

Feniletilamin (PEA) ile Oluşturulan Deneysel Şizofreni Modelinde Nöroleptikler ve Diltiazemin Etkisi

Dr. Z. Nur Banoğlu¹, Dr. Serpil Karayaka²

ÖZET:

FENİLETİLAMİN İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL ŞİZOFRENİ MODELİNDE NÖROLEPTİKLER VE DİLTIAZEMİN ETKİSİ

Amaç: Feniletilamin (PEA) ile deneysel şizofreni oluşturulan sıçanlarda tipik ve atipik bazı nöroleptiklerin etkisi belirlenerek, kalsiyum kanal blokerlerinin psikozlarda yararlı olabileceği düşüncesi ile diltiazemin bu model üzerindeki etkileri nöroleptikler ile karşılaştırılmıştır. **Yöntem:** 23 erkek 17 dişi toplam 50 beyaz sıçan modifiye open field metodu ile ileri ve geri yürüme, kafa sallama, taranma (kendine çeki düzen verme), koklama, yalanma, yerinde sayma, zıplama, arka ayakları üzerinde yükselme ve daire çizme gibi davranışsal parametreler gözlenerek test edildi. **Bulgular:** Klasik nöroleptiklerden haloperidol lokomotor hiperaktivite ve stereotipik davranışları önlemiş, fakat ileri derecede sedasyon ve ekstrapiramidal semptomlar oluşturmuştur. Tiyoridazinin etkileri haloperidole benzer şekilde ama çok daha hafif derecede görülmüş, zुकlopentiksol diğer tipik nöroleptikler gibi dopaminerjik hiperaktiviteye bağlı semptomları azaltmış, serotonerjikler üzerinde etkisiz kalmıştır. Atipik nöroleptiklerden melperon yerinde sayma dışındaki stereotipik davranışları önleyememiş, dopaminerjik hiperaktiviteyi ortadan kaldırmıştır. Kalsiyum kanal blokeri diltiazem tiyoridazin ve zुकlopentiksol gibi tipik ilımlı nöroleptiklere benzer şekilde lokomotor aktivite ve stereotipik davranışları azaltmış, farklı olarak geri yürüme ve daire çizme gibi davranışları artırmıştır. **Tartışma:** Sonuçlar kalsiyum kanal blokerlerinin şizofreni tedavisinde yeri olabileceği konusunda ümit vermektedir.

Anahtar sözcükler: şizofreni modeli, feniletilamin, haloperidol, tiyoridazin, zुकlopentiksol, melperon, tipik nöroleptikler, atipik nöroleptikler, diltiazem, kalsiyum kanal blokerleri.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000;10:64-73.

SUMMARY:

THE EFFECTS OF NEUROLEPTICS AND DILTIAZEM ON EXPERIMENTAL SCHIZOPHRENIA MODEL INDUCED BY PHENYLETHYLAMINE

Objective: The effects of typical and atypical neuroleptics were determined in wistar rats in which experimental schizophrenia model was formed by using phenylethylamine (PEA) and these effects were compared with the effects of calcium channel blocker, diltiazem, on this model. **Method:** Male and female 50 Swiss albino mice were tested using modified open field technique. The behavioral components observed were: Forward and backward walking, head weaving, grooming, sniffing, licking, forepaw padding, jumping, rearing, circling. **Results:** Locomotor hyperactivity and stereotypic behaviors were removed by classic neuroleptic haloperidol, but very high degree of sedation and extrapyramidal symptoms occurred. The effects of thioridazine were similar to haloperidol but lighter. Zuclopenthixol diminished the symptoms, which depend on dopaminergic hyperactivity but were not effective on serotonergic symptoms. Although melperone is an atypical neuroleptic, it could not antagonize stereotypic behaviors except forepaw padding. However, it removed the hyperactivity symptoms of dopamine. Diltiazem reduced locomotor activity and stereotypic behaviors like thioridazine and zuclopenthixol, moderate neuroleptics. In contrast, it forced backward walking and circling behaviors. **Conclusion:** The results of this study suggest that calcium channel blockers may have effect on treatment of schizophrenic disorders.

Key words: model of schizophrenia, phenylethylamine, haloperidol, thioridazine, zuclopenthixol, melperone, typical neuroleptics, atypical neuroleptics, diltiazem, calcium channel blockers.

Bull Clin Psychopharmacol 2000;10:64-73.

Fizyopatolojik alanda pek çok hayvan modeli geliştirilmesine rağmen psikopatolojik bozukluklar ile ilgili ve insanla eşdeğer kabul edilebilecek modeller henüz oluşturulamamıştır. Halen kullanılan modellerin davranışsal eşdeğerliğini tanımlamak ve geçerli saymak oldukça zordur. Depresif hastalıklarda insana oldukça yaklaşan modeller yaratılmış ise de şizofreni ile ilgili ideal bir model yoktur (1,2). Amfetamin, feniletilamin (PEA), liserjik asid (LSD), 6-hidroksi dopamin gibi kimyasal maddeler veya sosyal izolasyon ve arousal metod ile oluşturulan modellerden en uygunu kabul edilen amfetamin modelinde gözlenen stereotipik belirtiler, şizofrenik kişilerde, önem-

li bir semptom olarak kabul edilmez. Amfetamin ile karşılaştırıldığında, PEA ile oluşan model stereotipik karakter açısından daha güvenilirdir (1).

Kimyasal maddeler ile oluşturulan hayvan modellerinde görülen semptomlar klasik nöroleptikler ile düzeltilebilmektedir. "Klasik" veya "tipik" diye nitelenen bu ilaçlar tedavi dozlarında büyük ölçüde dopaminerjik D2 reseptörleri, düşük düzeyde D1 leri etkileyerek antipsikotik etki oluştururlar. Klasik bilgilerimize göre bir nöroleptik mutlaka D2 antagonisttir (3,4,5). Oysa son yıllarda tedaviye giren ve özellikle dirençli şizofrenilerin tedavisinde başarı ile kullanılan bazı nöroleptikler D2 reseptörler dışında D1, seroto-

¹Farmakoloji Profesörü, ²Farmakoloji Uzmanı

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Z. Nur Banoğlu, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı 25170 ERZURUM
Tel: +90 (442) 233 11 22 / 2423-2425 Mobil: +90 (542) 615 00 42
Fax: +90 (442) 234 90 13
e-mail: zenur@hotmail.com

nerjik, alfa-adrenerjik, histaminerjik ve muskarinik reseptörleri etkileyerek antipsikotik etki gösterirler (6,7). Böylece sadece dopaminerjik sistemin değil, santral sinir sisteminde varlığı kanıtlanan birçok nörotransmitter ve bunlara ait reseptörler ile alt tiplerinin şizofreni ve benzeri psikozlarda rolü olabileceği gündeme gelmiştir.

