

---

# Şizofreni ve Dopamin

Doç. Dr. M. Emin ÖNDER\*, Uz. Dr. Kutsal KÜÇÜKADA\*\*

Dopamin tirozinden sentez edilir (Kayaalp 1992). Tirozin hidroksilaz enzimi dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olarak rol oynamaktadır. Sinaps aralığında aktif taşıma ile protein taşıyıcıları tarafından nöron ucuna geri alınmayan dopamin, sinaps öncesi uçta monoamin oksidaz (MAO) enzimi, hücre dışında sinaps aralığında bulunan katekol-o-metil transferaz (COMT) enzimi tarafından yıkılarak homovanilik asite dönüştürülür.

Dopaminerjik sistem orta beyin ve diensefalonda bulunan nöron gruplarından köken almaktadır (Hyman ve Nestler 1993). Substantia nigradan gelen nöronlar nigrostriatal yolla striatuma ulaşırlar. Bu yol birincil olarak motor davranışın düzenlenmesinde rol almaktadır. Ventral tegmental alandan gelen nöronlar limbik (mezolimbik yolak) ve kortikal (mezokortikal yolak) bölgelere projekte olurlar. Bu yollar ise başlıca bilişsellik ile motivasyon ve ödüllemenin düzenlenmesiyle ilişkilidir. Arkuat dopamin nöronları hipofize uzanarak tüberoinfundibuler yolu oluşturmaktadır. Bu yolak bazı hipofiz hormonlarının salınmasını kontrol etmektedir. Dördüncü yolak ise hipotalamustan başlayıp hipotalamusun çeşitli bölgelerinde sonlanan dopaminerjik nöronlardan oluşmaktadır.

Bugüne değin 5 adet dopamin reseptörü belirlenmiştir. Dopamin reseptörleri yapısal olarak birbirlerine benzerlerse de biyokimyasal ve farmakolojik olarak iki ana grup içinde incelenmektedirler (Sedvall ve Farde 1995). Birinci gruptaki dopamin reseptörleri D<sub>1</sub> ve D<sub>5</sub>, ikinci gruptaki dopamin reseptörleri ise D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> ve D<sub>4</sub> reseptör alt tiplerini içermektedir. D<sub>1</sub> reseptörleri kortikal bölgelerde daha fazla bulunmaktadır. D<sub>2</sub> reseptörleri striatuma, D<sub>3</sub> ve D<sub>4</sub> reseptörleri de limbik bölgede daha yüksek oranda bulunmaktadır. D<sub>5</sub> reseptörü ise beynin çeşitli bölgelerinde bulunmaktadır. D<sub>1</sub> ve D<sub>5</sub> reseptörleri adenil siklazı aktive ederlerken D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> ve D<sub>4</sub> reseptörleri buldukları beyin bölgelerine göre Gi ve Go aracılığıyla adenil siklazı baskılamakta ya da özgül bir potasyum (K) kanalını aktifleştirmektedirler. D<sub>1</sub>, D<sub>4</sub> ve D<sub>5</sub> reseptörleri postsinaptik yerleşim gösterirken D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> reseptörleri ise hem presinaptik hem de postsinaptik yerleşim göstermektedirler.

## DOPAMİN VARSAYIMI

Carlsson ve Lindqvist'in 1963 yılında yayınladıkları yazı dopamin hipotezinin çıkış noktası olarak kabul edilmektedir (Davis 1991). Bu hipotez yaklaşık olarak otuz yıldan beri kabul görmekte ve gelişmelere uygun olarak çeşitli yöntemlerle test edilmektedir. Her ne kadar Delay ve arkadaşları 1952 yılında psikoz tedavisinde tek ajan olarak klorpromazinin başarı sağladığını bildiren ilk

---

\* Ankara Numune Hastanesi Psikiyatri Kliniği,  
\*\* 11 No'lu AÇS/AP Merkezi, ANKARA

yazıyı yazmışlarsa da Carlsson ve Lindqvist 1963 yılında yazdıkları yazıda ilk kez klorpromazinin ve haloperidolün beyindeki özgün etkilerinden söz etmişlerdir; sözü edilen bu etki dopamin ve nora-drenalin metabolizmalarındaki artmadır. Bu araştırmacılar katekolamin seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmadan uyarıcı bir etkinin ortaya çıkmasının ancak söz konusu aminlerle ilgili reseptörlerin bloke olmasıyla mümkün olabileceğini düşünmüşlerdir. Hipoteze göre şizofreni hastalarında dopamin sisteminin hiperaktif hale gelmesi hastalığın oluşumunda rol oynamaktadır.

Otuz yıldan bu yana dopamin sisteminin şizofreniyle ilişkisi bu hipotez ışığında nörokimyasal, genetik ve görüntüleme tekniklerindeki gelişmelere paralel bir şekilde devamlı olarak araştırılmaktadır.

### ŞİZOFRENİDE GEN EKSPRESYONU

Günümüzde, şizofreni etiolojisinde genler ile çevre arasındaki etkileşimin esas rolü oynadığı görüşü ağırlık kazanmış durumdadır (Benes 1997). Bu görüş yapılan aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarının sonuçlarına dayanmaktadır. Bununla beraber şizofrenide belirli bir heredite şekli belirlenemediğinden ve eş yumurta ikizlerinde şizofreni konkordans oranı Mendel kurallarına uymadığından söz konusu genlerde allelik varyasyonların olabileceği ileri sürülmüştür. Diğer taraftan şizofreni tek başına genetik faktörlerle açıklanamayacağı gibi tek başına çevresel etkenlerin etkisiyle de açıklanamamaktadır.

Dopamin hipotezine dayanılarak şizofrenide dopaminerjik ileti ve dopamin reseptörlerindeki bozukluklar uzun zamandır etiolojiden sorumlu tutulmaktadırlar (Davis 1991). O zaman bu bozukluklar nasıl meydana gelmektedir?

Beyindeki gen ekspresyonu normal fizyolojik süreçler, ilaçlar ve yaşantılar tarafından aktif hale getirilebilmektedir (Hyman ve Nestler 1993). Afferent duyuşal veriler beyinde belirli bazı nöral ağları aktif hale getirmekte, bu nöral ağlar ise daha ileri aşamada görev alan sinir hücrelerini harekete geçirmektedirler.

Ökaryot hücreler genlerin ihtiyaç duyduklarından daha fazla miktarda DNA bulundurmaktadırlar. İnsan hücrelerinde DNA'nın yaklaşık olarak %1'inin organizma tarafından üretilen proteinleri

kodladıkları düşünülmektedir. Bu fazla DNA'ların işlevleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı hipotezlere göre bu DNA'lar parazitik doğadırlar ve hücrenin işlevsel DNA'sıyla beraber replike edilmektedirler. Ökaryot hücrelerde bulunan bu fazla DNA'lar sadece genlerin arasında değil genin yapısında da bulunmaktadırlar.

Protein sentezi ise şu aşamaları izlemektedir. Bir gen transkripsiyona uğradığı zaman önce genin yapısında bulunan intron (kodlamaya katkıda bulunmayan nükleik asit dizileri) ve ekson (kodlayıcı özelliği olan nükleik asit dizileri) parçalarına karşılık gelen uzun bir RNA oluşmaktadır. Bu RNA'nın yapısı da intron ve eksonlardan oluşmuştur ve primer transkript (ilk kopya) adını alır. Daha sonra bazı enzimler aracılığıyla bu RNA'nın yapısında bulunan intronlar ayrılarak sadece eksonlardan oluşan bir başka RNA oluşturulur ve arkasından oluşan bu yeni RNA hücre çekirdeğinin dışına atılır; artık olgun bir mRNA sentez edilmiştir. Olgun mRNA sitoplazmada ribozomlara bağlanarak protein üretiminin gerçekleşmesini sağlar. Bazen, hücrenin tipine ve gelişim aşamasına bağlı olarak, alternatif mRNA'lar sentez edilmekte ve farklı proteinlerin üretilmesi sağlanmaktadır. Örneğin tiroid bezinde bu şekilde üretilen kalsitonin bir hormon işlevine sahipken nöronlarda aynı şekilde sentez edilen kalsitonin geniyle ilişkili peptid nörotransmitter işlevi görmektedir.

