

ŞİZOFRENİNİN TEDAVİSİNDE YENİ GELİŞMELER

Dr. Fatih ALTINÖZ*, Doç. Dr. Arif VERİMLİ*

ÖZET: Değişik seviyelerde dopamin metabolizmasına etkili ilaçların antipsikotik etkisi iyi bilinmektedir. Dopamin dışında, serotonerjik ve noradrenerjik mekanizmaların etkilenmesi de tedavi edici özelliklere sahiptir. Reseptör alt tipleri ve yeni ilaçların bulunması şizofreni tedavisinde yeni yaklaşımlara yol açmıştır.

Anahtar Sözcükler: Atipik antipsikotik, negative şizofreni belirtileri, antiserotonerjik ilaçlar.

SUMMARY: There is strong evidence that pharmacological interaction with central dopamine transmission at several levels may induce antipsychotic effects in psychiatric patients. Besides dopamine system, pharmacological manipulation of serotonergic and noradrenergic mechanisms may also be of therapeutic value in schizophrenia. Elucidation of central dopaminergic receptor subtypes and pathways, and exploration of new drug types have brought new approach in the treatment of schizophrenia.

Key Words: Atypical antipsychotic, negative symptom of schizophrenia, antiserotonergic drugs.

Organik olmayan psikotik bozuklukların ilaçla tedavisine Delay ve Deniker'in geliştirdiği, klorpromazinin kullanımı ile elde edilen ampirik sonuçlara dayanılarak başlanmış, 1959'da Jansen'in bulduğu haloperidol ise daha ileri bir gelişmeyi simgelemiştir. Nördeptiklerin etki mekanizmalarının dopaminerjik sistemlerle ilişkilendirilmesi ise daha yakın zamanlara rastlar. 1970'lerin başlarından itibaren, radyoligand bağlama çalışmalarının geliştirilmesi, beyindeki nörotransmitter reseptörlerinin incelenmesi ve çeşitli reseptörlerle ilaçların etkileşiminin araştırılması için yeni olanaklar sağlamıştır.

Bu teknik sayesinde deyinimin yanı sıra serotonin reseptörlerinin araştırılmasında mümkün olmuş, immunohistokimyasal teknikler kullanılarak yapılan anatomik çalışmalar sonucu ise merkezi sinir sisteminde antipsikotik mekanizmalarla ilgili çok sayıda nöronal yol belirlenmiştir.

Terapotik etkinlik gösteren antipsikotiklerin önde gelen özelliklerinin, dopamin reseptörlerini etkilemeleri olduğu bilinmektedir. Bu bulgu, dopaminerjik agonist maddelerin ortaya çıkardığı şizofreni benzeri tabloların, antipsikotik kullanımı sonucu düzelmesiyle de desteklenmiştir. Şizofrenide kullanılan ve terapotik etki gösteren ilaçların dopamin üzerinden etkili olduğunun saptanması, şizofreni etyolojisinin de dopaminerjik sistemler ve reseptörlerin rolü üzerine yoğunlaşılmasını sağlamıştır. Yapılan çalışmalar sonucu major dopaminerjik sistemler ve belli başlı dopamin reseptör tipleri belirlenmiştir.

Dopaminerjik yıllar arasında Nigrostriatal yolun Ekstrapiramidal sendrom ile ilgisi ortaya konduğundan, şizofrenik siraice ilişkin araştırmalar diğer dopaminerjik yollar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu yollar mezolimbik, mezokortikal ve tuberoinfudibuler dopaminerjik yollardır.

Günümüzde kullanılan klasik antipsikotik ilaçların antipsikotik ve ekstrapiramidal sendrom oluşturuvcu etkilerinin D2 dopaminerjik reseptör blokajına bağlı olduğu kabul edilmekle birlikte, D1 reseptörlerinin işlevselliği üzerindeki bilgiler tartışmalıdır (2). Ayrıca D3 ve D4 dopaminerjik reseptörlerinin varlığı belirlenmiştir. Ancak temel ilgi D1 ve D2 dopamin reseptörleri ve onların karşılıklı ilişkisi üzerindedir (3).

