin P300 üzerinde normalize edici bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır *(Fukuda ve ark., 1989).* Araştırma dizaynında hastanın dikkat vermesi gereken uyaran öncesinde ona yol gösterecek bir başka uyaran verilmektedir. Bu şekilde hastanın işi kolaylaştırılmaktadır. Verilen uyaranın sesli

olması çalışma dizaynının zayıf noktasıdır. Ayrıca bu ve benzeri P300 ile ilgili yapılan araştırmaların büyük çoğunluğunda denekler nöroleptik kullanmaktadır. Buna ilave olarak şizofrenler çalışmalara yeterince motive değildirler ve reaksiyon zamanları uzundur. Çalışmalara bu faktörler etki yapmasa bile sonuçlar istatistik olarak anlamlı düzeyde olmaktan uzaktır. Doksanlı yıllara gelindiğinde şizofrenide evoked potentials çalışmaları özellikle P50 üzerinde yoğunluk kazanmıştır. Aslında Kracpelin ve Bleuler'den bu yana şizofrenide dikkal ve bilgi-işlenı bozukluğu sözkonusu edilmekledir. Ancak son yıllarda bilgi-işlem bozukluğu deneysel yöntemlerle test edilebilmektedir. Normalde insan dışarıdan gelen pek çok duyusal uyaranı "buffer" kapasitesini kullanarak integre eder. Böylece ancak anlamlı olan duyusal uyaranlar bilince çıkar. Bu şekilde algılama süreci kendi içerisinde bir tutarlılık kazanır, birey duyusal uyaran kaosundan korunmuş olur. Buna filtreleme veya "gating" yeteneği adı verilir. Bu yetenek bozulduğu zaman kişi bir aşırı duyusal uyaran yüklenmesi ile karşılaşır ve gating defısit ortaya çıkar. Sözkonusu "buffer" kapasitesinin testi için

kortikal evoked potentials kullanılmaktadır. Konuyla ilgili ilk çalışmalarda ilaç kullanan ve kullanmayan şizofrenlerde, şizofrenik hastaların akrabalarında sensory gating defısit olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda şartlandırıcı (ilk uyaran) ve test (ikinci uyaran) stimulusları kullanılmıştır. Bu şekilde uyarıdan yaklaşık 50ms sonra bir dalga elde edilmiştir (P50). İkinci uyaranın oluşturduğu P50 ilk uyaran etkisiyle lîltrclenmcktedir (gatinge uğratılmaktadır). Şizofrenik hastalarda birinci uyarandan beklenen bu etki elde edilememektedir. Sonuçta ikinci uyaranın oluşturduğu P50 amplitüdü normallere oranla daha fazla bulunmaktadır. Bu şizofrenide "gating-deficit" bulgusu olarak kabul edilmektedir. Bu defisitin ilaçla ilgisi olmadığı düşünülür, zira ilaçlı ve ilaçsız şizofrenlerde ve şizofren ailelerinde aynı sonuç elde edilmektedir. Bununla ilgili çalışmalar değişik araştırmacılar tarafından tekrarlanmış ve sonuçta birbiriyle çelişkili raporlar elde edilmiştir. Ancak, görece güvenilir araştırmaların sonuçlarına göre, şizofrenlerde frontal, central ve parietal elektrodlardan elde

edilen verilerde belirgin bir sensory-gating (veya lillrcleme) defısiti olduğu saptanmıştır.

Bir thioxanthene türevi olan thiothixene şizofrenlere uygulandığında somatosensory evoked potentials değişimlerine sebep olmaktadır. Doza bağlı olarak ilk üç hafta içerisinde SEP latensi uzamaktadır İlaçlar kesildikten sonra latensin azaldığı saptanmaktadır. Düşük dozda amplitüd azalırken doz yükseltiğinde bu durum dü/.elebilmektedir. Tedavi sonrasında plasebo periodu uygulandığı takdirde amplitüdde artma tespit edilmiştir. Bu bir rebound fenomeni olarak kabul edilmektedir. Tedavi sırasında latens artışı fazla olaılaı tedaviye iyi cevap vermekte, latens azalması gösterenlerde çok daha belirgin olmak üzere az latens artışı gösterenlerde tedaviye direnç saptanmıştır. Kognitive EP, alfa kohcrans ve benzeri clektrofizyolojik irsllcrdc elde edilen lateral i zasyon somatosensory evoked potentials çalışmalarında saptanamamıştır. Demek ki şizofrenik süreçte parietal kodeksin rolü kuşkuludur.

Psikotik çocuklarda evoked potentials bulguları:

10-12 yaş grubunda visual evoked potentials bulgularına göre psikotik çocuklarda latcns kısa ve amplitüd düşüktür.

Yüksek riskli çocuklarda evoked potentials bulguları:

Auditory evoked potentials bulgularına göre yüksek riskli grupta hıtens kısa, P1 amplitüdü yüksek, habituasyon az, sağ sol farkı düşüktür.

Erişkin şizofrenisi, çocuk şizofrenisi ve yüksek riskli grubun evoked potentials bulguları birbirlerine çok benzemektedir.

Psikoaktif ilaçlarla ortaya çıkan komputerize EEG bulguları:

I Iallusinojenler (LSD-25 gibi) slow wave ve alfa aktiviteyi azaltır, hızlı beta ve frekans değişkenliğini arttırır. Nöroleptikler ise tam tersi bir etkiye sahiptir. Nöroleptiklerle slow wave artar, hızlı aktivite azalır.

Ancak şizofreni çalışmaları deneysel veya prospektif kohort dizaynında olduğu takdirde çok güçlü ipuçları elde edilebilmektedir. Örneğin, İtil ve Fink, şizofreni için elde edilen verilerin LSD etkisi ile oluşturulan EEG değişimlerine çok benzediğini göstermişlerdir *(itil ve Fink, 1969).* Bu durumda dışarıdan verilen nöroleptikler LSD etkisini ortadan kaldırıldığını kanıtlamıştır. Bu bulgu yıllarca değişik araştırmacılar tarafından tekrarlanmış ve daima aynı sonuca ulaşılmıştır.

<u>Komputerize EEG-Davranış ilişkisi:</u>

Davranışların değerlendirildiği rating skalalarmdaki değişikliklerle komputerize EEG'de meydana gelen değişiklikler kıyaslanarak incelendiğinde bu ikisi arasında anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır. En büyük korelasyonun klinik global izlenim skalasma göre psikopatolojide meydana gelen iyileşme ile nöroleptik kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan EEG'de süperimpoze yüksek frekans bcı.ı aUiviiesindcki azalma arasında olduğu saptanmıştır.

Ayrıca yüksek frekans betası la/la, alfası ve "slow wavc"i az olan şizolreniklerin tedaviye daha iyi ccvap verdikleri tespit edilmiştir. Buna mukabil ritmik alfa ve senkronizasyonu belirgin olalann tedaye iyi cevap vermedikleri saptanmıştır.

SONUÇ

Yakın yıllarda bilgisayar analiz yöntemleri kullanılarak uyanıklık ve uyku EEG ve EP analizleri yapıldığı takdirde, açıkça gösterilmiştir ki, şizofrenik erişkin ve çocuklar ile şizofreniye riskli çocukların elektrofizyolojik özellikleri normal gruba kıyasla belirgin farklılıklar göstermektedir. Şizofreniklerin kompüterizc screbral bio- potansiyellerinden alfa aktivitesinde azalma ve hızlı beta aktivitesindc artma en belirgin değişiklikler olarak ortaya çıkarken, EP bulgularından amplitüd ve bazı özel alt tiplerde latcnslcrinde azalma özellikle dikkati çekmektedir. Şizofrenide sık rastlanan bir diğer elektrofizyolojik parametre ise "sensory gating deficit" bulgusu olarak P50 anomalitesidir. Bu bulgular Davis tarafından 1940 da yayınlanan verilerle uygunluk içerisindedir *(Davis, 1940).* Ayrıca Hurst tarafından ileri sürüldüğü gibi şizofreninin genetik özellik gösteren bir hastahk olduğu llkrim desteklemektedir *(Hurst, 1952).* Benzeri bir iddia İtil tarafından ortaya atılmıştır *(İtil, 1964-A).* Şizofreniklerde tiopental ile aktive edilen EEG değişikliklerine dayanarak kendisi şizofreninin bir progresif subkortikal disfonksiyon süreci olduğu sonucuna varmıştır.

Sonra günümüze dek bu tür iddialar diğer araştırma teknikleri de kullanılarak devam edip gelmiş ve sonuçlar hep birbirini destekler mahiyette olmuştur. Ancak tüm bu istatistiksel ve indirekt veri zenginliğine karşın genetik bilimi şizofreniden sorumlu gen için belirli bir lokalizasyon henüz saptamış değildir.

Diskriminant analizi kullanarak yapılan çalışmalarda ise, şizofrenik erişkin, çocuk ve yüksek riskli çocuk EEG'lcrindc özellikle bir parametrenin bu insanları diğer gruplardan ayırdığını ortaya koymaktadır. Bu: düşük voltaj yüksek frekans desenkronize EEG olma özelliğidir. Demek ki şu iddia edilebilir; düşük voltaj yüksek frekans desenkronize EEG paterni şizofrenide gençlik predispozisyonun elektrofizyolojik reprezcnlasyonudıı Ve mademki hallusinojenlcr de benzeri bir EEG paternini ortaya koymaktadır, şizofreninin biyokimyasal alt yapısı hakkındada önemli bir ipucu bulunmaktadır.

VII. AFFEKTİF BOZUKLUKLAR

Aftekt emosyonların dışa vurumunu ifade eden bir terimdir. Yani cmosyonun kendisi affekt değildir. Bir kişinin diğer insanlara, neler hissettiğini ifade ederken ortaya koyduğu işaretlerdir.

Affektif hastalıklar, emosyonların dışa vurum sürecinde beliren davranışların aşırılığı, yetersizliği veya uygunsuzluğu olarak tanımlanabilir.

Bunlar psikiyatri literatüründe, major depresyon (prcvalansı %5), dişlimi (Prcvalansı %4), bipolar tip-I (Prevalansı %0,4'dür. Klasik manik-depresif hastalıktır.), bipolar tip-Il (Prcvalansı %0,5'dir. Depresyon ağırlıklıdır, zaman-zaman hipomanik ataklara rastlanır.) ve siklotimi (Prcvalansı %0,4) olarak sınıflandırılır.

Depresyon bir affektif hastalıktır ve emosyonların dışa vurumu keder yönünde bir aşırılık göstermektedir. Ancak, kederli görünen her insana depresyon tanısı konamaz. Yaşamda, değişik nedenlerle insanlarda demoralizasyon diyebileceğimiz durumlara sık rastlarız. Ama bu durum, kişinin moralini bozan şey ortadan kalktığında ya da iyi bir haber alındığında veya sevindirici bir durum ortaya çıktığında yerini neşeye bırakabilir. O nedenle, depresyonun psikiyatrik bir kavram olduğunu ve bir hastalık halini tanımladığını unutmamak gerekir.

Depresyonda hüzün duygusuna ek olarak sıklıkla iştah ve uyku bozuklukları, aktivitelerde, ilgide, enerjide azalma gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır. Şiddetli depresyonda insanlar kendilerini negatif olarak yorumlamakta, yoğun ve acımasız bir özeleştiri süreci içerisinde bulunmaktadırlar. Cinsel istekleri azalmıştır. Uykuya dalmakta güçlük çekmektedirler. Geceleri sıklıkla uyanmaktadırlar. Ve tekrar uykuya dalamamakladırlar. Sabah uyandıklarında kendilerini uykusunu almış, zinde bir insan gibi değil, tam tersine yorgun ve bitkin hissetmektedirler. Sosyal temasları azalmıştır. Ve en kötüsü özkıyım fikirleriyle fazlaca meşguldürler. Hatta, gizlice, yaşamlarına son verecek birtakım girişimlerde bulunmuş olabilirler.

Depresyonun değişik şekillerde ortaya çıktığına tanık olmaktayız. Örneğin bii yakınını veya kendisi için önem taşıyan bir objeyi kaybeden kişide ortaya çıkan depresyon başlangıçla Depresyonun lîşlik Ettiği Uyum Bozukluğu olanık tanımlanır. Burada söz konusu olan obje tamamen bireysel anlam taşımaktadır. Yani, kaybedilen şey bir başkası için anlamsız gibi görünebilir ama o kişi için aşırı emosyon yüklenmiş, çok önem atfedilmiş bir şey olabilir. Ancak böyle bir durumda depresyon belirli bir süreyi aşarsa (bu süre genellikle 6 ay olarak kabul edilir) artık major depresyon tanısı konulur. Böyle bir durumda kişinin major depresyona girme riski, erken çocukluk deneyimleri ile yakından ilgilidir. Erken çocukluk yıllarında kendisine bakan insanı kaybeden bir kişi, sonraki yaşantısında önemli bulduğu şeylerin kaybedilmesine karşı dayanıksız olmaktadır. Özellikle erken çocukluk yıllarında anne-babası ölenlerin sonraki yıllarda depresyona girme olasılığı yüksek bulunmaktadır.

Genellikle major depresyon dış olaylara bağlı olarak ortaya çıkmaz. Uzun süren ağır bir mutsuzluk tablosu hakimdir. Kimi zaman depresyona psikotik bulgular eklenebilir. O zaman kişide halüsinasyonlar ve hezeyanlar ortaya çıkar. Bu hezeyan ve halüsinasyonların özelliği, içerik olarak mood ile uyumlu olmalarıdır. Kişi ağır cezalara çarptırıldığına veya aslında ölü olduğuna dair bir takım hezeyanlar geliştirebilir. Halüsinasyon olarak, örneğin, kendisini suçlayan, kötüleyen sesler işitiyor olabilir.

Affektif bozukluklar bipolar (manik depressif) veya unipolar (yalnızca depressif) nitelikte olabilirler.

AFFEKTİF BOZUKLUKLARIN BİYOLOJİSİ

Araştırmacılar uzun yıllardır (1960'lı yıllardan bu yana) depresyonda temel mekanizma olarak serotonerjik ve noradrenerjik yetmezlik ve kolineıjik hiperaktivite üzerinde durmaktadır. Bu yönde yapılan araştırmalar çoğunlukla söz konusu hipotezi destekler niteliktedir.

Depresif olgularda, intihar girişiminde bulananlarda ve yakınlarında iki uçlu duygulanım bozukluğu olanlarda yapılan araştırmalar, BOS (Beyin Omurilik Sıvısı)'nda 5-HIAA (5-Hidroksi İndol Asetik Asit) konsantrasyonunun düşük olduğunu ortaya koymaktadır. İntihar girişimi ölümle sonlanan olgularda ise hem 5-HIAA ve hem de beyin serotonin (5-HT) düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu madde serotonin ınetabolitidir. Mctabolitin az bulunması adı geçen kimyasalın azlığından çok onun metabolizma hızının düşüklüğüne işaret eder.

Literatürde metabolizma kavramının, metabolize edilen şey neurotransmitter olduğunda "turn-over" olarak değiştiğini görmekteyiz. Ancak serotonerjik sistemdeki aktivite yetersizliği sadece depresyona spesifik değildir. İlginçtir ki, deskriptif psikiyatri anlayışına göre depresyonun tam tersi bir fenomen olarak tanımlanan manide de serotonerjik aktivite azalması vardır. Bu bulgu analitik psikiyatrinin iki durum arasındaki benzerliğe ilişkin yorumunun haklılığını düşündürmektedir. Tabii bu durum bir başka şeyi daha düşündürmektedir; o da, psikiyatrik hastalıklarda, en azından burada görüldüğü üzere, depresyon veya mani söz konusu olduğunda, nörotransmitterlerle hastalıklar arasında sebep-sonuç ilişkisinin kurulamayacağıdır ve söylenebilecek tek şeyin psikiyatrik hastalıklarla adı geçen maddeler arasında bir "ilişki" olduğu gerçeğidir. Kitabın ilerleyen bölümlerinde, depresyonla sebep-sonuç ilişkisi kurulabilecek bazı verilere değinilecek ve bu tür çıkarımların yöntemleri ve ilkeleri gözden geçirilecektir.

Ancak, son yıllarda, serotonin geri-alım inhibitörlerinin (SSRI - specific serotonin re-uptake inhibitors) depresyon tedavisindeki etkinliğinin gözlenmesi serotonerjik sisteme ilgiyi epeyce arttırmıştır. Yani, 5-HT (5-hidroksitriptamin-serotonin) üretim yetersizliğinin depresyonla yakın ilgisi olduğu yolundaki hipotez, öncelikle ilaç araştırmacıları tarafından desteklenmektedir. Anti hipertansif olarak kullanılan noradrenerjik sistemde aktivite azalmasına yol açmak suretiyle etki gösteren ve bir rauwolfia alkaloidi olan reserpinin hastalarda depresyona neden olduğunun gözlenmesi, depresyonda noradrenerjik sistemin etkisini ortaya koymaktadır. Ardından şizofreni tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen, temel etkinliğini noradrenerjik sistemin aktivitesini arttırarak gösteren imipraminin, şizofrenik semptomları şiddetlendirdiğinin ama rastlantısal olarak güçlü bir antidepresan olduğunun ortaya çıkması ile birlikte, depresyonda noradrenerjik sistemin rolünün anlaşılmasına yönelik çalışmalar hızlanmıştır. Bu çalışmaların sonucunda bir çok yeni antidepresan keşfedilmiştir. Bunların çoğu trisiklik anlideprcsanlar* adı altında

toplanmaktadır. Etkilerini presinaptik reseptörlerde göstermekte ve noradrenalinin geri emilimini engellemekledirler.

Affektif bozukluklar için ileri sürülen katekolamin kuramlarında, dopamine kıyasla noradrenalin üzerinde daha fazla durulur. Bunun geçmişten gelen bir gerekçesi vardır. Amfetamin gibi dopaminerjik sistemi aktifleştiren ilaçların kullanımının yaygın olduğu yıllarda, bunların depresyonu tedavi etmekte görece etkisiz kaldığı gözlenmiştir. Buna karşın öncelikli olarak noradrenerjik sistemin etkisini arttıran birçok trisiklik ilaçların etkili oldukları anlaşılmıştır. Beyinde en başta gelen NA (Nor Adrenalin) metaboliti 3-metoksi-4- hidroksifeniletilen glikol (MHPG)'dür. Periferde ise, NA öncelikle vanililmandelik asite (VMA) dönüştürülür. İdrardaki MHPG'nin %25 ile %60 arasındaki bölümü beyinden kaynaklanmakta iken, VMA'nın hemen hemen tümü perifer kökenlidir. Dolayısıyla, merkezi ve periferal NA metabolizması arasında belirli ölçülerde de olsa güvenilir bir ayırım yapmak mümkündür. Unipolar depresyonu olan bazı hastaların idrarında MHPG'nin düşük düzeyde olduğu ve tam da bu hastaların NA geri alım inhibitörleri olan trisiklik antidepresanlara ve maprotiline iyi yanıt verdikleri belirtilmiştir. Bu ve benzeri

bulgular depresyonun serotonerjik ve noradrenetjik alt grupları olduğuna dair bir tezin ilen sürülmesine yol açmışken, yapılan araştırmalar, örneğin yüksek MHPG konsantrasyonları gösteren hastaların yine trisiklik grubundan amitriptiline iyi yanıt verdiğini ortaya koymakla bu hipotezden uzaklaşmaya yol açmıştır. Bu gelişme bize yukarda ileri sürdüğümüz iddiayı hatırlatmaktadır. Nörotransmitter anomalileri ile psikiyatrik bozukluklar arasında sebep-sonuç ilişkisi kurmak gerçekten zor gibi görünmektedir.

Bu arada, lityum tuzlarının da noradrenerjik sistem üzerindeki etkisi nedeniyle önemli olduğuna dair varsayıma yer vermek isterim. Bu bir değerlikli pozitif yüklü iyonun, iyonik yarıçapının sodyuma göre düşük olmasının, hücre içine giren sodyum oranını azalttığı ve dolayısıyla nöronun uyarılma eşiğini düşürdüğü, bu nedenle de bir biçimde depresyon ve manik durum arasındaki dengeyi koruduğu, eskilerde iddia edilmekteydi. Ancak, görülmektedir ki, vücudun her yerine dağılabilmesi nedeniyle lityum birçok hücre içi fizyolojik değişime yol açabilecek durumdadır. Dolayısıyla, manik epizodları engelleme gücünü nereden aldığını kestirmek o kadar basit değildir. Son zamanlarda, özellikle beta adrenerjik reseptörlerde, özellikle noradrenalinin ve kısmen de dopaminin bu reseptörlere bağlanmasını azaltacak şekilde özel bir etkiye sahip olduğu ve serotoninin prcsinaptik geri alımını hızlandırdığı, ayrıca hormona duyarlı adcnila siklazı inhibc elliği ve de bunların bir sonucu olarak manide koruyucı rol oynadığı düşünülmektedir.

Yeri gelmişken, affektif bozukluklarda ^-noradrenerjik reseptörün» aşırı duyarlılık hipotezine de kısaca değinmek isterim. Bu hipotez hayvanlar üzerinde yapılan çalışmaların, klinik açıdan etkiL antidepresan ilaçların farmakolojik açıdan en sık rastlanan ortat özelliğinin, p-adrenerjik reseptörlerinin down-regtilasyonunds gecikmeler sağlamak olduğunu göstermesidir. Dolayısıyla, depresi hastaların NA çıkışına patolojik olarak yüksek tepki vermeleri antidepresan ilaçlarla normal düzeye getirilir. Böyle bir down- regülasyona yol açmayan mianserin ve zimelidin gibi ilaçlar, yine de katekolaminlcrin adenilat siklazı uyarma yeteneğini azaltırlar. Bu hipotez, 5-HT'nin her nasılsa P-adrcnerjik duyarlılıkla ilişkili olduğu öne sürülmüş olsa da, selektif 5-HT geri alım inhibitörlerinin neden etkili olacağını tam anlamıyla açıklamamaktadır. ^-reseptörü down-regiilasyonu için eksiksiz bir 5-HT sistemi öncelikle gereklidir.

Depresyon konusunda ileri sürülen hipotezlerden birisi de

dopaminerjik sistemle ilgilidir. Bu hipotez, geniş ölçüde, DA düzeyini • * » • *

arttıran ilaçların mood'u yükselttiğini, DA blokerlerinin ise- depresyona yol açlığını ortaya koyan çalışmalara dayanmaktadır. Deprcsyon-dopamin ilişkisine dair bir diğer ipucu da dopaminerjik yetmezlik sonucunda ortaya çıkan Parkinson hastalığında depresyona rastlama olasılığının çok artmasıdır. Ancak, depreşil" hastaların BOS'ında, en önemli DA metaboliti olan HVA (Homo Valinik Asit) içeriği üzerine yapılan çalışmalar tartışmalıdır.

Bir başka rastlantı ile, temel etkisini mono amin oksidaz (MAO) enzimini bloke etmek suretiyle gösteren ve tüberküloz ilacı olarak geliştirilen iproniazidin antidepresan etkinliğinin ortaya çıkması, MAOI (MAO Inhibitors) grubu antidepresan ilaçların gelişmesine yol açmıştır. MAO enzimi biyojenik aminlerin (serotonin, dopamin ve noradrenalin) yıkımından sorumludur. Söz konusu ilaçlar adı geçen enzimin aktivitesini bloke ederek ortamdaki serotonin ve norepinefrin

' Mood kavramı, kişinin dışarıdan gözlenen emosyomM durumuna karşılık goloıı nflbkt ile sıkça karıştırılır. Oysa, "mood" kişinin "kendini" nasıl hissettiğini tanımlar. düzeyini arttırmaktadır. Bu bulgu, serotonerjik vc noradrenerjik sistemin depresyonda birlikte rol oynadığının önemli bir göstergesidir.

Kolincrjik sistemin affektif bozukluklardaki rolüne dair gözlemlerin başında, antikolinerjik özellikleri olan atropa belladona (güzel avrat otu - muskarinik reseptörlerde asetil kolinle reversibl şekilde yarışır vc dolayısıyla asetil kolinin etkisini engellemek suretiyle antikolinerjik etki gösterir) bitkisini yiyen insanlarda atropin entoksikasyonunun yol açtığı öfori ve bunun kolinesteraz inhibitörü etkisi nedeniyle asetil koline benzeyen bir ilaç olan fızostigminle tedavisi sırasında depresyonun ortaya çıkması gelmektedir. Bu ve benzeri gözlemler, asetil kolin aktivitesinde artışın depresyona, azalmanın maniye yol açtığını düşündürmektedir. Son yıllarda akut manik atakta intravenöz llzostigmin uygulamasının akut anti-manik etkisinin ortaya konması, söz konusu hipoteze güç kazandırmıştır. Antidepresanlann çoğu az ya da çok antikolinerjik etkiye sahiptirler.

Özetle, günümüzde pek çok araştırmacı major depresyonun beynin biyolojik bir hastalığı olduğu konusunda ortak bir görüşe sahiptir. Depresyonun biyolojik temellerine dair ilk ipuçları yukarıda verilmiştir. Burada kısaca özetlemek gerekirse, depresyonun biyolojisine dair hipotezler, birtakım rastlantılar sonucunda gelişmiştir. Örneğin, hipertansiyon nedeniyle reserpin adı verilen bir ilaçla tedavi edilen insanların anlamlı bir bölümünde depresyon ortaya çıktığı gözlenmiştir. Yapılan analizler göstermiştir ki, reserpin noradrenalin depolarını boşaltmaktadır. Bu bulgu, depresyonun sempatik sistemin nörotransmitteri olan norepinefrinin metabolizmasında bir yetersizlik sonucu ortaya çıkabileceği hipotezinin ortaya atılmasına sebep olmuştur. Sonradan yapılan çalışmalarda, depresyondaki insanların idrarında ve Beyin Omurilik Sıvılarında norepinefrin metabolilleri olan VMA ve MHPG düzeylerinin normal insanlara oranla düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ışığında, kan-beyın bariyerini geçen ve beyin norepinefrin düzeyini yükselten MAO inhibitörü gibi ilaçlar depresyonda denenmiş vc başarılı sonuçlar alınmıştır. Bilindiği gibi MAO,

sinir hücrelerinde mitokondri içerisinde yer almakta ve norepinefrin ve serotoninin yıkılmasını sağlamaktadır. Bu enzimin inhibe edilmesi, bir başka ifadeyle etkisiz kılınması beyin norepinefrin ve serotonin düzeyini arttırmaktadır. Daha sonraları, moleküler biyolojide sağlanan gelişmelere paralel olarak, sinaptik diizcydo vc reseptör seviyesinde

etkili ilaçlar geliştirilerek beyin norepinefrin etkinliği depresyonda arttırılmış ve bunu sağlayan ilaçlar klasik antidepresanlar olarak adlandırılmıştır. Son yıllarda, depresyonda noradrenerjik sisteme ek olarak serotonerjik sistemin de yetersiz çalıştığına dair ipuçları elde edilmiş vc buna yönelik ilaç üretimine de geçilmiştir.

Ancak, depresyonun biyokimyasal özellikleri konusunda gelişen güncel teorilere uygun olarak geliştirilen psikofarmakolojik maddelerin etkileri, tedavinin başlangıcı ile klinik cevap arasında geçen günler veya haftalarca sürebilen gecikme süresi göz önüne alındığında, bu maddelerin ancak dolaylı bir etkiye sahip olduklarının bir diğer ciddi göstergesidir. Bu etki, herhalde bazı başka önemli süreçlerin yavaş yavaş düzenlenmesi biçiminde gerçekleşmektedir. Sonuçta "eldeki biyokimyasal ipuçları depresyona sebep olan şeyleri gösteriyor mu?" sorusuna yanıt vermek olanaksız gibi gözükmekte, ama belirli kimyasallarla hastalık arasında şöyle ya da böyle bir ilişki olduğu anlaşılmaktadır.

AFFEKTİF BOZUKLUKTA GENETİK

Şizofrenide olduğu gibi, bu hastalıklarda da belirgin bir genetik unsur vardır.