İntronların işlevi eksonların genetik rekombinasyonunu hızlandırıp, kolaylaştırarak yeni proteinlerin sentez edilmesini ve mevcut proteinlerin geliştirilmesini sağlamaktır. Bazı hipotezlere göre türlerin evölüsyonu sürecinde intronlarla sağlanan bu rekombinasyon süreçleri büyük önem taşımaktadır.

Genin transkripsiyonu sırasında, transkripsiyonun düzenlenmesinden sorumlu olan genomun herhangi bir yerinde kodlanmış durumda bulunan protein yapılı transkripsiyon faktörleri bulunmaktadır. Bu transkripsiyon faktörlerini kodlayan genler düzenledikleri genle fiziksel bir bağlantı içinde bulunmaktadır. Yüzlerce transkripsiyon faktörü vardır ve bunlardan bir kısmı birden çok sayıda geni etkilerlerken bazıları ise sadece birkaç genle etkileşime girmektedir. Transkripsiyon faktörleri etkileşime girdikleri genlerin ekspresyon oranlarını arttırabilir ya da azaltabilirler. Bazı tran-

skripsiyon faktörleri ise yalnızca fizyolojik bir sinyal tarafından değişikliğe uğratıldıkları zaman genleri aktif hale getirmektedirler. Transkripsiyon faktörleri etkilerini göstermek için DNA üzerinde bulunan özgün bağlanma yerlerine bağlanmak zorundadırlar. Her bir transkripsiyon faktörünün DNA üzerinde kendine özgü bir bağlanma yeri bulunmaktadır. İşte transkripsiyon faktörlerinin bağlandıkları bu kısa DNA parçalarına cis-düzenleyici elemanlar adı verilmektedir. Nörofarmakolojik açıdan bu kısa DNA parçaları transkripsiyon faktörlerinin reseptörleri olarak düşünülebilirler.

Transsinaptik gen ekspresyonunun transkripsiyon faktörleri aracılığıyla düzenlenmesinde esas olarak iki mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlardan ilkinde nöronun içinde eskiden beri var olan bir transkripsiyon faktörü nörotransmitter ile reseptör arasındaki etkileşme sonucunda aktif hale gelmekte ve gen ekspresyonunda da buna bağlı olarak değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu durumda dışarıdan bir uyarımın gelmesi söz konusu değildir; olay tamamen nöronun özelliğiyle ilişkilidir. İkinci mekanizmada hücrenin uyarılması sonucunda yeni bir transkripsiyon faktörü de novo olarak üretilmekte bu faktör de diğer genleri aktif hale getirebilmekte ya da baskılayabilmektedir. İlk mekanizma dakikalar içinde gerçekleşirken ikinci mekanizmanın gerçekleşmesi birkaç saat alabilmektedir.

Bu transkripsiyon faktörlerinden bir grubu CREB (Cyclic-AMP Response Element Binding) proteinleri olarak bilinmektedirler. Normal koşullar altında nöronlarda belirli bir seviyede CREB proteinleri bulunmaktadır. Bu proteinlerin bir uyarım tarafından fosforilasyonu transkripsiyonel aktiviteleri harekete geçmekte, arkasından yukarıda anlatılan şekilde bu transkripsiyon faktörleri cis-düzenleyici elemanlara bağlanarak belirli bir proteinin üretilmesini sağlamaktadırlar. Fos da normal koşullar altında nöronların çoğunda belirli seviyelerde bulunan diğer bir transkripsiyon faktörüdür, ancak Fos'a bağlı olan gen ekspresyonu nöron depolarizasyonu gibi çeşitli uyarımlar karşısında dramatik bir şekilde ortaya çıkabilmektedir. Uyarı sonucunda yeni sentezlenen fos-mRNA sitoplazmada translokasyona uğrayarak Fos proteinine dönüşmekte, Fos proteini de çekirdekte Jun ailesinin (transkripsiyon fak-

törlerinin başka bir alt grubu) bir üyesi ile beraberce hedef genlerdeki cis-düzenleyici elemanlara bağlanarak bu genin ekspresyonunu düzenlemektedir.

Şizofrenide ise başlıca eksonlardaki değişiklikler üzerinde durularak genetik değişiklikler ile gen ekspresyonlarındaki değişikliklerden hareket edilerek hangi etkenlerin genetik yapıda değişiklikler yaratabileceği araştırılmaktadır. Gen ekspresyonundaki değişiklikler sonucunda üretilen nöronal proteinlerin seviyelerindeki değişimler, değişikliklerin meydana geldiği nöronlar aracılığıyla gerçekleştirilen sinaptik bilgi iletiminde de değişiklikler yaratabilecek durumdadır.

Dopaminle ilgili çalışmaların sonuçları incelendiğinde şizofrenide özet olarak şu dört değişikliğin meydana geldiğini görmekteyiz (Heritch 1990):

1. Dopamin ve metabolitlerinin düzeyleri son derece değişkenlik göstermektedir.
2. Normal kontrollerle karşılaştırıldıklarında kronik ve tedaviye direnç gösteren hastalarda dopamin turnoverinin azaldığı izlenimi edinilmektedir.
3. Dopamin turnoveri akut semptomatolojiyle pozitif, kronikleşme belirtileriyle ise negatif korelasyon göstermektedir.
4. Santral dopamin düzeyleri ise artmaktadır.

Yani şizofrenide dopamin turnoveri hem yavaşlamış hem de düzensizleşmiştir. Yavaşlama esas olarak dopamin salınımındaki azalmadan, düzensizleşme ise geri besleme mekanizmalarındaki bozukluktan ileri gelmektedir.

D<sub>2</sub> reseptörlerinin faaliyetleri D<sub>1</sub> reseptörleriyle olan bağlantıları sayesinde normal bir şekilde gerçekleşmektedir. Normal insanların beyinlerinde bu D<sub>1</sub>-D<sub>2</sub> bağlantısı gösterilebildiği halde şizofrenlerin beyinlerinde bu bağlantının zayıf olduğu ya da bulunmadığı belirtilmektedir (Ohara ve ark. 1996). Diğer taraftan yapılan postmortem çalışmalarda şizofrenlerin beyinlerinde D<sub>2</sub> reseptörlerinin artmış olduğunu gösteren radyoligand bağlanma çalışmaları bulunmaktadır. Ancak bu sonuçlar yapılan bazı PET (Positron Emission Tomography) çalışma sonuçlarıyla çelişkilidir. Bunun nedeni büyük oranda ["C] metilspiperonun

D<sub>2</sub> benzeri reseptörlere yüksek afinite göstermeleri, [<sup>3</sup>H] raklopridin kullanıldığı çalışmalarda da aynı şekilde D<sub>4</sub> reseptörlerinin D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> reseptörlerine göre raklopride daha yüksek bir afinitesi olması gibi yöntem farklılıklarına bağlanmıştır (Davis 1991, Grassi ve ark. 1996, Carlsson 1997).

D<sub>2</sub> reseptöründe rastlanan polimorfizmler nadir karşılaşılan tipte olduklarından ve çalışmalarda birbirlerine oldukça zıt sonuçlar elde edilmiş olduğundan şizofreni etiolojisinde büyük olasılıkla D<sub>2</sub> reseptör polimorfizminin rol oynamadığı kanısı egemendir (Grassi ve ark. 1996).

D<sub>3</sub> reseptörü ise psikozla ilgili olabilir ayrıca bu reseptörler antipsikotik ilaçların önemli etki gösterme alanlarıdır. Çünkü D<sub>3</sub> reseptörünün mRNA'sı sadece bilişsel, emosyonel ve endokrin işlevlerle ilgisi olan limbik alanlarda bulunmaktadır. Lannfelt ve arkadaşları (1992) D<sub>3</sub> reseptöründe bir nokta mutasyonu saptamışlardır. 9. pozisyonundaki serin yerine glisin geçmesi nedeniyle oluşan bu polimorfizm türüne D<sub>3</sub>-9S/G polimorfizmi adı verilmiştir (Lannfelt 1992, Ohara ve ark. 1996). Bu değişiklik sonucunda Bal I kısıtlayıcı enzim bölgesi ortaya çıkmaktadır. Bu polimorfizm şeklini gösteren hastaların İngiltere ve Fransa'da homozigot olma eğilimi gösterdikleri saptanmış ancak aynı durum İsveç'li hastalarda saptanamamıştır. Daha sonra Alman, Çinli ve Japon örneklemelerinde yapılan çalışmalarda da şizofreni ile bu polimorfizm şekli arasında bir birliktelik tespit edilememiştir (Ohara ve ark. 1996, Shaikh ve ark. 1996, Tanaka ve ark. 1996, Ebstein ve ark. 1997).