Dopamin antagonisti olan klasik antipsikotiklerin tedavide getirdiği yenilikler, etyoloji araştırmalarında neden oldu-

ğu yeni kavramlar ve yaklaşımlar bir çığır niteliği taşımaktadır. Ancak bütün dünyada 40 yıldır süren uygulamalarından sonra, bu ilaçların her zaman iyileşmeyi sağlamamaları, renkli pozitif belirtilerin egemen olduğu klinik tablolarda yalnızca semptomatik düzelmeler, oluşturmaları hızlı yıkıma engel olamamaları, negatif belirtileri ciddi biçimde etkileyememeleri, özellikle Batı ülkelerinde Tardiv Diskinezi gibi geri dönüşümsüz bir takım yan etkilere neden olduklarının bildirilmesi yeni arayışlara yol açmıştır. Bu aşamada, yeni araştırmalar, yeni stratejiler geliştirilmiştir. Dopamini post-sinaptik reseptörde bloke etmek yerine, dopamin metabolizmasını değişik hedeflerden etkileyerek yavaşlatmak en önemli yaklaşım türü olmuştur.

Dopamin sentezini Tirozinden itibaren engelleyen ilaçlar sinapslardaki dopamin düzeyini azaltmaktadır. Dopamin sentezinin hız sınırlayıcı enzimi Tinozin Hidroksilazı yarışmalı olarak inhibe eden -metil p-tirozin, tirozinden dopa oluşmasını engellemekte ve sentezin diğer basamaklarını dolaylı olarak etkilemektedir. Böylece dopaminerjik etkinlik, sinaps düzeyinden önceki aşamalarda azaltılabilmektedir.

Bir başka yaklaşım, dopaminerjik otoreseptörlerle ilgilidir. Otoreseptörler, nöronun kendi transmitterine duyarlılığını gösteren, dopaminerjik hücreler üzerindeki reseptörlerdir ve bir anlamda sinapstaki feed-backten sorumludurlar. Dopaminerjik otoreseptörlerin, apomorfin ve dopaminin etkilerine postsinaptik reseptörlere oranla 5-10 kez daha fazla duyarlı olduğu kanıtlanmıştır (7). Bu nedenle özellikle düşük dozlarda, dopamin agonistleri öncelikle otoreseptörleri etkileyerek, dopaminerjik işlevlerde azalmaya yol açarlar. Yani agonist ilaçla antagonist etki sağlanır. Otoreseptör uyarma stratejisi dopamin output'unu nöroleptiklere oranla daha incelikli olarak ayarlayan bir yöntemdir. Çünkü otoreseptör uyarılması sadece dopaminerjik niteliği azaltırken, nöroleptiklerle post-sinaptik reseptör blokajı, dopaminerjik output'u tamamen kesmektedir. Otoreseptör seçici agonistler frontal kortikal dopamin işlevini etkilemeksizin nigrostriatal ve mesolimbik dopamin etkinliği azaltmada kullanılabilir. Antipsikotiklerin nigrostriatal işlevlerde değişiklik yapmadan mesolimbik ya da mesokortikal etkinliği özgül olarak değiştirecek özellikle geliştirilmelerindeki en önemli sorun, bu ilaçların striatal ve ekstriatal dopamin reseptörlerine farklı affinitelerinin sağlan-

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastahkları Hastanesi 5. Psikiyatri Birimi

masıdır. Dopamin reseptörlerinin bütün bölgelerdeki özellikleri birbirine benzemektedir. Bu durumda dopamin nöronlarının alt sistemleri, otoreseptör varlığı ya da nöropeptid birlikteliği gibi iç ya da dış düzenleyiciler gözönüne alınmalıdır. Örneğin substans K ve substans P sırasıyla mesolimbik ve mesokortikal dopamin nöronlarını modüle eder. Nitekim eğer stabil ve özgül substans P agonist ya da antagonistleri geliştirilirse seçici olarak mesokortikal dopamin nöronlarının manipülasyonu mümkün olabilecektir (7).

Nigrostriatal dopamin yolları dışında, mesolimbik, mesokortikal dopamin yollarını seçici olarak etkileyen, bu nedenle ekstrapiramidal yan etkileri kuramsal olarak olmayan, postsnaptik dopamin reseptörleri yerine dopaminerjik nöron-da değişik basamaklarda dopamin işlevinin azaltmasına yol açan ve diğer dopamin dışı transmisyonu da etkileyebilen ilaçlara, bilinenlerden farklı olmaları nedeniyle atipik antipsikotikler denmektedir (7).