Serotonin antagonistlerinin özellikle tip 2 (negatif semptomlu) şizofrenide yararlı olması kronik psikozlarda en az dopamin kadar serotoninin de suçlanması gereğini göstermiştir. Serotonerjikler ekstrapiramidal araz göstermemeleri yönü ile klasik nöroleptiklerden avantajlıdır (7). Bu şekilde dopaminerjik sistem dışında etkiler gösterebilen nöroleptikler "atipik" olarak vasıflanmaktadır. Yeni ve atipik nöroleptiklerin hayvan modellerindeki etkileri henüz yeterince araştırılmamıştır. Çalışmamızın amaçlarından biri klasik yeni nöroleptikler ile atipikleri PEA modelinde karşılaştırmalı bir şekilde araştırırken bu modelin kullanılabilirlik derecesini de belirlemektir.

Çalışmanın bir diğer amacı ise kalsiyum kanal blokerlerinin şizofreni tedavisinde etkinliğini belirlemektir. Bu grup ilaçlardan verapamil mani tedavisinde kullanılmaktadır fakat etki mekanizması tümüyle açıklanamamıştır (8). Son yıllarda ekstrapiramidal yan etkiler üzerinde yapılan çalışmalar özellikle klasik nöroleptik tedavisinin striatal nöronlarda aşırı glutamat artışına neden olarak eksitotoksik etki yaptığını göstermiştir (9,10). Glutamat reseptörleri Ca^{++} kanalları ile kenetlenmiştir ve eksitasyondan Ca^{++} iyonunun hücre içine girmesi sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca tüm uyarılma-salverilme kenetlerinde salverilen hangi nöromedyatör olursa olsun kalsiyumun mobilizasyonu gerekir ki bu işlem gerek reseptöre, gerekse voltaja bağımlı Ca kanallarının açılması ile gerçekleşir ve özellikle başta dopaminerjikler olmak üzere bütün 7 transmembranal segmentli reseptörlerin aktivasyonu Ca^{++} kanallarının açılmasını tetikler (3). Buradan hareketle çalışmamızda bu grup maddelerden diltiazem kullanılarak Ca kanal blokerlerinin şizofreni tedavisinde yararlı olabileceği öngörüsü nöroleptiklerle karşılaştırılarak araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmada ağırlıkları 181-358 (224.18 ± 26.0) gram arasında değişen 23 erkek, 27 dişi toplam 50 sıçan kullanılmıştır. Tartılıp rastgele seçilerek cinsiyet oranı mümkün olduğunca aynı tutularak 7 gruba ayrılmış:

1. Grup: 6 birey, kontrol, sadece serum fizyolojik (SF),
2. Grup: 10 birey, 75mg/kg feniletilamin (PEA) (Sigma),
3. Grup: 8 birey, 0.1mg/kg haloperidol (HAL) (İbrahim Ethem), 30' sonra PEA
4. Grup: 6 birey, 5mg/kg tiyoridazin (TİO) (Sandoz), 30' sonra 75mg/kg PEA
5. Grup: 8 birey, 1mg/kg züklopentiksol (ZUK) (H.Lundbeck), 40' sonra PEA
6. Grup: 6 birey, 10mg/kg melperon (MEL) (Knoll), 10' sonra 75mg/kg PEA
7. Grup: 6 birey, 5mg/kg diltiazem (DİL) (M.Nevzat), 30' sonra PEA intraperitoneal olarak 0.1 ml hacimde uygulandı.

Davranışlar tabanı 16 eşit kareye ayrılmış $1 \times 1 \times 0.5$ boyutlu gözlem kutusunda (Modifiye Open Field) birbirinden bağımsız iki gözlemci tarafından değerlendirilmiş, bulunan değerlerin ortalaması alınmıştır. Deneğin geçtiği her kare yürüme miktarı saptanırken bir birim olarak değerlendirilmiştir.

Denekler her sabah aynı saatte tartılmayı ve rektal ısı ölçümünü takiben 30 dakikalık bir alıştırtma periyodu için gözlem kutusuna bırakılmış, daha sonra enjeksiyonları takiben 0-10, 30-40, 60-70 dakikalar arasında 3 ayrı periyotta davranışlar gözlenmiştir. İncelenen davranış parametreleri (6,11):

İleri yürüme, geri yürüme, kafa sallama, kendine çeki-düzen verme (ön ayakları ağız, yüz ve kulaklara götürme sayısı, taranma), koklama, yalanma, yerinde sayma, zıplama, arka ayaklar üzerinde yükselme, daire çizme, gayta sayısıdır.

Verilerin değerlendirilmesinde iki yönlü varyans analizi, gruplar arası farklılıklarda iki yönlü Mann-Whitney U testi kullanılmıştır (12).

BULGULAR

A-PEA'nin Davranışlar Üzerine Etkisi.

Tablo 1'deki verilerde ve Figur 1'de görüldüğü gibi kontrol ile karşılaştırıldığında PEA, ileri yürüme ($P < 0.05$), arka ayaklar üzerinde yükselme, koklama ($P < 0.001$) gibi davranışları artırmış, buna karşılık, kendine çekidüzen verme ($P < 0.001$) ve yalanma davranışlarını azaltmıştır. Ayrıca kontrol grubunda hiç görülmeyen geri yürüme, kafa sallama ($P < 0.005$), yerinde sayma ($p < 0.05$), daire çizme davranışları ortaya çıkmıştır. Total gaita miktarı da, PEA uygulanan grupta, kontrol grubuna göre 2.83'ten, 0.50 ye düşmüştür.

Kontrollerde, 0-10 dak. arasında 7.16 olan yürüme sayısı, PEA uygulananlarda, aynı periyotta 80.50' ye

yükselmiştir ki, istatistiksel açıdan ileri derecede önemlidir ($P<0.001$). Bu artış, ikinci periyotta da kontrol grubuna göre önemini korumuştur. Üçüncü periyotta ise ileri yürüme sayısı kontrol grubundan daha az bulunmuştur. Aradaki fark, istatistiki açıdan önemsizdir. Kontrol grubunda hiç görülmemesine karşılık, PEA uygulaması her üç periyotta (üçüncü periyotta daha fazla olmak üzere), geri yürüme davranışı oluşturmuş, ancak fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır.

Kafa sallama davranışı, kontrol grubunda hiç görülmezken, PEA uygulanan grupta, her üç periyotta da gözlem süresince aralıksız sağa-sola ve bazen de aşağı-yukarı gözlenmiştir. Farklılıklar, her üç periyod-

da da, çok önemlidir ($p<0.005$). PEA uygulanan grupta, kontrole oranla, birinci ve üçüncü periyotlarda, belirgin bir biçimde, kendi kendine çekidüzen verme parametresinde azalma olmuştur ($p<0.001$). Bu parametre, insanda Tip 2 sendromda ayırıldıkları negatif semptomlardan "kişisel hijyene ve görünüşe dikkatsizlik, olarak kabul edilebilir.