Affektif bozukluklarla ilgili çalışmalarda, özellikle de depresyon konusunda çevre etkisi ("nurture") ile genetik yük ("nature") ayrımında büyük güçlükler vardır. Örneğin, erken ebeveyn kaybı, travmatik yaşam öyküleri, uygunsuz ebeveyn bakımı, stresli yaşam olayları, obje kayıpları, teşvik edici sosyal destek sistemlerinin yetersizliği, hatta in-utero olumsuzluklar (annenin hamilelik sırasında geçirdiği depresyon vs) hep birer çevre faktörüdür ve depresyona yol açabilirler.

Genel olarak üç türlü genetik geçiş vardır. Birincisi Mendelien monogenik geçiştir. Psikiyatrik sorunlara yol açtığı bilinen binlerce monogenik hastalık vardır. Ancak hepsi nadir hastalıklardandır. İkinci geçiş poligeniktir. Diabet ve benzeri hastalıklarda etkili olan bu geçişte birden çok gen rol almaktadır. Sonuncusu ise mültifaktoriyel geçiştir. Çevresel etkilerin de yer aldığı poligenik geçiştir. Major psikiyatrik lıaslıılıklıırda asıl genetik mekanizma budur. Süreçte hangi mekanı/m.mın rol ııldığını saptarken değişik yöntemler kullanılır.

Bunlardanlardan birincisi aile ağaçlarının çıkarılmasıdır. Böylcçe monogenik geçiş olup olmadığı anlaşılabilir. Hastalığa bağlı olarak geçiş gösteren gonin saptanmasına yönelik analiz ise "linkage" analizi olarak tanımlanır. Hastalığa yol açtığı düşünülen genetik markcr'ın hasta şalısın yakınlarında olup olmadığına bakılır. Söz konusu marker, anormal bir protein, özel bir nüklcik asit parçası, veya spesifik vc normalde olmaması gereken bir "gen"dir. Eğer saptanan marker spesifik bir proteinse, proteinin yapısı analiz edilerek öyle bir proteinin nasıl bir DNA kodu ile üretilebileceği hesaplanır ve hastalığa yol açan gen bu şekilde saptanır. İkinci yöntem trait marker olduğu bilinen bir biyolojik "marker"ın hangi genden kaynaklandığının incelenmesidir. [Biyolojik "marker"ın ortaya çıkışı hastalığa yol açan genin bizzat kendisinden kaynaklanabileceği gibi o genin komşusu ("linked to close proximity") bir başka genden de kaynaklanabilir.] "Linkage" analizi ise hastalığın kendisinin ya da saptanan "biyolojik marker"ın hangi genden kaynaklandığının incelenmesidir. Bunun için kullanılan metotlardan birisi RFLP (restriction fragment length polymorphism) metodu olarak

adlandırılır. Bozuk gende nükleotid baz çiftlerinin normale göre değişkenlik göstermesi söz konusudur. Bu duruma genin polimorfizmi adı verilir. Söz konusu polimorlizm, belirli restriksiyon enzimleri ile saptanabilir. Bu tür enzimler bakterilerden elde edilmektedir. DNA molekülündeki spesifik nükleik asit segmentlcrini tanırlar ve o segmentin kesilmesine yol açarlar. Böylece restriksiyon fragmanları ortaya çıkar. Polimorlizm olduğunda adı geçen restriksiyon fragmanlarının uzunluktan değişkenlik gösterir. Böyle bir fragman radyoaktif maddeyle işaretlenmiş bir DNA molekülüne (probe) bağlanır. Elde edilen probe-restriksiyon fragmanı kombinasyonuna RFLP adı verilir. Elektroforez sedimantasyon hızına bakılarak farklı büyüklükteki fragmanlar içeren RFLP'ler saptanabilir. Buna Southern Blot tekniği adı verilir. Ayrıca x-ray grafı ile bozuk genin sağlam DNA molekülünün neresine yapıştığı saptanabilir. Ardından hastanın ailesi incelemeye alınır. Eğer hastalık, aile bireylerinde saptanıyorsa, ya mutasyondan veya gene bağlı marker'dan kaynaklanıyor demektir. Bundan sonraki aşama kromozomal

lokalizasyonun saptanmasıdır. Bu arada genden elde edilen messenger RNA, hastalığı açıklayabilecek nitelikte bir nöroanatomik dağılım gösteriyorsa, saptanan genetik anormalliğin incelenen hastalıkla ilişkisine duyulan güven artar, örneğin psikiyatri için önemli olan beyindeki m-RNA'dır, Bipolar affektif bozuklukta RFLP ipuçları

vardır. Bunlardan birisi Amish populasyonunda saptanan 11. kromozomda yer alan bir gen anomalisidir. Bir başka ipucu ise İsrail'deki toplulukta belirlenen X kromozomunun uzun kolunda yer alan genetik anomalidir. Ancak her iki bulgu da tüm bipolar hastalar için genellenememiştir. O halde, bipolar affektif bozukluk büyük olasılıkla nonallelik genetik heterogenite özelliği göstermektedir. Yani farklı kişilerde farklı genler etkilenmekte ama aynı belirtiler ortaya çıkmaktadır. Genetik analizlerin bir başka inceleme konusu genetik penetranstır. Yani bozuk genin hastalığı ortaya koyma gücünün saptanmasıdır. Affektif bozuklukların aile bireylerinde (birinci derece akraba) hastalık olanlarda genel toplumdan iki kat daha fazla hastalığa yakalanma riskine sahip olmaları, söz konusu hastalıkta eğer genetik alt yapı varsa penetransm yüksek olduğunu göstermektedir.

AFFEKTİF BOZUKLUKLARIN DİNAMİKLERİ

Biyolojik varsayımları ön plana alabiliriz ama dinamik temelleri anlaşılmadan affektif bozukluklar hakkında tam bir fikir sahibi olmak ve belki daha da önemlisi biyolojik verilerin *"geçerliliğini"* saptamak olanaksızdır.

Psikoanalitik modele göre depresyon, kişinin öfkesini kendi benliğine yöneltmesi halidir. Freud, depresyon eğiliminin erken çocukluk yıllarında başladığına inanmaktadır. Bu dönem özellikle gelişimin ilk basamağı olan oral döneme denk düşmektedir. Bu dönemde infantil gereksinmeler fazla veya az giderilirse, kişi oral döneme fikse olmaktadır. Bu fıksasyon diğer insanlara aşırı bağımlılığa yol açmaktadır. İleri yıllarda sevilen bir kişi kaybedildiğinde, aşırı bağımlı olan ego bu kaybın verdiği eksikliği kompanse etmek üzere kaybedilen kişiyi introjekte etmekte ve kendi egosunun bir parçası haline getirmektedir. Yine Freud'a göre, insanlar çok sevdikleri kişilerden aynı zamanda nefret etmektedirler. Dolayısıyla kaybedilen kişiye yönelik nefret, onun intıojeksiyonunun bir sonucu olarak, bireyin kendi egosuna yönelmektedir. Tabii, bu teoriye yönelik pek çok eleştiri vardır. Örneğin, introjekte edilen kişi için neden aşk değil de nefret dominans kazanıyor? Ayrıca, pek çok kişi herhangi bir sevgiliyi kaybetmediği halde depresyona girebilmektedir. Neden? Psikoanalistleıiıı bu son soruya verdikleri yanıt şöyledir. Kaybedilen şey Her zaman realitede olması gereken bir şey

değildir. Bu bir sembolik kayıp da olabilir. Ama yine de açıklanması gereken bir soru vardır. Neden benzeri travmaları yaşayan herkes değil de sadece belirli insanlar depresyona girmektedir? Bazı araştırmacılar, depresyonda rüyalarda kayıp imajları veya yetersizlik imajları saptarken, Freudien teoriye göre beklenen hostilitenin içe yönelmesine dair ipuçlarına rastlamamışlardır. Bir başka araştırmacı grup depresyondaki insanların öfkelerini diğer insanlara yöneltmekte herhangi bir yetersizlik içinde olmadıklarını göstermişlerdir.

Öğrenme teoristleri depresyon için şöyle bir model önermektedirler: İnsan eğer dış dünyadan aldığı pozitif teşvik oranında bir azalma olursa depresyona girmektedir.

Bıına bağlı olarak Scligman çaresizlik modelini geliştirmiştir. Seligman'a göre depresyon bir tür öğrenilmiş çaresizliktir. Kişi önceki dencyimlcrindcki başarısızlıklardan sonra, gelecek için başarı ümidini yitirmekte vc dolayısı ile depresyona girmektedir. Bu araştırmacının yaptığı deneyler göstermiştir ki, kişi bir çaresizlik içine düştükten sonra, başarılı olsa bile artık çevresi üzerindeki kontrol yeteneğini kaybettiğinden emin olmakta, yani normal durumuna kolay kolay dönememektedir.

Depresyon dinamikleri ile ilgili araştırmaların ortaya koyduğu en geçerli ve güvenilir gerçek, depresyonda kognitif komponentin etkinliğidir. Bu noktanın saptanmasından sonra araştırmacılar depresyonda kognitif modeli geliştirmişlerdir. Buna göre, insanların başarısızlıklarını yorumlayış biçimi, onların bir başarısızlık karşısında depresyona girme olasılığını belirleyebilmektedir. Aynı şekilde, adı geçen başarısızlığın gelecekte sebep olacağı şeyleri de baştan saptamaktadırlar. Eğer insan başarısızlığının, global, stabil ve internal olduğunu düşünüyorsa, depresyon ve kendine saygının kaybı büyük olasılıktır. Ayrıca böyle bir durumda çaresizlik hisleri de kaçınılmazdır. Sonra verilecek karar, başarısız sonuçlanan deneyimlerin tekrarlanmaması yönünde olacaktır. Bu aktivite eksikliği demektir. Mesela matematik sınavında başanz olan bir öğrcnci, bunun sebebinin zckasındaki yetersizlik olduğuna inanıyorsa, depresyona girme olasılığı gerçekten yüksektir. Ama sınavdaki başarısızlıkla ilgili yorum global, stabil ve internal olmaktan uzaklaşıp daha spesifik, değişebilir vc belirli ölçülerde ekstcrnal olmaya başlarsa, depresyon olasılığı azalacaktır. Ancak,

bazı insanların, yorumlarında depresif bir stile sahip oldukları düşünülmektedir.

Aaron Beck, tam anlamıyla bir kognitif model geliştirmiştir. Depresyondaki insanlar, Beck'e göre, kendilerini sürekli olarak negatif yorumlayan bir mantık kusuruna sahiptirler. Birkaç basit olaydan, yani yetersiz sayılabilecek veriden hareketle büyük genellemeler yapmaktadırlar, ve genellemelerinde ileri derecede acımasız olmaktadırlar. Günlük küçük başarısızlıklar ileri derecede abartılırkcn, başarılar tamamen göz ardı edilir.

DEPRESYON TEDAVİSİ TARİHÇE

Genel olarak psikiyatride farmako terapiyle ilgili en büyük ilerlemeler II. Dünya savaşından sonraki yıllara rastlar. Dönemin büyük gelişmelerinin başında manik hastalarda lityumun *(Cade, 1949)* ve psikotik semptomlarda klorpromazin'in *(Delay ve Deniker, I952-B)* yararlarının keşfi gelmektedir.

1950'li yılların başlarında bir tüberküloz ilacı olan iproniazid'in bazı hastalarda mood clcvasyonu yaptığı gözlenmiştir. Söz konusu bulgu etkisini kısa süre içerisinde göstermiş vc ıproniazid klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Daha sonra irreversibl monoamin oksidaz inhibitörleri sentczlenmıştir. Beş yıl yaygın olarak kullanıldıktan sonra, özellikle tiraminli yiyeceklerle beraber kullanıldıklarında ortaya çıkan vc kimi zaman ölümcül düzeylere çıkabilen kardiyovasküler yan etkiler nedeniyle, kullanımı oldukça azalmıştır. Son zamanlarda Avrupa ve Güney Amerika'da tiramine daha az duyarlı reversibl monoamin oksidaz inhibitörleri kullanılmaktadır.

İproniazid'in bir antidepresan olarak yayınlandığı dönemlerde İsviçre'de Roland Kuhn imipramin üzerinde çalışmaktaydı. Kuhn imipraminin şizofrenik hastalarda antipsikotik etkisi olmadığını, ancak moodu düzelttiğini gözlemlemiştir.

Spesifik ve potent dopamin reuptake inhibitörü nomifensin, hematolojik yan etkisine rağmen antidepresan olarak piyasaya sürülmüş ilk selektif nörotransmitter reuptake inlıibitörüdür. Bunu takiben fluoksetin, fluoksamin, sertraline vc paroxetine gibi spesifik serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI'lar) piyasaya sunulmuştur. Son zamanlarda hem norepinefrin hem serotonin reuptake inhibitörü vcnlaiaxinin depresyon tedavisinde etkin bir şekilde kullanıma girdiği görülmektedir.

ANTİDEPRESAN İLAÇ SEÇİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Antidepresan cevabın semptomatik prediktörleri: **Birçok çalışma anhedoni. erken uyanma, diurnal varyasyon, mood nonreaktivitesi, suçluluk, psikomotor değişiklikler gibi melankolik tip depresyonun temel bulgularını içeren olgularda TCA'lara non melankolik depresyonlardan daha iyi cevap alındığını göstermiştir. Uyku vc iştah özellikleri teker-teker clc alındıklarında antidepresan seçimi için öngörüyü kolaylaştırmamaktadır. Buna karşılık, ilgi kaybı, psikomotor retardasyon vc anhedonya teker-teker clc alındıklarında ilaç seçimi için ciddi ipuçları vermektedir. Buna rağmen non melankolik depresyonlarda da TCA'ların plasebo'dan üstün bulunduğu akıldan çıkarılmamalıdır,**

Narsistik. hipokondriak ya da histrionik kişilik bozukluğunun eşlik ettiği depresyonlarda TCA'lara iyi cevap daha az olmaktadır. MAOI bu hastalarda daha yararlı gibi gözükmektedir.

Uzun süre devam eden depresyonların antidepresan tedaviye iyi yanıt verme olasılığı düşmektedir. Distiminin ve genel tıbbi durumların eşlik ettiği depresyonlar daha zor tedavi olur. *Nörobiyolojik Prediktörler:* Antidcprcsana cevabın nörobiyolojik prcdiktörlcri konusunda yapılan çalışmalar genelde hayal kırıklığı ile sonuçlanmıştır. Norepinefrin veya serotonin eksikliği alt tiplerine ilişkin yaklaşımlar yeterince destek bulamamıştır. Öte yandan, yukarda da belirtildiği gibi, norepinefrin metaboliti 3-metoksi 4- hidroksifcnilglikol (MHPG) ya da serotonin metaboliti 5- hidroksiindolasctikasit (5-HIAA) ölçümünün antidepresan seçiminde pratik bir anlamı yoktur. Birçok çalışma idrarda düşük MHPG seviyesinin imıpramine ccvabıtı iyi olacağına dair bir gösterge olabileceğini işaret etmektedir. Benzer bir bağlantı düşük idrar MHPG seviyesi ile nortripiiline vc maprotilin ccvap arasında kurulmuştur. Buna rağmen bu çalışmalardaki variabiliteler çok yüksektir ve klinik olarak anlamlı bulunmamaktadır. İdrar MHPG düzeyi ve amitriptiline ccvap arasında bağlantı kurulmamıştır. Bazı araştırmalardan elde edilen ön bulgulara göre, beyin-omurilik

sıvısında düşük 5-HIAA düzeyi ile zimeldin, klomipramin, imipramin vc nortripiiline cevap arasında ilişki vardır.

Bazı araştırmalar amfelamin. metilfenidat gibi psikostimiilanların tek doz uygulandıklarında mood elevasyonu yapmalarının antidepresan ilaca cevabı önceden kestirmeye yarayabileceğini düşündürmektedir. Stimuianı takiben mood elevasyonu imipraminin ve desipraminin terapötik etkinliğe sahip olacağının bir göstergesi olarak belirtilmiştir. Disforik hır mood cevabı veya stimülana hiç ccvap olmaması amitriptiline vc nortripiiline iyi yanıt olasılığını gösterir. Ancak konuyla ilgili çalışmaların ortaya koyduğu değişkenliğin fazla olması slimülanlarm klinikte bu amaçla kullanım olasılığını azaltmaktadır.

Depresyonda en önemli nöroendokrin bulgu anormal DST (Deksamctazon Süprcsyon Testi) ccvabıdır. Bu anormallik genelde

başarılı bir antidepresan tedavisiyle düzelir. DST ile tedaviye rağmen düzelme görülmemesi erken ıüks ve kötü prognoz göstergesidir.

Kısalmış REM latensi depresyonlu hastalarda rastlanan uyku anormalliklerinden biridir. Kısalmış REM latensi, plaseboya cevabın az olacağını ve TCA grubu antidepresanlarm etkili olabileceğini gösterir.

Aşağıda, elektro fizyolojik parametrelerin tedaviye yanıtın öngörülmesinde etkin bir metodoloji olarak yerine ayrıntılı bir şekilde değinilecektir.

Tedavinin Süresi: **Tedaviye uygun bir süre devam edilmezse depresyon tekrarlar (nüks eder - relaps). Eldeki veriler hastaların %50'sinde depresyonun tekrarladığını göstermektedir. İyileştikten sonra 6 ay tedaviye devam edilmesi plaseboya oranla relaps riskini %50 azaltmaktadır. Eğer hasta tedavi kesildikten sonra (6 aylık tedavi dönemini takiben) ilk üç yıl içerisinde depresyona girerse antidepresanlarm bu kez tam doz vc üç ila beş yıl süreyle kullanılması gerekmektedir. Daha da sık aralıklarla tekrarlayan depresyonda yaşam boyu tedavi gerekebilir. İmipraminin uzun dönemde belirgin koruyucu etkisi olduğuna dair çalışmalar vardır. Ancak diğer ilaçlar için konuyla ilgili araştırmalar yetersizdir.**

Antidepresanlarm kan düzeylerinin monitorizasyonu: **Hepatik ınikrozomal enzimleri stimüle eden ilaçlar (örneğin antikonvülsanlar, baıbitüratlar, kronik alkol kullanımı, glutetimid, kloral hidrat, nikotin, oral kontraseptiflcr) birçok antidepresan metabolizmasını hızlandırırlar ve dolayısıyla steady-state plazma dozunu düşürürler.**

Diğer yandan, aynı enzimleri inhibe eden nöroleptik ilaçlar ve stimiilanlar birlikte kullanıldıklarında antidepresanlarm kan düzeylerini yükseltirler. TCA ve fluoxetinin beraber kullanımı sitokrom P450-2D6 enziminin fluoksetin tarafından inhibe olması nedeniyle kan TCA düzeyinin yükselmesine yol açar. Sertraline ve paroxetine de benzer şekilde sitokrom P450-2D6 üzerinde inhibitor etkiye sahiptir. Venlafaksinin söz konusu enzime etkisi ihmal edilebilir düzeydedir (DiPalma JR;DiGregorio 1990). Sitokrom l'450-2D6 inhibisyonu antikonvülsan, nöroleptik, antiaritmik ve B- Adrcncrjik blokerler'in dozlarını yükseltir. SSR1 kullanan hastalarda

bu ilaçların do/ları ayarlanmalıdır. Ya da bu tür süreçlere yol açmayan venlafaksin vb ilaçlar kullanılmalıdır.

Antidepresan Haçlar ve İntihar:

Antidepresanlarm birçoğu kişiyi intihara karşı korur. Ancak, iyileşmenin başlangıç döneminde intihar riski yükselir. Ya da kimi zaman antidepresan alıyor olduğu halde kişi intihar girişiminde bulunabilir. Böyle bir durumda ilaçlan sorumlu tutmak olanaksız gibi gözükmektedir. Ancak, sözü geçen durumlarda kişinin hastalık öncesi agresif-impulsif karakteristiklere sahip olması intihar riskini arttırmaktadır. Genel olarak, suisidal düşünce ve davranışlar tedaviye cevapsız, akatizisi olan ve daha önceden intihar girişiminde bulunmuş hastalarda daha sık görülür. Her şeye rağmen, hastalar tedaviye başlandığı sırada uyarılmalıdır.

DİRENÇLİ DEPRESYONDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Klasik antidepresan tedaviye cevap vermeyen depresyon oranı yaklaşık olarak %10-30'dur. Tedaviye yanıt vermeyen depresyon (Refraktör depresyon): 6 hafta boyunca uygun dozlarda antidepresan kullanımına rağmen düzelmeyen, genel tıbbi bir duruma bağlı olmayan ya da ilaç kullanımına bağlı olmayan depresyondur. Bir antidepresandan sonuç alınamadığı zaman aynı antidepresan dozu maximal düzeye çıkabilir, değişik bir antidepresan denenebilir, ilaç kombinasyonuna geçilebilir ya da ECT gibi farmakolojik olmayan bir yöntem tercih edilebilir.

Ayrıca, antidepresan ilacın değiştirilmesi, antidepresan ilaç kombinasyonları, antidepresan vc psikostimulan kombinasyonu, antidepresan etkinin lityumla, tiroid hormonu ile veya östrojenle kuvvetlendirilmesi, ya da ECT denebilir. Bütün bunlar yararsız olduğunda, S-adcnosilmetionin, steroid süpresyon tedavisi, uyku deprivasyonu vc ışık tedavisi gibi alternatif yaklaşımlar vardır. Ancak bunların tamamı henüz geçerli ve güvenilir olmaktan uzaktır.

MANİK BOZUKLUK

Depresyona zaman-zaman manik ataklar eşlik edebilir. O zaman tanı major depresyon olmaktan çıkar, Bipolar Affektif Bozukluk şekline dönüşür.

Manik davranış, ilk bakışta, yaşama karşı son derece pozitif vc istekli bir içerik taşımaktadır. Ancak bir süre sonra anlaşılır ki, manik epizod geçiren insanın davranışları uygunsuz ve aşırı olmaktadır. Bu insanlar aşırı kendilerini keyifli hissetmektedirler, moodları yükselmiştir, ajitasyon içindedirler, aktivitelerinde ve düşüncelerinde bir artış, hızlanma vardır, acelecidirler. Dikkat, konsantrasyon vc muhakemeleri bozuktur. Gerçekçi olmayan büyük planlar peşindedirler. Bu insanlar çok mutlu görünebilirler ama durum her zaman öyle değildir. Şaşkın, mutsuz, irrite vc hatta saldırgan olabilirler. Hastalarımdan birisi, annesini kaybettikten sonra manik epizot geçirmişti. Ölen annesine gelinlik giydirip resimlerini çekmişti. Onu tekrar diriltebilecek güçte olduğunu iddia etmekteydi. Bu hastalar özellikle grandiyozitelerine zarar geldiğini düşünürlerse saldırganlaşabilirlcr. Bir meslektaşım, manik epizot geçiren hastasına "nasılsın?" dediği için

tokat yemişti. Neden tokat attığını sorduğumuzda "Benim gibi birine 'nasılsın' denmez. 'Bu gün nasılsınız beyefendi' denir." diyerek yanıtlamıştı. Böyle bir sorunun yanıtını nasıl bilemediğimizi anlamadığını söyleyerek bize de kızmıştı. Aldığımız eğitimin yetersiz olduğunu belirtip, bizlere nasıl bir eğitim verilmesi gerektiği konusundaki düşüncelerini uzun-uzun anlatmıştı.

Bipolar affektif bozuklukta depresyon ve mani periodlan değişik uzunlukta olabilmektedir.

Pavlov'dan bu yana bipolar bozukluk biyolojik düzeyde ele alınmaktadır. Beynin inhibitor mekanizmaları egemen ise depresyon, eksitatör mekanizmaları egemen ise mani ortaya çıkar, diye düşünülmektedir. Günümüzde ulaşılan yoruma göre; serotonin düşüklüğü bipolar affektif bozukluğa eğilim yaratmakta, norepinefrinde azalma ve kolinerjik aktivitede artma depresyonu, tersi durumlar ise maniyi ortaya çıkarmaktadır.

Ayrıca bipolar affektif bozuklukta genetiğin de önemli rolü olduğuna dair pek çok ipucu bulunmaktadır.

Koruyucu tedavide lityum, sodyum valproat gibi mood stabilizatörleri kullanılmaktadır. Akut dönemlerde ise sedatif etkisi yüksek, klorpromazin vb nöroleptiklerdcn yararlanılmaktadır.

AFFEKTİF BOZUKLU KLARD A E EG BULGULARI NELERDİR?

Depresyonda elde edilen biyolojik "marker'ların hastalığın biyolojisinin anlaşılmasında taşıdığı önemi anlamış bulunuyoruz. Bu bağlamda elektrotizyolojinin psikiyatriye katkısının bir çok alanda olduğu gibi etyolojik araştırmalarda da ne denli önemli olduğu anlaşılmaktadır. O nedenle kitabın bu bölümünde affektif bozukluklarda saptanan elektrofizyolojik parametrelere ve diğer bazı önemli "marker"lara biraz daha ayrıntılı yer vermeyi gerekli görüyorum.

Bir "marker" in, bir hastalıkta 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 ayrımın hangi bilimsel anlayış içerisinde yapıldığını şu örnekle açıklamak olasıdır: Growth Hormon Releasing Hormon (GHRH)un, büyüme hormonu ile ilgili fizyolojik işlevine ek olarak uyku regülasyonuna da iştirak ettiği varsayılmaktadır. Normal populasyonda, noklürnal hormon sekresyonunun düzenlenmesinde aktif rol almakta ve SWS'i arttırmakta 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 vc ACTH) bu uygulamadan etkilenmediği gözlenmiştir. Elde edilen bu veriler, akut depresyonda hipotalamik- pituiter-adrcnokortikal sistem ile SWS, GHRH'a yanıtsız olduğu şeklinde yorumlanmıştır *(Steiger ve ark., 1994).* 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 daha da artacaktır. Nitekim, örnekte anlatılan değişikliğin nöroanatomik karşılığı olabileceği düşünülmüş ve depreşil' uyku paterni sergileyen populasyonda ventrikül-beyin oranının yüksek olduğu saptanmıştır *(Lauer ve ark., 1992-B).* 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'sinde elde edilen bulgu "trait-markcr"dır *(Steiger ve ark., 1991).* 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. Maı kcr'ın elde edildiği "challenge-test" beynin steady-state konumdan ııe 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 (Amerikan Psikiyatri Birliği- "American Psychiatric Association") deklarasyonunu hiçe sayan, deneyimsiz, kullanılan teknolojinin ve istatistiklerin içeriği konusunda yeterli bilgiye sahip olmayan vc spekülatif yorumlara kolay başvuran kişiler tarafından kullanılmasının doğurduğu bir kargaşa ile karşılaşmaktayız.

Örneğin, SWS yüzdesinin (Yavaş Dalga uykusunun toplam uyku süresine oranı) "trail-marker" olduğu sonucuna, birçok spekülatif'teori üst-üste konularak ve ventrikül-beyin oranı gibi herhangi bir anatomik deviasyon göstergesi olup olmadığı çok tartışmalı bir ölçüm sanki üzerinde bilimsel konsensüs sağlanmış bir değer gibi var sayılarak ulaşılmıştır. Bir başka örnekte ise, REM latensinin remisyonda diizelmemesının "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 *(Lauer ve ark., 1991).*

**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), yöntem hatalarını minimuma indirgemek amacıyla, konuya yönelik sürekli araştırmalar organize etmektedir (*Kayama ve Yamashita, 1992).*
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) vc total uyku süresi kısa bulunmuştur. Uyku yeterliğinin azaldığı saptanmıştır. Ayrıca evre 2 ve 3'ün azaldığı, REM latensinin kısaldığı vc REM dansitesinin arttığı belirlenmiştir *(Mendlewicz ve Kerkhofs, 1991).*
Yanıtlanması gereken ikinci soru; bu parametrelerden hangileri "state- rnarker", hangileri "trait-markcr"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 depresyon hastalarının tekrar REM'c ne kadar zamanda döneceğini ölçmek gibi (Thase ve ark., 1992), klonidine KEM supresyon testı (CREST) gıbı (Schilleealle ve ark., 1995), kolinerjik ajanlarla REM indüksiyonu gibi (Dahl ve ark. 1994) bir çok "challenge-tesfler vc değişik bilgisayar analiz yöntemleri ve istatistikler kullanılmaktadır. Bu çalışmaların bir sonucu olarak uyku clektrofizyolojisine özgü, pek çok yeni parametrenin geliştirildiğine ve süreçle rol alan biyokimyasal sistemler hakkında ip uçları elde edildiğine şahit olmaktayız.