Atipik antipsikotiklerin profillerinin kesin açıklamalarını yapmak için bazı durumlar belirleme aşamasındadır.

a) Atipik antipsikotikler tercih mesolimbik ve mesokortikal dopamin nöronlarındaki etkinliği değiştirirler. Bazı araştırmacılara göre, atipik antipsikotikler, striatal dopamin reseptörlerine oranla mesokortikal ve mesolimbik projeksiyon alanlarındaki dopamin reseptörlerine daha fazla affinite gösterirler (7).

b) Atipik ve tipik antipsikotikler presinaptik reseptörlere affiniteleri ile farklılaşırlar.

c) Atipikler, dopamin-1 (D1) tip, dopaminerjik reseptörlere daha güçlü olarak etki ederler.

d) Atipik antipsikotiklerin nöroendokrin özellikleri farklıdır. Uzamış hiperprolaktinemiye yol açmazlar. Plazma prolaktin düzeylerinde ya hiç yükselme yapmaz ya da çok az yaparlar (5).

Tipik ve atipik antipsikotiklerin ayrımında, elektrofizyolojik çalışmaların da önemli rolü olmuştur.

Klorpromazin ve haloperidol gibi tipik antipsikotiklerin akut uygulamada, ateşlenen nöronların sayısını ve oranını arttırdığı, klozapin gibi atipik antipsikotiklerin ise akut tedavi sırasında sadece Alo (Ventraltegmental alan) alanında ateşlenen dopamin nöron sayısını arttırdıkları, fakat aynı değişikliği A9 (Substanta nigra) alanında yapmadıkları gösterilmiştir. Metoclopramid gibi antipsikotik olmayan, ama EPS yapan bir ilaç A9 alanında etkinliği artırır. A10'dakini arttırmaz. Akut uygulamaya karşılık, nöroleptiklerle kronik tedavide dopaminerjik nöronal ateşleme tamamen kesilir, bu farklılığın nöronun depolarizasyonuna bağlı olarak impuls akışının bloke edilmesi sonucu olduğu görülmektedir.

Dopamin reseptörlerinin akut blokajı, artan ateşleme ve presinaptik nörondan dopamin salınımı ile kısmen dengelenir, nöron depolarize olduğunda ve ateşleme yeteneğini yitirdiğinde tam antipsikotik potansiyel gerçekleştirilmiş olur. Kronik klozapin tedavisinin A10'da depolarizasyon yaptığı, A9'da yapmadığı saptanmıştır. Bu etkilerin 21-28 gün gerekmesi nedeniyle, White-Wang antipsikotiklerin gecikmiş terapotik etkilerinin dopamin depolarizasyonundaki bu gecikmeye bağlanabileceğini ileri sürmüşlerdir (2). Bu bulgu A9 hücrelerinde nöroleptiğe bağlı olarak oluşan anormal özellikte depolarizasyonun, araya giren ve sporadik dopamin salınımı ile sonuçlanan periyodik repolarizasyonlarla sonuçlanabileceği düşüncesini doğurur. Aşırı duyarlı striatal reseptörler üzerindeki bu dopamin boşalımı diskinetik hareketlerin periyodik epizodlarından sorumlu tutulabilir. Bu varsayımın bir uzantısı olarak Tardiv Diskinezi'nin birincil olarak, yıllar sonra kronik depolarizasyonla sonuçlanan bir presinaptik bozukluk olduğu ileri sürülmüştür. Klozapin için A9 hücrelerinde depolarizasyon yapmadığı için Tardiv Diskineziye yol açmıyor, denebilir (2).

Bir başka elektrofizyolojik çalışma, haloperidolle kronik tedavinin her adrenerjik Locus Ceruleus (LC) nöronlarındaki ateşleme oranını azaltırken klozapinle kronik tedavinin ateşleme oranını arttırdığını göstermiştir. LC'de artan noradrenerjik etkinliğin, klozapinle düşük EPS potansiyeline katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Tiapiron ve BMY-14082 gibi atipik antipsikotikler LC nöronlarının ateşleme oranını arttırmazlar (2).

Nigrostriatal sistemin feed-back mekanizmasının özgüllüğü bir başka önemli noktadır. Bir ilacın dopaminerjik aktivite üzerine etkisi pre ve postsnaptik etkilerine bağlıdır. Postsnaptik dopamin reseptör blokajının, nöroleptik uygulamasının temel etkisi olduğu düşünülürse de, bazı dopaminerjik nöronlar için bu ani etki kompansuar feed-back mekanizmalarıyla karşılanır. Örneğin presinaptik otoreseptörlerin nöroleptiklerle blokajı dopaminerjik uçtan dopamin salınım ve sentezinde artma ile sonuçlanır. Sinaptik dopamindeki artış, antagonistin dopamin reseptör blokajına yarışmalı olarak üstün gelebilir. Bu lokal feed-back mekanizmanın yanı sıra striatal nöronlar MSS dopamin hücre gövdeleri ile striatonigral feed-back ilmekler vasıtasıyla birleşir. Artmış postsnaptik reseptör uyarısı döneminde bu ilmekler dopamin hücre ateşlemesine negatif feed-back yaparlar. Postsnaptik reseptörlerin antagonistlerle blokajı hücre ateşlemesinde kompansuar bir artış oluşturur. Bu feed-back özellik, limbik sistemde otoreseptörler tarafından sağlanırken, nigrostriatal sistemde, yukarıda da belirtildiği gibi daha özgüldür (6).