Farelerde yapılan in vivo çalışmalar hem tipik hem de atipik antipsikotik ilaçların D<sub>3</sub> reseptörü mRNA seviyelerini yükselttikleri gösterilmiştir. İn vivo SPET (Single Photon Emission Tomography) çalışmalarında da klozapinin D<sub>2</sub>'den çok D<sub>3</sub> reseptörlerini bloke ettiği bulunmuştur (Ohara ve ark. 1996). Ancak şu ana kadar D<sub>3</sub> reseptörü gen polimorfizminin ilaç bağlanması ya da iletimle ilgili olup olmadığı kesin olarak belirlenememiştir.

Ancak bazı araştırmacılar (Jönssen ve ark. 1993, Mant ve ark. 1994) antipsikotiklere iyi yanıt veren hastalarda homozigotluk oranının yüksek olduğunu bildirmektedirler. Genel olarak pozitif belirtilerin antipsikotik tedaviye iyi yanıt verdikleri göz önünde bulundurulursa ve bu durumun da

dopamin artışını yansıttığı düşünülürse D<sub>2</sub> benzeri reseptörlerdeki polimorfizmlerin veya polimorfizm kombinasyonlarının etiyojisiyle olmasa bile pozitif belirtilerin şiddeti ve antipsikotik tedaviye verilen yanıtla ilişkili olabileceği akla yakın gelmektedir.

Tipik nöroleptiklerin gösterdikleri yan etkileri göstermeyen ve dirençli şizofrenide oldukça başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlayan, atipik bir antipsikotik olan klozapin D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> reseptörleriyle karşılaştırıldığında D<sub>4</sub> reseptörlerine 10 kat daha fazla ilgi göstermektedir. Şizofrenide bir hipofrontalitenin söz konusu olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (Davis 1991, Ohara ve ark. 1996). D<sub>4</sub> reseptörü de frontal korteks ve amigdalada yoğun olarak bulunmaktadır.

Ayrıca, in vitro olarak klozapinin klinik dozlarının plazma konsantrasyonları ile D<sub>4</sub> bağlanma afinitesi arasında bir korelasyonun bulunması, bu korelasyonun D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> reseptörlerinde olmaması, postmortem şizofrenik beyinlerin striatumlarında D<sub>4</sub> benzeri (ancak D<sub>4</sub> reseptörüyle aynı yapıda değil) yerlerin fazla bulunması; bu duruma kontrol beyinlerinde rastlanamaması D<sub>4</sub> polimorfizmlerine dolayısıyla da D<sub>4</sub> reseptöründeki yapısal değişikliklerin şizofreniye yatkınlıkla ilişkili olabileceğine dikkati çekmiştir.

İnsan D<sub>4</sub> reseptörünün polimorfik bir bölgesi bulunmaktadır. Bu bölge 3. eksonda, 16 aminoasitten oluşan 48bp uzunluğundaki çeşitli tandemlerin tekrarından oluşmaktadır. Bu polimorfizm şekline 3. eksonda olmasından ötürü D4E3 polimorfizmi adı verilmiştir. İnsanlarda en çok rastlanan D<sub>4</sub> reseptör tipi D4.4 olup (%70) 4 tandem tekrarı içermektedir. Bunun arkasından D4.7 ve D4.2 gelmektedir. Bir diğer polimorfizm şekli ise Catalano ve arkadaşlarının 1993 yılında saptamış oldukları 1. eksondaki polimorfizmdir (D4E1 polimorfizmi). Bu polimorfizm şeklinin bazı psikozla giden durumlarda rolünün olabileceği ancak şizofrenide tipik olan pozitif belirtilerle ilişkisinin olmadığı görüşü baskındır (Ohara ve ark. 1996, Sanyal ve ark. 1997).

D<sub>1</sub> reseptörleri insanda başlıca kortekste bulunmaktadırlar, D<sub>5</sub> reseptörleri ise D<sub>1</sub> reseptörlerine benzemekle beraber D<sub>1</sub> reseptörüne göre dopamine daha yüksek bir afinite göstermektedirler. Prefrontal ve singulat kortekslerde bulunan

D<sub>1</sub> reseptörlerinin nöroleptik tedaviye bağlı olarak artmış olabileceğini ancak reseptör yoğunluğundaki bu artışın hastalığın bir özelliği şeklinde de olabileceğini ileri süren çelişkili makaleler vardır (Knable ve ark. 1996). Genel olarak D<sub>1</sub> ve D<sub>5</sub> reseptörleri etiolojide değil tedavi ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önem kazanmışlardır.

MAO-A ve MAO-B enzimlerinin de dopaminin oksidatif metabolizmasından sorumlu oldukları ve bu enzimlerin insan X kromozomu üzerinde yerleşmiş bulunan iki farklı gen tarafından kodlandıkları göz önünde tutularak bu enzimlerin şizofreniyle ilişkileri çeşitli şekillerde araştırılmıştır (Coron ve ark. 1996, Sobell ve ark. 1997). Aynı ilgi katekolamin metabolizmasında rol alan tirozin hidroksilaz (TH), dopamin β hidroksilaz (DH) ve COMT enzimine de gösterilmiştir. Ancak şizofreniyle söz konusu enzimleri kodlayan gen ekspresyonları arasında anlamlı bir beraberlik gösterilememiştir (Ohara ve ark. 1996).

Bu konuda yapılan çalışmaların birbirleriyle son derece çelişik sonuçlar vermelerinin başlıca nedenleri şizofreninin heterojenik doğası olduğu kadar seçilen örneklem gruplarındaki heterojenliktir. Bunun için benzer yöntemler kullanılarak, aynı sosyoekonomik seviyelerden, aynı coğrafik bölgelerden ve etnik gruplardan alınan örneklem grupları üzerinde çalışmalar yapmak daha kesin sonuçlara ulaşılmasını sağlayacaktır.

## ŞİZOFRENİDE DOPAMİNERJİK SİSTEM İLE İLGİLİ ARAŞTIRMALAR

### Postmortem Araştırmalar

Dopamin hipotezine göre şizofrenideki psikotik özellikler dopaminin fonksiyonel artışıyla ilişkilidir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanılarak negatif belirtiler ve bilişsel bozulma gibi diğer şizofreni özelliklerinin serebral kortekste dopamin iletiminin azalması sonucu olabileceği düşünülmektedir. Buna ek olarak bazı araştırmacılar da kortikal dopamin azalmasının subkortikal alanlarda fonksiyonel bir dopamin artışına zemin hazırlayabileceğini ileri sürmüşlerdir (Heritch ve ark. 1990, Davis ve ark. 1991, Okubo ve ark. 1997).

Yapılan başka bir postmortem araştırmada da şizofrenik hastalık sürecinin hormonal yapıdan bağımsız olarak erkek ve kadın beyinlerini farklı

şekillerde etkilediği ileri sürülmüştür (Davis ve ark. 1991).

Davis ve arkadaşları daha önceden yapılan post-mortem araştırmaları değerlendirmişlerdir. Burada ilgi çeken durum, beyinde anormalliklerin bulunduğu anatomik alanlarda ölçülen homovanilik asit (HVA) ve dopamin konsantrasyonlarında şizofren hastalarla normal kontroller arasında anlamlı bir farklılığın bulunamamış olmasıdır (Davis 1991). Örneğin nükleus kaudatus ve nükleus akübensteki ve kortekste HVA konsantrasyonları şizofreni hastalarında normallere göre daha yüksek bulunmuştur. Nükleus kaudatustaki yükseklik ve nükleus akübensteki yükseklik sadece ilaç almayan şizofreni hastalarında saptanmıştır. Ancak çalışmaların sonucunda farklı bölgelerdeki dopamin artışı uygulanan tedavi yöntemlerindeki farklılıklara ya da şizofrenide dopamin anormalliklerinin gösterdiği anatomik özgünlüğe bağlı olarak meydana gelmiş olabileceği düşünülmüştür.