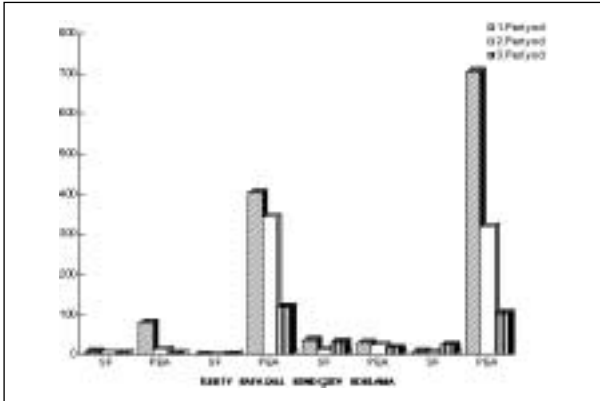
Koklama sayısı, PEA grubunda, en fazla birinci periyotta olmak üzere, kontrol grubunun yaptığı davranışa oranla çok dikkat çekecek bir düzeyde artarken gözlem süresince her üç periyotta da süreklilik göstermiştir. Sonuçlar, periyotların tamamında istatistiki açıdan, çok ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo 1. Uygulanan maddelerin davranışlara etkisi

DAVRANIŞ	P.	S.F	PEA	HAL+PEA	TİO+PEA	ZUKL+PEA	DİLT+PEA	MELP+PEA
		Ort±S.S.	Ort±S.S.	Ort±S.S.	Ort±S.S.	Ort±S.S.	Ort±S.S.	Ort±S.S.
İLERİ Y.	1	7.16±10.36	80.50±89.62	1.2±2.79	52.60±72.42	48.55±61.09	29.00±33.24	4.00±5.25
	2	1.5±2.35	14.70±14.15	0.25±0.70	27.60±36.32	14.22±33.88	00.00	1.33±2.80
	3	2.16±4.85	1.50±4.08	0.25±0.70	1.40±3.13	1.44±2.00	3.00±2.37	00.00
GERİ Y.	1		0.30±0.90			0.22±0.66	3.17±7.76	5.00±3.85
	2		0.50±0.97			0.44±1.33	25.16±61.64	2.50±4.46
	3		1.00±2.82			00.00	11.82±28.99	00.00
KAFASALL.	1		403.80±278.99	461.00±207.36	436.00±250±60	482.66±200.71	383.67±13973	443.33±218.80
	2		342.60±254.80	249.00±229.37	520.40±27.94	204.44±254.24	53.00±85.73	224.67±271.53
	3		118.2±156.07	25.50±29.14	77.60±173.52	69.33±66.23	146.33±219.47	00.00
KEND. ÇDVZ.	1	36.16±61.27	3.00±9.48		00.00	17.44±52.33	4.00±9.80	2.33±4.80
	2	12.62±21.25	24.90±41.74		19.60±24.42	16.11±20.34	19.83±45.58	2.67±5.20
	3	31.83±50.95	16.7±28.08		24.00±36.36	13.33±20.77	21.83±33.36	2.83±4.49
KOKLAMA	1	7.33±4.80	704.6±511.29	4.87±4.32	552.80±84.45	464.00±246.75	242.00±267.92	385.67±296.47
	2	6.00±5.83	319.5±215.18	26.87±42.73	121.20±178.48	209.55±288.94	111.00±221.27	28.17±46.34
	3	24.83±18.31	103.50±158.78	3.62±6.63	94.20±183.66	27.55±24.51	141.17±220.74	0.83±2.04
YALANMA	1	28.66±32.90	1.20±3.79		00.00	10.11±30.33	0.67±1.63	
	2	3.83±9.38	720±22.76		9.80±19.75	4.89±14.67	13.83±33.88	
	3	15.33±32.90	12.70±20.39		6.80±15.21	10.89±16.67	1.50±3.67	
YERN. SAY.	1		104.20±220.44		2.40±5.37	38.33±105.76	1.17±2.04	
	2		54.60±172.66		1.00±2.24	0.77±1.39	1.17±2.86	
	3		1.50±4.74		00.00	00.00	0.50±1.22	
ZIPLAMA	1				2.60±4.77	1.11±2.26		
	2				1.00±2.24	0.67±1.41		
	3				00.00	00.00		
AAY	1	1.83±2.78	2.10±2.28		0.20±0.45	0.88±1.05	2.83±3.54	
	2	1.66±1.83	1.80±2.48		0.60±0.80	0.77±1.30	00.00	
	3	1.83±2.13	2.00±4.13		0.40±0.55	1.22±1.2	2.17±3.06	
DAİRE ÇİZ.	1		0.10±0.31		5.00±6.86		0.50±1.22	3.33±3.83
	2		0.20±0.42		0.40±0.89		18.50±45.32	00.00
	3		0.50±1.08		00.00		78.00±191.06	00.00
GAİTA	TOT.	2.83±075	0.50±0.70	00.00	00.00	0.67±1.12	2.50±1.12	00.00

KISALTMALAR: Ort.davranışların her bir periyoddaki sayılarını ortalaması, S.S. Standart sapma, İLERİ Y. ileri yürüme, GERİ Y. geri yürüme, KAFA SALL. kafa sallama, KEND. ÇDVZ.kendine çekidüzen verme, YERN. SAY. yerinde sayma, AAY. arka ayaklar üzerinde yükselme, DAİRE ÇİZ. daire çizme, P. periyod. TOT. total

Figür 1. PEA'nın davranışlarda meydana getirdiği değişikliklerin kontrol ve herbir grubun kendi içinde periyodlara göre karşılaştırılması



PEA, yalanmayı, birinci periyotta önemli ölçüde azaltırken, ikinci periyotta, kontrol grubuna göre önemli ölçüde artırmıştır. Üçüncü periyotta ise yaklaşık olarak, kontrol grubunun verilerine ulaşmıştır. PEA, kontrol grubunda hiç görülmeyen, yerinde say-

ma davranışının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu durum, PEA'nın bifazik tesirinden kaynaklanmaktadır. Uygulandıktan hemen sonra, lokomotor aktivite artışına bağlı görülen ileri yürüme davranışı, yerini bir süre sonra meydana gelen lokomotor inhibisyonla birlikte, yerinde sayma hareketine bırakmaktadır. Bu durum yaklaşık 60-70. dakikalarda tekrar tersine dönmektedir. Çalışmamızda birinci ve ikinci periyotlarda, yerinde sayma davranışı çok fazla sayıda görülürken, üçüncü periyotta, çok az bir miktarda düşmüştür.

PEA ile oluşturulan hayvan modellerinde, şizofrenide görülen halüsinasyonlara eşdeğer kabul edilen zıplama davranışı, PEA grubunda görülmezken, geri yürüme davranışı sayısal olarak az da olsa ortaya çıkmıştır. Ancak, kontrol grubu ile kıyaslandığında fark anlamlı bulunmamıştır. Arka ayaklar üzerinde yükselme davranışı da önemsiz düzeyde artmıştır. Kontrol grubunda hiç görülmeyen, ancak, PEA enjeksiyonundan sonra görülen bir diğer davranış biçimi, daire çizmedeki artış istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Tablo 2. Uygulamaların 3 periyottaki veri ortalamalarının istatistiksel analizi

DAVRANIŞ	S.F. Ort±S.D.	PEA Ort±S.D.	HAL+PEA Ort±S.D.	TİO+PEA Ort±S.D.	ZUKL+PEA Ort±S.D.	DİLT+PEA Ort±S.D.	MEL+PEA Ort±S.D.
İLERİ Y.	3.60±5.84	32.23±36.61*	0.54±1.39***	27.2±37.68	21.40±32.32	13.03±11.87	1.77±2.68*
GERİY	0	0.60±1.56	0	0	0.22±0.66	13.38±32.83***	2.5±2.71*
KAFA SALL.	0	288.2±229.84**	245.16±155.69	344.99±356.8	248.81±173.72	194.33±154.97	222.33±163.11
KEND. ÇDZV	26.88±44.49	14.86±26.43***	0*	14.53±20.26	15.62±31.14	11.88±30.88	2.61±4.83
KOKLAMA	12.72±9.64	375.86±295.08***	11.78±17.56***	255.73±148.86	233.73±186.7	164.76±236.31*	138.22±84.05
YALANMA	16.60±5.49	7.03±15.64	0*	5.53±11.65	8.96±20.34	5.33±13.06	0
YERN.SAY	0	53.43±132.61*	0*	1.13±2.53*	12.70±35.70	0.94±2.04*	0
ZIPLAMA	0	0	0	1.20±2.33*	0.59±1.22	0	0
AAY	1.44±2.33	1.96±2.93	0*	0.40±0.60*	0.96±1.18	1.66±2.20	0**
DAİRE ÇİZ.	0	0.26±0.60	0	1.80±2.61	0	32.33±79.2***	1.11±1.27
GAİTA	2.83±0.75	0.50±0.70	00.00	00.00	0.67±1.12	2.50±1.05	00.00
	*p<0.05,	**p<0.005,	***p<0.001,				

PEA'nın davranışlar üzerinde meydana getirdiği toplam değişiklikler, şizofrenide görülen Tip 1 ve Tip 2 olarak sınıflandırılan semptomlardan bir kısmına uymaktadır. Bunlardan, ileri yürüme, koklama, kafa sallama, zıplama, daire çizme, geri yürüme, yerinde sayma, koklama davranışlarındaki artışlar, Tip 1 Sendromda görülen pozitif semptomlara uymakta, kendine çeki düzen verme ve yalanma davranışlarındaki azalma, Tip 2 Sendromda görülen afektif aldırma, küntleşme, kişisel hijyene önem vermeme olarak belirtilen negatif semptomlara uymaktadır.

B-Tipik Nöroleptiklerin PEA'nın Oluşturduğu Davranışlar Üzerine Etkisi

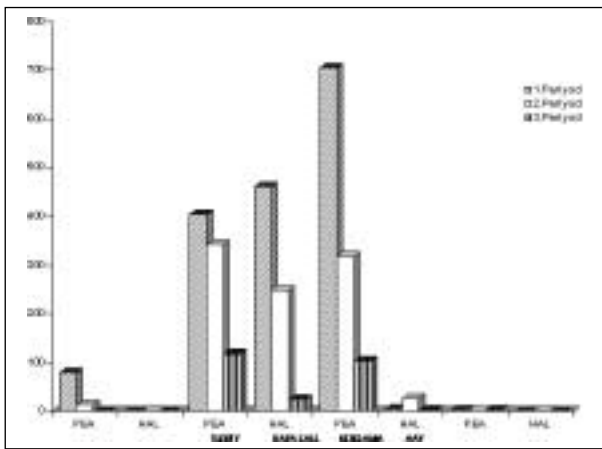
1. Haloperidol

Haloperidol, PEA etkisiyle ortaya çıkan lokomotor aktivite artışına ait ileri yürüme davranışını belirgin şekilde azaltmış ($p<0.001$), geri yürüme, yerinde sayma, daire çizme gibi davranışları tamamen ortadan kaldırmıştır. PEA grubunda görülen sürekli koklama sayısı ortalama 375.86'dan, 11.78'e düşmüştür ($p<0.001$). Haloperidol uygulanan hayvanlarda, tam anlamıyla bir sedasyon meydana geldiğinden, normal bireylerde gözlenmesi gereken, spontan yalanma, kendine çeki düzen verme, yerinde sayma ve arka ayaklar üzerinde yükselme hiç görülmemiştir ($p<0.05$).

Haloperidol ilk dakikalardan itibaren, sedasyon,

uyuklama, arka ayaklarda dışa dönme, "wax flexibility" denilen, kolayca eğilip bükülme sendromu oluşturmuş, bu durum bazı bireylerde üçüncü periyodun sonuna doğru hafiflemiş, denekler ayakları üzerinde doğrulamak için çaba sarfetmeye çalışmışlardır. Bazı deneklerde ise ikinci periyotta, zemin yalama ve kemirme gözlenmiştir. Deneklerden ikisinin "Crucifixion" denilen, çarpmıha gerilme hareketi olarak nitendirilebilecek bir postüre sahip olduğu ve bu durumu, deney sonrasında saatlerce muhafaza ettikleri görülmüştür. Tardiv diskineziye benzer hareketler, üçüncü periyotlarda gözlenmiştir. Hiperreaktivite ise hiç görülmemiştir.

Figür 2. Haloperidolun PEA tarafından oluşturulan davranışlara etkisi



Haloperidol, şizofreninin, pozitif semptomlarını tamamen ortadan kaldırmakla birlikte, ileri derecede sedasyon sonucu hayvanlarda çevreye karşı ilgisizlik, normalde görülmesi gereken spontan yeme, içme, arka ayaklar üzerinde yükselme ve araştırma davranışlarını da inhibe etmiştir. Gastrointestinal kanalda, tonus ve motilitenin tamamen yok olmasına bağlı olarak defakasyonu inhibe etmiştir.

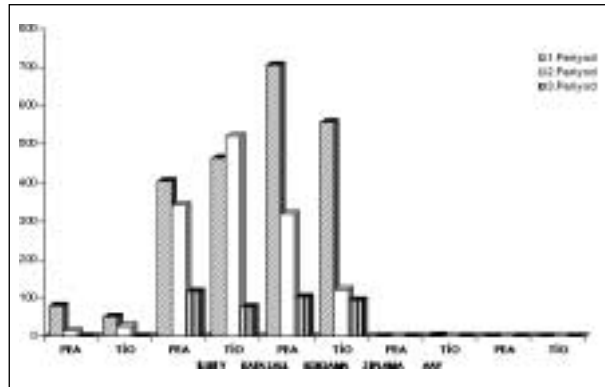
2. Tiyoridazin

Tiyoridazin PEA etkisiyle ortaya çıkan geri yürüme davranışını tamamen ortadan kaldırmış, lokomotor aktivite artışı olarak kabul edilen ileri yürümeyi etkilememiştir. PEA ile oluşturulan stereotipik semptomlardan, kafa sallama ve koklama davranışları, tiyoridazin uygulandığında da mevcudiyetini korumuş, kafa sallama, sayısal olarak artmıştır. Şizofrenide vizuel halüsinasyona eşdeğer bulunan zıplama, serum fizyolojik, PEA ve haloperidol ile hiç görülmezken tiyoridazin uygulanan hayvanlarda ortaya çıkmıştır

($p < 0.05$). PEA etkisiyle görülen daire çizme, artarak bu grupta da görülürken yerinde sayma, arka ayaklar üzerinde yükselme azalmış ($p < 0.05$), kendine çeki düzen verme ve yalanma PEA grubuna yakın bulunmuştur.

Tiyoridazin ayrıca birinci periyoddan başlayarak tüm gözlem süresince devam eden zemin yalanma, kemirme, piloereksiyon, kuyruk dikliği, hiperreaktivite ve bireylerden ikisinde arka ayaklarda dışa dönme meydana gelmiştir. Gözlem süresince defakasyon görülmezken PEA'nın oluşturduğu serotonerjik semptomların potansiyalize olduğu görülmüştür.

Figür 3. Tiyoridazinin PEA tarafından oluşturulan davranışlara etkisi



3. Zuklopentiksol

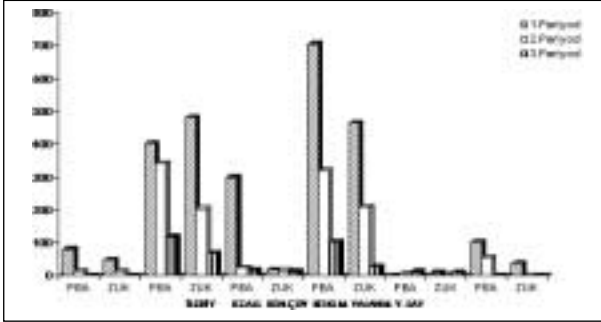
Yeni bir tipik bir nöroleptik olan zuklopentiksol daire çizme dışında hiçbir parametreyi etkilememiş, daire çizmeyi tamamen ortadan kaldırırken diğer değerler PEA grubuna çok yakın bulunmuştur. Ayrıca deneklerin yansıma hiperreaktivite, kemirme, zemin yalama görülürken, diğerlerinde bu davranışlar ortaya çıkmamıştır. Bu farklılığın cinsiyete bağlı olduğu, dişilerde geliştiği gözlenmiştir. Dikkati çeken bir diğer bulgu hiçbir grupta görülmeyen miksiyon artışıdır. Arka ayakların dışa dönmesi, bireylerden sadece birinde, ikinci ve üçüncü periyotlarda meydana gelmiştir.

C- Atipik Nöroleptiklerden Melperonun, PEA'nin Oluşturduğu Davranışlar Üzerine Etkisi

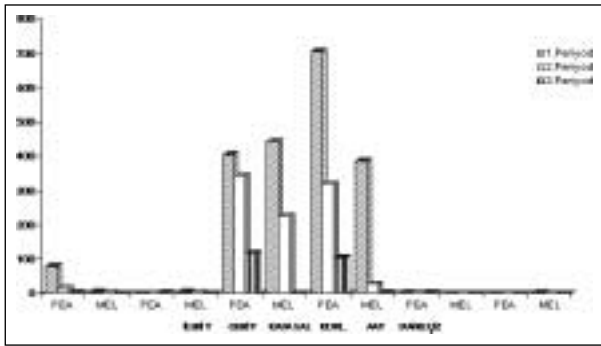
Atipik bir nöroleptik olan melperon, PEA ile deneysel şizofreni oluşturulmuş sıçanlarda ileri yürümeyi ($p < 0.05$) ve şizofreni ile ilgili hayvan modellerinde serotonerjik semptomlar olarak nitelenen kafa sallama ile koklamayı azaltmıştır. Serotonerjik semptomlardan yerinde saymayı ve dopaminerjik hiperaktivite belirtilerinden arka ayaklar üzerinde yükselme-

yi tamamen önlemiştir ($p<0.05$). Güçlü serotonerjik antagonistik etki yanında aynı oranda klasik nöroleptikler gibi antidopaminerjik etki gösterdiği görülmektedir. Serotonerjik hiperaktivite belirtilerinden geri yürümeyi ilk iki periyotta biraz artırmasına rağmen üçüncü periyotta tamamen ortadan kaldırmıştır.

Figür 4. Zyklopentiksolun PEA' ile oluşturulan davranışlara etkisi



Figür 5. Melperonun PEA ile oluşturulan davranışlara etkisi



Spontan bir davranış olan yalanmayı yok edip, normalde hiç görülmeyen daire çizme davranışını ortaya çıkarmıştır. Bu etkilerden ilki yönüyle haloperidole, ikincisiyle ise tiopentale benzemektedir. Kendine çeki düzen vermeyi de haloperidole yakın düzeyde azaltmıştır ($p<0.05$). Gastrointestinal tonus ve motilitenin ortadan kalkmasına bağlı olarak defakasyon inhibe edilmiştir.

Ayrıca sırtta kamburluk, ön ve arka ayaklarda dışa dönme, parmaklar açık yüzme pozisyonunda uyku hali, uyuma sırasında sık sık sıçramalar, enjeksiyondan yaklaşık onbeş dakika sonra arka ayaklarda şiddetli tremorlar, ekstremitelerde siyaha yakın koyu bir renk sesli uyarılara gözlenmiştir.

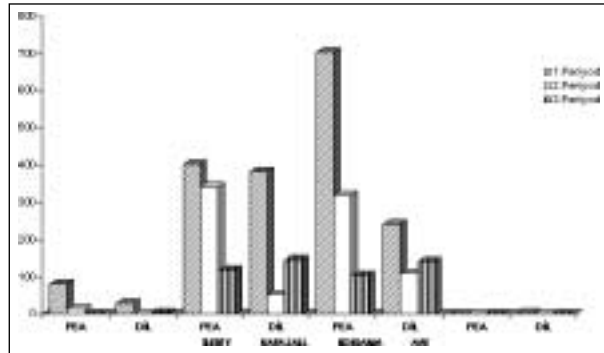
D- Kalsiyum Kanal Blokörü Diltiazemin PEA'nin Oluşturduğu Davranışlar Üzerine Etkisi

Diltiazem, PEA etkisiyle ortaya çıkan ileri yürüme,

kafa sallama, koklama, yerinde sayma davranışlarını azaltırken, geri yürüme ve daire çizmeyi, ileri derecede artırmıştır. Bu parametrelerden, istatistiksel anlamı olan, sadece koklamadır ($p<0,05$). Kendine çeki düzen verme, yalanma, arka ayaklar üzerinde yükselme ile ilgili değerler, PEA ile oluşan davranışlara oldukça yakındır. Zıplama ise diltiazem uygulanan grupta, hiç görülmemiştir. Gastrointestinal sistem üzerinde, inhibitör bir etki görülmediğinden, gözlem süresince tespit edilen total gaita, kontrol grubuna ait verilere uygundur.

Lokomotor aktivite artışına ait belirtileri ve stereotipik davranışları azalttığı, vizuel halüsinasyon davranışı olarak nitelendirilen geri yürüme ve daire çizmeyi potansiyalize ettiği, deneklerin yarısında hiperaktivite ve zemin yalama oluşturduğu görülmüştür. Zyklopentiksol grubunda olduğu gibi davranış parametrelerindeki farklılıkların cinsiyete bağlı olarak geliştiği saptanmıştır. Miksiyon artışı, cinse bağlı olmaksızın, bu grupta da mevcuttur. Arka ayaklarda dışa dönme, gruptaki bireylerden yalnızca birinde, ikinci ve üçüncü periyotlarda görülmüştür.

Figür 6. Diltiazemin PEA ile oluşturulan davranış değişiklikleri üzerine etkisi



TARTIŞMA

Feniletilamin (PEA), yapısal ve farmakolojik yönden amfetamine (a-metil PEA) benzeyen, insan ve rodentlerin beyinde mevcudiyeti ispatlanmış, şizofreninin etyolojisinde rolü olan (13,14,15,16) endojen bir amin olarak çalışmamızda deneysel şizofreni modeli oluşturmakta kullanılmıştır.

Hayvanlarda, deneysel şizofreni modeli ile ilgili çalışmalardan son yıllarda tercih edilen tür, santral mekanizmalar ve davranışsal benzerlik açısından, insana en fazla benzeyen, primatlardır (7,17). Santral mekanizmalardaki benzerlikler, çevresel uyarılardan minimum etkilenme ve kolay üreme ve bakım imkanlarıyla çalışmamızda rodentlerden sıçan şizofreni

modelinde tercih edilen tür olmuştur (3,22,26).

Çalışmamızda sıçanda PEA ile oluşturulan şizofreni modelinde hiperaktivite, stereotipik davranışlar, vertikalizasyon, halusinojenik semptomlar tümüyle gözlenmiştir. Bu sonuçlar şizofrenide hayvan modelleriyle ilgili çalışmaları olan Mc Kinney (1) ve Dourish (11,13)'in bulgularını doğrulamaktadır.

PEA'nin etkisinin bifazik profile sahip olduğu, birinci fazın enjeksiyondan hemen sonra başlayıp, 10'kadar sürdüğü bu arada noradrenerjik (NA), dopaminerjik (DA) ve serotonerjik (5-hidroksi triptamin, 5 HT) sistem aktivasyonu ile ilgili sendromların meydana geldiği tarafımızdan gözlenmiştir. Jackson'a (21) göre ikinci faz, enjeksiyondan 20-25 dakika sonra başlamakta ve kafesin etrafında yürüme, arka ayaklar üzerinde yükselme, kafesin duvarlarını ve zemini yalama şeklinde görülmektedir. Dourish (11,13), arka ayaklar üzerinde yükselme ve zemin yalamayı dopaminerjik hiperaktivite belirtisi olarak kabul eder. Çalışmamızda, 30-40 dakikalar arasında gözlediğimiz ikinci period, Dourish ve Jackson'un geç faz stereotipik hareketlerine uymaktadır. İleri yürüme ve arka ayaklar üzerinde yükselme, 2. fazda da sayısal olarak azalmakla birlikte, devam etmiştir. 5HT aktivasyonu ile ilgili bulunan, yerinde sayma, kafa sallama, koklama gibi stereotipik davranışlar, ikinci fazda azalmıştır. Bu da, ikinci fazda hakim olan mekanizmanın, DA aktivasyonu ile ilgili olacağı kanısını güçlendirmektedir. Çalışmamızda, ayrıca, 60-70. dakikalarda da gözlem yapılmış, bu fazda da spontan motor aktivite artışının devam ettiği, ayrıca PEA'nin halusinojenik etkilerinin (geri yürüme, daire çizme) ortaya çıktığı görülmüştür. Ancak, daha önceki çalışmalarda Jackson (21,22) ve Sloviter (20) tarafından görüldüğü bildirilen sıçrama davranışı çalışmamızda gözlenmemiştir. Sıçrama özellikle kronik PEA uygulamalarında görülmekte, tek dozluk uygulamalarda seyrek olarak ortaya çıkmaktadır (23,24).

Sloviter (20) 'in halusinojenlerle (LSD, 4-metoksi amfetamin, 3,4.5-trimetoksi amfetamin v.b.) oluşturduğu şizofreni modellerinde gözlenen stereotipik sendromların, santral 5 HT aktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı, 5HT antagonistleri kullanılarak ispatlanmıştır. Mc Kinney (1)'e göre, halusinojenlerle oluşturulan stereotipik davranışlar, şizofrenik semptomlarla eşdeğer kabul edilemez. Çünkü şizofreninin etiolojisinde, DA, NA, 5HT, gibi pek çok mediyatörün etkinliği söz konusudur (4,25). Dourish (13)'te Mc Kinney'le aynı görüşü paylaşmaktadır. Peuch, (19) apomorfının farelerde meydana getirdiği

davranış değişikliklerini incelerken, doza bağlı olarak nöroleptiklerden, klorpromazin, levomeprazin, klozapin, tiyridazinin, stereotipik davranışı bloke ettikleri, fakat hipotermiyi antagonize edemedikleri, hiper-motilite davranışları üzerinde ise potansiyalizasyon meydana getirdiklerini görmüştür. Bilindiği gibi şizofreni ile ilgili hayvan modellerinin doğruluğunu incelerken kullanılan kriterlerden biri de, şizofreni semptomlarının, nöroleptikler tarafından tamamen ortadan kaldırılması, yani hata negatiflerinin olmaması gereğidir. Oysa ki, Peuch'in araştırmasında bu şart yerine getirilememiştir. Elde edilen bilgiler, her ne kadar, ideal bir şizofreni modeli olmasa da, PEA modelinin diğerlerinden daha üstün olduğu kanısını uyandırmaktadır (1,11,21,22).

PEA ile şizofreni oluşturulmuş sıçanlarda, tipik (haloperidol, tiyridazin, zyklopentiksol) ve atipik (melperon) nöroleptikler ile kalsiyum kanal blokleri diltiazemin bu davranışlar üzerindeki etkileri, etkilenmiş oldukları reseptörlere göre değişmektedir. Potent bir dopamin D2 reseptör blokörü olan haloperidol, DA' erjik hiperaktiviteye bağlı olarak ortaya çıkan lokomotor aktivite artışını (ileri yürüme) bloke etmiştir. Serotonin reseptörleri üzerinde zayıf blokör etkisi nedeniyle, stereotipik davranışlardan kafa sallama, haloperidol tarafından etkilenmemiştir. Bu sonuçlar, Dourish (11) tarafından elde edilmiş sonuçlara uymaktadır. Ancak Dourish'in koklama davranışı ile ilgili bulgularıyla, elde ettiğimiz bulgular ters düşmektedir. Dourish koklama davranışının haloperidol tarafından etkilenmediğini bildirmekte, bizim bulgularımız, bu davranışın inhibe edildiğini göstermektedir. Haloperidol, diğer stereotipik davranışların tamamını sedasyon oluşturmak suretiyle ortadan kaldırmıştır.

Haloperidole göre daha az olmak üzere, her iki dopamin (D1,D2) reseptörüne de antagonist etkili olan tiyridazin, ileri yürümeyi çok az bloke edebilmiş, 5HT reseptör antagonisti tesiri olduğu bilinmesine rağmen (3) stereotipik seretonin davranışları üzerinde etkisiz bulunmuştur. Ayrıca, PEA'nin geç fazda ortaya çıkardığı halusinojenik etkilerini de (daire çizme, zıplama) potansiyalize etmiştir. Dourish6 te tiyridazinin, kafa sallama üzerinde etkisiz olduğunu, ileri yürümeyi ise kısmen antagonize edebildiğini ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, bizim bulgularımızla uyumludur. Arka ayaklar üzerinde yükselme ve yalanma davranışı bizim bulgularımızla çelişmektedir. Dourish'te görülmeyen hiperreaktivite, bizim çalışmamızdaki bireylerde, deney sonuna kadar görülmüştür. Peuch (19)'in, tiyridazinin stereotipik

davranışlarla ilgili bulguları bizim bulgularımızla tamamen terstir. Peuch, stereotipik davranışların tiyوريدazinle bloke edildiğini, ileri yürümenin ise artırıldığını bildirmektedir ki bizim bulgularımızda, ileri yürüme tiyوريدazinle, artmamakla birlikte, bloke de edilmemiştir. Bu sonuçların, deneyde kullanılan hayvan türlerindeki farklılığa bağlı olabileceği kanısına varılmıştır.

Zuklopentiksol, tipik bir nöroleptik olarak, dopamin D2 reseptörlerini, çok etkili bir biçimde antagonize eder (26). Bunun yanında, D1 reseptörleri üzerinde de daha az olmak üzere antagonist etkilidir. Bu yüzden, PEA ile oluşturulan, hiperaktivite üzerinde haloperidolden daha az fakat tiyوريدazinden daha fazla inhibitör etki göstermiştir. 5HT2 reseptörleri üzerindeki antagonist etkisi zayıf olduğundan (3) kafa sallama, koklama gibi stereotipik davranışlar üzerinde etkili değildir. Yerinde sayma davranışı da zuklopentiksol tarafından oldukça zayıf bir biçimde bloke edilmiştir. PEA'nın meydana getirdiği 5HT kaynaklı halusinojenik etkiler de daire çizme dışında zuklopentiksolden etkilenmemiştir. Fakat şizofreninin negatif semptomlarına eşdeğer kabul edilebilecek yalanma ve kendine çeki düzen verme davranışındaki azalma, zuklopentiksol tarafından, kısmen geriye döndürülebilmektedir. Bulgularımız zuklopentiksolum, santral sinir sistemindeki mediyatörlerle ilgili olarak, Nielsen (26) ve MC Creadie (27) tarafından yapılan çalışmalarını doğrular niteliktedir.

A tipik bir nöroleptik olan melperon güçlü bir serotonin reseptör blokörü olmasının yanısıra, daha az olmak üzere, D2 reseptörleri de bloke eder(3). Ayrıca melperon, a-adrenerjik reseptörlerin de potent antagonistidir. PEA tarafından indüklenen lokomotor spontan aktivite (ileri yürüme) melperon tarafından inhibe edilmiştir. Borison (18) ve Dorish (11,13) a-adrenerjik blokerlerin ve atipik nöroleptiklerin stereotipik davranışları inhibe ettiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda stereotipik davranışların yerinde sayma dışında, inhibe edilmediği görülmüştür. Jackson (28), a-adrenerjik blokajın hipotansiyon, kan basıncında değişme ve sedasyona neden olduğunu ispatlamıştır. Çalışmamızda, melperon ile meydana gelen kardiovasküler ve santral yan etkiler Jackson'un bulguları ile uyumludur. Ayrıca, normal bireylerde gözlenen kendine çeki dü-

zen verme davranışı, azalırken, yalanma tamamen inhibe edilmiştir. Bu durum da, a-adrenerjik blokajın neden olduğu sedatif etkiyle açıklanabilir. Bazen, akut şizofrenik epizodların tedavisinde, sedasyon istenen bir durum olmakla beraber, kronik şizofreninin tedavisinde, yaşam kalitesini düşürür. Ayrıca, negatif semptomlarla seyreden şizofrenide, mental retardasyona yol açabilir (11,28).

Kalsiyum kanal blokerlerinin, psikiyatride manik hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanması, oldukça yeni olmasına rağmen, tedavide başarılı sonuçlar ortaya çıkmaktadır (3,8). Rubin (29), diltiazemin bir Ca⁺⁺ kanal blokörü olarak, adrenerjik ve kolinerjik sinapslarda, eksitasyon-sekresyon ketini etkileyerek, nörosekresyonu inhibe ettiğini göstermiştir. Çalışmamızda, diltiazemin, PEA'le oluşturulan şizofreni modelinde, dopaminerjik sistem üzerinde de antagonist etkisinin olabileceği ortaya çıkarılmıştır. Çünkü, dopaminerjik hiperaktivite sonucu görülen ileri yürüme davranışı, tiyوريدazin ve zuklopentiksol gibi nöroleptiklerle olduğundan daha fazla inhibe edilmiştir. 5HT sendromu olarak bilinen kafa sallama, koklama, yerinde sayma gibi stereotipik davranışlarda ileri derecede görülen azalma, diltiazemin, serotonerjik sistem üzerinde de antagonist etki yaptığını düşündürmektedir. PEA'nın oluşturduğu geç fazda görülen halusinojenik etkilerden geri yürüme, daire çizme potansiyalize edilirken, zıplama davranışı ise hiç görülmemiştir.

Bu durumda, halusinojenik tesirlerin, serotonerjik sistem dışında, başka reseptörlerle de ilgili olabileceği ya da, diltiazemin meydana getirdiği Ca⁺⁺ kanal blokajı sonucu oluşan membran stabilizasyonu, dolayısıyla eksitabilite azalmasının doza bağımlı olarak değiştiği düşünülebilir. Antikolinerjik etkileri nedeniyle (25) ekstrapiramidal yan etki oluşturmamaları Ca⁺⁺ kanal blokörlerinin, şizofreni tedavisinde (özellikle manik epizodlarda) atipik nöroleptikler gibi değer kazanabileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamız şizofrenide Ca⁺⁺ kanal blokerleri ile ilgili bir ön çalışma niteliğindedir. Diltiazem haricindeki diğer blokerlerle yapılacak deneysel çalışmalar ve son aşama olarak insanda alınacak sonuçların konuya açıklık getireceğine inanıyoruz.

Kaynaklar:

1. Mc Kinney W T, Morron E C. Animal models of schizophrenia. *Am.J Psychiatry*.1981;138:478-482.
2. Mc Kinney W T. Interdisciplinary animal research and its relevance to psychiatry. in Kaplan HI, ed. *Comprehensive textbook of psychiatry*, Vol. 1. Fifth edition. Baltimore, Hong Kong, London, Sydney: Williams and Wilkins, 1989;pp: 326-333.
3. Kayaalp S O, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt 2. Altıncı baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1992;pp: 1864-1867.
4. Öztürk The effects O, Ruh sağlığı ve bozuklukları. *Medikomat*. Ankara. 1994;pp:175-214.
5. Tuğlular I, Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu G.A.T.A. 2-3 Mayıs 1991;İstanbul, 9-14
6. Lee, A. J., Fernando, J. C. R., Curzon, G.: Serotonergic involvement behavioural responses to amphetamine at high dosage, *Neuropharm* 1979;18:153-158.
7. Tinklenberg J R, Gillin J C, Murphy G M. Phenylethylamine in rhesus monkeys: Interactions with methyl-p-tyrosine and L-dopa. *Am J Psychiatry*, 1979;136:311-313.
8. Giannini A J, Houser W L, Laiselle R H, Giannini M C. Antimanic effect of verapamil. *Am J Psychiatry*, 1984;141(12);1602-1608.
9. Coyle J J, Puttfarcken P. Oxidative stress glutamate and neurodegenerative disorders. *Science*, 1993;262:689-695.
10. See R E, Chapman M E. Chronic haloperidol but not clozapine produces altered oral movements and increased extracellular glutamate in rats. *Eur. J. Pharm.* 1994;263:269-276.
11. Dourish C T. A pharmacological analysis of the hyperactivity syndrome induced by phenylethylamine in the mouse. *Br.J Pharmac.* 1973;77:129-139.
12. Heperkan Y. Tıpta istatistik yöntem uygulamaları. Ankara Üni. Tıp Fak. Yayın. Yargıoğlu Matbaası, Ankara, 1981;pp:468-801
13. Dourish C T. Behavioral effects of acute and chronic phenylethylamine administration in the rat. Evidence for the involvement of 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology*, 1981;20:1067-1072.
14. Durden D A, Philips S R, Boulton A A. Identification and distribution of phenylethylamine in the rat. *Can J Biochem.* 1973;51:995-1002.
15. Goude A J, Buckland C. Serotonin receptor blockade potentiates behavioural effects of beta-phenylethylamine. *Neuropharmacology*, 1982;21:1267-1272.
16. Potkin S G. Phenylethylamine in paranoid chronic schizophrenia. *Science*, 1979;206:470-471.
17. Rupniak N M J, Jenner P, Mursden C D. Acute dystonia induced by neuroleptic drugs. *Psychopharmacology*, 1986;88:403-419.
18. Borison R L, Havdula H S, Diamond B J. Chronic phenylethylamine stereotypy in rats: A new animal model for schizophrenia. *Life Sciences*, 1977;21:117-122.
19. Puech A J, Poncelet M, Rioux P, Bouchet R, Simon P. Pharmacological properties of new antipsychotic agents. Use of animal models. *Neuropharmacology*, 1981;20:1279-1284.
20. Sloviter R S, Drust E G, Damiano B P. A common mechanism for lysergic acid indolealkylamine and phenylethylamine hallucinogens: Serotonergic mediation of behavioural effects in rats. *J Pharm Exp Ther.*, 1980;214: 231-238.
21. Jackson D M. The involvement of noradrenergic systems in the locomotor activity stimulation in mice produced by phenylethylamine. *J Pharm Pharmac.* 1974;26:651-654.
22. Jackson D M. The effect of phenethylamine upon spontaneous motor activity in mice. A dual effect on locomotor activity. *J Pharmac.* 1972;4:383-389.
23. Banoğlu N, Gacar H. Error! Bookmark not defined.-feniletilaminin sıçan davranışlarına etkisi. XXI. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi. Ç.Ü. Tıp Fak. 7-13 Ekim 1985;275-278
24. Banoğlu N, Gacar H, Kesim Y. Feniletilaminin sıçan davranışları üzerine akut ve kronik etkisi. *Atatürk Ü. Tıp Fak. Bülteni*, 1989;21(4):853-861.
25. Wyatt R J, Kireh D G, De Lisi L E. Schizophrenia: Biochemical, endocrine, and immunological studies. in Kaplan H I, ed. *Comprehensive textbook of psychiatry*. Vol 1. Fifth Edition. Baltimore, Hong Kong, London, Sydney: Williams and Wilkins, 1989;pp: 718-720.
26. Neilsen E B, Lyon M. Evidence for cell loss in corpus striatum after long-term treatment with a neuroleptic drug (Flupenthixol) in rats. *Psychopharmacology*, 1978;59:85-89.
27. Mc Creadie R G, Dingwall J M, Wiles D H. Intermittent pimozide versus fluphenazine decanoate as maintenance therapy in chronic schizophrenia. *Br J Psychiat.* 1980;137: 510-517.
28. Jackson D M, Ryan C, Eveden J. Preclinical findings with

new antipsychotic agents: what makes them atypical? *Acta Psychiatr Scand.* 1994;89(supp.380):41-48.

mitter substances and hormones. *Pharmacol Rev.*, 1970;22:389-428.

29. Rubin R P. The role of calcium in the release of neurotrans-