Son çalışmalarda, dopaminerjik agonist, apomorfinin, otoreseptörlerle seçici olarak etki eden dozlarına bağlı olarak incelenen motivasyonel defisitler, şizofreninin negatif bulguları için bir hayvan modeli olarak kabul edilmiş. Atipik ve tipik antipsikotikler arasında ilginç bir ayrım gözlenmiştir. Bu model, şizofreninin bazı belirtilerinin dopamin geçişindeki anormal yüksek düzeylere bağlı olabileceğini, diğer belirtilerinin (negatif belirtilerin) dopamin agonistlerinin otoreseptör uyarıcı konsantrasyonlarının uygulanmasıyla deneysel olarak ortaya çıkarıldığı gibi, dopamin geçişindeki işlevsel azalmaya bağlı olabileceğini ileri sürer. İlgincidir ki, sülpirid, pimozid ve diğer atipik antipsikotikler apomorfinin bağlı motivasyonel deficiti tersine çevirirlerken, tipik antipsikotikler bunda etkili olamaz (2).

Çok sayıda çalışmaya karşın antipsikotiklerin EPS ya da Tardiv Diskinezi oluşturmadan, bir antipsikotik ajan olarak etki gösterebilen özellikleri, henüz yeterince belirlenememiştir. Bazı atipik antipsikotiklerin seçiciliği olasılıkla onların dopamin reseptör blokajı yeteneklerine ek olarak non-dopaminerjik sistemlerle etkileşme yeteneklerine bağlıdır. Bu aşamada memeli beyinlerde yaygın olarak bulunduğu saptanan serotonin 2 reseptörleri incelenmiştir. Kronik şizofrenlerde serotoninin, kanda yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır (Delisi ve ark. 1981). Şizofrenide sıklıkla serotonin antagonizmasının terapatik potansiyeli olduğu belirtilmişse de, bu moleküllerin seçiciliğinin olmaması serotonin antagonistlerinin etki mekanizmasının belirlenmesini önlemiştir. Fakat son yıllarda, dopamin kuramlarının egemenliğinde olan bu alanda önemli gelişmeler elde edilmiş, seçici ve daha potent serotonin antagonistleri kullanılmaya başlanmıştır. Araştırmalar genellikle oranda periferel ve/veya merkezi etkili çok sayıda serotonin S2 reseptör blokenin senteziyle sonuçlanmıştır. Belirgin merkezi farmakolojik ve klinik etkili bu bileşiklerden dörtlü pipamperon, setoperon, ritanserin ve risperidon'dur. Şizofrenik hastaların tedavisinde ilaç olarak kullanılmışlardır. Pipamperonun emosyonel tavır ve davranışı belirgin şekilde normalleştirdiği anti-otistik, disinhibitör ve resosyalize edici etkileri olduğu EPS eğiliminin çok düşük olduğu ve iyi bir uyku induktörü olduğu bildirilmiştir. Ritanserinin özellikle enerji, anksiyete/depresyon gibi negatif ve affektif belirtilere etkili olduğu gösterilmiştir. Ritanserin

seçici bir serotonin (5 HT₂) antagonisti olup, klasik antipsikotiklerle birlikte kullanıldığında negatif belirtileri düzeltebildiğine ilişkin araştırmalar vardır (1). Risperidon ise güçlü bir 5 HT₂ ve D₂ antagonistidir. Risperidonla ilgili yapılan klinik çalışmalar, bu ilacın şizofreninin hem pozitif hem de negatif belirtileri üzerine önemli etkisi olduğunu, ayrıca risperidonla tedavi süresince önceki tedavilere bağlı olarak çıkan EPS'un azaldığını, yeni EPS'un ise hiç gözlenmediğini göstermiştir (4).

Şizofreni farklı klinik tabloları içeren bir grup olarak ele alındığında bir tek nörokimyasal bozukluğun yol açtığı farklı belirtiler kümesi midir? Bu soru, çoğu klinisyen için sürekli gündemde tutulması gereken bir sorudur.