D<sub>2</sub> reseptörlerinin ise genel olarak şizofreni hastalarının striatumunda yükselmiş olduğu gösterilmiştir. Bu durum D<sub>1</sub> reseptörlerinde geçerli değildir. Bu yoğunluk artışının da tek başına nöroleptik ilaç kullanımına bağlı olmadığı düşünülmektedir.

Prefrontal korteksi ilgilendiren nöropsikolojik testlerde şizofreni hastalarının düşük performans gösterdikleri kanıtlanmış olup bu durum in vivo görüntüleme yöntemleri kullanılarak da desteklenmiştir (Okubo ve ark. 1997).

Singulat korteks üzerinde yapılan ilk nöropatolojik araştırmalar şizofreni hastalarının singulat kortekste nöron yoğunluklarının düşük olduğunu ortaya koymuştur; ayrıca nöron düzenindeki bozukluk ve vertikal assosiyasyon aksonlarının sayılarındaki artış da dikkat çekmiştir. Frontal lob faaliyeti büyük oranda kortikal D<sub>1</sub> reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı olduğundan şizofrenide görülen hipofrontalitede frontal kortekste D<sub>1</sub> reseptörlerinde anormalliklerin olabileceği düşünülmüştür (Knable ve ark. 1996, Okubo ve ark. 1997). Ancak yapılan çalışmaların sonuçlarına göre şizofreni hastalarıyla kontroller arasında, söz konusu bölgelerde, D<sub>1</sub> reseptör yoğunluğu açısından anlamlı bir farklılığın olduğu gösterilememiştir.

### Plazma, BOS ve İdrar HVA Seviyeleri

Dopamin hipotezi ile ilgili olarak yapılan biyokimyasal çalışmalar esas olarak dopaminin metabolitlerinden birisi olan HVA üzerinde odaklanmıştır. Dopamin aktivitesinin dolaylı olarak değerlendirilmesi amacıyla plazma, beyin omurilik sıvısı ve idrar HVA düzeyleriyle ilgili araştırmalar yapılmıştır.

Yapılan ilk çalışmalarda nöroleptik tedavisinin ilk birkaç gününde, şizofreni hastalarında, plazma HVA seviyelerinin belirgin bir şekilde yükseldiği, arkasından ise düşme gösterdiği saptanmış olup bu bulgu hayvan çalışmalarıyla da desteklenmiştir (van Kammen ve ark. 1983, Lindström 1985, Bowers 1974, Davis 1991, Maas ve ark. 1997). Nöroleptik tedavisinin kesilmesinin arkasından da plazma HVA seviyelerinde yükselme olmaktadır. Klinik yanıt plazma HVA düzeyinin düşmesiyle beraberlik göstermektedir ve ilacın kesilmesinin ardından klinik dekompanseasyonla plazma HVA seviyesindeki yükselme beraberlik göstermektedirler.

Bu bulgudan hareket edilerek hastalığın ağırlığı ile plazma HVA seviyeleri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmış ancak yöntemsel farklılıklar nedeniyle birbirleriyle çelişen sonuçların elde edildiği görülmüştür. Bununla beraber çoğu araştırmada şizofreni hastalarında plazma HVA seviyelerinin düşük bulunmasına karşın plazma HVA seviyeleri ile belirtilerin şiddeti arasında pozitif bir korelasyonun bulunması şizofrenide dopaminin karmaşık rolünün yeniden gözden geçirilmesinin gerekli olduğu düşüncesini doğurmuştur.

Aynı amaçla BOS HVA düzeyleri üzerinde yapılan çalışmalarda da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda akut şizofreni hastalarında BOS HVA seviyeleri normallerden farklı bulunmazken bir çalışmada ise akut şizofreni hastalarında BOS HVA seviyeleri normallerden düşük olarak bulunmuştur (Lindström 1985).

Şizofrenik populasyonda BOS HVA düzeylerinin hastalığın ağırlığı ve/veya kronikleşmesiyle negatif bir korelasyon içinde olduğunu ilk gösterenler Bowers ve arkadaşlarıdır (1974). Altı yıldan uzun süreli hastalığı olanlarda, premorbid uyum düzeyi kötü olanlarda, şizoid kişilik özelliği gösterenlerde ve emosyonel küntleşmesi olanlar-

da yani kötü prognozlu şizofreni hastalarında, iyi prognozlulara göre, BOS HVA düzeylerinin daha düşük olduğunu saptamışlardır. Bu sonuç başka araştırmalarla da desteklenmiştir.

İdrar çalışmalarından elde edilen sonuçlar da, çelişik olmalarına karşın, plazma HVA düzeyleriyle genelde paralellik göstermektedirler.

Sonuç olarak bu çalışmaların kesitsel doğada oldukları ve psikoz nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar üzerinde yapıldıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak hiçbir çalışmada şizofreni hastalarının plazma, BOS ve idrar HVA düzeyleri yüksek olarak bulunmamıştır. Diğer taraftan elde edilen veriler şizofrenide hiperdopaminerjik bir durumun da söz konusu olduğunu desteklemektedir. Ayrıca yapılan çalışmaların çoğunda hastalar dopamin düzeyi üzerinde etkili olabilecek parametrelerden yaş ya da cinsiyet açısından karşılaştırılmamışlardır. Oysa yaşlı kronik hastaların daha az alevlenme gösterdikleri bilinmektedir. Ancak genel olarak akut psikozlarda dopamin metabolitlerinin seviyelerinde bir yükselme olduğu, psikozun çözülmesiyle beraber bu metabolitlerin seviyelerinin düştüğü ve hastalık devam ettiği sürece de düşük olarak kaldığı kabul edilmektedir. Bu durumdan çıkarılabilecek bir sonuç da şudur: Şizofrenide beyin dopamin turnoverindeki artış bir bütün olarak şizofreni hastalığıyla değil, hastalığın bir bileşeni konumundaki psikotiklikle de ilişkilidir. Yapılan çalışmalar da bu görüşe destek vermektedir (Davis ve ark. 1991, Maas ve ark. 1997).

### Görüntüleme Çalışmaları

Şizofreni hastaları üzerinde yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) araştırmaları hastaların bir kısmında ventrikül genişlemesi ve prefrontal kortikal kayıp olduğunu göstermektedir. Bazı manyetik rezonans (MR) çalışmalarında ise hipotalamik atrofi söz edilmektedir.

Karoum ve arkadaşları (1987) yaptıkları çalışmada ventrikül genişlemesi ve kortikal kayıp ile dopamin metabolitleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmışlar ancak anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Diğer taraftan Van Kammen ve arkadaşları (1983), çalışmalarında BOS HVA seviyelerinin kortikal atrofi ve ventrikül/beyin oranıyla negatif bir korelasyon gösterdiğini bulmuşlardı; 1986 yılında yaptıkları çalışmalarda da

aynı sonuçları elde etmişlerdir. Ancak Van Kammen ve arkadaşları yaptıkları araştırmalarda kontrol grubu kullanmışlardır.

Yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) sonuçları arasında bir tutarsızlık bulunmaktadır. Bunun nedeni farklı ligandların kullanılması olabilir. Bazı çalışmalarda akut hastaların, kronik hastalarla karşılaştıklarında, striatal D<sub>2</sub> reseptör yoğunluğunun daha yüksek olduğu saptanmış ve şizofrenideki D<sub>2</sub> reseptör yoğunluğu artışının durumsal olduğu sonucuna varılmıştır (Davis ve ark. 1991). Yapılan son çalışmalardan birinde ise ilaç alan ve almayan şizofreni hastalarında [<sup>11</sup>C]SCH23390 ile [<sup>11</sup>C]NMSP([<sup>11</sup>C]N-metilspiperon) kullanılarak D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> reseptör yoğunlukları araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda şizofreni hastalarının prefrontal kortekslerinde D<sub>1</sub> reseptörlerinin azaldığı, bu durumun da negatif belirtiler ve WCST (Wisconsin Card Sorting Test)'de alınan düşük puanlarla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Striatumdaki D<sub>2</sub> reseptör yoğunluklarında ise herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Bu bulgulara dayanılarak negatif belirtilerin ve bilişsel bozuklukların tedavisinde seçici D<sub>1</sub> agonistlerinin faydalı olabilecekleri sonucuna varılmıştır (Okubo ve ark. 1997).

Knable ve arkadaşları (1996)'nın yaptıkları SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) çalışmasından önceki görüntüleme çalışmalarında elde edilen çelişik sonuçlara bir açıklık getirilmeye çalışılmış ve kısa süre önce nöroleptik tedavisi kesilmiş kronik şizofreni hastalarında iyodobenzamid kullanılarak belirtilerdeki değişiklikler ile D<sub>2</sub> reseptör sayısındaki değişiklikler ve endojen dopamin konsantrasyonunda meydana gelen değişiklikler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında D<sub>2</sub> reseptör sayısı ve negatif belirtilerdeki artışla iyodobenzamid bağlanması arasında anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın önceki SPECT çalışmalarından farkı aynı hastalarda ardışık SPECT ölçümleriyle sonuca varılmasıdır. Önceki çalışmalarda şizofrenideki negatif belirtilerle D<sub>2</sub> reseptör yoğunluğu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır; ancak söz konusu çalışmalarda tek bir görüntülemeyle sonuca varılmıştır. Ancak iyodobenzamid SPECT tekniği kullanılarak sadece striatumdaki dopamin faaliyeti

incelenenilmektedir. Daha kesin yorumların yapılabilmesi için daha fazla araştırma yapılmasına gereksinim vardır.

## **Dopaminin Diğer Nörotransmitterlerle Olan Etkileşimleri**

### **Dopamin - Serotonin Etkileşmesi**

Yapılan aygıtsal kopyalama (tract tracing) ve immünohistokimyasal çalışmalar dorsal rafe çekirdeğinden çıkan serotonerjik nöronların hiç kesintiye uğramadan medial önbeyin dalıyla striatum ve kortekse projekte olduklarını göstermektedir (Roth ve ark. 1995, Kapur ve ark. 1996). Bu rafe-striatal nöronların uyarılması ya da serotonerjik agonistlerin striatuma verilmesi olasılıkla sinaptik dopaminde bir azalma yaratarak striatal nöron ateşlenmesinde inhibisyona neden olmaktadır. Görünüşe bakılırsa bu etkinin oluşmasına uçlarda dopamin sentez ya da salınım azalması neden olmakta ve 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri de aracılık etmektedir; oysa bütün araştırmalarda sentezin azaldığı gösterilememiştir. Yine de yapılan bir in vivo PET çalışmasında 5-HT<sub>2</sub> antagonisti olan altanserinin babun maymunlarında endojen dopamin salınımını arttırdığının, seçici bir serotonin geri alım blokleri (SSRI) olan sitalopramın ise endojen dopamin salınımını azalttığına gösterilmesi dopamin işlevlerinin serotonerjik bir modülasyon altında bulunduğu kavramını desteklemektedir (Ceulemans ve ark. 1985).

Serotoninin dopamin üzerindeki bu inhibitör etkisi ile uyumlu olarak serotonerjik projeksiyonların tahrip edilmesi, dopamin sistemindeki inhibisyonu kaldırmakta ve striatal dopamin düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Benzer şekilde 5-HT<sub>2</sub> antagonistleri striatal dopamin üzerindeki serotonin inhibisyonunu ortadan kaldırmaktadırlar; bu da striatumba dopamin seviyesinde yükselmeye neden olmaktadır. Limbik ve kortikal dopamin faaliyetinin striatal kontroluyla ilgili olarak buna benzer başka kanıtlar da vardır (Reyntjens ve ark. 1986, Kapur ve ark. 1996). Bununla beraber serotoninin kolinerjik ve gama-amino bütirik asit (GABA) sistemi üzerinde dolaysız bir etkiye sahip olduğunu da belirtmek gerekir. Ayrıca serotoninin dopamin sistemi üzerindeki bazı etkileri de dolaylı bir şekilde, GABA ve kolinerjik sistem üzerindeki bu modüle edici etkisi aracılığıyla meydana geliyor olabilir (Carlsson ve ark. 1997).

Özet olarak serotonerjik projeksiyonların dopamin faaliyetini iki seviyede inhibe ettiğini gösteren inandırıcı kanıtlar bulunmaktadır: Orta beyin seviyesinde substansia nigradan projekte olan dopamin hücrelerinin ateşlenmesini inhibe etmektedir, striatum ve kortekste ise dopaminin sinaptik salınımını ve olasılıkla da dopamin sentezini engellemektedir. Sonuç olarak serotonerjik agonistler, serotonin öncülleri (prekürsörleri) ve SSRI'lar dopamin sisteminin inhibisyonunu arttırmaktadırlar. Bununla çelişik bir şekilde rafe çekirdeklerinde meydana gelen lezyonlar, 5-HT<sub>1A</sub> agonistleri (otoreseptörler üzerinde gösterdikleri etkileri aracılığıyla) ve 5-HT<sub>2</sub> antagonistleri dopamin sistemindeki inhibisyonu ortadan kaldırmaktadır.

İnsanlarda nöroleptik kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan ekstrapiramidal yan etkiler (EPYE) striatumda bulunan D<sub>2</sub> reseptörlerinin kapatılmalarından ileri gelmektedir. Hayvanlarda benzer bir mekanizmayla oluşan nöroleptiğe bağlı katelepsi EPYE'lerin incelenmesinde iyi bir model oluşturmaktadır. Serotonin, dopaminerjik sistem üzerinde inhibitör bir etki gösterdiğinden, serotonin faaliyetini engelleyen manipülasyonların (rafe lezyonları, 5-HT<sub>1A</sub> otoreseptör agonistleri veya 5-HT<sub>2</sub> antagonistleri) dopamin sistemi üzerindeki bu inhibisyonu ortadan kaldırarak katelepsi düzeltmesi beklenir. Bunun tersine, serotonerjik faaliyetin kuvvetlendirilmesi (serotonin öncülleri, dolaysız agonistler veya SSRI'lar kullanılarak), teorik olarak dopamin sistemini daha da fazla inhibe ederek katelepsi ağırlaştırır.

Bu fenomenle ilgili olarak yapılan ilk çalışmalardan birinde, rafe çekirdeklerinde meydana gelen hasarların kemirgenlerde nöroleptiğe bağlı katelepsi engellediği ve düzelttiğini bildirilmiştir (Kostowski ve ark. 1972); bu bulgu daha sonra anatomik ve kimyasal rafe lezyonlarında da doğrulanmıştır. Ayrıca rafede meydana getirilen hasarın, yani striatumdaki serotonin kaybının derecesi ile katelepsinin engellenme derecesi arasında yakından, sıkı bir ilişki de bulunmuştur (Kostowski ve ark. 1972).

5-HT<sub>1A</sub> agonistleri, somatodendritik otoreseptörler üzerindeki etkileri yoluyla serotonerjik nöronların ateşlenmesini engellemektedirler. Yapılan bazı çalışmalarda, kemirgenlerde katelepsi oluşu-

munun engellenmesinde ve katelepsinin geri döndürülmesinde 5-HT<sub>1A</sub> agonistlerinin olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Kapur ve Remington 1996); bu etki primat modellerinde yapılan çalışmalarda da doğrulanmıştır. Ancak bu durum 5-HT<sub>1A</sub> alt tipine özgü olup diğer 5-HT<sub>1</sub> reseptör alt tiplerinde gösterilememiştir. Bu bulgular bir 5-HT<sub>1A</sub> antagonisti ile bir D<sub>2</sub> antagonisti kombinasyonunun EPYE oluşturmaya bir anti-psikotik etkinlik yaratabileceğini akla getirmektedir.

5-HT<sub>2</sub> antagonizması ve bunun kemirgenlerdeki katelepsi üzerinde göstermiş olduğu etkiyi Maj ve arkadaşları araştırmışlardır (Kapur ve Remington 1996). Bu araştırmacılar bir 5-HT<sub>2</sub> antagonisti olan siproheptadinin katelepsi engellediğini bildirmişlerdir; ancak siproheptadinin antikolinerjik etkileri dikkate alındığında durum biraz karışmaktadır (Silver ve ark. 1989). Spesifik 5-HT<sub>2</sub> antagonistleri kullanılarak yapılan sonraki çalışmalarda da katelepsinin düzeltilmesinde 5-HT<sub>2</sub>'nin oynadığı rol doğrulanmış, ayrıca 5-HT<sub>2</sub> antagonistlerinin katelepsi dışındaki modellerde dopamin aracılığıyla gerçekleşen motor davranışı kuvvetlendirdikleri de gösterilmiştir. Ancak başka araştırma grupları ise 5-HT<sub>2</sub> aktiviteyi açısından benzerlik gösteren ilaçlar ve benzer hayvan modelleri kullandıkları halde böyle bir etkinin varlığını saptayamamışlardır. Primat modellerinde ekstrapiramidal modellerden elde edilen sonuçlar da değişkenlik göstermektedir; cercopethicus türünde 5-HT<sub>2</sub> antagonistlerinin olumlu etkilerinin olduğu bildirilmişse de cebus türüyle yapılan çalışmalarda bu türden etkilerin varlığı bulunamamıştır (Povlsen 1986).

Bulgulardaki bu çeşitlilik farklı türlerde serotonin-dopamin etkileşimindeki farklılıkları ve ekstrapiramidal belirtileri incelemek amacıyla kullanılan modellerdeki farklılıkları yansıtır olabilir. Yapılan son bildirimlerden birinde bir 5-HT<sub>2</sub> antagonisti olan ritanserin düşük doz haloperidolün kullanılmasıyla meydana getirilen katelepsi antagonize edebildiği ancak eşik üstü dozlarda haloperidol kullanılmasıyla ortaya çıkarılan katelepsi üzerinde etkisiz kaldığı bildirilmiştir. Yani 5-HT<sub>2</sub> blokajı D<sub>2</sub> blokajının yarattığı etkiler üzerinde bir dereceye kadar, kısıtlı bir koruma sağlamaktadır. Bu durum klinik bağlamda 5-HT<sub>2</sub> ile D<sub>2</sub> arasındaki antagonizma tartışılırken özel bir önem kazanacaktır.

Bütün tartışmaları dikkate alarak düşünürsek serotonerjik agonistlerin dopamin sistemini daha kuvvetli bir şekilde inhibe etmesi ve EPYE'leri kötüleştirilmesi beklenir. Gerçekten de serotonin öncülü bir madde olan 5-hidroksi triptofan (5-HTP) ile dolaysız etkili bir agonist olan quipazinin farelerde haloperidolle meydana getirilmiş olan katalepsiye ağırlaştırdığı bildirilmiştir. Benzer şekilde, SSRI'lar serotonerjik iletiyi arttırmakta ve kemirgen ile primat modellerinde ekstrapiramidal belirtileri kötüleştirmektedir; ancak primatlarda gözlenen bu etki primatın türüne bağlı olarak değişiklik gösteriyor olabilir (Roth 1995).

Özet olarak serotonin sistemini inhibe eden manipülasyonlar (örneğin; rafe lezyonları, 5-HT<sub>1A</sub> agonistleri ve 5-HT<sub>2</sub> antagonistleri) dopamin sistemi üzerindeki inhibisyonu ortadan kaldırmaktadırlar; bu da nöroleptik kullanımı sonucunda ortaya çıkan EPYE'lerin düzeltilmesinde dolaylı bir yol oluşturmaktadır.

İnsanlarda serotonin-dopamin etkileşmesiyle ilgili inandırıcı ilk kanıtı açık bir çalışmada şizofreni hastalarını bir 5-HT<sub>2</sub> antagonisti olan setoperonla tedavi eden ve EPYE'ler üzerinde olumlu etkilerin ortaya çıktığını bildiren Ceulemans ve arkadaşları (1985) sunmuştur. Ancak bu çalışmada elde edilen yarar ya da olumlu etkinin tipik nöroleptik ilacın kesilmesinden mi yoksa setoperona başlamasından mı ileri geldiği açıklık kazanmamıştır. Sonraki çalışmalarda daha özgün bir 5-HT<sub>2</sub> antagonisti olan ritanserin çiftkör, plasebo kontrollü, eklentili (add on) araştırmalarda kullanılmış ve EPYE'lerde belirgin bir düzelmenin olduğu gösterilmiştir (Reyntjens ve ark. 1986, Gelders ve ark. 1989). Parkinson hastalığındaki tremor ve akinezi ile nöroleptik kullanımına bağlı akatizide ritanserin olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Silver ve arkadaşları nöroleptik kullanan hastalarda meydana gelen EPYE'lerin düzeltilmesinde siproheptadinin faydalı olabileceğini belirtmişlerdir, oysa siproheptadinin antikolinerjik etkileri 5-HT<sub>2</sub> blokajında oynadığı rolde karışıklık yaratmaktadır. Bunun tersine Korsgaard ve Friis nöroleptik kullanımına bağlı olarak meydana gelen parkinsonizm hastalarında mianserin kullanarak yaptıkları çiftkör, karşılaştırmalı bir çalışmada 5-HT<sub>2</sub> antagonizmasının herhangi bir olumlu etkisinin bulunduğunu gösterememişlerdir (Korsgaard ve Friis 1986).

En sık kullanılan serotonerjik agonistler olan SSRI'ların akatizi benzeri bir sendrom ortaya çıkardıkları bilinmektedir. Araştırmalarda tremordan distonik reaksiyonlara kadar değişen son derece çeşitli EPYE'de SSRI'ların olaya karıştıkları bildirilmektedir (Povlsen ve ark. 1986, Kapur ve Remington 1996). Bununla beraber söz konusu çalışmalarda yer alan deneklerden bazıları nöroleptik almakta olan ya da parkinson hastalığı olan kişiler olup karakteristik parkinson belirtilerinin henüz başladığı hastaları da içermektedirler. Epidemiyolojik araştırmalarda SSRI'ların ortaya çıkarmış oldukları ekstrapiramidal belirtilerin bu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda binde bir gibi çok nadir de olsa meydana geldikleri ileri sürülmektedir (Kapur ve Remington 1996). Bu durum ya D<sub>2</sub> antagonizmasına neden olan ilaçları kullanan ya da asemptomatik parkinson hastalığı olan bazı kişilerin SSRI kullanımıyla ekstrapiramidal belirti eşliğinin üzerine çıkabileceklerini düşündürmektedir. Bununla beraber insanların çoğunda SSRI'larla ortaya çıkan D<sub>2</sub> antagonizmasının derecesi ekstrapiramidal semptom eşliğinin aşılmasına yetmez.

Şizofrenide negatif belirtiler emosyonel ve sosyal geri çekilmenin eşlik ettiği düzleşmiş bir affekt, aloji ve motivasyon kaybindan oluşan bir sendrom şeklindedir. Tipik antipsikotiklerin negatif belirtiler üzerindeki etkinlikleri sınırlıdır; hastaların çoğu delir ve varsanılardan kurtulmuş olsalar da sürmekte olan negatif belirtilere bağlı olarak üretken bir yaşam sürdürememektedirler. Klinik açıdan kritik önem taşımalarına karşın negatif belirtilerle ilişkili birkaç hayvan modeli çalışması bulunmaktadır. Ancak negatif belirtileri baskın olan hastaların frontal lezyonu olan hastalara nöropsikolojik açıdan benzemeleri ve görüntüleme çalışmalarının da bunu desteklemesi negatif belirtilerle frontal işlev bozukluğu arasında bir bağlantı kurulmasına neden olmuştur. Bu durum, kısmen de olsa, prefrontal kortekste olası bir hipodopaminerjik faaliyeti yansıtır olabilir. Bir başka deyişle prefrontal kortekste dopaminerjik faaliyetin arttırılmasıyla negatif belirtilerde iyileşme sağlanabilir; bu da dopamin agonistlerinin bir dereceye kadar başarılı bir şekilde kullanılmalarını açıklamaktadır (Kapur ve Remington 1996).

Serotoninin dopaminerjik ileti üzerinde göstermiş

olduğu inhibitör etkiye dayanılarak, serotonerjik faaliyeti inhibe eden ilaçların prefrontal korteksteki dopaminerjik ileti üzerindeki inhibisyonu kaldırabilecekleri ileri sürülmüştür (Ceulemans 1985, Kapur ve Remington 1996, Silver ve Nassar 1992, Spina ve ark. 1994, Knable ve ark. 1997). Bu hipotez negatif belirtileri iyileştirdiği düşünülen klozapinin, kemirgenlerin prefrontal kortekslerinde dopamin turnoverinde artış yarattığını bildiren çalışmalarla desteklenmiştir; bu etki tipik antipsikotiklerde görülmemektedir. Daha yakın zamanda yapılmış olan çalışmalar klozapinin bu özelliğinin ilacın 5-HT<sub>2</sub> antagonizması yapmasıyla açıklanabileceğini ileri sürmektedirler. Böylece, eğer negatif belirtiler üzerinde prefrontal korteksin rolü ile ilgili spekülasyonlar doğruysa 5-HT<sub>2</sub> antagonistlerinin dopaminerjik sistem üzerinde göstermiş oldukları etkiler nedeniyle negatif belirtileri iyileştirmesi olasıdır. Serotonerjik projeksiyonlar, dopaminerjik projeksiyonlar üzerindeki etkilerinden farklı olarak prefrontal nöronlar üzerinde de doğrudan bir inhibitör etkiye sahiptirler. Yani 5-HT<sub>2</sub> blokerlerinin negatif belirtiler üzerindeki etkileri doğrudan bir etkiyi de gösteriyor olabilir.

Ceulemans ve arkadaşları, bir 5-HT<sub>2</sub> antagonisti olan setoperonun şizofreni hastalarındaki emosyonel geri çekilme, otistik davranış ve disforide belirgin bir iyileşme sağladığını göstermişlerdir. Reyntjens ve arkadaşları (1986) ile Gelders ve arkadaşları (1989) ritanserin kullanarak yaptıkları eklentili, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda hastaların negatif ve duygulanım belirtilerinin sadece ritanserin kullanılan gruplarda düzelme gösterdiğini bildirmişlerdir. Negatif belirtileri baskın olan hastalarda siproheptadinin kullanıldığı bir başka çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Bazı araştırmacıların da SSRI tedavisiyle negatif semptomlarda aynı derecede düzelmenin sağlandığını göstermeleri ilgi çekici bir sonuçtur (Silver ve Nassar 1992, Spina ve ark. 1994, Goff ve ark. 1995). 5-HT<sub>2</sub> antagonistleri ile SSRI'ların serotonerjik sistem üzerinde birbirlerine zıt etkileri vardır ve serotonin-dopamin etkileşmesi vasıtasıyla dopaminerjik sistem üzerinde de zıt etkiler göstermektedirler. Öyleyse her iki ilaç grubu da negatif belirtileri nasıl düzeltmektedirler? Yanıt belki de bizim şu anda negatif belirtiler adını

verdiğimiz şeylerin ayrı patofizyolojik olayları gösteren antiteler olma olasılığında yatmaktadır. O halde hem SSRI'ların hem de 5-HT<sub>2</sub> antagonistlerinin belirli bazı tür negatif belirtileri düzelttikleri de düşünülebilir: SSRI'lar negatif belirtilerin depresif bileşeni üzerinde etkili olurken 5-HT<sub>2</sub> antagonistleri de negatif belirtilerin ekstrapiramidal yan etkisini etkiliyor olabilir.

### Şizofrenide Dopamin-GABA Etkileşimi

Merkezi sinir sisteminin (MSS) normal faaliyet gösterebilmesinde GABA'nın aracılık ettiği inhibisyonun temel rolü oynadığı bilinmektedir. Şizofrenide GABA sisteminde bir bozukluk olabileceğini ileri süren ilk kişi Roberts'dir (Roberts 1972). Roberts'a göre şizofrenik beyinin assosiyasyon korteksinde bulunan GABAerjik inhibitör hücrelerin kaybedilmesi, bu bozuklukta görülen santral süzme işlevindeki kusurun temelini oluşturmakta ve santral enformasyon işlemindeki sorunları yaratmaktadır. Şizofrenik beyinde saptanan 3H-musinol bağlanma artışı, glutamat dekarboksilaz (GAD) aktivitesinde azalma, frontal korteks ve amigdalada GABA alımında azalma ve dorsolateral prefrontal kortekste GAD mRNA eksprese eden hücrelerin sayılarının azalması bu görüşü desteklemektedir.

Glutamatın dopaminden bağımsız bir şekilde psikomotor aktiviteyi kontrol etme yeteneğinden farklı olarak dopamin ve glutamat arasında güçlü bir etkileşim de vardır. Yapılan çalışmalarda düşük doz MK-801 [Glutamat reseptör alt tipi olan N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörünün yarışmasız antagonisti] farelere verildiğinde psikomotor bir uyarılmışlık hali ortaya çıkmaktadır; bu durum dopamin reseptör antagonistleriyle de ortadan kaldırılabilir.

Yapılan araştırmalara dayanılarak striatumun, GABAerjik nöron içeren dolaylı ve dolaysız yollarla talamusu kontrol ettiği düşünülmektedir. Bu yollar ise kortikostriatal glutamaterjik nöronlar tarafından kontrol edilmektedirler. Dolaylı yollar, talamik seviyede tonik, inhibitör bir kontrol altındadırlar, dolaysız yollar ise esas olarak fazik ve uyarıcı bir kontrol altındadırlar. Dolaylı yollar üç GABAerjik nöron, dolaysız yollar ise iki GABAerjik nöron arasındaki yollardır.

Her ne kadar çeşitli seviyelerdeki dopamin ve glutamat arasındaki etkileşme şekillerinin önemi

şu an için tam olarak anlaşılmamışsa da Benes'in varsayımı ilginç bir yaklaşım oluşturmaktadır:

Benes, GABAerjik nöronların ya da GABAerjik aktivitenin yitirilmesi sonucunda bu nöronlara gelen dopaminerjik uyarımda göreceli bir artış olduğunu belirtmektedir. Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının anterior singulat kortekslerindeki internöronlarda (küçük hücreler) göreceli bir azalmanın olduğu saptanmıştır. Ancak bu azalma şizoaffektif bozukluklarda daha belirgindir. Bu gözlem duygudurum bozukluklarında internöronlardaki sayı azalmasının şizofreniye göre daha belirgin olduğu düşüncesini yaratmıştır. Bununla beraber son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda şizofreni hastalarının prefrontal kortekslerinde ve hipokampal formasyonlarında bu türden bir azalma olduğu gösterilememiştir. Bu çelişki, araştırmanın yapıldığı beyin alanlarında, hücre sayım yöntemindeki, örneklem grubundaki ve doku işleme tekniğindeki farklılıklar gibi yöntemsel ayrılıklara bağlı olabilir. Yöntemlerdeki farklılıklar ve karışıklıklar da bir kenara bırakılacak olursa şizofreni sadece nöron kaybıyla açıklanabilecek bir bozukluk da değildir.

Bununla beraber internöron sayısındaki azalmanın öncelikle anterior singulat korteks ve prefrontal korteks ile bu bölgelere projekte olan dorsomedial talamus çekirdeğinde olması söz konusu bölgelerdeki GABAerjik iletide de bir bozukluk olabileceğini düşündürmüştür. Gerçekten de normallerle karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının anterior singulat bölgesinde II. tabaka ile III. tabakada yer alan nöron gövdelerinde GABA<sub>A</sub> bağlanması daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Şizofrenlerde saptanan, bu yüzeysel tabakalardaki GABA<sub>A</sub> reseptör aktivitesi artışı yine II. ve III. tabakalarda yer alan GABAerjik internöronların sayısında ve/veya aktivitesinde

meydana gelen azalmayla uyumludur (Benes ve ark. 1989).

Benes (1997) şizofreni sürecini iki olaya bağlamaktadır. Bunlardan birincisi stres etkisiyle meydana gelen ve başlıca medial prefrontal kortekste gözlemlenen dopamin salınımı artışıdır (çevresel faktör). İkinci olay ise GABA'nın etkisini göstermesi için gerekli olan GABA<sub>A</sub> reseptör kompleksindeki kusurdur (genetik faktör). Bu kusur Benes'e göre in utero karşılaşılan stres sonucu olarak meydana gelen glukokortikoid salınımının artmasına bağlıdır. Yapılan bazı çalışmalarda glukokortikoidlerin GABA<sub>A</sub> reseptörü aktivitesinde doğrudan bir artışa yol açabileceği gösterilmiştir. Hipoksi bu tür strese bir örnek oluşturmaktadır. Sonuçta ise anterior singulat kortekste bulunan piramidal hücreler piramidal olmayan hücrelere dönüşmekte ve dopaminerjik afferentlerde bir tesisat hatası ortaya çıkmaktadır. GABA hücreleri üzerindeki dopaminerjik etkiler inhibitör doğada olduklarından stres sonucunda GABA hücreleri inhibe olmaktadır. Bir yandan GABA<sub>A</sub> reseptör kusuru diğer yandan GABA hücreleri üzerindeki inhibisyon striatumun GABAerjik nöron içeren dolaylı ve dolaysız yolları talamusu kontrol edememekte, diğer yandan da bu yolları kontrol eden kortikostriatal glutamaterjik yolların işlevleri bozulmaktadır.

Sonuçta ise duyuşal girdileri seçici bir şekilde kortekse aktaran talamus, işlevini kaybetmekte ve assosiyasyon bozulmaktadır.

Bununla beraber şizofreni etiyojisinden hala D<sub>2</sub> reseptörleri sorumlu tutulmakta ve başka nörotransmitterlerin de şizofrenide rol oynayabileceğine inanılmaktadır. Mekanizmaların açıklanabilmesi için daha ileri çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

- Benes FM (1997) The role of stress and dopamine-GABA interactions in the vulnerability for schizophrenia. *J Psychiat Rev*, 31(2):257-275.
- Benes FM, Vincent SL, San Giovanni JP (1989) High resolution imaging of receptor binding in analysing neuropsychiatric diseases. *Biotechniques*, 7:970-979.
- Bowers MB (1974) Lumbar CSF 5-hydroxyindolacetic acid and homovanilic acid in affective syndromes. *J Nerv Ment Dis*, 158:325-330.

- Carlsson A, Lindqvist M (1963) Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol*, 20:140-144.

- Carlsson A, Hansson L, Waters N ve ark. (1997) Neurotransmitter aberrations in schizophrenia: New perspectives and therapeutic implications. *Life Sciences*, 61(2):75-94.

- Ceulemans DL, Gelders YG, Hoppenbrouwers ML ve ark. (1996) Effect of serotonin antagonism in schizophrenia: a pilot study with setoperone. *Psychopharmacology*, 85:329-332.
- Coron B, Campion D, Thibaut F ve ark. (1996) Association study between schizophrenia and monoamine oxidase A and B DNA polymorphisms. *Psychiatry Research*, 621:221-226.
- Davis KL, Kahn RS, Ko G ve ark. (1991) Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148:1474-1486.
- Ebstein RP, Macciardi F, Levi UH ve ark. (1997) Evidence for an association between the gene dopamine D<sub>3</sub> receptor gene DRD<sub>3</sub> and schizophrenia. *Hum Hered*, 47:6-16.
- Gelders YG (1989) Thymostenic agents, a novel approach in the treatment of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 155:33-36.
- Goff DC, Midha KK, Saridsegal O ve ark. (1995) A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, 117:417-423.
- Grassi E, Mortilla M, Amaducci L ve ark. (1996) No evidence of linkage between schizophrenia and D<sub>2</sub> dopamine receptor gene locus in Italian pedigrees. *Neuroscience Letters*, 206:196-198.
- Heritch AJ (1990) Evidence for reduced and dysregulated turnover of dopamine in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16(4):605-615.
- Hyman SE, Nestler EJ (1993) *The Molecular Foundations of Psychiatry*. Washington DC, American Psychiatric Press Inc.
- Jönssen E, Lanfelt L, Sokoloff P ve ark. (1993) Lack of association between schizophrenia and alleles in the dopamine D<sub>3</sub> receptor gene. *Acta Psychiatr Scand*, 87:345-349.
- Kapur S, Remington G (1996) Serotonin-dopamin interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153:4,466-476.
- Karoum F, Karson CN, Bigelow LB ve ark. (1987) Preliminary evidence of reduced combined output of dopamine and its metabolites in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44:604-607; correction 44:861.
- Kayaalp O (1992) *Tıbbi Farmakoloji*. Cilt 2, 6. Baskı, Ankara, Feryal Matbaacılık.
- Knable M, Hyde TM, Murray AM ve ark. (1996) A post-mortem study of frontal cortical dopamine D<sub>1</sub> receptors in schizophrenics, psychiatric controls. *Biol Psychiatry*, 40:1191-1199.
- Knable MB, Egan MF, Heniz A ve ark. (1997) Altered dopaminergic function and negative symptoms in drug free patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 171:574-577.
- Korsgaard S, Friis T (1986) Effects of mianserin in neuroleptic-induced parkinsonism. *Psychopharmacology*, 88:109-111.
- Kostowski W, Gumulka W, Cxlonkowski A (1972) Reduced cataleptogenic effects of some neuroleptics in rats with lesioned mid-brain raphe and treated with p-chlorophenylalanine. *Brain Res*, 48:443-446.
- Lannfelt L, Sokoloff P, Marters MP ve ark. (1992) Amino acid substitution in the dopamine D<sub>3</sub> receptor as a useful polymorphism for investigating psychiatric disorders. *Psychiatr Genet*, 2:249-256.
- Lindström LH (1985) Low HVA and normal 5-HIAA CSF levels in drug free schizophrenic patients compared to healthy volunteers: Correlations to symptomatology and family history. *Psychiatry Research*, 14:265-273.
- Maas JW, Bowden CL, Miller AL ve ark. (1997) Schizophrenia, psychosis and cerebro spinal fluid homovanillic acid concentrations. *Schizophrenia Bulletin*, 23(1):147-154.
- Mant R, Williams J, Asherson P ve ark. (1994) Relationship between homozygosity at the dopamine D<sub>3</sub> receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet*, 54:21-26.
- Ohara K, Nakamura Y, Xie DW ve ark. (1996) Polymorphisms of dopamine D<sub>2</sub>-like (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> and D<sub>4</sub>) receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 40:1209-1217.
- Okubo Y, Suhara T, Suzuki K ve ark. (1997) Decreased prefrontal dopamine D<sub>3</sub> receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*, 385(13):634-636.
- Povlsen UJ, Noring U, Laursen AL ve ark. (1986) Behavioral aspects of serotonergic and anticholinergic drugs in haloperidol induced dystonia in Cebus monkeys. *Clin Neuropharmacol*, 9:84-90.
- Reyntjens A, Gelders YG, Hoppenbrouwers ML ve ark. (1986) Thymostenic effects of ritanserin (R55667), a centrally acting serotonin S<sub>2</sub> blocker. *Drug Development Res*, 8:205-211.
- Roberts E (1972) An hypothesis suggesting that there is a defect in the GABA system in schizophrenia. *Neurosciences Research. Program Bulletin*, 10:468-482.
- Roth BL, Meltzer HY (1995) *The role of serotonin in schizophrenia*, in psychopharmacology. FE Bloom, DJ Kupfer (Ed), New York, Raven Press.
- Sanyal S, Van Tol H (1997) Review the role of dopamine D<sub>4</sub> receptors in schizophrenia and its antipsychotic action. *J Psychiat Res*, 31(2):219-232.
- Sedvall G, Farde L (1995) Chemical brain anatomy in schizophrenia. *Lancet*, 346:743-749.
- Shaikh S, Collier DA, Sham PC ve ark. (1996) Allelic association between a ser-9-gly polymorphism in the dopamine D<sub>3</sub> receptor gene and schizophrenia. *Hum Genet*, 97:714-719.
- Silver H, Blacker M, Weller MP ve ark. (1989) Treatment of chronic schizophrenia with cyproheptadine. *Biol Psychiatry*, 25:502-504.
- Silver H, Nassar A (1992) Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add-on double blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*, 31:698-704.

Sobell JL, Lind TJ, Hebrink DD ve ark. (1997) Screening the monoamine oxidase B gene in 100 male patients with schizophrenia. *Am J Med Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 74:44-49.

Spina E, Dedomenico P, Ruello C ve ark. (1994) Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 9:281-285.

Tanaka T, Igarashi S, Onodera O ve ark. (1996) Association study between schizophrenia and dopamine D<sub>3</sub> receptor gene polymorphism. *Am J Med Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 67:366-368.

Van Kammen DP, Mann LS, Sternberg DE ve ark. (1983) Dopamine-beta-hydroxylase activity and homovanilic acid in spinal fluid of schizophrenics with brain atrophy. *Science*, 220:974-977.