Uyku EEG'sinde normal populasyon uyku boyunca iki hemisfer arasında az asimetri gösterir. Simctrisite açısından evre tercihi söz konusu değildir. Depresyonda ise REM döneminde sağ hemisferde belirgin bir beta, teta, delta artışı vardır (Arnıitage ve ark., 1993). Bir diğer ifadeyle, depresyonda uyku EEG'si, özellikle beta vc delta ıılmlerı açısından belirgin bir şekilde koherans yitimine uğramıştır. Bu, uyanıklık EEG'sindcki verileri de desteklemesi bakımından dikkat çekici bir bulgudur (Armitage ve ark., 1992).

I K'presyonda sol frontal biyoelektrik aktivitenin azalmış olduğunu l'ttslcren komputerize elektrofizyolojik veriler, konuyla ilgili biyodinamiklcrle psikodinamiklcri bağdaştırması bakımından gerçeklen ilgi çekicidir.

Sol frontal lobun hazza ulaşmak, sağ frontal lobun elemden kaçmak için özelleştiğine dair ipuçları vardır. Acı veren süreçlerde, stresi azaltmaya yönelik olarak, sağ frontal aktivitesinin artmakta olduğu gözlenmiştir (Dawson ve ark., 1992). Örneğin, AlDS'dc kişide hastalık önccsinde 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 (Gruzelier ve ark., 1996). Öte yandan, haz veren uyaranlar karşısında, sol frontal aktivitenin daha da fazlalaştığı gösterilmekledir (Dawson ve ark., 1997).

Depresyonda sağ frontal P300 latensi sola göre belirgin şekilde İ r,atlıı P300 lalcnsindcki kısalık ile bilgi işlem hızı arasındaki doğru oıaıılj göz öniinc alınarak, bu bulgunun, depresyonda bilginin ağırlıklı ol.ıak sağ hemisferde işlendiğini ve sağ hemisfer laleralizasyonu olduğunu gösterdiği söylenmektedir (Biondi ve ark., 1993).

Beyin biyodinamiklcrinin, acı karşısında negatif, haz karşısında ise pozitif feed-back sistemlerine sahip olduğu anlaşılmaktadır. Bu bulgu, lieıid'ın iinlü "... 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 *(Tomarken ve Davidson, 1994).* 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, tıpkı uyku EEG'sinde olduğu gibi, bir konsensüs olmadığını görmekteyiz. Örneğin bir çalışmada, depresyonun eşlik ettiği menopoz olgularında, sağ frontal hiper, sol frontal hipo perlüzyon ile menopoza bağlı depresyon ilişkili bulunmuştur *(Saletu ve ark., 1996-A).* Östroderm TTS (transdermal estradiyol) verilen kadınlarda (haftada iki defa 50 mikrogram) östrodiyol seviyesinin yükseldiği, folikül stimülan hormon seviyesinin düştüğü, depresyonun azaldığı vc frontal asimetrinin ortadan kalktığı saptanmıştır vc bu bulgulara dayanarak, frontal alfa asimetrisinin depresyonun state-dependent bir değişkeni olduğu yorumuna ulaşılmıştır *(Saletu ve ark., 1995).* Bunları destekler nitelikteki bir başka çalışmada, EP değişkenlerinin daha çok depresyonda hastalığın şiddeti ile ilgili olduğu sonucuna varılmıştır *(Shagass ve Roemer, 1992).* Oysa, literatürde, depresyonda hemisfer asimetrisinin "trait-dependent" olduğunu iddia

eden bir çok yayına da rastlamaktayız *(Dawson ve ark., 1992; Dawson ve ark., 1997).*

Yukarıdaki bilgileri gözden geçirecek olursak, bir yanda sağ sercbral dominansın acıya karşı negatif lccd-back mekanizması olduğu, bir başka ifadeyle elemi önlediği belirtilmekte, öte yanda fazla çalışmasının depresyondan sorumlu tutulduğu görülmektedir. Çelişki gibi görünen bu durumun açıklanması için şu örnek çalışmaları kullanabiliriz:

Bazı çalışmalarda bu çelişkiyi açıklamak üzere şu hipotez ileri sürülmüştür, sol hemisferin barbitıirat ile hastalanması sağ hemisferin dominansı kazanmasına yol açar. Bu durumda negatif emosyonların artması beklenir. Ancak yapılan testler beklenenin tam tersine non- dominant hemisferin barbitüratlanması ile emosyonel patlamalara yol açmıştır. Bu bulgular, sol hemisferik işlevlerin kaybı nedeniyle meydana gelen sağ hemisfer dominansı ile negatif emosyon ortaya çıktığı fikrini çürütmektedir *(Kurtken ve ark., 1991).* 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 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 *(Natıdrino ve ark., 1994).* Ayrıca, depresyonda topografik varyans farklıdır. Ayrıca spatial süreğenlik kısadır. Demek ki kognitif süreç, holistik açıdan ele alınırsa yetersiz ve başarısız olmaktadır *(Strik ve ark., 1995).* ERP ve CNV verileri, bu hastalıkta kognitif sürecin gerçekten yetersiz olduğunu kanıtlamaktadır *(Burkhart ve Thonıas, 1993).*

Ayrıca, bu güne dek yapılan bütün araştırmalarda, P100 latensi uzun bulunmakta ve bunun depresyonda, uyan 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 *(Schneider ve ark., 1992).* Bu son gözlem, depresyonda destekleyici psikoterapinin, diğer tüm psikoterapi tekniklerinden daha üstün olmasının, altta yatan fizyopatolojik süreç üzerine yaptığı doğrudan elki ile ilişkili olabileceğini düşündürmekledir.

Sonuç olarak, her hangi bir "trait- marker" üzerinde konsensüs sağlanamadığı ve kabul edilen işaretlerin hastalık için yeterince duyarlı vc 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. 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 arttıracağı anlaşılmaktadır.

Bu arada, noradrenalin azalmasının alfa aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir *(Schneider, 1992).* Maprotilin, desipramin ve nortriptilin başta olmak üzere, uygulamada kullanılan antidepresanlann çoğu NA up-take inhibitörüdür *(Teicher ve ark., 1993).* Bu iki veri ile, antidepresanlarm 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.

Nystrom ve arkadaşları tarafından yürütülmüş olan başka bir çalışmada major depresif bozukluk biyokimyasal parametreler ve EEG açısından incelenmiştir *(Nystrom ve ark., 1988).* Bu çalışma sinaptozomal 14C-5-HT birikme oranındaki düşüklüğün, artmış EEG uyanıklığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu EEG paterni depresyonun serotonerjik alt-grubu ile ilişkili olabilir diye düşünülebilir. Diğer biyokimyasal değişkenler ile EEG paternleri arasındaki ilişki belirli bir tutarlılık içerisinde sergilenememiştir *(Hudson ve ark., 1992).*

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 *(Lernere, 1941).* Davis, Lcmere'in bulgularını destekler nitelikte sonuçlar içeren çalışmalar bildirmiş ve manik-depresif bireylerin şizofreniklcrle karşılaşurılclığında daha fazla alfa tipi EEG'ye sahip olduklarını göstermiştir. Depresyon ağırlıklı bipolar olgular daha fazla alfa-tipi EEG'ye sahip iken, mani ağırlıklı hastalar öncelikle mikst alfa ve hızlı aktiviteli EEG göstermektedirler *(Davis, 1941; Davis, 1942).* Greenblatt ve arkadaşları manik hastaların büyük ölçüde hızlı aktivite gösterdiklerini vurgulayarak, bipolar affektif bozuklukta manik cpizotlann daha kesin ayrımını sağlamışlardır *(Greenblatt ve ark., 1944).* Bu verilere ters düşen bazı araştırmalar da vardır. Örneğin, Hurst ve arkadaşları manik hastaların depreşil' 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 *(Hurst ve ark., 1954).* Buna karşın, Harding ve arkadaşları iki manik hastada

manik epizotlar sırasında alfa frekansında bir artış gözlemişlerdir *(Harding ve ark., 1966).*

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 benzer mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır.

İki hastalık arasındaki benzerliklere karşın, unipolar depresyonda TSH daha düşüktür. Hızlı alfa ve beta aktivitesinde yetersizlik göstermektedirler. Buna karşın, bipolar depreşil" hastalar daha yüksek TSH değerine sahiptir. Ayrıca hızlı alfa aktivitesinde yetersizlik gösterirlerken, 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 temelde birbirine büyük benzerlikler göstermekle beraber, hormonal vc elektrolizyolojik olarak ayırt edici özel işaretler taşımakta gibi görünmektedir *(Lieber ve Newbury, 1988).*

İlaçsız bipolar bozukluğun depresyon fazında sağ hemisferde delta ve tela yüzdeleri normalden yüksektir. Tedaviden sonra bu parametre değişmemektedir. Bu sonuç, bipolar bozukluğun depreşil"döneminde, sağ hemisfer etkinliğin belirgin vc değişmez (trait-dependent variable) bir şekilde sol hemisferden farklı olduğu, şeklinde yorumlanmıştır (Kwon ve ark., 1996). Hatta, bipolar bozukluk-yaratıci güç arasındaki İlişkinin söz konusu "trail-depeıulent" 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 vc kişide aniden ortaya çıkan impulsif kreativite atakları gözlenmektedir Söz konusu olguyu yayınlayan çalışmacılar, bipolar affektif bozukluk ile yaratıcı güç ilişkisini tartışmakta ve yaratıcı gücü olan insanlarda, screbral asimetri ve kognitif defisitin mutat olduğunu, psikotik özellikler gösterdiklerini ve tüm bunların

genetik geçiş gösteren "trait-dependent" nitelikler olarak kabul edilmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar (Finkelstein ve ark., 1991). Acaba elde edilen bulgular "state-dependent" mı, yoksa "trait-dependent" mıdır? Aynı tartışmaya burada da rastlamaktayız. Bir başka çalışmada, T-istatistiklcrinden elde edilen rakamlar kullanılarak oluşturulan beyin haritalarında (T-Statistics Significant Mapping-SPM):

hem bipolar, hem unipolar depresyonda, sol oksipital alfa (P3-01) artmış,

Fp2-F8 (sağ frontal)'de melankolik olmayan depresyonda alfa azalmış,

bipolar manik fazda F7 (sol fronto-temporal)'de alfa azalmış,

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 intrahemislerik ilişkilerin bozuk olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır (Kano ve ark., 1992). Ancak, 1-123 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 screbral asimetri bulgularının, en azından temporal lob düzeyinde, "slatc-dcpcndcnl" bir fizyopatolojiyi işaret ettiği savunulmuştur (Gyulai ve ark., 1997). Bu çalışmada diğer beyin bölgelerinde her hangi bir asimetri izine rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, bipolar affektif bozukluk ile unipolar affektif bozukluk bıı çok koinpııleıize eleklrolizyolojik parametre açısından ileri ılcrccccdc benzerlikler göstermekledir Ancak, sağlam vc güvcnilıı 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

Retaıde (motor, verbal, intelleklüel, emosyonel) depresyonda, retardasyon şiddeti, teta2-alfal yavaş aktiviteleri ile pozitif ilişkide, alfa3-bcta gibi hızlı aktivitelerle negatif ilişkide bulunmuştur (Nieber ve Schlegel, 1992). 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 (Bruder ve ark., 1997). 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 grubun da, 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 (Pierson ve ark., 1996). Ajite, anksiyöz ve impulsif depresyonda retarde ve affektif küntlcre göre CNV "no-go" koşullarında ("go" koşulunda değil) anormallik gösterir. Bunlarda premotor bölgede aktivasyon anomalisi vardır (Pierson ve ark., 1994). 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, P'300b latensinin belirli koşullarda, a jile depresyona kıyasla da uzadığı ve bunun reaksiyon zamanındaki uzama ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Buradan, retarde depresyonda, merkezi bilgi işlem süresinin (central processing-timc-CPS) uzamış olduğu sonucuna varılmaktadır *(Knott ve Lapierre, 1991).* 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.

Tipik-Atipik Depresyon Alt Grupları

Tipik depresyonda "spatial task"a yanıt olarak P300 latensinde, özellikle sağ hemisferde 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 *(Bruder ve ark., 1991).*

Psikotik Depresyon

Psikotik depresyonda (halüsinasyon ve hezcyanlı tip) P300 amplitüdü belirgin şekilde düşüktür *(Santosh ve ark., 1994).*

Distimik-Siklotimik Depresyon Alt Grupları

Distimide uyku EEG'si major depresyonla çok benzer profil vermektedir *(Arriaga ve ark., 1995).* Bu tür komputerize elektrofizyolojik parametreler ve tiroid eksen anomalisi, reversibl MAO inhibitörlerine ve SSRI grubu ilaçlara cevap verme *(Akiskal, 1994)* 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.

Siklolimik depresyonda ise özellikle sol temporal P300 amplitüdü düşer.

Distimide bilgi işlem göstergesi olan P100 amplitüdü düşer. Siklotimidc P100 amplitüdü normaldir. Distimide N700 amplitüdü normaldir.

Siklotimik depresyonda N200 amplitüdü düşer.

Distimide beta power düşer.

Siklotimik depresyonda beta power düşer.

Distimide central tela 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 karaktcrizc olduğu, buna karşın siklotimide hemisfer asimetrisinin belirgin olmadığı ve uyanıklığın süreçten etkilenmediği anlaşılmaktadır *(Defrance ve ark., 1996).* Bilgi işlem ile ilgili ilk paternler göz önüne alınırsa, mesela, distimiklerde Pl, siklotimiklerde N2 amplitüdleri yetersizdir. Latens anomalitesi yoktur *(Defrance ve ark., 1996).* Ayrıca distimiklerde N1-P2 cevabı düşüktür *(Yee ve ark., 1992).* Demek ki distimide temel kognitif sorun algının proses edilmesinde çekilen güçlüktür. Bilgi işlem geç olmaktadır. Zevk alma yeteneğinin kaybı distiminin bir diğer önemli bir özelliğidir. Bunun göstergesi ise, sağ temporal P300 amplitüdündeki düşüklüktür. Anhedoniada (distimiklerde) bu bulgu önem taşır *(Giese-Davis ve ark., 1993).*

f) Mevsimsel Depresyon

Mevsimsel depresyonda, ışık tedavisine verilen yanıt göz önüne alındığında, sağ hemisfer EEG koheransınm state-dependent endikatör niteliğinde olduğu düşünülmektedir *(Ailen ve ark., 1993).* Eğer depresyonda mevsimsel özellik yoksa, ışık tedavisi söz konusu asimetriyi düzeltmemektedir.

Depresyonda Ayırıcı Tanı a) Şizofreni-Depresyon Ayırıcı Tanısı

73 şizofrenik vc 100 endojen depresif hastanın görsel EEG analizlerinde, depresyon ile alfa dominansı ve şizofreni ile beta dominansı arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir *(İtil, 1964-A).* Brczinova vc arkadaşları endojen depresyonlu hastalarda alfa ritminde büyük bir arlına rapor etmişlerdir *(Brezinova ve ark., 1966).* Volavka vc arkadaşları 5 deprese hastanın epizod esnasındaki ve remisyondaki EEG'lcrini karşılaştırmışlardır. Hastalar depresif faz esnasında anlamlı şekilde daha fazla alfa vc beta aktivitesi göstermişlerdir *(Volavka ve ark., 1967).* Birçok araştırıcı, depresyon ile klinik EEG bulgular arasında ilişki saptamaya çalışmıştır. Söz konusu çalışmaların sonuçlan çelişkilidir. Bunun sebeplerinden birisi belki de, 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 çıkanlabilseydi, hastalığın beyin disfonksiyonunun bir sonucu olduğu kesinlik kazanırdı. Sonuç olarak, zaman-zaman depresyona eşlik ettiği bildirilen konvansiyonel EEG anormalliklerinin klinik

değeri, oldukça minör vc 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 *(Fehlow, 1974).* Yukarıda bahsedilen metodolojik çekinccler, sözedilen konvansiyonel EEG bulgularının klinik anlamdaki geçerliliğine dair kuşkuları açıklamaktadır.

Diğer yandan, (computerize elektrofizyolojik metodolojilerin kullanıldığı birçok iyi kontrollü çalışma, şizofreninin EEG paterninin alfa dalga miktarında bir azalmayla karakterize olduğunu ortaya koyabilmiştir *(itil ve ark., 1972-A; itil ve ark., 1977).* Buna göre depresyon vc şizofreninin EEG paternleri neredeyse tam zıttır. Bu, her iki hastalığın elektrofizyolojik özelliklerinin farklı olduğunu ve depresyon vc şizofreninin farklı biyokimyasal temellere dayandığını kanıtlar niteliktedir. Ayrıca, yine söz konusu bulgular, depresif bozuklukta etkili olan ilaçların şizofrenik hastalarda etkisiz olmasını vc hatta bunların şizofrenik semptomatolojiyi alevlendirebildiğini açıklayabilecek niteliktedir.

ERP vc CNV yöntemleri ise, çok daha ayrıntılı farklar ortaya koyabilmektedir. Bu yöntemler kullanıldığında ortaya konan temel bıılgu, şizofrenide vc depresyonda farklı kognitif güçlüklerin yaşandığım, bunun sebebinin ise her iki süreçte etkili olan entegre nöral sisU-ın bozukluğunun farklı bir şekilde gerçekleştiğinin ortaya çıkmasıdır. Yani, örneğin, hem depresyonda, hem şizofrenide P'300 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 (Röschke ve Fell, 1997). 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 bulgulan sağ hemisferde şiddetlendirdiği, ancak şizofrenide kardiovasküler sürecin EP'de etkili olmadığı ortaya konmuştur. Bu bulgu normal populasyonda kalp/beyin netvvorkünün sağlam olduğunu, depresyonda aşırı arttığını, ama şizofrenide ilişkisiz kaldığını göstermektedir (Sandman ve ark., 1992). 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 frontaldc 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 How) 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 "attcnlional network"e katılan bölgeler arasındaki aktivite dengesi bozuktur *(Ebert ve ark., 1993).* 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 *(Armitage, 1995).* 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-exponent 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 *(Röschke ve ark., 1994).*

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 antidepresanlann demans sürecini kötüye götürmesi riskidir *(Ankan, 1998).*

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 *(O'Brien ve ark., 1994).* 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 ıncelenmiştir. Her ikisi birden kullanıldığında bunun %90; spesifisitenin ise %75 olduğu gösterilmiştir. Sadece HDS kullanıldığında ise bu değerler güvenilirlik eşiğinin altında kalmaktadır *(Vida ve ark., 1994).*

Genel olarak depresyonda alfa düzeyi yükselir, demansda ise azalır *(John ve ark., 1988).* 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 *(Jordan ve ark., 1989).*

Demans, pscudodemans 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 dcmans-pscudodcmans ayırıcı tanısındaki yerini inceleyen en büyük populasyonu içeren çalışma Reynolds ve arkadaşlarına ait olup, 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 duyarlı 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 *(Reynolds ve ark., 1988).* Reynolds ve ekibi, depresyon- demans ayrımında uyku deprivasyonuna cevabı çalıştılar (bir gecelik uyku deprivasyonıınu izleyen ikinci geceki uyku özellikleri gözden geçirildi; buna toparlanma uykusu "recovery sleep" denmektedir). REM latensinin normal grupta azaldığı, ama diger 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 *(Reynolds ve ark., 1987).* 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 *(Buysse ve ark., 1988).* Benzeri bir sonuç daha önceki yıllarda Viticllo

tarafından da elde edilmiştir *(Vitiello ve ark., 1984).*

(Aynı grubun daha önce, yine geniş bir populasyon üzerinde yapılmış bir çalışmada, "slcep-apnca" 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 dcmansın şiddeti ile orantılı olduğu görülmüştür *(Reynolds ve ark., 1985).* 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 *(Hoch ve ark., 1986).*

(Not: Depresyonun eşlik ettiği Alzheimer olgularında posterior teta artışı gözlenmektedir.) *(Pozzi ve ark., 1993)*

c) Depresyonda orgaıiisite ayırıcı tanısı

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

Yukarda da tartışıldığı gibi, bir takım yorum hatalarına karşın, bazı depresyon olgularında, clcktrofızyolojik metodoloji ile sol hemisferde epileplik 1'oki.is saptanabilir *(Mendez ve ark., 1994; Meıidez. ve ark., 1996)*

Depresif Parkinson'da, depresif olmayanla farklı olarak tıpkı majör depresyonda olduğu gibi, REM latensi kısalmıştır *(Kostic ve ark., 1991).*

Cushing'de REM latensi kısa ve REM dansitesi yüksektir. Bu özellikler depresyona benzer *(Shipley ve ark., 1992).*

MS'de P300 latensi uzar. Hastalığa depresyon eşlik ettiğinde, bu uzama daha da artar *(Gil ve ark., 1993).* Demek ki MS'de depresyon kısmen subkortikal defisitten kaynaklanmaktadır.

AlDS'de, sağ hemisfer dominansı gösteren komputerize eleklrofizyolojik bulgular, depresyonun söz konusu hastalığa bağlı olma olasılığım göstermektedir *(Gruzelier ve ark., 1996).*

Diyaliz hastalarında disforiye sık rastlanmaktadır. Söz konusu disfori rekombinant humaneritropoctin 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 *(Brown ve ark., 1991).*

Depresyon bazen B12 avitaminozuna bağlıdır. B12 eksikliği daha çok scnsoricl akson dejenerasyonu yapar. Bilindiği gibi nöropati depresyona yol açabilmektedir. Böyle bir durumda, hematolojik veriler %30 olasılıkla normaldir. Schilling testi de normal olabilir. B12 ııvilaminozu gibi bir etyolojiden kuşku duyulduğunda en iyi yöntem, SEP uygulamaktır. Eğer SEP anomalitesi gözlenirse (uyanya primer cevabın gecikmesi), hastaya protllaktik B12 vitamin replasmanı uygulanmalıdır. Bu arada tedaviyi yıllarca sürdürmek gerektiği unutulmamalıdır *(Fine ve Soria, 1991).*

Kokain bağımlılığında alfa power artışı depresyonda elde edilen sonuçlara çok benzemektedir *(Prichep ve ark., 1996).*

' Demansda P300 lalelisinin uzun olduğu hatırlanırsa. Hu çalışma, ayrıca, P300 lalelisinin kognitif kapasite hakkında, amplilttdllnltn ise bunun kullanımı hakkında değer taşıdığını göstermektedir.

Menopoz ve Depresyon

Menopoza 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 yüksek; sonuçta vigilance düşük bulunmuştur. EEG ile E2 (Östradiol) düşüklüğü vigilance düşüklüğünü çağrıştırmakta, yani pozitif korelasyon sergilenmektedir. Sağ frontal hiper, sol frontal hipo pertüzyon ile menopoza bağlı depresyon ilişkili bulunmuştur. Folikül stimülan hormon ile depresyonun ilişkili olmadığı da anlaşılmıştır *(Saletu ve ark., 1996-A).* 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'm yükseldiği, beta power'ın düştüğü saptanmıştır. Sonuç olarak, östrojenin mental tonik etkiye sahip (vigilance arttırıcı) olduğu anlaşılmıştır *(Saletu ve ark., 1995).*

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 sınıfındadır *(Reynolds ve ark., 1992).* 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 yeterliği ve kalitesi düzelmektedir *(Pasternak ve ark., 1994).*

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 *(McDermott ve ark., 1997).*

I") Çocukta Depresyon

lirken depresyonda uykuya geç dalma ve REM latensindc kısalma gibi uykuya dalmadan önccki regülasyon bozukluklarının önde gelen fenomenler içerdiğine dair bir kaç yayın dışında *(Dahi ve ark., 1996),* çocukluk depresyonunda erişkine benzer uyku EEG profili olmadığı konusunda bir konsensüs söz konusudur *(Dahi ve ark., 1991).* Bu nedenle, uyku fizyolojisinde yer alan nörotransmitterler hakkındaki verilere dayanarak değişik "challenge test" lcre başvurulmaktadır. Bunlardan birisi arekolin (kolinerjik ajan) ile REM indüksiyonudur. Sonuçta arekolinin depresif grupta REM latensini normal popülasyona göre çok kısaltmaktadır *(Dahi ve ark., 1994).* 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 *(Gamı ve ark., 1992).* Bu testlerle ilgili eleştirilere kitabın değişik yerlerinde yer verilmiştir.

g) Yaşlıda depresyon

(ieç başlayan depresyon ile erken başlayan depresyon kıyaslandığında İİEG profillerinin fark etmediği görülmüştür *(Heyman ve ark., 1991).*

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 ınesensefalonda ortaya çıkabilecek demyelinizasyon vb patolojilerin rol alıp almadığı tartışılmaktadır *(Kalayam ve ark., 1997).*

lı) Yeıne bozukluğu - Depresyon ayırıcı tanısı

Anorcktiklerdc gccc uyanma sıklığı ve uyanık kalma süresi depresyondan fazladır. Bulimiklerde evre 3 uzundur *(Delvenne ve*

***ark., 1992).* Demek ki, yeme bozukluğu ile depresyon farklı süreçlerdir.**

i) Ohsesif Kompulsif Bozukluk- Depresyon Ayırıcı Tanısı

Obscsif kompulsif bozuklukta uyku etkinliği azalır. Ama REM ve SWS paternleri depresyona benzemez *(Hohagen ve aık., 1994; Arınitage, 1995).*

i) Panik bozukluk - Depresyon ayırıcı tanısı

Panik bozukluk ile depresyon uykusunda sadece REM latensinde kısalık açısından ortak nokta vardır. Diğer parametreler farklılık göstermektedir *(Lauer ve ark., 1992-A; Stein ve ark., 1993).* Demek ki, iki bozukluk birbirinden farklı biyolojik süreçlere dayanır.

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

PTSD'de uyku yeterliği depresyondan daha kötüdür ve REM dansitesi depresyona benzer şekilde artar. Ancak REM süresi depresyondan daha kısadır *(Mellman ve ark., 1997).* Demek ki, iki antite birbirine az-çok benzese de, sonuçta farklı fizyopatolojik temellere dayanmaktadır.

k) Narkolepsi Depresyon ayırıcı tanısı

Narkolcpside de REM latensi kısadır, ancak SWS yüzdesi depresyonda, özellikle ilk 100 dakikada çok düşüktür *(Armitage, 1995).*

Psikiyatrik Elektrofızyolojinin Affektif Bozuklarin Tedavisine Sağladığı Katkılar

Antidepresanların Elektrofîzyolojik Özellikleri : A. Görsel Değerlendirme :

1960'lı yılların başlarında İtil, psikoaktif fenotiazinler arasında bir grup maddenin "prometazin" ve "klorpromazin" tip ilaçlardan farklı EEG değişimlerine yola 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 siiperimpoze düşük voltaj hızlı elemanlar gözlemiştir *(İtil, 1961; İtil, 1964-B).* 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 *(İtil, 1961).* İtil, tioridazin, imipramin, amitriptilin ve levomepromazin gibi klinikle kullanılan ilaçlar ile KS-75 Sandoz, piperidil fenotiazin ve yine fenotiazin grubundan güçlü antikolinerjik özelliklere sahip WH-121[4]) Bayer gibi bazı deneysel bileşiklerin ortaya çıkardıkları EECî değişikliklerinin taşıdığı benzerliklere dayanarak hepsini aynı grup ilaçlar içinde sınıflandırmıştır *(İtil, 1964-B).* Bu ilaçların depreşil sendromlar üzerine olan etkileri ("timoleptik etki") nedeniyle CEEG'de ilaca bağlı bu cins değişiklikler "timoleptik EEG reaksiyon tipi" olarak tanımlanmıştır *(İtil, 1968).*

Amitriptilin ve imipramin gibi trisiklik antidepresanlann oluşturduğu yavaş dalga artışı ile karakterize olan EEG değişiklikleri genel olarak araştırıcıların büyük çoğunluğu tarafından gözlenmiş olmasına rağmen, MAO inhibitörü antidepresanlann EEG'de yaptığı değişiklikler iyi şekilde tanımlanmamıştır *(Fink ve İtil, 1968).* MAO inhibitörlerine özgü denebilecek sadece birkaç elektrofizyolojik saptama rapor edilmiştir. Borenstein ve arkadaşlan, MAO inhibitörlerine bağlı aktivasyon cevabında anlamlı frekans vcyıı amplitüd değişiklikleri olmadığını bulmuştur *(Borenstein ve ark., 1965).* Nialamid verilmesinden sonra alfa'da geçen zamanın yüzdesinin (percent time spent) azaldığını gösteren bir çalışmaya karşın *(Guillerm ve ark., 1960),* fenelzin *(Raine ve Thomas, 1962),* izokarboxazid *(Fink ve ark., 1969),* iproniazid *(Funderbunk ve ark., 1962)* ve nialamid *(Gayral ve Turnin, 1960)* gibi ilaçların sistematik HEG değişikliklerine yol açmadığına dair çok sayıda yayın vardır.

B. Analog Frekans Analizi:

Fink, "analog frekans analizörü" kullanarak, imipraminin bii antidepresan olduğunu göstermiştir *(Fink, 1961).* Daha sonra, iyi dizayn edilmiş bir çalışmada, prosiklidin ile kombine edilmiş klorpromazinin multiple kronik doz verilmesinin hızlı aktivitede hal il azalmayla beraber yavaş dalgalarda artış yaptığı, oysa imipraminin yavaş dalgalara ek olarak alfa aktivitesinde azalma ve hızlı bela aktivitesinde artış ortaya koyduğunu saptamıştır *(Fink, 1965).*

Akut intravenöz uygulama araştırmalarında imipramino bağlı değişikliklerin temel karakteristiklerinin yavaş frekansların gücünde artına ve ıılla ve yavaş bela frekanslarında azalmayla beraber hızlı aktivitelerde bir artış şeklinde olduğu gözlenmiştir *(İtil ve ark., 1968).* 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 *(itil ve ark., 1969).*

1) Amitriptilin:

Sayısal EEG analizleri, amitriptilinin alfa aktivitesini azalttığına ve yavaş dalgalan arttırdığına 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.

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.

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 «»/elliklerinin sergilediği tutarlılık, bu metodun, Fink *(b'iık, 19f4)* Vİ im *(İtil, 1974)* tarafından rapor edildiği gibi, MSS düzeyindi p'.ıkolıopik ilaçların biyoyararlantmının 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 9'unda, 6 saat içerisinde ise 7'sinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde doza bağlı değişiklikler ortaya çıkarmaktadır.

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

Amitriptilin, total REM uykusunu azaltır *(Staner ve ark., 1995).*

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 arttırırken, 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 alımından sonraki 6 saat içinde değişiklikler azalır. Farklı popülasyonlarda, imipraminin CKEG profillerinde bazı belirgin benzerlikler vardır. Bu ilaç için elde edilen bulgu CEEG'nin MSS düzeyinde antidepresan özelliği olan bileşiklerin biyoyararlanımım 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

karşılaştınlırsa, daha az yavaş dalga, fakat daha fazla hızlı aktivite üretir. Bu durum, imipraminin amitriptiline göre daha stimulator ve daha az sedatif özellikleri olduğuna ait klinik bulguları desteklemektedir. IVolriptiline: Amitriptilin ve imipraminin aynı dozları neredeyse aynı CEEG profilleri oluşturur *(İtil, 1974).* Bu, metodun sadece ileri derecede duyarlılığını değil, ayrıca trisiklik antidepresanlann beyin fonksiyonu söz konusu olduğunda, görece spcsifısitcsini 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 protriptilinin tipik CEEG profili belirlenemeyecektir ve nitekim belirlenememiştir. Protriptilinin CEEG profili düşük dozlarda (5-10mg) imipraminc 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 üç saattir). Oral protriptilin uygulandığında, doza bağlı (doz-ccvap eğrisi) istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler alımdan sonraki bir saat içinde ortaya çıkar.

Klomipramin :

İntravenöz klomipramin akut bir şekilde REM süpresyonu yapar. Uykunun ikinci yarısında REM rebound fenomeni ortaya çıkmaz. İkinci gece etkisi devam eder *(Kupfer ve ark., 1991-B).*

Desipramin :

Yüksek düzeyde NA up-take inhibitörü olan desipramin *(Teicher ve ark., 1993)* REM süpresyonu yapar ama uyanmayı zorlaştırır *(Kupfer ve ark., 1991-A).*

Trınıipramin :

Trimipraminin imipramine kıyasla uyku yeterliğini daha fazla düzelttiği anlaşılmaktadır *(Sonntag ve ark., 1996).*

b) MAO inhibitörleri:

Tranilsipromin:

MAO inhibitörleri içerisinde en fazla tranilsiprominin (Iranylcypromin) CEEG profili, trisiklik antidepresanlarla benzeşmektedir. Normal sağlıklı gönüllülere lOmg 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.

İzokarboksazid:

Araştırmalar 0-5mg/kg oral tek doz sonrası isocarboxazidin (isocarboxazide) anlamlı EEG değişiklikleri yaptığını göstermiştir. İzokarboksazidin CEEG profilleri, 13-20 cps aktivitelerinde bir artış ve primer dalga ölçümlerindeki yavaş ve hızlı frekanslarda azalmayla karakterizedir. 16 cps'c kadarki süperimpozc 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 stimülan bileşiklere benzer değişiklikler gösterir.

Moclobemid:

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

Ayrıca 400 mg/gün uygulanan moelobemidin 42'nci günde yapılan P300 analizinde latensi kısalttığı, dolayısı ile dikkat ve kognitif işlevleri düzelttiği görülmüştür *(Galderisi ve ark., 1996).*

Moclobemid kesildikten sonra REM rebound oluşmaktadır. Ayrıca REM uyku habitüasyonu gözlenmektedir *(Minot ve ark., 1993).*

Psikonıotor Stimülanlar:

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

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.

Metilfenidat:

Metil fenidatın 0.45mg/kg dozlarındaki CEEG profilleri dekstroamfetamin sonrasındakilerle 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 göreceli olarak daha geç ortaya çıkar (oral alımdan 6 saat sonra).

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 antikolineı jik halüsinojenlerle elde edilen verilere benzemektedir *(İtil ve Akpınar, 1971).*

Antikolincrjik ilaçlardan temci laiklin olarak lılyıım sonrası cpilcptik potansiyellerde belirgin olmak üzere, ritmik aktivite ve senkronizasyonda artış gözlenmektedir. Bu özellikleri ile lityum, klorpromazin sonrası görülen değişiklikleri anımsatmaktadır.

e) SSRI Grubu Antidepresanlar

I) Muoxetin :

Fuluoksetinin suisit riskini arttırdığı 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 komputerizc clcktrofızyolojik patern gelişimine rastlanmamıştır. Belki de komputerize farmako EEG hem araştırmalarda, hem de günlük rutin klinik uygulamada, diğer tüm larmakotcrapotik ajanların bu yönde değerlendirilmesi için kullanılması zorunlu bir yöntem olmalıdır.

Hipokraktan bu yana hastaya zarar vermemek temel ilke kabul edildiğine göre, fluoksctin için elde edilen sonuç, üzerinde durmaya değer bulunmuştur.

Bunun dışında, Fuluoksetinin 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 ulaşmakladır *(Saletu ve Grünberger, 1985).* Desipramin etkisi, alla ve hızlı aktivitede artışa, imipramin etkisi ise alfada azalmaya yol açmaktadır. Bu veriler, lluoksetinin doza bağlı endikasyon alanları olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, klinik deneyim, ilacın obsesyonda farklı dozda etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Fuluoxctin REM latensini uzatır, REM yüzdesini azaltır ve süresini kısaltır *(Nofzinger ve ark., 1995).* 20 mg./gün uygulandığında beş 11a (la sonra uykuda REM sırasında göz hareket sayısını (75 milivolttan az nmplitüdlü) arttırmaktadır. EOG ampitüdü ve EMG aktivitesi artmaktadır. Bu tür anormallikler en az bir uyku aşamasında ortaya çıkmaktadır. Bunun sebebi, serotonin ve dopamin etkilerindeki yükselmeyle ilişkilidir *(Armitage ve ark., 1995).* Fluoxctin, ayrıca, non REM gö/, hareketlerini de etkilemektedir. Daha önce de belirttiğimiz gibi, bunun nedeni beyin sapındaki omnipausc nöronların serotonerjik sinirler aracılığı ile inhibe ediliyor olmasıdır *(Schenck ve ark., 1992).* NPT üzerinde etkisi yoktur. Bu elektrofizyolojik veri ilacın cinsel işlev üzerinde yan etkisi olmayacağının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Nitekim, klinik deneyim, fluoksetinin cinsel işlev üzerinde yan etkiye sahip olmadığını kanıtlamaktadır.

Fluvoxamin :

Fluvoxamin REM uyku süpresyonu yapar. Uykudan uyanmayı kolaylaştırır *(Kupfer ve ark., 1991-A).*

Paroksetin :

Parokselin normal populasyonda total REM uykusunu azaltmakta ve uykuda kolay uyanmaya yol açmaktadır (alerting effect) *(Staner ve ark., 1995).* Dcprcsif populasyonda ise uyku yapısını etkilememektedir *(Röschke ve ark., 1997).*

Sertralin :

Deneyimlerimize göre fluoksetin benzeri etkiye sahiptir. Ancak yüksek dozlarda, komputerize sercbral biopotansiyelin aşırı hızlandığı gözlenmektedir. Bu bulgu, klinik olarak kişide distraktibilite artışı ile birlikte gözlenebildiği için olası bir elektrofizyolojik serebral toksisite indikatörü olarak kabul edilebilecek niteliktedir. Söz konusu iddianın kanıtlanması ve gereksinim duyulan psikotropik ilaçların merkezi toksisitelerinc özgü parametrelerin geliştirilmesi için araştırmalar beklenmektedir.

f) Atipik Antidepresanlar:

Nefazodon :

Nelazodon etkili bir antidepresandır. Uykudan uyanmayı azaltır. Evre 1 süresini kısaltır. REM süpresyonu yapmaz. REM latensini uzatmaz *(Armitage ve ark., 1994).*

Bupropion :

Bir çok antideprcsanın tersine REM latensini kısaltmakta, REM yüzdesini arttırmakta vc süresini uzatmaktadır. Ancak antidepresan etkiye sahiptir. Bu çelişkinin açıklanmasında zorluk yaşanmaktadır *(Nofzinger ve ark., 1995).*

Venlafaxin :

İlaç etkileşmeleri açısından sahip olduğu avantaj başta olmak üzere, yan etki azlığı ve toksisite riskinin düşüklüğü gibi önemli özellikleri nedeniyle günümüzün ilk tercih edilen antidepresanlardan birisi olına özelliğine sahiptir. Antidepresan uygulaması genellikle aylarca hatta yıllarca sürebilmektedir. Bu sırada hastalar değişik nedenlerle başka ilaçları kullanmak zorunda kalabilecektir. Bu olasılığın yüksek olacağı göz önüne alındığında, ilaç etkileşiminin az olması gerçekten bir antidepresanda aranan özenmli bir özellik olmaktadır. Vebklafaksin, aynı nedenden dolayı, konsültasyon-liyezon psikiyatrisinin ilaç seçiminde önünde duran önemli bir sorunun çözümüne de katkı sağlamış ve bu alanda kullanımı süreç içinde artış göstermiştir. Vcnlafaxin de (5-HT, NE, DA re-uptake inhibitörü) klasik antidcpresanlarla aynı özellikte olmak üzere uyku EEG sini etkilemektedir *(Luthringer ve ark., 1996).*

Tianeptin :

Tianeptin (serotonin up-take stimülatörü), delta ve tetayı azaltır. Diğer antidepresanlardan farklı olarak, alfa ve betayı arttırır. Önce mood elevasyonu ortaya çıkar, sonra sedasyon gözlenir *(Saletu ve ark., 1996-B).* Dolayısıyla alfa dominansına sahip olmayan bir depresyon alt grubu için tercih edilebilecek ilaçtır.

Trazodon :

Bazı kaynaklarda ilk jenerasyon serotonin reuptake inhibitörü olarak belirtilen ancak, APA (American Psychiatric Association) tarafından atipik antideprcsanlar sınıfında ele alınması önerilen trazodon REM süpresyonu yapar. REM latensini uzatır *(van Bemmel ve ark., 1992).*

g) Psikoterapi :

Psikoterapi ile uyku EEG' sinde uyku latensi, REM latensi uzar ve REM yüzdesi düşer *(Buysse ve ark., 1997).*

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-dependenf'dir *(Thase ve ark., 1994).*

Bir Bileşiğin Antidepresan Özellik Gösterip Göstermediğinin Öngörülmesinde Kompüterize EEG Profilleri :

a. Hayvan Farmakolojisi ile Antidepresan olarak öngörülen ilaçlar :

Kantitatif Farnıako - 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 *(Arıkan, 1992).*

Hayvan farmakolojisi ile antidepresan olarak öngörülen başka bir ilaç ise TRH (tirotropin "releasing" hormon)dır. TRH'nm depresyonda terapölik etkiye sahip olduğu saptanmıştır *(Prange ve ark., 1972).* Bu bulguların sonucunda, elektrofizyolojik bir çalışma yürütülmüştür. Depresif bir hasta grubunda, 1000 meg TRH' nm intravenöz uygulanması, kayda değer değişiklikler ortaya koymuştur. CEEG profillerinde, primer dalga ölçümlerinde 13-26.6 cps arası frekanslarda bir artma ve hızlı ve yavaş aktivitelerde bir azalma ile birinci derivatif ölçümlerde lOcps üstü frekanslarda azalma ve 10 cps altındaki frekanslarda bir artma görülmüştür.

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 :

Siklazosin :

Uzun etkili antinarkotik ve analjezik olan siklazosin bir benzomorfan türevidir. Psikiyatrik popülasyonda siklazosin çok hızlı ve çok yavaş aktivitelerde artma ve alfa'da azalma ile belirgin EEG değişiklikleri oluşturur *(Fink ve İtil, 1968).* 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 *(Fink ve ark., 1968).* Bunu izleyen çalışmalarda Fink ve arkadaşları siklazosinin antidepresan benzeri EEG profiline sahip olduğunu teyit etmişlerdir *(Fink ve ark., 1969).* Ardından yapılan iki ayrı çalışmada siklazosinin imipramin benzeri antidepresan özelliğe sahip olduğu ortaya konmuştur *(Abuzzahab, 1970; Fink ve ark., 1970).* Narkotik bağımlılarında genelde uygulanan dozajın yansı ile kesilme sonrası depresyonda belirgin azalma olmuştur. Siklazosinin ne kimyasal yapısı ve ne de farmakolojik özellikleri ilacın antidepresan nitelik taşıyabileceğine dair iz taşımamaktadır.

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; mianserin ve oksazepindir. 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 allerjik 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 *(İtil, 1964-B; İtil, 1968).* 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 arttırması, moodu yükseltmesi, hafıza ve konsantrasyonu arttırması 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, mesterolunun 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 lOmg uygulanma sonrasında bile anlamlı MSS etkileri olduğunu göstermiştir. Bu verilere dayanarak yapılan bazı klinik çalışmalar mesterolonun bazı depresif hastalarda

antidepresan etkiye sahip olduğunu kanıtlamıştır.

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

Clcnbuterol:

Clenbuterol (beta agonisti) depresyon için denenmiş, ama uyku

EEG'sinde hiç değişiklik yapmamış ve ayrıca klinik olarak da yarar

sağlamamıştır *(Wiegand ve ark., 1991).*

DEPRESYON İÇİN ELDE EDİLEN İPUÇLARI KISACA

ÖZETLENECEK OLURSA;

1. Depresyonda sağ-sol frontal bilgi işlem entegrasyonu bozulmuştur,

2. buna bağlı olarak kognitif defîsitler ortaya çıkmaktadır.

3. 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.

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

5. Kompüterize EEG verileri, depresyonda dinlenme halinde, alfa artışı olduğunu göstermektedir. (Alfa artışı beyin işlevlerinde hipofonksiyon göstergesi olarak kabul edilmektedir.)

6. Antidepresan ilaçlann, kompüterize elektrofizyolojik parametreleri genel olarak normalize ettiği ve

7. hastanın tedaviye vereceği cevabın, ilk tedavi uygulamalarına alman kompüterize elektrofizyolojik yanıtlar ile doğru orantılı olduğu anlaşılmaktadır.

VIII. ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

Son yıllarda, genel olarak Anksiyete Bozuklukları kapsamında ele alınan, başta Panik Bozukluk (PB) olmak üzere, Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), Post Travmatik Stres Bozukluğu (PTSB), Fobik Bozukluklar (FB) ve Yaygın Anksiyete Bozuklukları (YAB), biyolojik psikiyatrinin önde gelen ilgi alanlarını oluşturmaktadırlar. Bu ilgi artışı, anksiyete bozukluklarının biyolojisi hakkındaki bilgilerin zenginliğine yol açmıştır.

Panik Bozukluk:

Panik bozukluğun genetik geçiş gösterdiğine dair kuvvetli ipuçları vardır. Yakın dönemde yapılan bir moleküler genetik araştırmasında, Panik Bozukluk ve adreneıjik reseptör genleri arasında kesin ilişki olduğu ortaya konmuştur. Çeşitli PET teknikleri kullanılarak panik bozuklukta sol hipokompal bölgede metabolizma düşüklüğü saptanmıştır. Hipokompal asimetrik kan akışı ve metabolizma bulgusu, panik oluşumunda limbik sistemin önemli rolü olduğunu gösterir niteliktedir.

Limbik sistem bir yandan emosyonlann proses edilmek üzere yüksek kortikal merkezlere yollandığı yerdir. Öte yandan da dışa vurum kaynağıdır. Bu ikinci işlevini, özellikle hipokampal bölgenin ve amigdal çekirdeklerin vejetatif sistemle ilişkisi sayesinde gerçekleştirir. Bir başka ifadeyle, emosyonlann orijini olan limbik sistem bunlar için iki yol sağlar; birisi proses edilmek üzere üst merkezlere gitmek, diğeri sempatik ya da parasempatik deşarjlara yol açmak. Bu temel bilgi, panik bozukluk ve diğer bir çok anksiyete bozukluğunu bir hayli anlaşılır kılmaktadır.Bu arada kısaca emosyon kavramını tanımlamak yerinde olacaktır. Osmanlıcası heyecan, teessür, infial veya teheyyüç olarak bilinir. İç ve dış uyaranlara karşı duyulan güçlü duygusal tepki olarak tanımlanmaktadır. Batı dillerindeki karşılığı latince "emovere", - fiziksel devinim- kökünden türemiştir. Türk Dil Kurumı. ıun Ruhbilim Terimleri Sözlüğünde coşku deyimiyle karşılanmıştır. Oysa, emosyon yani heyccan, coşkudan farklı bir anlam taşır. Heyecan daha geniş bir anlama sahiptir. İnsanın sadece dış dünyaya karşı duygusal tutumlarını doğıl, uynca kendisine karşı tutumlarını da içerir. "Coşku"

nun batı dillerindeki karşılığı "enthusiasm" dır. Emosyon, tüm duygusal durumları ifade eder. Sevinç, korku, kıskançlık, sevgi, kızgınlık, üzüntü vb. Farklı heyecanlar insan bedeninde farklı fizyolojik değişikliklere yol açar. Heyecana bağlı olduğu ileri sürülen yüzlerce lizyolojik değişiklik vardır. Bu değişikliklerde özellikle iç salgı bezleriyle sinir sisteminin karşılıklı etkisi önemli rol alır. Dar anlamda heyecan, şiddetli ve geçici bir durumu dile getirir ki, konuşma dilinde daha çok bu anlamda kullanılır. Heyecanlar, aslında nesnel gerçekliğin insandaki yansılarıdır. Heyecanlar, insanların bilgi sürecinde de etkendirler. Özellikle öğrenme tutkusu ve heyecanı bilginin gerçekleşmesinde başlıca etkendir. Bir başka açıdan ifade edilirse, heyecanlar nesne ve olayların insani gereksinim ve çıkarlara uygun düşüp düşmediğinin de bir ölçütüdür (Hançerlioğlu, 1977).

Panik bozuklukta (PB) emosyonlann dışa vurum biçimi olarak sempatik sistemin aşırı aktifleşmesine bağlı bulgular ön plandadır. Bu arada, özellikle hipervantilasyonun önemi üzerinde durulmaktadır.

Güçlü bir solunum uyancısı olan laktatın panik ataklara yol açtığı saptanmıştır Böylece, panik ataklann bir şekilde solunumdaki anormalliklere bağlı olduğu fikri araştırmacılann ilgi odağı haline gelmiş ve bu konuda hipotezler ileri sürülmeye başlanmıştır. Dolayısıyla, bireylerin en azından bir alt grubunda, panik patofizyolojisinde, meduller CO2 reseptörlerinde artmış duyarlılılığın önemli bir yere sahip olabileceği hipotezi doğmaktadır. Yine, PB'li hastaların, ağızdan yohimbine'in anksiyojenik etkisine davranışsal ve kardiovasküler açıdan aşın duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, hastalarda alfa2 adrenerjik reseptör aşırı duyarlılığı olabileceğine işaret eder. Bazı araştırmacılar, alfa2 agonisti olan elonidine'e duyarlılığın azalmış olduğunu ortaya koymuşlardır. Panik bozuklukta alfa2 aşırı duyarlılığını telkin eden daha pek çok çalışma yapılmıştır. Bütün bu deneysel bulguları destekleyecek önemli bir başka ipucu da, agorafobinin eşlik ettiği panik bozuklukta, noradreneıjik etkinliği yüksek imipraminin, sosyal fobinin eşlik ettiği grupta ise yine noradreneıjik aktiviteyi güçlendiren MAO inhibitörlerinin klinik uygulamada ileri

derecede güçlü bir terapötik etkiye sahip olmalarıdır. Neredeyse tiim psikiyatrik bozukluklarda serotonerjik disfonksiyon olduğunun iddia edilmeye başlandığı günümüzde, panik bozukluğun bu listeye eklenmesi gecikmemişir. Noradrenerjik hipotezden daha az kapsamlı incelenmiş olmasına karşın, birçok inceleme, panik bozuklukta 5-HT reseptör aşırı duyarlılığına işaret etmektedir. Ancak klinik uygulamada SSRI grubu ilaçların panik üzerindeki etkisi şaşırtıcı olabilmektedir. Bazı hastalarda terapötik etki sağlarken, bir başka grupta panik atakları provoke edebilmektedirler. Öyle anlaşılmaktadır ki, panik bozuklukta serotonerjik sistemin rolü ileri araştırmaları gerektirmektedir. Kontrollü çalışmalarda, adenozin reseptör antagonist kafeinin paniği şiddetlendirmesi, PB'li hastaların adenozin reseptörlerinde azalma olabileceği varsayımının geliştirilmesine yol açmıştır. Beta blokerlerin, genelde PB tedavisinde etkisiz kalması, PB'nin bir beta-reseptör aşın duyarlılığı modeline uydurulabileceği kanısını zayıflatmaktadır. Öte taraftan, benzodiazepin'in PB tedavisindeki açık rolü, anksiyetenin GABA- benzodiazepin

reseptör kompleksi ile yakın ilişkide olduğu hipotezini desteklemektedir. Yapılan araştırmalar bu sistemin PB'nin patogenezinde başlıca rolü oynadığını gösterir niteliktedir. Beyin omurilik sıvısı CCK (kolesistokinin) konsantrasyonunun, PB'li hastalarda sağlıklı kontrol deneklerine kıyasla düşük olması son derece ilgi çekici bir bulgudur. Bu PB'de CCK aşın duyarlılığı olabileceğine dair hipotezlere yol açmıştır. Bir başka araştırmacı grup, PB'nin, otonom sinir sistemi (OSS) disfonksiyonuna bağlı olduğunu varsayar. Bu hakikaten çekici bir hipotezdir. Taşikardi, çarpıntı, terleme ve titreme panik atakların nerdeyse karakteristik bulgularındandır. PB'deki bu ve benzeri sübjektif otonom semptomların su götürmez olmasına rağmen, otonom hiperaktivitenin objektif varlığını kontrollü çalışmalarda belgelemek henüz mümkün olamamıştır. Bu kişilerde, durumun hastalığa spesifik bir bulgu olmadığı, bir artifakt olduğu söylenir ve "anticipatory" anksiyeteye (beklenti anksiyetesi) atfedilebilir. Yani, sempatik krizin panik bozukluğun bir sebebi değil, paniğe kapılma korkusunun bir göstergesi olduğu düşüncesi egemendir. Bu durumda, otonom

aktivasyonun bazı panik atakların özelliği olmasına rağmen, etyopatolojide nedensel bir rol oynamasının zayıf bir olasılık olduğu fikri kuvvet kazanmaktadır. Bazı PB'li hastalarda anormal tiroid işlevi tanımlanmıştır. Bu bulgu, araştırmacıları bu konuda çalışmaya yöneltmiştir. Ancak, az bir istisnayla, çalışmaların çoğunda, normal periferal tiroid hormon Seviyeleri, normal tiroid otoimmun dengesi ve TRH'a normal TSH tepkileri bulunmuştur.

Iildeki veriler, panik bozukluğun, tahminen, limbik sistemin tehlike algısıyla ilgili emosyonlann şuur düzeyine çıkmasına olanak tanıyan üst kortikal merkezlerle arasındaki bağlantılann vejetatif sistemleri harekete geçiren bağlantılara kıyasla daha yetersiz olduğunu göstermektedir. Böyle bir sürecin temelinde aleksitiminin yatabileceği ileri sürülmektedir. Yani emosyonlann vejetatif sisteme yönlendirilip o kanalla ifade edilmesinin, kişinin emosyonlarını tanımlayabilmc yetisine sahip olmamasının bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu görüşe göre, panik bir çeşit zorunlu ifade biçimidir. Bu arada, yorumlanamayan tehlike algısına eşlik eden durumlar, kişiden kişiye değişen belirli şartlanmalara yol açmaktadır. Bunun bir sonucu olarak, kişide tehlikenin gelmekte olduğuna dair beklenti anksiyeteleri oluşmaktadır.

Biyolojik verilerle dinamik verilerin uygunluğu dikkat çekicidir. Dinamik psikiyatri verilerine baktığımızda, panik bozukluk olgularının, erken çocukluk yıllannda ayrılık anksiyetesini sıkça yaşadığını görmekteyiz. Bu, tehlike algısının yorumu güç dönemlerde fazlasıyla şiddetli bir şekilde yaşandığını, dolayısıyla ileri yıllarda obje kaybının yaşamı tehdit eden bir durum olarak algılanmasına yol açtığını düşündürmektedir. Gerçekten de, klinik deneyimlerimiz panik bozukluğu olan hastalarımızın bizimle iletişim ihtiyacının diğer hastalarımıza oranla daha fazla olduğunu ve transferans sıklığının bu hastalarda aramızda daha sık yaşandığını göstermektedir. Ayrıca, yine dinamik psikiyatri verilerine göre, her hastanın kendine özgü beklenti uyaranına sahip olduğu bilinmektedir.

Panik Bozuklukta Uyku Özellikleri

Polisomnografik çalışmalann çoğu, PB'li bu hastaların normal uyku yapısına sahip olduklarını göstermektedir. Bilhassa, depresyonda görülen kısalmış REM latensinin yokluğu kayda değerdir. Çünkü, depresyonla panik bozukluğun farklı antiteler olduğuna işaret etmektedir. Uyku yapısında anormalliğe az rastlanmakla beraber, PB'li hastaların pek çoğu uykuyu sürdürme yeteneklerinde sorunları olduğunu ifade etmektedirler. Uykuda panik ataklan meydana gelebilmektedir. Bu daha çok 2. Dönemden 3. Döneme geçerken olmaktadır.

PTSB (Post Travmatik Stres Bozukluğu):

PTSB'nun biyolojisi ile ilgili literatür neredeyse sadece savaşta ortaya çıkan olgu araştırmaları ile sınırlandırılmış durumdadır. Çalışmalar, PTSB'lu hastaların otonomik olarak hiperreaktif olduklarını göstermektedir. PTSB'lu hastalarda, idrar norepinefrin ve epinefrin metabolitlerinin yükselmiş olduğu ve alfa 2 reseptör sayısının azalmış olduğu da rapor edilmiştir. PTSB'yla ilgili ilginç bir hipotez ve ona dayanan bulgu şudur; akut travmatik streslerin kısa dönemli bir etkisi hiperkortizolizmdir. Kortizolde ani yükselmeler hipokampal hasara yol açabilir. Özellikle savaşla ilişkili PTSB'lu askerlerin MR volumetrik araştırmalarının sonuçları, bu hastalarda hipokampal bölgede %12 azalma olduğunu göstermiştir. Bu hipokampal hasar, hafıza bozukluğu ilişkisini gösteriyor olabilir.

PTSD patofizyolojisinde, bunların dışında "kindling"in rol oynadığına dair önemli ipuçları vardır. Yaşanan travma nedeniyle belirli nöronal ağların uyarılma eşiği düşmekte ve travmayı çağrıştıran minimal uyarı ile büyük bir nöron kümesinde toplu ateşleme ortaya çıkmaktadır. Ancak ateşleme düzeyi bir türlü deşarj olma noktasına ulaşamamaktadır. Bunun panik bozukluktan farkı, iletinin tercih ettiği yönde bir anormallik olmadığı, ama iletilen uyaranın ani ve şiddetli olmasına karşın boşalma olanağı bulamamasıdır. O nedenle analitik tedaviler, özellikle katharsis, bu hastalarda etkin bir tedavi yöntemi olmaktadır.

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB):

Bazı yazarlar erken başlangıçtı OKB'un çoklukla genetik faktörlerle açıklanabileceğini öngörmüşlerdir. Ayrıca, birçok hastada klinik özellikleri birbirine çok benzeyen OKB ve Tourette bozukluğu genetik olarak ilişkili olabilir. Son yıllarda nörobiyolojik kanıtlar, OKB'un en önemli özelliğinin 5-HT disregülasyonu olduğunu işaret etmektedir. OKB'un nöroanotomisi ilgi çekmektedir. Von Economo, 1930'ların başlarında bir kaç vakada OKB'a yol açan ensefalit tabloları tarif etmiştir (Schatzberg ve Nemer off, 1995). Sydenham koresi olan OKB'lu hastaların, diğer post-streptokkal hastalıklarla karşılaştırıldığında yüksek bir prevalans gösterdiği belirtilmektedir. Bu OKB'un striatal disfonksiyonu içeren bir bozukluk olduğuna dair kuvvelli bii inanç doğurmuştur. Söz konusu inanç, aynı anatomik yıipıdu ho/uklıık gösteren Tourette bozukluğu ile OKB arasındaki birlikte ortaya çıkma durumunun sıklığı ile kuvvet kazanmaktadır. OKB aynı zamanda Huntington bozukluğunda da gözlenmiştir. Birlikte alındığında bu gözlemler, Tourette bozukluğunun (ve diğer tik bozukluklarının) ve OKB'un etyolojik olarak ilişkilendirilebileceği spekülasyonlarına yol

açar. Bu hipotezler, daha önce ileri sürülen birçok teoriyle ilişkilendirilebilir. Örneğin, serotoneıjik sistem striato- talamo-kortikal iletişimin önemli bir komponentini oluşturur. SSRJ'lar bu beyin bölgelerinde ayarlayıcı etkilerinden dolayı OKB'u düzeltiyor olabilir. Tüm bunlara karşın CT ve MRI çalışmaları OKB'da spesifik bir MSS lezyonu göstermekte başarılı olamamıştır.

PET kullanılarak yapılan çalışmalarda, çift taraflı olarak nükleus kaudatusda ve sol orbito-frontal bölgede metobolizmanın artmış olduğu bulunmuştur. Ayrıca, OKB'lu hastalar klomipramin ile tedavi edildiklerinde orbitofrontol metabolizmanın normale doğru bıı- eğilim gösterdiği not edilmiştir. Buna benzer bir bulgu ise, fluoxetine ve davranış terapisi sonunda sağ taraftaki kaudat metabolizmasında rastlanan düşüştür.

Tüm bunlar, OKB'da temel sorun olarak, normal şiddette ortaya çıkan emosyonlann proses edilmek üzere üst kortikal merkezlere gönderildiğini, hatta proses edildiğini, ama eyleme dönüşmeden tekrar limbik sisteme dönerek algılanan heyecanın yeniden algılanmaya çalışıldığını, kısacası limbik sistemle frontal korteks arasında bir kısır döngü oluştuğunu göstermektedir. Dinamik açıdan bakıldığında, ego Ünal'ından geliştirilen programların denetlenmesiyle görevli süperegonun kararsızlığa yol açacak bir biçimde organize olduğunu görmekteyiz. Bu engeli aşabilmek için kişinin daha fazla bilgi topladığı (entellektüalizasyon) daha mükemmel programlara yöneldiği (mükemmeliyetçilik) gözlenmektedir. Kontrol artmaktadır. Ama iki kritik özellik dikkat çekicidir; bunlardan birincisi izolasyon, diğeri kararsızlıktır. Bu bilgilerle biyolojik bilgilerin uyumu önemlidir. Ycıi gelmişken şunu vurgulamak gerekir; biyolojik metodolojilere dayalı psikiyatri verileriyle psikoanalitik psikiyatri verilerin birbirlerinin güvenilirlik ve geçerliliklerini denetledikleri açıktır. Bir başka ifadeyle, böyle bir denetlemeye alınmayan hiç bir psikiyatri

bilgisinin güvenilir ve geçerli olmadığı anlaşılmaktadır. Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB):

YAB nörobiyolojisinde, GABA/Glutamat dengesinde ortaya çıkan bozulmalar belirleyici gibidir. GABA-erjik ve benzodiazepin reseptör agonistlerinin tedavideki etkinliği bunun en güçlü kanıtıdır. Ayrıca, imipramin vb. noradreneıjik ajanlann ve paroksetin vb. serotonerjik ilaçların tedavide etkin olarak kullanılması, diğer nörotransmitter sistemlerinin de süreçte rolü olduğuna işaret eder niteliktedir.

Yaygın anksiyete bozukluğunda şiddetli limbik uyaranlar deşarj olabilmektedir. Bu şekilde PTSB'dan ayrılmaktadır. Tercih edilen yolaklar normaldir. Bu ise PB ile arasındaki farkı belirlemektedir. Ama bu kez de üst kortikal merkezler, yorum için hemen tüm alanlar görevlendirildiği halde üstesinden gelemeyecekleri bir emosyon bombardımanıyla karşılaşmaktadır.

ANKSİYETE BOZUKLUKLARININ TEDAVİSİ

Son yıllarda anksiyete bozukluklarının psikofarmakolojik tedavisinde önemli gelişmeler yaşanmaktadır. On yıl öncesinde birçok anksiyete bozukluğunun tedavisinde benzodiazapinler dışında kullanılabilecek ilaç yok gibiydi. Ancak şimdi elimizde bu hastalıklara etkili, bağımlılık riski olmayan birçok ilaç bulunmaktadır.

PANİK BOZUKLUK

Panik Bozukluk, toplumun %2-6'smda görülen ve en sık karşılaşılan anksiyete bozukluğudur. Panik bozukluğun belirtileri panik ataklar, yaygın anksiyete, beklenti anksiyetesi (anticipatory anxiety), agorafobi, sosyal fobi, birçoğu sempatik sistemin aşın uyarılması ile ilgili bedensel belirtiler ve obsesyonlardır. Panik bozukluk uzun süreli tedaviyi gerektirir. Sık nüks etmektedir. Belirtileri kişiden kişiye ve aynı kişi için zaman içerisinde değişmeler göstermektedir. Diğer tıbbi ve psikiyatrik hastalıklar panik bozukluğa sıklıkla eşlik etmektedir (komorbiditesi yüksek bir hastalıktır). Söz konusu tıbbi hastalıklara örnek olarak mitral kapak prolapsusu, hipertiroidi, psikiyatrik hastalıklardan depresyon, alkol bağımlılığı ve kötüye kullanımı örnek olııak göslcı ilebilir, Panik bozukluğun psikofarmakolojik tedavisi kısa etkili ve uzun etkili olmak iizere iki aşamada ele alınır.

Kısa etkili, Akut Tedavi:

Kısa etkili tedavide amaç psikoformalojik tedaviyle belirtilerin şiddetini azaltmak ve psikoterapiye başlayabilmek için gereken minimal koşullan sağlamaktır (yoğun anksiyete nedeniyle bozulan bilişsel işlevleri psikoterapi için uygun hale getirmektir). Birçok hasta farmakotcrapi ve psikoterapiye ilk 4-10 hafta içinde olumlu yanıt vermektedir. Temel semptomların şiddeti azalmakta, iş, aile ve sosyal fonksiyonları düzelmektedir.

Antidepresanlar:

Özellikle depresyonun eşlik ettiği panik bozukluğu olan hastalarda antidepresanlar tercih edilecek ilaçlar listesinin başında yer almaktadırlar. Antidepresanlar arasında imipramin panik bozukluk için uzun süredir başarıyla kullanılmaktadır. Özellikle agorafobinin eşlik ettiği durumlarda etkinliği çok yüksektir.

Son zamanlarda dönüşümlü (reversibl) ve selektif inhibitor etkili MAOI ilaçları üzerinde önemle durulmaktadır. Geri dönüşümsüz (irrcvcrsibl), non-selektif MAOI'leri ile kıyaslandığında bu ilaçların liramin ile etkileşme potansiyeli daha azdır ve etkileri panik hastalığında araştırılmaktadır. Ve çok iyi sonuçlar alınmaktadır. Bunların başında moelobemid gelmektedir. Özellikle sosyal fobinin eşlik ettiği panik bozukluklar için tercih edilmektedir.

Benzodiazepitıler:

Bcnzodiazepinlcr panik ataklann, fobik davranışların ve beklenti anksiyetesinin (anticipatory anxiety) azaltılmasında etkilidir. Birçok benzodiazepin arasında alprazolam, üzerinde en çok çalışılmış olanıdır. Yapılan uluslararası çalışmalar ilacın bağımlılık yapma riski taşıdığını göstermektedir. Alprazolamın -en azından kullanıldığı müddetçe- etkili bir antipanik ve antifobik ajan olduğu da anlaşılmaktadır.

DİĞER İLAÇLAR

Antianksiyete etkisi olduğu bilinen buspironun panik bozukluğunda etkili olmadığı bildirilmektedir. Nörolcptikler panik semptomlarını alevlendirdiğinden kullanılmazlar.

PSİKOTERAPİ

Kognitif davranışçı metotların panik atakları anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, diğer birçok psikoterapi yöntemlerinin etkili olduğuna dair sayısız küçük deneme çalışmaları vardır. Kognitif ve davranışçı terapilerin kombinasyonunun panik ataklarında etkili olduğu ancak kaçınmada daha az etkili olduğu gösterilmiştir. Kognitif terapi 3-6 ya bölünmüş 12-18 saatlik seanslar halinde uygulanmaktadır.

Bazı araştırma sonuçlarına göre fluvoxamin kognitif terapiden daha üstün gösterilirken, bazı çalışmalarda tam tersi sonuçlara ulaşılmıştır. Ancak, bütün çalışmalar fluvoxamin etkisinin kognitif terapiden daha erken başladığını göstermektedir. Panik bozukluğu olan hastaların alprazolam ve davranışçı tedaviye verdikleri cevaplar incelenmiştir. Kognitif terapinin iyi sonuçlar verdiği ancak alprazolam alan grubun kognitif terapi ya da plasebo alan grupla arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Tüm bu çalışmalardan hem medikal tedavinin hem de kognitif tedavinin panik semptomlarını azaltmada etkili olduğu gözlenmiştir. Birçok çalışma imipramin tedavisinin kognitif-davranışçı tedaviyle kombinasyonunun tek başına tedaviden daha iyi sonuç verdiğini göstermiştir. Buna rağmen bazı araştırmacılar alprazolam ve exposure tedavi kombinasyonunun herhangi bir avantajı olmadığını hatta Benzodiazepinlerin davranışçı tedavinin etkilerini azalttığını iddia etmişlerdir. Amerikan Ulusal Akıl Enstitüsü şu an kognitif davranışçı terapi ve imipraminin panik bozukluğu için kullanımını önermektedir.

UZUN SÜRELİ TEDAVİ

Yukarda da belirtildiği gibi, panik bozukluğu kronik ve uzun süreli tedavi gerektiren bir bozukluktur. Birçok çalışma kısa süreli sonuçlar üzerine odaklanmışlardır. Son klinik deneyimler genel olarak tedavinin 3-6 ay süreyle başarılı olmasının tedavide etkinlik için yeterli bir ölçüt olduğunu düşündürmektedir. Bazı klinisyenler tedaviyi 6-12 ay ya da daha fazla uzatmaktadırlar. İlaçların kesilmesinden sonra nüks hızının çok yüksek olduğu bilinmektedir. Niiks oranı ilaca eşlik eden psikoterapilere ve takip süresine bağlıdır. Ancak her şeye rağmen nüks hızı genellikle %20-80 olarak bildirilmektedir. Sadece ilaç tedavisiyle hastaların ancak yarısıı da ilacı kestikten 6 ay ya da belki biraz daha uzun süre iyilik hali devam eder.

Birçok farklı çalışmada panik hastalığının semptomlarını tedavi etmek için uzun süre kullanılan Benzodiazepinlerin daha sonra suistimal edildiğine dair bir bulgu yoktur. Özellikle depresyonun eşlik ettiği hastalarda uzun süreli tedavi daha çok gerekmektedir. Her tip uzun süreli tedavide, özellikle de benzodiazepinlerle yürütülenlerde, 6 ay ile I yıl arasında rutin ara verme periyotları gerekmektedir. Çünkü uzun süreli kullanım ilacın etkinliğini azaltır. İlaca tekrar başlamadan önce en azından bir ay tedaviye ara verilmelidir. Kognitif ve davranışçı terapiler hastaları olası nükslere hazırlarlar.

YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU

Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB) (Generalized Anxiety Disorder: GAD) panik bozukluğu gibi sıktır ve toplumda en azından %2-3 sıklığında görülür. YAB'nun temel semptomları kronik fobik anksiyete ve aşın uyanıklık (uyarılmıştık) semptomlandır. YAB genel olarak diğer anksiyete bozuklukları ve depresyonla birlikte görülür. Eğer depresyon ve panik bozukluğa eşlik ediyorsa öncelikle bunlann tedavi edilmesi gerekmektedir. YAB semptomlarının tedavisinde benzodiazepinler esastır. Bu gruptaki ilaçlar YAB semptomlarının tedavisinde etkilerini kısa sürede gösterirler. Farklı tipte benzodiazepinler denk dozlarda verildiklerinde denk etki gösterirler. İlaç potensine, yarılanma ömrüne ve yan etkilerine göre seçilmelidir.

1980 yılında benzodiazepinlerle ilgili birçok çalışma değerlendirildikten sonra İngiliz Tıp Derneği bu ilaçların etkilerinin 3-4 ay sürdüğünü açıklamıştır. Ancak benzodiazepinlerin etkilerinin daha uzun sürdüğünü düşünen uzmanlar da vardır.

Kronik benzodiazepin kullanımının kesilmesi anksiyete ve depresyon semptomlarında kötüleşme yapmamıştır. YAB kronik ya da tekrarlayıcı özelliklere sahip olmakla birlikte, uzun süreli tedaviden yararlanan bir hastalıktır. Buna rağmen uzun süreli benzodiazepin kullanılması tartışmalı bir konudur. Benzodiazepin kullanımının bağımlılık yapması alternatif tedavi arayışIarına yol açmıştır. Bir azaperon türevi olan buspiron 5HT]A reseptör agonistidir ve kontrollü klinik çalışmalarda plasebodan anlamlı derecede etkili ve en az benzodiazepinler kadar faydalı olduğu gösterilmiştir. Söz konusu çalışmalarda 4 haftalık denemelerde benzodiazepinlerden daha yavaş etki gösterdiği saptanmıştır. Buspiron benzodiazepinlere oranla daha kolay kesilir. Buspiron daha az psikomotor yetersizlik., alkol etkileşimi ve ilaç suistimaline neden olur. Etkisi yavaş başlar ve antikonvulsif niteliği yoktur. Alprazolam ve buspironun YAB tedavisinde plasebodan üstün oldukları, ancak aralarında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Buspiron kullanan hastaların alprazolam kullananlara oranla tedaviyi yanm bırakma (dropout) olasılığı daha yüksektir (%36 ya %13). YAB tedavisiyle ilgili yapılmış meta- analizler diazepamın

buspirona oranla daha etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bazı araştırmacılar tedaviye buspiron eklendiğinde benzodiazepinleri keserken görülebilecek rebound semptomlarının azaldığını bildirmişlerdir. Buspiron potansiyel kesilme semptomlanna fayda sağlamaz. Bu amaçla kullanılmamalıdır.

Önemli bir bulgu da imipraminin anksiyolitik etkiye sahip olduğunun saptanmış olmasıdır. İmipraminin uluslararası yapılmış çalışmalarda beklenti anksiyctesini (anticipatory anxiety) azalttığı, ancak bu sonucun en az dört haftalık kullanımdan sonra anlamlı olduğu gösterilmiştir. Yani, hasta bir ay ya da daha uzun süre kullanmadan ilacın bu konudaki etkisi hakkında bir şey söylenemez.

Klomipraminin YAB üzerindeki etkisine dair yapılan çalışmalar yetersizdir. Ancak bazı kontrolsüz çalışmalarda etkili bulunmuştur.

Fiziksel bağımlılık açısından benzodiazepinlere oranla daha az riskli bir çok yeni antianksiyete ilaç geliştirilmektedir. Ancak bunların henüz anksiyete tedavilerindeki etkileri hakkında kesin bir şey söylemek için çok erkendir.

YAB da kognitif-davranışçı tedavi daha az incelenmiş bir konudur. Geleneksel psikodinamik terapiler klinik anksiyetede genellikle yararlıdır. Ayrıca relaksasyon tekniklerinin kognitif-davranışçı metotlarla ortak kullanımı yararlı bulunmaktadır.

SOSYAL FOBİ

Sosyal fobi sık görülen, yaşamı kısıtlayıcı, toplumda %l-2 oranında görülen bir rahatsızlıktır. Sosyal fobi ve panik bozukluklar benzer özellikleri taşısa da, ayrı fenomenolojik özellikleri de vardır. Bir topluluğun önünde konuşma, toplum içinde yemek yeme, yazı yazma, genel tuvaletleri kullanma ve dikkatlerin üzerinde toplanması sosyal fobisi olan insanların en çok çekindiği beş özel durumdur. Panik bozukluklu hastaların en çok çekindiği beş özel durum ise araba kullanmak, seyahat etmek, dükkanlar, kalabalık restoranlar ve asansörlerdir. Sosyal fobiler spontan panik ataklar geçirmezler. Yalnızken ya da uykudayken panik atak göstermezler. Negatif değerlendirilmekten korku, sosyal fobiler için tipiktir. Sosyal fobisi olan birçok hasta kaçınan kişilik bozukluğuna da sahiptir. Kronik utangaçlık ve çekingenlik içindedirler. Sosyal fobi hayatı ciddi olarak kısıtlar ve aşırı anksiyete, kaçınma, iş ve sosyal yetersizlik, depresyon ve madde kullanımına neden olabilir.

Sosyal fobinin farmakolojik tedavisi kontrolsüz, küçük gruplar şeklinde çalışmıştır. Yüksek potensli benzodiazepinlerin özellikle alprazolam ve klonazepamın sosyal fobi semptomlarını azalttığı bildirmiştir.

MAOI'leri çeşitli fobilerde denenmişlerdir. Söz konusu denemelerin sonucunda, sosyal fobisi olan hastaların ilaç etkisiyle insan ilişkilerindeki duyarlılığının özellikle tipik depresyonlu hastalarda azaldığı gözlenmiştir. Sonuçta, MAOI grubu ilaçların sosyal fobide de etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ancak yapılan çalışmalar, fenelzin ve diğer birçok MAOI grubu ilacın plasebodan anlamlı bir farka sahip olmadığı sonucunu doğururken, moelobemidin sosyal fobide etkili olduğuna dair deliller ortaya koymuştur.

Sosyal fobide B-Blokerler de kullanılmaktadır. Performans anksiyetesi için topluluk önünde konuşma, enstrüman çalma gibi aktivitelerdc yararı gösterilmiştir.

Buspironun sosyal fobide faydalı olduğu gösterilmiştir. Bazı olgu sunularında fluoxctinin de etkili olduğu bildirilmiştir.

Kognitif-davranışçı tedavi, destekleyici, yardımcı tedavi metotlarındandır. Davranışçı tedavi özellikle topluluklara karşı konuşma lobisi olanlarda faydalı olmaktadır.

OBSESİF-KOMPULSİF BOZUKLUK

OKB'un (obsessive compulsive disorder-OCD) yaşam boyu prevalansı %2-3'dür.

OKB tedavisinde klomipramin ilk tercih edilen ilaçlardandır. Hastaların %20'si ilacın yan etkilerini tolere edemez ve tedaviyi bırakırlar. Serotonin "reuptake"i üzerinde daha az potent olan ilaçlar OKB tedavisinde genelde etkisizdir.

Hastalar dikkatli seçildiği takdirde OKB'da nöroleptikler de kullanılabilir. Özellikle Tourette bozukluğu gibi tikleri olan hastalarda, delüzyonlan ya da kişilik bozukluğu olan hastalarda (pimozid başta olmak üzere) çeşitli nöroleptikler denenebilir.

POST-TRAVMATİK STRES BOZUKLUĞU

Post-travmatik stres bozukluğu (Post Traumatic Stress Disorder- PTSD) yaşam boyu prevalansı en azından %1'dir. PTSD nin psikofarmakolojik tedavisi henüz deneme aşamasındadır. Burada eldeki bulgular kısaca gözden geçirilecektir. TCA'lar (Tricyclic Antidepressants-TCA) ile yapılmış olan çalışmalar bazı PTSD semptomlarına çeşitli TCA'larm faydalı olduğunu göstermiştir. Ancak naturalistik çalışmalardan elde edilen bu ve benzeri sonuçlar kontrollü denemelerle kanıtlanamamıştır.

PTSD'nin patofizyolojisinde "kindling" önemli bir rol oynar. Bu nedenle tedavide karbamazepin, lityum ve valproat denenmektedir. Karbamazepin özellikle PTSD'de görülen agresif patlamaların kontrolünde fayda sağlamaktadır. Birçok nörotransmitter sistemini etkileyen lityumun bazı çalışmalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Valproat'm da PTSD'ye eşlik eden agresyonda belirgin bir iyileşmeye yol açtığı bildirilmektedir. Benzodiazepinler bazı semptomlarda düzelmeye neden olurken kızgınlık ve öfkede bir artışa neden olurlar. SSRI' larla yapılan yayınlanmış bir çalışma yoktur.

PTSD tanısı alan kişilerin olayları yeniden yaşama gibi pozitif semptomlar sergilediklerinde ilaçlara iyi yanıt verme olasılığının arttığı, kaçınma gibi negatif semptomlann ön planda olduğu durumlarda ise tedaviye daha zor cevap verdikleri bildirilmektedir. Antidepresyanların kullanımını engelleyen özel bir tıbbi komorbid durum yoksa, antideprcsanlar ilk lercilt edilecek ilaçlardır. Hem TCA'lar hem de MAOI'leri etkili gibi görünmektedir. Antiagrcsif özellik gösteren antikonvülsan nitelikli ilaçlar, aşın öfke ve irritabilite semptomları olan hastalarda kullanılmalıdır.

SONUÇ

Psikofarmolojik tedaviler anksiyete bozukluğu olan hastalarda birçok semptoma ve yetersizliğe iyi gelir. Ayrıca, tedavi edici olmaktan çok, gerçek tedavi süreci sayabileceğimiz psikoterapiye uygun bir zemin hazırlama niteliğine sahiptir.

ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULAR

Anksiyete bozukluklarında elektro fizyolojik çalışmalar, konvansiyonel EEG, kompüterize EEG ve uyandırılmış potansiyeller kullanılarak yapılagelmektedir. Yakın gelecekte bunlara magnetoensefalografı ve başka teknolojiler de eklenecektir. Araştırmalarda, "anksiyeteye özgü bir bioelektrik parametre var mıdır?", "bunlar yukarda sayılan biyolojik verilerle uyumlu mudur?", "uygulanan tedavinin (ilaç, psikoterapi vs.) anksiyolitik etkinliği nedir?" gibi sorular öncelik taşımaktadır. Ancak, günlük uygulamada, elektro fizyolojik yöntemler, lanı koyarken, özellikle PB (Panik Bozukluk) ile epilepsinin ayırıcı tanısı başta olmak üzere diğer hastalıklarla anksiyetenin ayırt edilmesinde, tedavi seçiminde ve nihayet tedavinin izlenmesinde kullanılmaktadır.

Anksiyetede Konvansiyonel EEG Bulguları

Alfa ritmi azalmakta ve özellikle central alanlarda hızlı beta ritmi ortaya çıkmaktadır. Ancak bu durum, çoğu kez hastanın içerisinde bulunduğu koşullara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu tür, state- dependent anksiyete bulgularının önemli bir özelliği, lııpcrvantilasyonun başladığı sıralarda, veya hasta hafifçe uyuklar hale geçtiğinde, ya da EEG'nin sonlarına doğru, hasta gevşedikçe normal alfa ritminin belirmeye başlamasıdır.

Doğaldır ki, konvansiyonel yöntemler sübjektif değerlendirmeler ve istatistik dezavantajları nedeniyle yeterince güvenilir değildir. Ve bu yöntemin kullanıldığı araştırmalar uzun yıllar öncesine dayanmaktadır.

Anksiyetede Bilgisayarlı EEG Bulguları

Bu yöntem anksiyete bozukluklarında düşük voltaj teta üzerine süperimpoze olmuş hızlı beta aktivitesi sıklığını ortaya koymaktadır

Anksiyetede Uyandırılmış Potansiyel Bulguları:

Konuyla ilgili her bir alt grup anksiyete bozukluğunda saptanan veriler aşağıda gözden geçirilecektir. Ancak, uzun yıllardır, anksiyete bozukluklarında "contingent negative variation" (CNV) adı verilen bir bulgu üzerinde önemle durulmaktadır. CNV, birbirinden 1-2 saniye aralıklarla ayrılmış iki uyaran verilerek elde edilir. Çalışmada ilk stimulus, ikincisinin geleceğini haber verir nitelikte olacak şekilde ayarlanır. Böylece yaklaşık 400 milisaniye sonra, birinci uyarıdan hemen sonra başlayan, 800 milisaniye sonra ortalam 50 mikrovoltluk pik yapan ve ikinci uyarıdan hemen sonra sonlanan bir negatif dalga elde edilir. CNV amplitüdü anksiyetede düşer, çünkü bu insanlarda aşırı distraktibilite vardır, dolayısı ile ilk gelen uyarana büyük reaksiyon verilir; oysa onlardan ilk uyaranı sadece gelecek bir ikinci uyaranın habercisi olarak kabul etmeleri istenmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar anksiyete bozukluklarını değişik alt gruplarda ele almaktadır. Söz konusu alt gruplarda yapılan araştırmalar ve alman sonuçlar şunlardır:

Panik Bozuklukta Elektrofizyolojik Bulgular:

Cullen 18.yy'da nevroz terimini keşfettiğinden beri araştırmacılar anksiyete bozukluklarının nöral temellerini araştırmışlardır. Harper ve Roth 1962'de depersonalizasyon-derealizasyon ile fobik anksiyete bozukluğun beraber görüldüğü hastalar için böyle bir zeminin temporal lob bozukluklarında var olabileceği hipotezim öne sürmüşlerdir. Temporal lob bozukluğu ve fobik anksiyete arasında varsayılan bağ, Roth'u 1958'de fobik anksiyete depersonalizasyon sendromunu tanımlamaya götürmüştür *(Schatzberg ve Nemeroff, 1995).* Her ne kadar, nozoloji'de agorafobi ile birlikte görülen panik bozukluğun, kompleks epilepsiden ayrı nöropskiyatrik bir tablo olduğu belirtilmekte ve geleneksel klinik ve anamnestik değerlendirmede bunlar ayrı sayılmakta ise de, son zamanlardaki epidrıniyolojik veriler epileptik nöbetlerle panik bozukluk arasında bir

ilişki bulunduğuna dair olasılığın anlamlı şekilde yüksek olduğunu ima etmektedir.Buna karşın birçok araştırmada, panik bozukluğa sahip hastaların %40'ında uyku deprivasyonunun temporal epilepsiye benzer şekilde panik atakları provoke ettiği ama nasopharyngeal elektrotlara bağlı KHCı kayıtları uyku deprivasyonunu izleyen gün boyunca normal olduğu ortaya çıkmıştır. Yani panik bozukluğa sahip hastalar temporal lob epilepsisindeki karakteristik nöbetleri göstermemektedirler. Buna ragmen birçok olguda, epilepsinin diğer hiçbir klinik işareti olmaksızın ortaya çıkan panik ataklardan söz edilmektedir. Hatta bunların bir kısmı trisiklik antidepresan'lara yanıt vermezken, kııbamazepin'le tedavi edilebilmektedir. Demek ki, yalın panik ataklarda bile, epileptogenik bir altyapı olabilir ve ayırıcı tanıda bu olasılık hesaba katılmalıdır. Kimi zaman kesin ayırıcı tanı için 24 saat, hatta daha uzun süreli monitorize EEG analizleri önerilmektedir. Araştırmacılardan bir kısmı panik bozukluğun medial temporal lob yapılarında bir tür epilepsi olduğunu, ancak bunun kafa derisinden yapılan rutin EEG ile anlaşılamayacağını iddia ederler; dolayısıyla

subdural elektrod yerleştirilerek EEG çekimini önerirler. Onlann bu görüşünü destekleyen vaka bildirimlerine sık rastlanmaktadır. Burada bir grup klinisyenin bir önerisi ilgi çekici olabilir. Hostilite, irritabilite, derealization ve sosyal içe kapanma ile beraber giden atipik panik atakları olan hastalarda, hiçbir açık temporal lob epilepsi kliniği ve/veya temporal EEG anomalitesi olmasa da, klasik tedavi başarısız olursa, karbamazepin veya alprazolam'la iyi sonuç alınabildiğini bildirmektedirler. •

Panik atakta gözlenen klinik belirtiler anormalliğin beyin sapı aktivitesi ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalar laktatın beyin sapında işitsel uyandırılmış potansiyeli hızlandırdığını göstermektedir. BAEP uygulamasında, Panik Bozukluk olanlarda 3. ve 4. pikler arasındaki aralığın artması, beyin sapının noradrenerjik çekirdeğinin hiperakti vitesinden kaynaklanma olasılığını göstermektedir.

Panik bozukluk ile alkol bağımlılığı arasındaki komorbidite sıklığı bu iki fenomeni elektrofizyolojik açıdan beraber değerlendirme fikrini geliştirmiştir. Bu yönde yapılan çalışmalarda, hem panik bozukluğun hem de düşük voltajlı alfa eğiliminin 20q kromozumunun aynı bölgesinde genetik olacak bağlı olduklarına ilişkin bazı kanıtlara dayanarak, bu iki eğilim arasında fenotipik bir korelasyonun olup olmadığı incelenmiştir. Alkoliklerde alfa voltajı 4 kat daha düşük iken anksiyete bozukluğu olan alkoliklerde bu oran 10'a çıkmaktadır. Ama, anksiyete bozukluğu olmayan alkoliklerin alfa gücü alkolik olmayanlarınkine benzemektedir. Spielberger Anksiyete Skalasının da işaret ettiği gibi, anksiyete bozukluklarında düşük alfa gücü duruma- bağlı değildir. Alfa payının ailesel kovaryansı 0.25 ($p < 0.01$)dır. Bu bulgular alkolizmle bağlantılı anksiyete bozukluklarına genetik hassasiyetin düşük voltaj EEG ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

Panik bozuklukta anksiyojenik etkisi olduğu bilinen kafeinin kantitatif EEG'de meydana getirdiği değişiklikler incelenmiştir. Sonuçta kafeinin, oksipital alfa frekansında önemli bir yükseliş ve oksipital alfa amplitüdü, central beta amplitüdü ve central teta amplitüdünde önemli düşüşlere sebep olduğu saptanmıştır. Ancak, panik bozukluğu olan hastalarda, normal kontrol deneklerine kıyasla, kafeinin anksiyeteyi yükselttiği gözlemine rağmen, iki grubun kafeine EEG cevaplarında istatistiksel düzeyde anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Ancak, uyandırılmış potansiyel kullanılarak yapılan bir başka çalışmada panik bozukluğu olan hastalarda, N2 latensi, N2- P2 amplitüdünün kafeinden sonra normallerden farklı reaktivite gösterdiği, ancak birçok değişkende Yaygın Anksiyete Bozukluğu olan hastalardan çok daha az reaktif oldukları sonucuna ulaşılmıştır. Sonuçta YAB'li hastaların kafeine, PB'den çok daha fazla duyarlı olduğu ve bunun panik bozukluğunun YAB'den farklı bir hastalık olduğunu desteklediği görüşüne varılmıştır.

PTSB'da Elektrofizyolojik Bulgular

Post-travmatik stres bozukluğu olan Vietnam askerlerinde kognitif uyandırılmış potansiyel çalışmaları yapılmıştır. Sonuçta bu hastalarda, P2 amplitüdü düşük bulunmuştur. Bu olgularda da kindling epilepsiyi düşündürecek elektro fizyolojik parametrelere rastlanmaktadır. 3elki de yukarıda sözü edilen epilepsi panik bozukluk ilişkisine dair çalışmalarda yanlış tanı üzerinde durulmuştur. Çünkü, manifest epilepsi olmaksızın limbik bölgede sınırlı eşik altı uyarılmalar PTSD için PB'yc oranla daha büyük bii olasılık gibi görülmekte ve eldeki clcktrofizyolojik bulgular bunu desteklemektedir.

OKB'de Elektrofızyolojik Özellikler:

Obsesif kompulsif bozukluklarda temporal lob EEG aktivitesinin kantitatif analizi, gözler kapalı dinlenme halindeyken, delta ve alfa artışı sergilemektedir. Kokusal bir uyaran verildiğinde, yavaş beta frekansında OKB'lu hastalarda bir değişiklik olmaz ya da hafif bir azalma gözlenir. Oysa normalde beklenen tepki, beta frekansında kokuya karşı artıştır. Temporal lobu aktive etme işlemine karşı böyle bir anormal bir cevabın varlığı OKB'u akla getirmelidir.

Yaygın Anksiyete Bozukluğunda (YAB) Elektrofızyolojik Bulgular

Uyku EEG'si incelendiğinde majör depresyonda YAB'na oranla daha sık evre değişikliği ve uyanıklık sayısında artış olduğu saptanmıştır. Ayrıca major depresyonda REM latensi YAB'na göre anlamlı şekilde daha kısadır. Bu bulgular, anksiyeteli hastalan depresyonlu hastalardan ayırmaya yardım edebilir.

Bir anksiyolitik olan buspironun YAB'da tedavi etkinliği klinik değerlendirmelerde, plasebodan yüksek ama diazepamdan azdır. Bu veri, bu ilaçların EEG 'de meydana getirdikleri değişikliğin etkisiyle paralellik göstermektedir. Yani, diazepam, YAB'da buspirona göre EEG'de daha büyük değişiklik yaratmaktadır.

Anksiyetedeki konvansiyonel EEG bulgulan nonspesifiktir Ancak, BAEP (Beyin Sapı İşitsel Uyandırılmış Potansiyeli) uygulandığında 1-5 pikler arası latens anksiyetede uzundur. Nl, N2, P2 ve P3 AEP komponentleri normal sınırlar içindedir ama; Nl ve P2 amplitünde anksiyeteli hastalarda azalma vardır. BAEP bulgulan anksiyetede beyin sapı fonksiyonlarının değişmiş olduğunu gösterebilir ki bu, anksiyete ve depresyonun biyokimyasal araştırmalarını yönlendirebilecek bir ipucudur. AEP farklılıkları anksiyete hastaları tarafından şikayet edilen konsantrasyon ve dikkat zorluklarını da izah edebilir.

Koınpiiterizc EEG bulguları, yaygın anksiyete bozukluğunda spesifik sayılabilecek elektrofızyolojik ipuçları sağlamaktadır. Bu konuda yapılan araştırmalar yaygın anksiyete bozukluğunda bölgesel EEG değişikliklerinin, frontal/parietal ve oksipital alfa aktivitesinde gözlendiğini, anksiyolitik etki için en az bu iki kortikal bölgenin önemli olduğunu ve yaygın anksiyete bozukluğuna sahip hastalar ile normaller arasındaki farklılıkların, oksipital ve temporal bölgelerle sınırlandığını ortaya koymaktadır YAB'da saptanan bu tür spesifik sayılabilecek elektrofizyolojik parametreler, klinik uygulamaya da yansımaktadır. Saptanan alla yetersizliği, bu hastalığın tedavisinde alfa-training tekniklerinin kullanılabileceğini düşündürmüştür. Sonuçta bio-feedback tedavi ve meditasyon tekniklerinin alfa oranını arttırdıkları ve aynı zamanda etkin bir terapötik etkinliğe sahip oldukları kanıtlanmıştır.

IX. DEMANS

"Parapraksi, her zaman psiko dinamikler hakkında değil, Alzheimer başlangıcında rastlanabilecek hafıza güçlüklerine işaret eden biyodinamikler hakkında da önemli ipuçları verir. " (Gabbard, 1994)

GİRİŞ

Diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi, demansda da beyin, eksitasyon ile inhibisyon arasındaki genel denge durumunu kaybetmiştir. Kaybolan dengenin yeniden kurulması için değişik süratlerde çalışan sayısız kompansasyon mekanizması vardır. Demans gibi "state-dependent" olmayan hastalıklarda, beyin normal dışı yeni bir denge konumuna geçmiştir. Bir başka ifade ile eksitasyon veya inhibisyonun "set-poinf'i değişmiştir. Elektrofızyolojik değişkenler, bu durumdan doğrudan etkilenecektir. Sonuçta, demans patolojisinde yer aldığı bilinen ve bilinmeyen tüm biyolojik süreçlerin son ürünü bir fenomen, elektro fizyolojik testlerle tespit edilebilecektir. Bilimsel kuralların bütünüyle uygulandığı araştırmaların sağlayacağı bioelektrik aktivite profilleri, "gold-standard" niteliğine sahiptir. Kitapta nedenleri ve çözümleri ile birlikte yer-yer tartışıldığı üzere, elektrofızyolojik veriler henüz o işlevi yerine getirecek kadar iddialı değildir. Ancak, bütün soru işaretlerine rağmen eldeki ölçütler, klinisyenler ve araştırmacılar için büyük değer taşımaktadır.

Demans Biyolojisi

Yaşlılık tüm dokuları aynı şekilde etkilememektedir. Örneğin beyinde, yaşlılıkla beraber, Meynert'in bazal çekirdeği, "basal forebrain bundle", "locus coeruleus", ve "substantia nigra, pars compacta" bölgeleri yaşlılıktan etkilenmekte ve sonuçta kolineıjik aktivite; noradrenerjik aktivite; dopamineıjik aktivite azalmaktadır. Son zamanlarda noradreneıjik sistemle etkileşim içerisinde bulunan serotonerjik nöronlarda da aktivitenin azaldığı gösterilmektedir. Beynin sayılan bölgelerindeki yaşlılığa bağlı normal sayılabilecek değişiklikler, yaşlılığın hastalık olduğu sonucunu doğurmaz. Ancak yaşlıyı her türlü hastalığa karşı hassas kıldığı bir gerçektir. Herhangi bir psikolojik (dinamik) veya biyolojik zorlanma söz konusu anatomik yapıları büyük ölçüde etkileyebilecektir.

Alzheimer hastalığı, noradrenerjik ve kolinerjik sistemi içeren anatomik yapılardaki nöron kaybından dolayı ortaya çıkmaktadır. Buna ek olarak, hipokampus ile neokorteks arasında bağlantı oluşturan önemli sistemlerden glutamaterjik nöronlarda da kayıp vardır. Neokorteksin III. ve V. tabakalarındaki piramidal glutamaterjik nöronlar hastalıktan selektif olarak etkilenmektedir. Neden nöron kaybı olmaktadır? Bu sorunun cevabı henüz tam olarak bilinmemektedir. Tüm demans olgularının yaklaşık %50-60 kadarı Alzheimer tipindedir. Şiddetli demans görme olasılığı, 65-70 yaş grubunda %1 iken, 85 yaşından sonra bu %15'lere ulaşmaktadır. Hastalığın sebebi konusunda son zamanlarda büyük gelişmeler olmaktadır. Alzheimer büyük bir olasılıkla bir genetik hastalıktır. Buna karşın, moleküler düzeyde kanıtlanamayan bu güçlü olasılık halen bir hipotez olma niteliğindedir. Hiç bir koruyucu önlem yoktur. Ancak, kolineıjik sistemi uyaran bazı ilaçlar ile tedavi konusunda bazı ümit verici sonuçlar alınabilmektedir.

Bütün demans çeşitlerinin biyolojik temellerine dair tartışma bu kitabın amacını aşmaktadır. Ancak kolinerjik sistemin süreçteki rolünü vurgulaması bakımından kısaca Parkinsona bağlı demansa temas etmek isterim. Parkinson hastalığının, öncelikle substantia nigra patolojisinden kaynaklandığı bilinmektedir. Ama, locus coeruleus da belirli derecelerde etkilenmektedir. Ancak Parkinsonda patolojik sürece kolinerjik nöronlar eklenmedikçe demans ortaya çıkmadığı anlaşılmıştır.

Genel olarak, demans hakkında yıllardır hipotezler ileri sürülmekte, spekülasyonlar yapılmaktadır. Bunlardan ilginç olanları; noradrenerjik sistemin merkezi olan locus coeruleus patolojisi nedeniyle, noradrenaline korteks üzerindeki "real-time-event"in, bilinçli bir şekilde algılanması görevinin bozulduğu, dolayısıyla kognitil performansın demansta bu nedenle düştüğü ileri sürülmektedir. "Medial basal lorebrain bundle" ise, bilinçli olayların depolanması ve kortekse hafıza olarak depolanan bu verilerin tekrar okunmasını sağlamakla görevlidir diye düşünülmekledir. Depo, temporal lobda olabileceği gibi, korteksin herhangi bii yuiiulc de olabilir, ancak depo nerede olursa olsun tamamı kolinerjik sinirlerin sağladığı feed-back mekanizmasının etkisi altındadır. Sonuçta, kolinerjik yetersizliğin, demansta gözlenen öğrenme ve hatırlama güçlüğüne böyle bir mekanizma ile neden olduğu ileri sürülmektedir.

Klinik Özellikler

Klinisyen için tanı, ayırıcı tanı, prognozun izlenmesi, tedavi seçimi, tedaviye cevabın belirlenmesi gibi sorunlar vardır. Bu alanda da elektrofızyolojik veriler standart gereksinimini karşılayan önemli parametreler sağlamaktadır. Bu bölümde, elektrofizyolojinin demans kliniğindeki önemini ve yerini anlayabilmek için yararlı olabilecek klinik bilgiler gözden geçirilmektedir.

Entelektüel yıkım, kişisel bakım ve sosyal performans düşüklüğü ile karakterize bir sendrom olan demans, yaşlı populasyonun gün geçtikçe çoğaldığı çağımızda, bir psikiyatristin klinik uygulamada her an karşısına çıkabilen bir hastalıktır.

Bilinmeyenlerle dolu bu hastalık karşısında hekim ne yapacaktır?

Psikiyatrik muayenede, oryantasyon, kısa dönem hafızası, soyutlama, hesap yapma gibi kognitif elementlerin dikkatle gözden geçirilmesi gerekmektedir. Demans, entelektüel işlevlerden hafızayı mutlaka etkilemektedir. Diğer kognitif işlevlerden (konuşma, visuo-spatial yetenek, kişilik, muhakeme, obje tanıma, giyinme vb. yan otomatik işlevler, soyutlama, hesap yapma, enformasyon sentezi, problem çözme vs) ise en az birisini bozmaktadır. Hafıza bozukluğu ilk ortaya çıkan sorundur. Yeni şeylerin öğrenilmesi zorlaşır. Önceden öğrenilmiş şeylerin hatırlanması güçleşir. Eğitim ve zeka düzeyi gibi faktörler kognitif kapasitenin test edilmesini zorlaştırabilmektedir. Bu ve benzeri nedenlerle teşhis için, aileden alınan hikayenin kıymeti büyüktür. Demans, nadiren remisyon gösterse de çoğunlukla, progresif bir kognitif yıkılma ile gitmektedir. Ancak, geri dönüşlü durumlar da vardır; depresyon, ilaç toksisitesi, normal-basınçlı hidrosefali, hipotiroidi, subdural hematom, tümör vs. bu gruba girmektedir. Altmışdan fazla sebebi olduğu bilinen demans ayırıcı tanısı bu bakımdan büyük önem taşımaktadır. Deliryumdan farklı olarak, bozulma birkaç

aydan uzun sürer. Mental retardasyondan farkı, yıkılmanın ileri yaşlarda (genellikle IX yaşından sonra) ve kazanılmış oIiiiiimiIii Demans ayırıcı tanısı konusunda yapılan bir gözden geçirmede, tüm demans olgularının; %56'sının primer demans, %15'inin sekonder geri dönüşlü (bunların %56'sı depresyon, %25'ı metabolik orijinlidir), reversibl demans, %13'ünün sekonder geri dönüşsüz, irreversibl demans ve %15' inin yanlış tanı almış demans olduğu gösterilmiştir.

Elektrofızyolojik açıdan önemi nedeniyle, demansı genel olarak üç ana grupta sınıflamak uygun olacaktır:

Kortikal

Alzheimer

Pick (frontal lob dejenerasyonu)

Normal basýnçlý hidrosefali

Epilepsi

Creutzfeldt Jacob.

Subkortikal

Binswanger

Huntington

Progresif supranükleer palsy

Spinoserebellar dejenerasyon

Depresyon ft. AİDS

7. Multiple Skleroz

Karışık

Multi-Infarkt Demans (MID)

Lacuner

Hemodinamik

Parkinson

Wilson ft. Sifiliz

8 Tümörler (primer, metastatik)

Toksik metabolik (CO, alkol, radyasyon, vitamin eksikliği gibi etkenler)

9 Travma

10 Endokrinopatiler (hipotiroidi vs)

Klinik ölçülere göre subkortikal demans ile kortikal demans ayrımında şunlar dikkate alınır: Hareket bozukluğu var ise subkortikal yapılar etkileniyor demektir. Subkortikal demansta hastaya ipuçları verilirse hatırlaması sağlanabilir. Çünkü, hafıza "retrieval" işlevi bozulmuştur. Depolama işlevi sağlamdır. Oysa, kortikal demansta ipucu vb ile hatırlamak olanaksızdır, zira hafızanın depolama işlevi bozulmaktadır. Ayrıca, kortikal demansta kural olarak nörolojik muayene normaldir. Ancak, demans çok kez her iki yapıyı da etkilemektedir.

Dolayısı ile hem tanı ve hem de ayırıcı tanı için laboratuar tetkikleri gerek ve şarttır. Bu rutin analizler; idrar tahlili, kan elektrolitleri, akciğer grafisi, komputerize beyin tomografisi, EKG ve EEG olmalıdır. Şu anda yer yüzünde 20.000.000 insanı etkileyen ve geleceğin yaşlı dünyasında en büyük sağlık sorunu olmaya aday demans için, zararsız, ucuz, duyarlı testler geliştirmek zorunludur. Ne yazık ki, doğrudan tanı sadece, beyin dokusunun biyopsisi ile konabilmektedir. Dolayısıyla indirekt tanı yöntemlerine şiddetle ihtiyaç vardır

Söz konusu testlerin Sensitivite ve Spesifisiteleri: WAIS; Sensitivite % 61.5, spesifisite %63.3.

Retrospective Collateral Dementia Interview (RCDI) sensitivite %88, spesifisite %80

Hamilton Depresyon Skalası sensitivite depresyon %82, demans %9 , spesifisite depresyon %88, demans %92 .

Konuşmada akıcılık değerlendirmesi (verbal fluency measures): sensitivite, %100; spesifisite, %92.5 .

Kısa Akıl Muayenesi (Mini-Mental State Examination) sensitivite %96, spesifisite %98.

Klinik tanı: sensitivite %72, spesifisite %86,

NINCDS-ADRDA (yeni bir teşhis kriteri) sensitivite %91, spesifisite %92,

SPECT: sensitivite %96, spesifisite %98,

Saat Testi (Üç bölümden oluşur, saat çizme, saat kurma, saat okuma): sensitivite *%94,* spesifisite %93 .

Transcranial Doppler Sonography (Damarın pulsatilite karakteristiklerine dayanarak, mikrosirkülasyonda kan akımına karşı gelişen direnci ölçer) MID- AD ayırıcı tanısında: sensitivite %95.24, spesifisite %70.59 .

Tıanskültürcl Kognitif Değerlendirme Skalası (Cross Cultural ('ognitive Examination (CCCE)): Spesifisite (> %94) , sensitivite (> %99).

Tek ölçüt sensitivitesi %61; multidisipliner yaklaşım sensitivite

(>%99).

DSM III-R 'gold standard' (spesifisite: 0.93). (sensitivite: 0.61).

EEG: erken dönem sensitivite % 87.2

ileri dönem sensitivite %92

negatif prediktif değer %82.5

patolojide şiddet spesifisite % 95.9

("T (Medial temporal lob atrofisi): sensitivite %94, spesifisite %93.

SPECT (parietotemporal hypoperfusion) sensitivite %96, spesifisite %89.

CT+SPECT: sensitivite %90, spesifisite %97.

Kolinerjik antagonistlere (tropicamde vs) pupil dilatasyon cevabı: Sensitivite *%95.*

Hachinski İskemi Skoru (Hachinski Ischemic Score-HIS) vc Alzheimer Skalası (the Dementia of the Alzheimer's Type Invcntory- DATI) birlikte: %95.6 (Sıralamada önce HIS, sonra DATI kullanılmalıdır). Yer kaplayan Iezyonlar, enfeksiyonlar, loksik ve metabolik süreçler, erken dönemde ciddi EEG anormallikleri gösterebilmektedir. Mutinfarkt demans, Alzheimer ayrımı; deliryum ayrımı, demans ayrımı, demans pscudodemans ayrımı da EEG ile yapılabilmektedir. Öte yandan, uyandırılmış potansiyellerin demans ayırıcı tanısında ve tanısındaki yerini de unutmamak gerekir. Örneğin, görsel uyandırılmış potansiyeller (visual evoked potentials-VEP) Alzheimer tanısında önemli ipuçları vermektedir. Kognitif uyandırılmış potansiyeller (ERP, ve CNV) çok değerli elektrofızyolojik testlerdir. Yine göz hareketleri, (smooth pursuit, ve eye fixation) gibi parametreler yardımıyla, Alzheimer'da patolojik bulgular elde edilebilmekte ve bu bulgular yardımı ile pseudodemans, Pick hastalığı vb. klinik durumlarla ayırıcı tanı mümkün olabilmektedir. Söz konusu tetkiklere, rutin olamayacak başka şeyler de eklenmiştir. BOS'da nöropeptid tayini (ki düşüktür), PET,

SPECT vs. Ancak tüm bu teknikler kullanıldığında, antemortem Alzheimer tanısı koyma olasılığı en fazla %80 olabilmektedir. %100 tanı için, kortikal biyopsi gerektiği hatırdan çıkarılmamalıdır.

ELEKTROKLİNİKSEL BAĞLANTILAR Demans Ayırıcı Tanısında EEG

Örneğin, MID ile Alzheimer ayırıcı tanısında konvansiyonel EEG fazla duyarlı sonuçlar vermemektedir. Çünkü, her iki patoloji için de patognomonik sayılabilecek bir patern yoktur. Farklılık tamamen temel aktivitede ortaya çıkmaktadır. Temel aktivite değişkenlerinin analizi ise konvansiyonel yöntemde pek çok karıştırıcı etken nedeniyle yeterince bilimsel değildir. Okuyucunun deneyimi, temel aktivite değişiklilerine özgü parametrelerin gözle hesaplanmasının güçlüğü vs. buna sebep olmaktadır. Multi infarkt demansm, EEG'de asimetrik değişikliklere sık sebep olduğunu hatırdan çıkarmamak gerekir.

EEG değişiklikleri ile CT verileri arasında korelasyon koefısyanı anlamlı sonuç vermektedir. CT'de anterior boynuz, lateral ventrikül uzaklığı, Evans indeksi parametreleri EEG değişiklikleri ile anlamlı ilişki içerisindendir. Nootropik ilaçlar EEG anormalliklerini düzeltmektedir

Komputerize EEG kullanılarak Parkinsona bağlı demans, depresyona bağlı demans, Alzheimer, ve normal yaşlılıkta elektrofızyolojik profil farklılıkları analiz edilmiştir. Sonuçta bu dört grubun EEG panımctrclcri kullanılarak yapılan diskriminant analizinde, birbirinden ayrılabileceği gösterilmiştir.

Klinik Demans Derecesi:

EEG anormallikleriyle, entelektüel yıkım ve zeka gerilemesi arasında bir bağ olduğunu gösterilmektedir. EEG'nin patolojide şiddeti gösterme spesifısitesi % 95.9'dur. Çalışmalar, kognitif yetmezliğin frontal disfonksiyonun yanı sıra, parietal disfonksiyon nedeniyle dc ortaya çıktığını göstermektedir.

Sosyal Performans:

Lundervold ve arkadaşları sosyal performans ile EEC i anormalliklerinin derecesi arasında bir korelasyon saptamışlardır.

Hastalığın ilerleme hızı:

Hızlı gelişenlere oranla, yavaş gelişen demans vakalarında EEC» anormallikleri daha az görülür.

Mortalite beklentisi:

Klinik olarak mortalite riskini arttıran faktörlerden başlıcaları; cinsiyetin erkek olması, erken başlangıç (65 yaşından önce) ve davranış bozukluklarının fazla olmasıdır. Anormal EEG'si olanların, normal EEG'si olanlara göre 1 yıl içerisinde ölme şansının 2 - 3 kal daha yüksek olduğu ispatlanmıştır.

Kortikal metabolizma hızı:

Genel olarak, beyin doku perfüzyonu ile biyoelektrik aktivite arasında fizyolojik ilişki vardır. .Serebral kan akımı (CBF), sercbral metabolizma oranı (CMR) ve EEG anormallikleri arasında güçlü korelasyonlar vardır. Bulgular, son yıllarda Pozitron Emisyon Tomografisinin (PET) kullanımıyla beraber daha da güç kazanmaktadır.

Nöroradyolojik Bulgular:

EEG'nin nöroradyolojik bulgularla bağlantıları daha zayıftır. Bilgisayarlı beyin tomografisi (CT) kullanılarak yapılan araştırmalar, hastalığın iyileşme düzeyinin serebral atrofının derecesinden ziyade EEG'de saptanan anormalliklerden anlaşılabileceğini göstermektedir.

Nüropatolojik Bulgular.

Nöropatolojik bulgular ile EEG anormallikleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Deliryum Demans Ayırıcı Tanısında EEG

Veriler, deliryum tanısı ve demans ile ayırıcı tanı için bilgisayarlı EEG sistemlerinin işe yarar veriler sağladığını göstermektedir.

Pseudodemans Demans Ayırıcı Tanısında EEG

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 antidepresanlarm demans sürecini kötüye götürmesi riskidir.

Demans, pseudodemans ayırıcı tanısında MR1 kullanılmış, sonuçta bu teknolojinin sensitivitesinin %93, spesifısitesinin %84 olduğu ilan edilmiştir. 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; spesifîsitenin ise %75 olduğu gösterilmiştir. Sadece HDS kullanıldığında ise bu değerler güvenilirlik eşiğinin altında kalmaktadır. Bilgisayarlı EEG ve ERP (Event Related Potentials) birlikte kullanıldığında, depresyona bağlı demansm tüm demans olgularından ayırt edilme olasılığının %85 olduğu saptanmıştır.

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

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). Sonuçta, demans ve depresyonda uyku sürekliliği, uyku yapısı, REM dağılımı belirgin farklılıklar göstermektedir. "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 gözlenmiştir. Ayrıca, apne indeksinin demansın şiddeti ile orantılı olduğu da görülmüştür. Bu veriler, "slccp-apnea" indeksinin demans-pseudodemans ayrımında kullanılabilecek bir diğer uyku parametresi olabileceğini göstermektedir. Alzheimer'da apne ataklarının daha çok non-REM döneminde ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Farmakolojik EEG

Demans tedavisinde kullanılacak ilaç, kan-beyin bariyerini geçip, beyinde hedef reseptörlere ulaşarak istenen fizyolojik değişikliklere yol açabilmekte midir? Kısaca, biyo-yararlanımı var mıdır? Bu yöntemin temel kullanım amacı bu soruya cevap vermektir. Buna ek olarak, kullanılacak ilaca olgu cevap verecek midir? Ne yönde cevap verecektir? İlacın MSS üzerinde toksik etkisi var mıdır? Hangi ınınimal-doz efektif olacaktır? İlacın akut etkisi nasıldır? Kronik etkisi nasıldır?... gibi temel farmakolojiyi ilgilendiren ve klinik yaran olan pek çok soru söz konusu yöntemin uygulama alanına girmektedir.

Tedavi:

Tedavide hedef, potansiyel geri dönüş olasılığına uygun tedaviler, ilerleme hızını azaltacak önlemler, psikososyal destek ve spesifik bazı semptomların yeniden düzeltilme çabası olmalıdır. Demans için kullanılan ilaçlara genel olarak "cognitive enhancer" veya psikostimülan adlarının verildiğini görmekteyiz. Günümüzde örneğin, giıgko-biloba adı verilen bir etki ekstresi bu ad altında demans tedavisinde kullanılmaktadır. Söz konusu ilacın temel etki mekanizması nöronal membran bütünlüğünü bozan ve oksitleyici adı verilen atıkların temizlenmesini sağlayan SOD ve benzeri enzim yetersizliklerini kompanse etmektir. O nedenle bu tür ilaçlara aıtioksidan adı da verilir.

Demansın tedavisinde etkili ilaçlann özgün ve ayrıntılı farmakolojisi bu kitabın kapsamına alınmamıştır. Ancak, bu ilaç grubuna farmako-ll'.G çalışanları kognitif aktivatör adını vermektedir. Söz konusu ilaçların, demansda düşük bulunan alfa oranını yükseltmesi umulur.

Bu kitapta sadece bir kaç ilacın EEG üzerinde oluşturduğu etki ve diğer bazı özelliklerinden söz etmek mümkün olabilecektir.

Bir araştırmada natlidrofuryl'e EEG cevabının demans etyolojisi ile ilişkisine dikkat çekilmektedir. Etyoloji ayrımında bu ilacın "challenge" test olarak kullanılması düşünülebileceği ileri sürülmektedir.

Pick hastalığında fluoxetine ile ortaya çıktığı gözlenen reversibl, ritmik myoklonus ve EEG anomalisinin bu hastalıkta, 5-HT1A reseptörlerinde aşın duyarlılık olduğunu dair bir ipucu olabileceği fikrine yol açmıştır.

Bir bitki ekstresi olan ve antioksidan özelliği bilinen gingko-biloba konusunda çalışmaların yoğunlaştığı görülmektedir. Bu ilacın kognitif aktivatör olduğu ve EEG'de tedaviye cevabın akut etki profili ile anlaşıldığı konusunda yaygın bir görüş birliği vardır. Gingko-biloba ile ortaya çıkan EEG profilinde alfa artışı ön plandadır.

MSS'de ilaç toksisitesini gösteren ilginç bir gözlem, antineoplastik ilaç tedavisi gören bir hasta üzerinde yapılmıştır. Bu gözlem, MSS'de toksik etki olasılığı bulunan bütün ilaçların takibinde EEG'nin yerini göstermesi bakımından önemlidir.

Bir antikolinerjik olan scopalaminin EEG üzerinde oluşturduğu etki ilgi çekici bulunabilir. Çünkü, demansda kolinerjik sistemin önemli yeri olduğu bilinmektedir. Bu sistem üzerinde doğrudan etkisi olan bir ilacın ortaya koyacağı değişiklikler hem klinik ve hem de temel bilimler açısından zengin ipuçları sağlayabilir. Yapılan çalışmalar scoplaminin doza bağlı olarak, alfa frekansındaki düşüşe yol açtığını göstermektedir.Bu bulgu, demans etyolojisine dair hipotezleri desteklemektedir. Ayrıca, hastalık hakkında yapılacak araştırmalar için iyi bir model oluşturmaktadır.

Demansda Uyandırılmış Potansiyeller

Genel olarak latens uzaması saptanmaktadır. Amplitüd değişikliğine fazla rastlanmamaktadır. Örneğin, Somatosensoriel uyandırılmış potansiyelde Alzheimer'da N20-P40 uzar, Binswanger'de N13-N20 uzar. Brain Stem Evoked Potentials'da, I ve V arasında interpik latensi her iki demansda da uzamış bulunmaktadır. Alzheimer'da özellikle P200 latensinde belirgin bir gecikme vardır. Demansda pattern shift visual EP normal, tlaş kullanılarak elde edilen VEP anormal bulunmaktadır. Ortaya çıkan bozukluk P200 gecikmesi şeklindedir P100 latensinde uzama yoktur. Demansın derecesi ile VEP (görse uyandırılmış potansiyel) latens uzunluğu arasında bir korelasyon vardır. Kognitif uyandırılmış potansiyel çalışmalarında, N100, N200 ve P300 latensleri uzar. Elde edilen sonuçlara dayanarak, Nl ve P2'nin mental sürat; N2'nin kısa dönem hafıza ile ilgisi olabileceğine dikkat çekilmiştir. Ve P3 uzamasının kortikal, P3'den önce ortaya çıkan dalgaların uzamasının subkortikal orijine işaret edebileceği iddia edilmektedir. Sonuçta her tür demansda P300 latensi uzamakta, buna Nl ve P2 uzaması ekleniyorsa subkortikal orijin olasılığı kuvvet

kazanmaktadır. AİDS'e bağlı demansda elde edilen veriler bunu destekleyen pek çok ipucundan birisidir. Nl, P2 ve P3 hepsinin latensi uzamaktadır. Ancak AİDS'de kognitif yıkıma dair klinik belirtiler ortaya çıkmadan da bu değişiklikler olabilmektedir. Dolayısı ile HIV ensefalopatisinin erken tanısında ERP iyi bir araçtır.

Alzheimer tipi demansda CNV (contingent negative variation) ve reaksiyon zamanı (RT) uzamaktadır. Bu bulguların nicergolin tedavisine alman hastalarda düzeldiği görülmektedir.

X. SONSÖZ

Bu kitapta, davranışların ve emosyonun psikodinamiklerini, anatomisini, embriyolojisini, elektrofızyolojisini, nörokimyasım, farmakoterapi ve psikoterapisini kısaca inceledik ve elimizdeki bilgilere bakarak, gelişmenin henüz çok ilkel bir aşamasında olduğumuzu anladık.

Ancak, moleküler düzeyden başlayarak insan beyninin işlevsel hastalıkları olan psikiyatrik bozuklukların anlaşılamaz, araştırılamaz, afaki bozukluklar olmadığını da gördük.

Kitabın bu son bölümünde, girişte yazdığım psikosomatik tıp anlayışımızı biraz daha pekiştirmek üzere bazı bilgileri hatırlatmak isterim.

Genotropik iletim süreci, nöronal çekirdeğe taşınan sinyallerin uygun gen kopyalanması olaylarını içermektedir. Sonuç olarak çekirdek tarafından mRNA ve nöronun değişik tepkilerini yönetecek olan proteinler üretilmektedir. Bu veriler, bize genetik geçişli hafıza olabileceğini düşündürmektedir. Çünkü hayvan deneylerinde RNA ve protein sentezi inhibitörleri kullanıldığında bu sürecin kesintiye uğradığı, kullanılmadığında ise nesilden nesile geçen bazı özel bilgilerin olabileceği saptanmıştır. Daha spekülatif bir düzeyde düşünecek olursak, genotropik mekanizmalar^ doğumdan sonra birbirinden ayrılarak farklı ortamlarda büyüyen tek yumurta ikizlerinde gözlemlenmiş olan dikkate değer davranış benzerliklerinin gerisinde yatan neden olabilirler.

Bu mekanizmalar bize bir yandan arketiplerin doğru olabileceğini, yani beynin sadece içinde yaşanan döneme özgü sosyal, ekonomik, politik, doğal ve her türlü nesnel ve öznel koşulun değil, ayrıca yaşanan tarihin de bir bileşkesi olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda şizofreninin, afektif bozuklukların, anksiyete bozukluklarının ve daha bir çok beyne özgü işlevsel hastalıkların genetik yönleri konusunda kuramsal da olsa bir takım temeller olabileceğine de işaret etmektedir.

Nörofizyolojik düzeyde, beynin emosyonel alanları sayılan limbik merkezlerin uyarılmasının, böyle bir uyarının bilincine varılabilirse uygun, üretken, yararlı davranışları, ama bilincine yarılamazsa, uygunsuz karmaşık davranış paternlerini ortaya çıkaracağını anladık. Herhangi bir dış kışkırtmanın olmadığı durumlarda bile limbik sistem, diensefalon veya beyin sapmdaki alanların uyarılması ile kaçma veya saldırma tepkilerinin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu bilgiler beyinde subkortikal düzeyde etkinlik gösteren seçilmiş bazı yolakların, vücudu dışarıda ve içeride uygun yaşam koşullarına hazırlayan psikolojik ve bedensel eylemlerin eşgüdümünden sorumlu olduğunun birer göstergesidir.

Yine elektrofizyolojik veriler sayesinde, bireyle nesnel dünya arasındaki iletişimde belirli kuralların çiğnenemez olduğunu anladık. Kitapta, bireyin nesnellik karşısında ulaşmak istediklerini elde ederken risk-kazanım dengesini korumak üzere organize edilmiş bir beyne sahip olduğunu, bu dengenin bozulması halinde kişinin elemle haz arasında çalkantılar yaşayacağına dair güçlü ipuçlarının varlığını ima ettik.

Kendi kendini uyarma tekniği yoluyla, beyinde ödül ve cezalandırma merkezlerinin tanımlandığını gördük. Ödül merkezleri limbik, diensefalik ve daha az bir oranda da ekstrapiramidal sistem içerisinde dağılmışlardır. Özellikle ventral tegmental alanın ödül merkezi olarak işlev gördüğü saptanmıştır. Cezalandırma merkezleri, diensefalon ve orta beynin periventriküler alanındaki çok daha küçük bir bölge ile sınırlıdır. Söz konusu alanlar DA, NA, adrenalin ve 5-HT nörotransmitterlerini kullanan yolaklarca yoğun bir biçimde beslenirler. Ayrıca, ACh, GABA ve glutamat ile dengede tutulurlar. Bu nörotransmitterlerin selektif metabolik inhibitörleri veya sahip oldukları reseptörleri ile etkileşime giren maddelerin kullanılması ile beyinin ödül ve ceza işlevlerinin yanı sıra birçok işlevinin kontrol altına alınabileceğine tanık olduk. Örneğin, DA en çok bazı düşünme süreçleriyle, ekstrapiramidal hareketle ve belirli düşünce-davranış eşgüdümlerinin sağlanmasıyla yakından ilgilidir. NA özellikle beynin bazı duyusal işlevlerini önemli ölçüde etkileyen ve nöronların uyarılmasını düzenleyen bir işleve sahiptir. Diğer yandan 5-HT, uyku, muhtemelen

sindirim işlevi, vücut ısısı artışı ve rahatlama ile ilgilidir.

Bir yandan da, beyin işlevlerinin hemen hiç birinin mutlak bir biçimde aminlerden herhangi birine bağlı olamayacağını da anladık. Bunların eylemlerindeki düzenliliğin, sinir sisteminin her tarafında görülen ve tek-tek işlevleri henüz ilkel bir düzeyde bile anlaşılamamış olan çeşitli peptidler tarafından gerçekleştiriliyor olabileceğini, ama daha da önemlisi tümünün genel bir denge içerisinde ve birlikte iş gördüklerini kavradık. Yine, bu aminlerin tek-tek rolleri konusundaki bilgilerimizin çoğu kez rastlantılara bağlı olduğunu ve psikoaktif ilaçların keşfedilmesi ile elde edildiklerini anladık.

Ve o ilaçların, akıl hastalıklarının tedavisinde son derecede önemli yararlar sağladığına tanık olduk. Yine ilaç araştırmalarının sonucunda, şizofreni ve affektif psikoza ilişkin olarak birçok kuramın ortaya çıktığını gördük.

Ayrıca, bu kitapta ele almış olduğumuz aminler, hem merkezi nörotransmitterleri düzenlerler, hem de periferal düz kasların ve endokrin bezlerinin çalışmasını etkilerler. Bundan dolayı, psişe ve soma arasındaki bağlantıları sağladıkları söylenebilir.

Sonuç olarak, psikosomatik tıbbın, geçmişte bilimden çok maharete dayalı olarak gelişmişse de, gelecekte daha tutarlı bir fizyolojik temele oturabilecek önemli bir bilim dalı olduğunu anladık.

XI. EK : UYKU

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.

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 solunum normal uyanıklık halindedir. Beyin oksijen kullanımı artmıştır. C02'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 narkoîepsi hastalıkları için bir işaret olarak kabul edilir.

Bu dönemde EEG, düşük voltaj hızlı bir ritm ortaya koyar. Dalgalar testere dişine benzer. EMG ise, kas tonusunda azalma ortaya koyar. Kaslarda neredeyse tam bir paralizi vardır.

Bu, 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 regülasyonunda 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, 1-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 arttırmaktadır. O nedenle locus coeruleus'daki sinirlere REM-off nöronlar adı verilir. Beyin asetilkolini de uyku regülasyonunda rol almaktadır. REM uykusunun başta gelen düzenleyicisi Ach'dir. Beyin ACh içeren nöronları, pontin- retiküler formasyon nöronlan 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 kolineıjik nöronlarda bir kayıp söz konusudur. O halde demans'da gözlenen uyku bozukluktan kolineıjik aktivitede meydana gelen düzensizlikle ilgili olabilir.

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

Dopamin uyandırıcı etkiye sahiptir. Beyin dopamin miktarını arttıran ilaçlar uyanıklığı arttırmaktadır. Dopamin blokerleri ise uyku süresini uzatmaktadır.

4. UYKUNUN İŞLEVLERİ

Restoratif,

homeostatik,

termoregulatuar,

enerji konservasyonu yönündedir.

Uyku Deprivasyonu: Uzun süreli uyku deprivasyonlan, 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 lezyonlan, aşın yemek yeme, buna rağmen kilo kaybı, aşın enerji tüketimi, vücut ısısında azalma ve ölüme yol açmaktadır. Plazma norepinefrin seviyesi artar, tiroksin seviyesi düşer.

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 intensitisinin 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 arttıran faktörler;

fiziksel çalışma,

egzersizler,

hastalıklar,

genel mental stres,

artmış mental aktivite.

Kuvvetli psikolojik uyanlar, örneğin, güç öğrenme koşulları, stres ve beyin katekolaminlerini azaltan ilaçlar REM periodlarmı arttırmaktadır.

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 vs. 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 menstruasyon 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.

UYKU BOZUKLUKLARI

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

Major Semptomlar

Insomnia

Hypersomnia

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 deprcsif 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. Par as omnia:

Uyku sırasında birtakım alışılmadık ya da istenmeyen davranışların ortaya çıkmasıdır. Genellikle 3. ve 4. evrede 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

Primer Insomnia.

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

Primer Hipersomnia:

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

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 mekanizmanın bozulmasına bağlı özgün bir uyku hastalığıdır. Kişi aniden REM uykusuna dalar. Tipik kaleptik 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 al agonisti) önerilmektedir.

Solunumla İlgili Uyku Bozukluktan

Ohstruktif Sleep-Annea Syndrome: Özellikle þiþmanlarda ortaya çýkar. 10 sn. ve daha uzun süreli sleep apnea ataklan izlenir.

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

Sirkadien Ritm Bozukluktan:

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

Diğer İnsomnialar:

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

Restless Leg: Bacaklarda bir þeyler hissedip, ayaklan oynatma ihtiyacý duymak. Görülme sýklýðý: %5. Tedavi: BZD, Levodopa, opioids, propranolol, carbamazepin.

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

Menstruasyona Bağlı Sendromlar: Menses öncesi hipersomnia.

Uyku Sarhoşluğu: Kişinin uyandığında kendini sarhoş gibi hissetmesidir.

n. "PARASOMNIA" LAR.

Nightmare: REM döneminde -kabus görüp uyanma halidir. Kiþi olan biteni hatýrlar. Tedavi: TCA.

Sleep Tenor: 3. ve 4. dönemde ortaya çýkan büyük anksiyete ve panik halidir. Genellikle olaný biteni unutur. Çocuklann %1-6'smda görülür. Oðlan çocuklarda kýzlardan fazladýr. Özellikle temporal lobda olmakla birlikte bazý beyin yapýsý bozukluklan vardýr. Ancak bu bozukluklar epilepsi düzeyinde deðildir. Tedavi: Aile tedavisi bazen yararlýdýr, BZD düþük dozlarda hadiseyi tamamen ortadan kaldýrabilir.

Sleep Walking: Somnambulism olarak da bilinir. 3.- 4. evre'de

ortaya çıkar. Genellikle gecenin ilk 1/3'lük bölümünde izleni;. Olanı biteni hatırlamaz. Yatağından kalkıp giyinebilir. Evin odalarında dolaşabilir. Kendi kendine konuşabilir. Çığlık atabilir. Hatta araba bile kullanabilir. Uyanıklığı, derin bir konfüzyon (şaşkınlık) izler. 4-8 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 aşın yorgunluk ve stres hadisenin sıklığını arttırabilir. Muhtemel kazalardan dolayı tehlikelidir. Tedavi: 3. ve 4. evre uyku dönemlerini baskı altına alan ilaçlar denebilir. 4. Diğer Parasomnialar:

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

Sleeptalking: Uykunun her aþamasýnda olabilen, uyku sýrasýnda konuþma halidir. Herhangi bir sýr ifþasý veya rüya içeriði ile ilgili bilgi vermek söz konusu deðildir. Tedavi gerektirmez.

REM Sleep Davranýþ Bozukluðu: REM döneminde olmasý gereken atoni ortadan kalkmýþtýr. Kiþi rüyasýna uygun, çok karmaþýk ve þiddetli davranýþlar göstermektedir. Yanýnda yatan kiþi 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.

Jaetatio Capitis Nocturna: Ritmik öne ve arkaya kafa sallama. Uykuya dalmadan hemen önce veya tam uyku baþlangýcýnda gözlenir. Tedavi: Kazalarýn önlenmesine yöneliktir.

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

B. BİR BAŞKA PSİKİYATRİK BOZUKLUĞA BAĞLI UYKU BOZUKLUKLARI

1.1. ve II. Eksen Bozukluğa Bağlı insomnia Halleri:

Major Depresyon: Geceleri sýk uyanma, erken uyku sonlanmasý, sabahlarý kendini kötü hissetme ile karakterizedir. REM latensi kýsalmýþtýr. 3. ve 4. evreler azalmýþtýr.

Panik Bozukluk: 3. ve 4. evrelerde spontan uyanmalar vardır.

Manik Epizod: Aşın kısa uyku süresi. Hiç uykuya dalamadıkları halde uykusuzluktan yakınmazlar. Maniklerde ve hipomaniklerde

uyku ihtiyacı gerçekten azalmıştır.

4. Şizofreni: Total uyku süresi ve slow-wave sleep yüzdesi azalmıştır. Psikotik alevlenme öncesinde REM periodlarmda kısalma gözlenir.

I. ve II. Eksen Bozukluğa Bağlı Hipersomnia Halleri: II. 1. Mild depresyon ve Bipolar bozukluk depresif epizod Ü.2. Komplikasyonsuz grief reaksiyonu.

II.3. Kişilik bozuklukları n.4. Dissosiatif bozukluk H.5. Somatoform bozukluk H.6. Dissosiatif füg

H.7. Dissosiatif amnezi (Williams ve ark., 1995)

XII. KAYNAKLAR

Abuzzahab FS: The antidepressant properties of cyclozacine. AJRC, 1:9-15,1970.

Akiskal HS: Dysthymia: Clinical and External Validity. Acta Psychiatr Scand Suppl, 383:, 19-23, 1994.

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.

American Psychiatric Association Task Force on Quantitative Electrophysiological Assessment: Anonymous Quantitative Electroencephalography - A Report on the Present State of Computerized EEG Techniques. Am J Psychiatry, 148:7, 961-4,

Anderson NB: Levels of analysis in health science: A framework for integrating sociobehavioral and biomedical research. Annals of the New York Academy of Sciences, 1998

Anderson NB, Scott PA: Making the case for psychophysiology during the era of molecular biology. Psychophysiol. 36:1, 1-13, 1999

Andreasen NC: The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). University of Iowa, Iowa City, IA, 1983.

Andreasen NC: The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). University of Iowa, Iowa City, IA, 1984.

Andreasen NC; Flam M; Arndt S: The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH): An Instrument for Assessing Diagnosis and Psychopathology. Arch Gen Psychiatry, 49: 615-623,

Angrist B; Rotrosen J; Gershon S: Responses to Apomorphine, Amphetamine and Neuroleptics in Schizophrenic Subjects. Psychopharmacology, 67: 31-38, 1980.

Ankan MK: A Proposed Model to Investigate the Compensatory Mechanisms of Seizures. 10th International Symposium on Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Methabolism, Istanbul, 1999-A.

Ankan MK: Demans'ta Elektrofızyolojik Bulgular. Roche Yayınları, 1998.

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

Ankan MK: Psikiyatrik Elektrofızyoloji. Yer aldığı kitap: İlkay E (ed): Psikiyatri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınlan, baskıda.

Arıkan MK: Şizofreni Anlamak. İmge Yayınları, Ankara, 1999-B.

Arıkan MK; Çetin G: Uyku Bozuklukları. Yer aldığı kitap: İlkay E (ed): Psikiyatri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınlan, baskıda.

Armitage R: Microarchitectural Findings in Sleep EEG in Depression: Diagnostic Implications [see comments], Biol Psychiatry, 37:2, 72- 84, 1995.

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.

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.

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.

Armitage R; Trivedi M; Rush AJ: Fluoxetine and Occulomotor Activity During Sleep in Depressed Patients. Neuropsychopharmacology, 12:2, 159-65, 1995.

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^

Aserinsky E; Kleitman N: Regular Occuring Periods of Eye Motility and Concomitant Phenomena During Sleep. Science, 118: 273-274, 1953.

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.

Autelitano DJ: Stress induced stimulation of pituitary POMC gene expression is asociated with activation of transcription factor AP-1 in hypothalamus and pituitary. Brain Res. Bull. 45: 75-82, 1998

Bente D; itil TM: Zur Wirkund des Phenothiazin korpers Megaphen aud das menschliche Hirnstromblid. Arnz.Forsch., 4: 418-423, 1954.

Berger H: Uber das Electro-Enzephalogramm des Meschen (Part 3). Arch Psychiatr Nervenkr. 94, 16-37, 1931.

Bioavailability and Bioequivalence Requirements. Federal Register, Vol 42, No.5, 1639, 1977.

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.

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.

Blake H; Gerard RW: Brain Potentials During Sleep. Am. J. Physiol. 119:273-274, 1937.

Borbely AA; Achermann P: Ultradian Dynamics of Sleep After a Single Dose of Benzodiazepine Hypnotics. Eur J Pharmacol, 195:1, 11-8, 1991.

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

Bowers MB: Cortical Dopamine Turnover in Schizophrenic Syndromes. Arch Gen Psychiatry, 31: 50-54, 1974.

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.

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.

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.

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.

Burkhart MA; Thomas DG: Event-Related Potential Measures of Attention in Moderately Depressed Subjects. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 88:1, 42-50, 1993.

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.

Buysse DJ; Kupfer DJ; Frank E; Monk TH; Ritenour A; Ehlers CL: Electroencephalographic Sleep Studies in Depressed Outpatients Treated with Interpersonal Psychotherapy: I. Baseline Studies in Responders and Nonresponders. Psychiatry Res, 42:1, 13-26, 1992.

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.

Buysse DJ; Reynolds CF 3d; Kupfer DJ; Houck PR; Hoch CC; Stack J A; Berman SR: Electroencephalographic Sleep in Depressive Pseudodementia. Arch Gen Psychiatry, 45:6, 568-75, 1988.

Cade JFJ: Lithium Salts in the Treatment of Psychotic Excitement. Med J Aust 36: 349-352, 1949.

Carlsson A; Lindquist M: Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. Acta Pharmacol Toxicol, 20: 140-144, 1963.

Castellani S; Ziegler MG; van Kammen DP; Alexander PE; Sims SG; Lake CR: Plasma Norepinephrine and Dopamine-p-Hydroxylase Activity in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 39: 1145-1149, 1982.

Cleghorn JM; Zipursky RB; List SJ: Structural and Functional Brain Imaging in Schizophrenia. J Psychiatry Neurosci, 16: 53-74, 1991.

Coffey CE; Lucke J; Weiner RD; Krystal AD; Aque M: Seizure Threshold in Electroconvulsive Therapy (ECT) D. The Anticonvulsant Effect of ECT. Biol Psychiatry, 1, 37:11, 777-88, 1995.

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, 1976.

Creese I; Burt DR; Snyder SH: Dopamine Receptor Binding Predicts Clinical and Pharmacological Potencies of Antischizophrenic Drugs. Science, 192: 481-483, 1976.

Cross AJ; Crow TJ; Owen F: Gamma-Aminobutyric Acid in the Brain in Schizophrenia. Lancet, 1: 560-561, 1979.

Crow TJ: Schizophrenia: More Than One Molecular Process. BMJ 280:66-68, 1980.

Crow TJ; Owen F; Cross AJ et al.: The Dopamine Receptor As the Site of the Primary Disturbance in the Type I Syndrome of Schizophrenia, in Usdin E; Sourkes TL; Youdin MBH (eds): Enzymes and Neurotransmitters in Mental Disease. John Wiley, Chichester, pp.559-572, 1980.

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.

Dahl RE; Ryan ND; Matty MK; Birmaher B; al-Shabbout M; Williamson DE; Kupfer DJ: Sleep Onset Abnormalities in Depressed Adolescents. Biol Psychiatry, 39:6, 400-10, 1996.

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.

Davis KL; Berger PA; Hollister LE; Barchas JD: Cholinergic Involvement in Mental Disorders. Life Sci, 22: 1865-1872, 1978.

Davis PA: Evaluation of the Electroencephalograms of Schizophrenic Patients. Am. J. Psychiatry 96, 851-860, 1940.

Davis PA: Electroencephalograms of Manic-Depressive Patients. Am. J. Psychiatry 98, 430-433,1941.

Davis PA: A Comparative Study Of The EEGs Of Schizophrenic And Manic-Depressive Patients.Am.J.Psychiatry 99, 210 -217, 1942.

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.

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.

Dean ve ark, Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, San Fransisco City Cohort, and AKIVE study. Science, 273, 1856- 1862,1996

Defrance JF; Ginsberg LD; Rosenberg BA; Sharma JC: Topographical Analysis of Adolescent Affective Disorders. Int J Neurosci, 86:1-2, 119-41,1996.

Degrcef G; Ashtari M; Bogerts B; et al: Volumes of Ventricular System Subdivisions Measured from Magnetic Resonance Images

in First Episode Schizophrenic Patients. Arch Gen Psychiatry 49: 531-537, 1992.

Delacour J; Bassant EMH; Onofrj M; Santucci V; Kleinlogel H: Electrophysiological Models for the Study of Cognition Enhancers. Pharmacopsychiatry, 23 Sppl. 2: 90-3,1990.

Delay J; Deniker P: Trente-huit cas de psychoses traitees par la cure prolongee et continuee de 4560 R.P. Les Congres des Alet Neurol de Langue Fr. in: Compte Rendu du Congres. Masson, Paris, 1952- A.

Delay J; Deniker P: Trente-huit cas de psychoses traitees par la cure prolongee et continue 4560 RP. Le Congres des Medicins Alienistes et Neurologistes de France, vol 50. in Compte redu du Congres. Paris, Masson etCie, 1952-B.

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.

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.

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.

DiPalma JR;DiGregorio GJ: Basic Pharmacology in Medicine. 3rd edition, McGraw-Hill International Edition, 1990.

Ebert D; Feistel H; Barocka A; Kaschka W; Mokrusch T: A Test- Retest Study of Cerebral Blood Flow During Somatosensory Stimulation in Depressed Patients with Schizophrenia and Major Depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 242:4, 250-4, 1993.

Endicott J; Spitzer RL: A Diagnostic Interview: The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 35: 837-844, 1978.

Endicott J; Spitzer RL; Fleiss JL: The Global Assessment Scale: A Procedure for Measuring Overall Severity of Psychiatric Disturbance. Arch Gen Psychiatry. 33: 766-771, 1976.

Farley IJ; Price KS; McCullough E; Deck JN; Hordynski W; Hornykiewicz O: Norepinephrine in Chronic Paranoid Schizophrenia - Above Normal Levels in Limbic Forebrain. Science, 200: 465-468, 1978.

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

Final Task Force Report on Bioavailability and Bioequivalence of Psychotropic Drugs. Psychopharmacol Bull, 16 (Suppl 3), 9-12, 1980.

Fine EJ; Soria ED: Myths About Vitamin B12 Deficiency. South Med J, 84:12, 1475-81, 1991.

Fink M: EEG Profiles and Bioavailability Measures of Psychoactive Drugs, in itil TM (ed): Psychotropic Drugs and the Human EEG. Karger, Basel-New York, p.76-98, 1974.

Fink M: Quantitative Electroencephalography and Human Psychopharmacology: Frequency Spectra and Drug Action. Med. Exp., 5: 364-369, 1961.

Fink M: Quantitate Electroencephalography in Human Psychopharmacology II - Drug Patterns, in Glaser GH: EEG and Behavior. Basic Books, New York, 1963.

Fink M: Quantitative EEG and Human Psychopharmacology ID - Changes on Acute and Chronic Administration of Chorpromazine, Imipramine, and Placebo (Saline), in Wilson WP: Applications of Electroencephalography in Psychiatry. Duke Univ. Press, Durhan, NC, 1965.

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.27,1971.

Fink M: The Human Electroencephalogram: Index of Clinical Activity of New Psychoactive Agents. Mod. Probl Pharmacopsychiat., Vol. 2, Basel-Karger, Basel-New York, 1969.

Fink M; İtil TM: EEG Analysis by Digital Computer II - Relation of Penthotal-Induced Changes to Resting Patterns. Electroenceph. Clin.Neurophysiol, 18: 520-521,1965.

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

Fink M; İtil 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., 62-71,1969.

Fink M; Shapiro D; Hickman C; İtil TM: Quantitate Analysis of the Electroencephaogram by Digital Computer Methods. IH. Applications to Psychopharmacology, in Kline NS and Laska E (eds) Computers and Electronic Devices in Psychiatry. Grune & Stratton, New York, 1968.

Fink M; Simeon J; itil TM; Freedman AM: Clinical Antidepressant Activity of Cyclazosine: A Narcotic Antagonist. Clin. Pharmacol. Ther., 11: 41-48,1970.

Finkelstein Y; Vardi J; Hod I: Impulsive Artistic Creativity as a Presentation of Transient Cognitive Alterations. Behav Med, 17:2, 91-4, 1991.

Fukuda M; Niwa SI; Hiramatsu KI; Hayashida S; Saitoh O; Kameyama T; Nakagome K; Iwanami A; Sasaki T; Itoh K: Psychological Intervention can Partly Alter P300 Amplitude Abnormalities in Schizophrenics. Jpn. J Psychiatr. Neurol. 43(4): 633-638, 1989.

Funderbunk WH; Finger KF; Drakontides AB; Scheider JA: EEG and Biochemical Findings with MAO Inhibitors. Ann. N.Y. Acad Sci., 96: 289-302, 1962.

Gabbard GO: Psychodynamic Psychiatry in Clinical Practice. The DSM-IV Edition, American Psychiatric Press Inc., 1994.

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 Neuropsychological Indices. Neuropsychobiology, 33:1, 48-54, 1996.

Gangadhar BN; Ancy J; Janakiramaiah N; Umapathy C: P300 Amplitude in Non-Bipolar, Melancholic Depression. J Affect Disord, 28:1,57-60, 1993.

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.

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

Gershon MD; Dreyfus CF; Pickel VM; Joh TH; Reis DJ: Drugs, Diagnosis and Disease, in Freedman DX (ed): Biology of the Major Psychoses. Raven Press, New York, pp.85-96, 1975.

Giese-Davis JE; Miller GA; Knight RA: Memory Template Comparison Processes in Anhedonia and Dysthymia. Psychophysiology, 30:6, 646-56, 1993.

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.

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.

Goldfarb ve ark Mutation in codon 200 of scrapie amyloid precursor gene linked to Creutzfeldt-Jacob disease in Sephardic Jews of Libyan and non-Libyan origin. Lancet, 336: 637-638, 1990

Gomes UCR; Shanley BC; Potgieter L; Roux JT: Noradrenergic Overactivity in Chronic Schizophrenia - Evidence Based on Cerebrospinal Fluid Noradrenaline and Cyclic Nucleotide Concentrations. Br J Psychiatry, 137: 346-351, 1980.

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.

Greenblatt M; Healy MM; Jones GA: Age and Electroencephalographic Abnormality in Neuropsychiatric Patients: A Study of 1953 Cases. Am. J. Psychiatry 101, 82-90,1944.

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.

Guillerm H; Davost PH; Grandmontagne O; Prudhomme B: Efficacite du nialamide dans les etats depressifs. Ann.med.psychol., 118 (1): 972-978, 1960.

Gur RE; Mozley D; Resnick SM; et al: Magnetic Resonance Imaging in Schizophrenia, I: Volumetric Analysis of Brain and Cerebrospinal Fluid. Arch Gen Psychiatry 48: 407-412, 1991.

Gyulai L; Alavi A; Broich K; Reilley J; Ball WB; Whybrow PC: 1-123 Iofetamine Single-Photon Computed Emission Tomography in Rapid Cycling Bipolar Disorder: A Clinical Study. Biol Psychiatry, 41:2, 152-61, 1997.

Haag C; Kathmann N; Hock C; Giinther 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.

Hahn ve ark. Mutations of the human homolog of Drosophilia patched in the nevoid basal cell carcinoma sydrome. Cell, 85, 841-851, 1996

Hançerlioğlu O: Felsefe Ansiklopedisi. Remzi Kitabevi, 1977.

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.

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.

Hecker E: Die Hebephrenic. Archiv fiir Pathologie, Anatomie, Physiologic und Klinische Medizin, 52: 394, 1871.

Heinrichs DW; Hanlon ET; Carpenter WT Jr.: The Quality of Life Scale: An Instrument for Rating the Deficit Syndrome. Schizophr Bull. 10: 388-398, 1984.

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.

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.

Hofman A: Psychotomimetic Substances. Indian J Pharm. 25: 245- 256, 1963.

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.

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 Unipolar 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.

Human Drugs. Federal Register, Vol 40, No. 120, 26157-26171,1975.

Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell, 72, 971-983, 1993

Hurst LA: Electroencephalographic Support for a Genetically Oriented Organic Concept of Schizophrenia. J. Nerv. Ment. Dis. 115: 95, 1952.

Hurst LA; Mundy-Castle AC; Beerstecher DM: The Electroencephalogram in Manic-Depressive Psychosis. J.Ment.Sci. 100, 220-240,1954.

Illowsky PB; Juliano DM; Bigelow LB; et at: Stability of CT Scan Findings in Schizophrenia - Results of an 8 Year Follow-Up Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 51: 209-213, 1988.

İtil TM: Elektroencephalographische befunde zur Klassifikation Neuro und thymoleptischer Medikamente. Med. Exp. (Basel), 5: 347-363, 1961.

İtil TM: Elektroencephalographische studien bei Endogenen Psychosen und deren behandlung mit Psychotropen Medikamenten unter besonderer Beruckschtigung des Pentothal-Elektroencephalogramms. Ahmet Sait Matbaası, İstanbul, 1964-A.

İtil TM: Elektroencephalographische studien bei Psychosen und Psychotropen Medikamenten. Ahmet Sait Matbaası, İstanbul, 1964- B.

İtil TM: Electroencephalography and Pharmacopsychiatry, in Freyhan FA, Petrilowitsch N, and Pichot P, (eds): Clinical Psychopharmacology, Modern Problems of Pharmacopsychiatry. Karger, Basel - New York, Vol. 1, p.63-194,1968.

İtil T.M: Quantitate Pharmaco-Electroencephalography, in İtil TM (ed): Psychotropic Drugs and the Human EEG. Mod. 43-75, 1974.

İtil TM: Quantitate Pharmaco-Electroencephalography in Assessing New Antianxiety Agents, in Vinar O, Votava Z, and Bradley PB, (eds): Advances in Neuro-psychopharmacology. North Holland Publishing Co., Amsterdam, p.199-209, 1971.

İtil TM: Quantitate Pharmaco-Encephalography in the Discovery of a New Group of Psychotropic Drugs. Diseases of the Nervous System, 33, (8): 557-9, 1972.

İtil TM; Akpınar S: Lithium Effect on Human Electroencephalogram. Clinical Electroencephalography, 2(2): 89-102, 1971.

İtil 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.

İtil 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, 1977.

İtil TM; Cabana B; Purich E; Songar A; Eralp E: Establishing Bioavailability Following Single Doses of Two Generic Products of Diazepam Relative to Valium U-sign both Standard Plasma H- levels and Computer Analyzed Electroencephalography Measurements. Integrat Psychiat 3: 25-41,1985.

İtil TM; Fink M: Electroencephalographic Effects of Trifluperidol. Dis Nerv System, 30, 524-529, 1969.

İtil TM; Gannon P; Cora R; Polvan N; Akpinar S; Elveris F; Eskazan E: SCH-12041, a New Antianxiety Agent (Quantitave Pharmacoencephalography and Clinical Trials). Physiscians' Drug Manual (PDM), 3(3-4): 26-35, 1971-A.

İtil TM; Guven F; Cora R; Hsu W; Polvan N; Ucok A; Sanseigne A; Ulett GA: Quantitative Pharmacoelectroencephalography Using Frequency Analyzer and Digital Computer Methods in Early Drug Evaluations, in Smith WL, (ed): Drugs, Development, and Brain Functions. Chlarles C.Thomas, Springfield, ID, p. 145-166, 1971-B.

İtil 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-A.

İtil TM; Saletu B; Gannon P; Arat M; Hsu W: Clinical and EEG Investigations with CI-579 and CI-600 (Quantitative Phamaco-

Electroencephalograhpy and "Sleep Prints"). Physicians' Drug Manual, 4(3-4): 2-10, 1972-B.

İtil TM; Shapiro D; Fink M: Differentiation of Psychotropic Durgs by Quantitative EEG Analysis. Agressologie, 9(2): 267-280,1968.

İtil TM; Shapiro DM; Fink M; Kiremitçi N; Hickman C: Quantitative 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.219-237,1969.

İtil TM; Shapiro D; Schneider SJ; Francis I: Computerized EEG as a Predictor of Drug Response in Treatment Resistant Schizophrenics. J. Nerv. Ment. Dis. 169 (10), 629-637, 1981.

John ER; Prichep LS; Fridman J; Easton P: Neurometries: Computer- Assisted Differential Diagnosis of Brain Dysfunctions. Science, 239:4836, 162-9, 1988.

Jones BE: Paradoxical Sleep and its Chemical/Structural Substrates in the Brain. Neuroscience, 1991, 40:3, 637-56.

Jordan SE; Nowacki R; Nuwer M: Computerized Electroencephalography in the Evaluation of Early Dementia. Brain Topogr, 1:4, 271-82, 1989.

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.

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.

Kaplan HI; Sadock BJ; Grebb JA: Synopsis of Psychiatry. Seventh Edition, Williams and Wilkins, p.457,1994.

Kay SR; Fisz-Bein A; Opler LA: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 13: 261-276, 1987.

Kayaalp OS: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Feryal Matbaacılık, Ankara, 3. Cilt, 6. Baskı, 1. Cilt, 6. Baskı, 1993.

Kelsoe JR; Cadet JL; Pickar D; et al: Quantitative Neuroanatomy in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 45: 533-541, 1988.

Kemali D; Del Vecchio M; Maj M: Increased Noradrenaline Levels in CSF and Plasma of Schizophrenic Patients. Biol Psychiatry, 17: 711-717, 1982.

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.

Kirkpatrick B; Buchanan RW; McKenney PD: Schedule for the Deficit Syndrome: an Instrument for Research in Schizophrenia. Psychiatry Res. 30: 119-123, 1989.

Knott VJ; Lapierre YD: Temporal Segmentation of Response Speed in Depression: Neuro-Electrophysiological Approaches. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 15:2, 249-55, 1991.

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.

Kok A: REM Sleep Pathways and Anticholinesterase Intoxication: A Mechanism for Nerve Agent-Induced, Central Respiratory Failure. Med Hypotheses, 41:2, 141-9, 1993.

Kostic VS; Susie 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.

Kotwing BG: Basic and Clinical Pharmacology. A Lange Medical Book, Appleton & Lange, 6th Edition, 1995.

Koyama T; Yamashita I: Biological Markers of Depression: WHO Multi-Center Studies and Future Perspective. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 16:6,791-6, 1992.

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-A.

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-B.

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.

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.

Lancaster ve ark., BRCA 2 mutations in primary breast and ovarian cancers. Nature Genetics, 13: 238-240, 1996

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-A.

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.

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.

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-B.

Leentjens AF; van den Broek WW; Kuşuma A; Bruijn JA: Facilitation of ECT by Intravenous Administration of Theophylline. Convuls Ther, 12:4, 232-7, 1996.

Lemere F: Cortical Energy Production in the Psychoses. Psychosom. Med.3, 152-156, 1941.

Levy-Lahad ve ark. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. Science, 269: 973-977, 1995

Lieber AL; Newbury ND: Diagnosis and Subtyping of Depressive Disorders by Quantitative Electroencephalography: ID. Discriminating Unipolar from Bipolar Depression. Hillside J. Clin. Psychiatry 10(2) 165-172, 1988.

Lindstrom LH: Low HVA and Normal 5HIAA CSF Levels in Drug Free Schizophrenic Patients Compared to Healthy Volunteers - Correlations to Symptomatology and Family History. Psychiatry Res, 14: 265-273, 1985.

Loomis AL; Harvey EN; Hobart GA: Cerebral States During Sleep As Studied by Human Brain Potentials. J. Exp Psychol, 21: 127-144, 1937.

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.

Luthringer R; Toussaint M; Schaltenbrand N; Bailey P; Danjou PH; Hackett D; Guichoux JY; Machcr 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.

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.

Mârtensson B; Bartfai A; Hailen B; Hellström C; Junthe 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.

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.

McCarley RW; Shenton ME; O'Donnell BF; Faux SF; Kikinis R; Nestor P; Jolesz FA: Auditory P300 Abnormalities and Left Posterior Superior Temporal Gyrus Volume Reduction in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 50: 190-197, 1993.

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.

McGeer PL; Eccles JC; McGeer EG: Molecular Neurobiology of the Mammalian Brain. Plenum Press, New York, 1978.

Mednick SA; Schulsinger F: Children of Schizophrenic Mothers. Bulletin of the International Association of Applied Psychology 14, 11-27, 1965.

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.

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.

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.

Mendlewicz J; Kerkhofs M: Sleep Electroencephalography in Depressive Illness. A Collaborative Study by the World Health Organization. Br J Psychiatry, 159: 505-9, 1991.

Miki ve ark. A strong candidate for the breast ond ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1. Science, 266, 66-71, 1994

Minot R; Luthringer R; Macher JP: Effect of Moclobemide on the Psychophysiology of Sleep/Wake Cycles: A Neuroelectrophysiological Study of Depressed Patients Administered with Moclobemide. Int Clin Psychopharmacol, 7:3-4, 181-9, 1993.

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.

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.

Nandrino JL; Pezard L; Martinerie J; el Massioui F; Renault B; Jouvent R; Allilaire JF; Widliicher D: Decrease of Complexity in EEG as a Symptom of Depression. Neuroreport, 5:4, 528-30, 1994.

Nelkin ve Lindee, The DNA mystique. The gene as cultural icon. New York Freeman, 1995

Nieber D; Schlegel S: Relationships Between Psychomotor Retardation and EEG Power Spectrum in Major Depression. Neuropsychobiology, 25:1, 20-3, 1992.

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.

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.

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.

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.

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.

Olds J: Hypothalamic Substrates of Reward. Physiol Rev. 42: 554- 604, 1962.

Olds J; Millner P: Positive Reinforcement Produced by Electrical Stimulation of Septal Area and Other Regions in Rat Brain. J Comp Physiol. 47:419-427, 1954.

Overall JE; Gorham DR: The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychol Rep 10: 799-812, 1962.

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.

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.

Pfefferbaum A; Zipursky RB: Neuroimaging Studies of Schizophrenia. Schizophr Res, 4: 193-208, 1991.

Pierson A; Partiot A; Jouvent R; Bungener C; Martinerie J; Renault B; Widlocher 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.

Pierson A; Ragot R; Van Hooff J; Partiot A; Renault B; Jouvent R: Heterogeneity of Information-Processing Alterations According to Dimensions of Depression: An Event-Related Potentials Study. Biol Psychiatry, 40:2, 98-115, 1996.

Polymeropoulos ve ark. Mapping of gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. Science, 274, 1197-1199, 1996

Pozzi D; Golimstock A; Migliorelli R; Teson A; Garcia H; Starkstein S: Quantified Electroencephalographic Correlates of Depression in Alzheimer's Disease. Biol Psychiatry, 34:6, 386-91, 1993.

Pretlew ve ark. K-ras mutations in putative preneoplastic lesions in human colon. J. National Cancer Inst. 85: 2004-2007, 1993

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.

Prichep LS; John ER: QEEG Profiles of Psychiatric Disorders. Brain Topogr, 4:4, 249-57, 1992.

Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommmittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 10(11), 1611-6, 1990.

Raine AC; Thomas SF: Severe Brain Syndrome Following Phenelzine Overdosage. Am.J. Psychiatry, 119: 373-382, 1962.

Reynolds CF 3rd; Frank E; Houck PR; Mazumdar S; Dew MA; Cornes C; Buysse DJ; Beglcy 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.

Reynolds CF 3rd; 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.

Reynolds CF 3rd; 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.

Reynolds CF 3rd; 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.

Reynolds CF 3rd; 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.

Risinger ve ark., Mutation of MSH3 in endometrial cancer and evidence for its functional role in heteroduplex reparir. Nature Genetics, 14: 102-105, 1996

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.

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.

Robbins L; Helze J; Croughan J: The National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule. Rockville, MD, NIH, 1979.

Rodnight R: Schizophrenia: Some Current Neurochemical Approaches. J Neurochem, 41: 12-21, 1983.

Rosen ve ark, Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associateed with familial amyotrphic lateral sclerosis. Nature, 362, 59-62, 1993

Röschke J; Fell J: Spectral Analysis of P30() Generation in Depression and Schizophrenia. Neuropsychobiology, 35:2, 108-14, 1997.

Röschke J; Kögel P; Schlösser R; Wagner P; Mann K; Rossbach W; Benkert O: Analysis of Sleep EEG Microstructure in Subchronic Paroxetine Treatment of Healthy Subjects. Psychopharmacology (Berl), 132:1,44-9, 1997.

Röschke J; Mann K; Fell J: Nonlinear EEG Dynamics During Sleep in Depression and Schizophrenia. Int J Neurosci, 75:3-4, 271-84,

Sabo E; Reynolds CF 3rd; Kupfer DJ; Berman SR: Sleep, Depression, and Suicide. Psychiatry Res, 36:3, 265-77, 1991.

Saletu B; Brandstatter 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 Transdermal Oestradiol Therapy in Menopausal Depression. Psychopharmacology (Berl), 122:4, 321-9,

Saletu B; Brandstatter 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; Koli 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-A.

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.

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-B.

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.

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.

Schatzberg AF; Nemeroff CB: Textbook of Psycopharmacology. American Psychiatric Press Inc., First Edition, 1995.

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.

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.

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.

Schneider LS: Psychobiologic Features of Geriatric Affective Disorder. Clin Geriatr Med, 8:2, 253-65, May 1992.

Seeman P; Lee T; Chau-Wong M, et al: Antipsychotic Drug Doses and Neuroleptic/ Dopamine Receptors. Nature, 261: 717-719, 1976.

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.

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.

Shagass C; Roemer RA: Evoked Potential Topography in Major Depression. II. Comparisons Between Subgroups. Int J Psychophysiol, 13:3, 255-61, 1992.

Shelton RC; Weinberger DR: X-Ray Computerized Tomography Studies in Schizophrenia: A Review and Synthesis, in Nasrallah HA; Weinberger DR (eds): Handbook of Schizophrenia, Vol I: The Neurology of Schizophrenia. Amsterdam, Elsevier, pp.207-250, 1986.

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.

Snyder SH: Schizophrenia. Lancet, 2: 970-973, 1982.

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.

Spitzer RL; Williams JBV; Gibbon M: Structured Clinical Interview for DSM ffl-R (SCID, 7.1.85 review). New York, New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research Department, 1985 (722 West 168th Street, New York, NY 10037 adresinden istenebilir).

Sponheim SR; Iacono WG; Beiser M: Stability of Ventricular Size After the Onset of Psychosis in Schizophrenia. Psychiatry Res 40: 21-29, 1991.

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.

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.

Steiger A: Holshoer 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-A.

Steiger A; von Bardeleben U; Guldner J; Lauer C; Rothe B; Holshoer F: The Sleep EEG and Nocturnal Hormonal Secretion Studies on Changes During the Course of Depression and on Effects of MSS- Active Drugs. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 17:1, 125-37, 1993-B.

Steiger A; von Bardeleben U; Wiedemann K; Holshoer 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.

Stein MB; Enns MW; Kryger MH: Sleep in Nondepressed Patients with Panic Disorder: H Polysomnographic Assessment of Sleep Architecture and Sleep Continuity. J Affect Disord, 28:1, 1-6, 1993.

Sternberg DE; van Kammen DP; Lake CR; Ballenger JC; Morder SR; Bunney WE Jr.: The Effect of Pimozide on CSF Norepinephrine in Schizophrenia. Am J Psychiatry, 138: 1045-1050, 1981.

Stevens JR: Psychosis and the Temporal Lobe, in Advances in Treiman SD; Trimble M (eds): Neurology. Vol. 55, pp. 79-95, New York, Raven Press, 1991.

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.

Suddath R; Christison GW; Torrey EF; et al: Anatomical Abnormalities in the Brains of Monozygotic Twins Discordant for Schizophrenia. N Engl J Med, 322: 787-794, 1990.

Suppes T; Webb A; Carmody T; Gordon E; Guticrrez-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.

Sutton S; Braren M; Zubin J; John ER: Evoked Correlates of Stimulus Uncertainty. Science, 50, 1187-1188, 1965.

Suzuki ve ark., An introduction to genetic analysis. 4th edition, New York, 1989

Szegedi A; Wetzel H; Leal M; Hartter S; Hiemke C: Combination Treatment with Clomipramine and Fluvoxamine: Drug Monitoring, Safety, and Tolerability Data. J Clin Psychiatry, 57:6, 257-64, 1996.

Teicher MH; Glod CA; Cole JO: Antidepressant Drugs and the Emergence of Suicidal Tendencies. Drug Saf, 8:3, 186-212, 1993.

Terzano MG; Parrino L: Functional Relationship Between Micro - And Macrostructure of Sleep, in Terzano MG, Halasz P, Declerck AC (eds): Phasic Events And Dynamic Organization Of Sleep. New York Raven Press, pp. 101 -119, 1991.

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.

Thase ME; Kupfer DJ; Buysse DJ; Frank E; Simons AD; McEachran AB; Rashid KF; Grochocinski VJ: Electroencephalographic 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.

Thase ME; Reynolds CF 3rd; 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.

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.

Thase ME; Simons AD; Reynolds CF: 3rd Abnormal Electroencephalographic Sleep Profiles in Major Depression: Association With Response to Cognitive Behavior Therapy. Arch Gen Psychiatry, 53:2, 99-108, 1996.

Tiihonen J; Hari R; Naukkarinen H; Rimon R; Jausmaki V; Kajola M: Modified Activity of the Human Auditory Cortex During Auditory Hallucinations. Am J Psychiatry, 149: 255-257, 1992.

Tomarken AJ; Davidson RJ: Frontal Brain Activation in Repressors and Nonrepressors. J Abnorm Psychol, 103:2, 339-49, 1994.

Trzepacz PT; Weniger FC; Greenhouse J: Etomidate Anesthesia Increases Seizure Duration During ECT: A Retrospective Study. Gen Hosp Psychiatry, 15:2, 115-20, 1993.

Tsao ve ark. Evidence for linkage of a candidate chromosome 1 region to human systemic lupus erythematosus. J Clin Invest, 99: 725-731, 1997

van Bern mel AL: The Link Between Sleep and Depression: The Effects of Antidepressants on EEG Sleep. J Psychosom Res, 42:6, 555-64, 1997.

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.

van Kammen DP; Sternberg DE; Hare TA; Waters RN: CSF Levels of y-Aminobutyric Acid in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 39: 91-97, 1982.

Vogt C; Vogt O: Alterations Anatomiques de la Schizophrenic et d'Autres Psychoses Dites Functionelles. Proceedings of the First International Congress of Neuropathology, Thurin, Italy, Rosenberg and Sellier, 1: 515-532, 1952.

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

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.

Volavka J; Gıof P; Mrklas L: EEG Frequency Analysis in Periodic Endogenous Depressions. Psychiatr. Neurol. (Basel) 153, 384-390, 1967.

Wang S, Bartolome JV, Schnaberg SM: Neonatal deprivation of maternal touch may supress ornithine decarboxylase via down- regulations of the protooncogenes C-MYC and MAX. J Netoscience. 16: 836-842, 1996

Weinberger DR: Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 44: 660-669, 1987.

Wesley CG; Brater DC; Johnson AR: Goth's Medical Pharmacology. Thirteenth Edition, 1992.

Wiegand M; Schreiber W; Lauer C; Berger M: The Action of Clenbuterol on Sleep and Symptomatology in Depressives. Pharmacopsychiatry, 24:3, 89-92, 1991.

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

Woolley DW; Shaw E: A Biochemical and Pharmacological Suggestion About Certain Mental Disorders. Science, 119: 587- 588, 1954.

Wyatt RJ; Potkin SG; Kleinman JE; Weinberger DR; Luchins D J; Jeste DV: The Schizophrenia Syndrome: Examples of Biological Tools for Subclassification. J Nerv Ment Dis, 169: 100-112, 1981.

Yakovlev PI; Hamlin H; Sweet WH: Frontal Lobotomy Neuroanatomical Observations. J Neuropathol Exp Neurol, 9: 250- 285, 1950.

Yee CM; Deldin PJ; Miller GA: Early Stimulus Processing in Dysthymia and Anhedonia. J Abnorm Psychol, 101:2, 230-3, 1992.

Young AH; Blackwood DHR; Roxborough H; et-al: A Magnetic Resonance Imaging Study of Schizophrenia: Brain Structure and Clinical Symptoms. Br J Psychiatry, 158: 158-164, 1991.