Psikofarmakoterapi bakımından Crow'un negatif ve pozitif belirtiler ayrımı değişik tedavi anlayışlarını da beraberinde getirmiştir. Son otuz yılın dopamin üzerine yoğunlaşan ilgisi geçtiğimiz beş yılda, azalma eğilimi göstermektedir. Seçici dopamin reseptör blokajı ile antipsikotik etki gösteren haloperidol, sülpirid, pimozid yanında geniş etki alanı olan bir ilaç klozapin de antipsikotik etkiye sahiptir. Seçici serotonin-2 blokajı yapan ritanserin bugüne kadar psikiyatrinin tedavide zorlandığı negatif belirtiler üzerine etkili olarak, yeni bir yaklaşımın habercisi olmaktadır. Kanımızca antipsikotik ilaçlar yerine antişizofrenik ilaçların araştırılmasına doğru hızlı adımların atılacağı önümüzdeki on yılda şizofreni yerine, bu büyük grubun, nörokimyasal temellere dayalı ayrı ayrı bozukluklar olabileceği de gündeme gelecektir.

KAYNAKLAR

1- Cookson J.C. Drug treatment and the negative symptoms

of schizophrenia (symposium) VIII. World congress of psychiatry. Atina. October 1989.

- 2- Cott M.J, Kurtz N.M. New pharmacological treatments for schizophrenia. In Handbook of schizophrenia. Vol. 2 P. 203-227. Editors. Hem A.F, Delisi E.Y. Elsevier. Amsterdam, New York, Oxford, 1987.
- 3- Cross A.J, Owen F: Dopamine receptors. In Neurotransmitters, drugs and disease. Editors. Webster R.A. Jordon C.C.P. 126-143 Oxford, London, 1989.
- 4- Gelders Y.G: Thymosthenic Agents. A novel approach in the treatment of schizophrenia. British Journal of psychiatry 155 (suppl. 5) P. 33-36, 1989.
- 5- Meltzer H.Y. Koenig J.I, Nash F.J, Gudelsky G. A. Melperone and clozapine. Neuroendocrine effects of atypical neuroleptic drugs. Acta psychiatr. scand-suppl 352 vol. 80, P. 24-29, 1989.
- 6- Sesack S.R, Bunney S.B: Central dopaminergic systems. Neurophysiology and electrophysiological pharmacology. In Handbook of schizophrenia. Vol. 2. Editors. Henn A.F Delisi E-L. P. 149-178, Elsevier Amsterdam, New York, Oxford, 1987.
- 7- Wolf E. M, Deutch Y. A, Roth H. R, pharmacology of Central Dopaminergic Neurons. In Handbook of schizophrenia. Vol. 2 Editors. Henn A. F, Delisi E.L.P. 101-135, Elsevier. Amsterdam, New York, Oxford, 1987.

MULTIPLE SCLEROSZDA EPSTEIN-BARR VİRUS ANTİKORLARI

Dr. Feriha Özer ÖZDEMİR*, Dr. Ceyla İRKEÇ**, Dr. Seyyal ROTA***

ÖZET: Son yıllarda Multipl Sclerosisli (MS) hastalarda yüksek Epstein-Bar Virus (EBV) antikor titreleri rapor edilmiştir. Biz kesin MS tanısı almış 40 hasta ve 20 kontrol grubunda Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) ve serumda EBV antikor titrelerini çalıştık. Önceki raporların tersine, ELİZA testi kullanarak, MS'li hastalarda ve kontrollerde belirgin EBV antikor düzeyleri saptamadık.

Anahtar Sözcükler: EBV, MS, ELİZA testi

EPSTEIN-BARR VIRUS ANTIBODIES IN MULTIPLE SCLEROSIS

SUMMARY: Recently, elevated titers of antibody to Epstein-Barr Virus (EBV) have been reported in Multiple Sclerosis (MS) patients. We studied the titers of antibody to EBV in serum and Cerebro Spinal Fluid (CSF) of 40 patients with a definite diagnosis of MS and 20 controls. Contrary to previous published reports, using ELISA test, we found no significant levels of antibody to EBV in MS patients and controls.

Key Words: EBV, MS, ELISA test.

GİRİŞ

Multipl skleroz, demyelizan hastalıklar içinde en sık görülenidir. TROPİKAL ve subtropikal iklimlerde epidemiyolojik

olarak daha seyrek görülür. 20-40 yaş arasında daha sıktır. Kronik ve dalgalı seyir gösterir.

Santral sinir sisteminin değişik bölgelerinde, değişik zamanlarda, demyelinizasyon odaklarının varlığı ile karakterize-

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nöroloji Kliniği Başasistanı

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

*** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi