

## ANKSİYETENİN NÖROBİYOLOJİSİ

Nevzat TARHAN

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

Anksiyetenin çok sayıda tıbbi sebebi vardır. Çok etkenin anksiyete doğurabilmesi anksiyetenin patogenezinde bir çok nörobiyolojik mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Anksiyete:Endişe,korku, gerilim,sıkıntı,sinirlilik ve iççatışma olarak tanımlanır.Anksiyetede mental ve fizik uyanıklık artar. Otonom sinir sistemi sempatik aktivite ile ilgili belirtiler vardır.Tansiyon nabız yükselir solunum düzeni bozulur, iskelet kas tonusu artarsa boğaz kurur, g astro intestinal bozukluklar görülür. Fizyolojik anksiyetede dikkat ve uyanıklık artar ve bireyin stresi yenme yeteneği yükselir.Patolojik anksiyetede ise otonomik belirtiler kişiyi rahatsız edecek boyuttadır. Problemin üstesinde gelmede başarı yetersizdir yada problem belirsizdir. Patolojik anksiyetenin ön planda olduğu psikiyatrik bozukluklar tablo-1'de görülmektedir.

TABLO-1:ANKSİYETE BOZUKLUKLARI (DSM-III-R'YE GÖRE)

- 1- Panik Bozukluk
- 2- Fobik bozukluklar
- 3- Yaygın Anksiyete bozukluğu
- 4- Posttravmatik stres bozukluğu
- 5- Obsesif-kompulsif bozukluk

Hangi tür anksiyete bozukluğu olursa olsun değişik etki mekanizmaları olan değişik ilaçlara aynı derecede olumlu cevap verebilmektedir. Keza anksiyete belirtileri veya panik atakları çeşitli farmakolojik ve fizyolojik uyarılarla oluşturulabilmektedir.Anksiyetenin oluşumunda rol oynayan çeşitli nörokimyasal ve birinci derecede önemli beyin bölgeleri şöyle sıralanabilir.

Anksiyetenin oluşmasında önemli nörotransmitter sistemleri :a) GABA-Benzodiazepin-Betakarbolinler, b) Noradrenalin (NA), c) Serotonin (SHT) d) Corticotrpın - Relaising Hormon (CRH) e) Diğerleri (Dopamin Adewizin,nikotinamit,CCK).

Patolojik anksiyetede rol oynayan merkezi yapılar:a)Locus Ceruleus, b) Raphe Nucleus c) Limbik sistem.

### 1- ANKSİYETE VE NÖROTRANSMİTTERLER

Anksiyetenin nörokimyasal temeli hakkında bilgi edinebilmek için iki türlü çalışma alanı vardır:1) Tedaviden hareketle beyin nörotransmitter fonksiyonlarına bakmak. Burada Benzodiazepin (Bz)'ler,veya diğer anksiyolitik ve anksiyojenik farmakolar kullanılır. 2) MSS Nörotransmitter fonksiyonuna etki ettiği bilinen ilaçlar kullanılır. Anksiyete ile ilişkisi incelenir. (Clonidin Muscimol Picrotoksin, valproate) anksiyetede rol oynayan nörotransmitter sistemleri hem seri hemde paralel olarak ilişkilidir.Yani bu sistemlerin herhangi birindeki anksiyojenik veya anksiyolitik etki sıra ile anksiyeteyi azaltır veya çoğaltır.

Aplysia modeli: Aplysia bir deniz salyangozudur. Tehlike durumunda kabuğa çekilmesi ve yeme davranışını azaltması ile bilinir. Bu davranış hayvanda nötr uyarılara sanki tehlikeli uyarılmış gibi cevap verme şeklinde şartlandırılabilir. Bu hayvan tesadüfi elektriksel şoka maruz bırakılır. Bu şokla hayvan gerçek tehlike durumunda gösterdiği kaçma davranışı gösterir. Bu şartlama modeli ile insandaki fobik anksiyete arasında paralellik vardır. Klasik olarak şartlanmış hayvanlarda gösterilen ölçümlerde presinaptik fasilitasyon ve nörotransmitter salınımında artış bulunmaktadır. Buradan şu sonuç çıkmaktadır: Deniz hayvanı gibi basit bir hayvanda dahi anksiyetede kompleks nörokimyasal sonuçlar deneysel olarak çıkartılabilmektedir (2).

### 2- GABA

MSS'de Sinapsların hemen hemen üçte birinin GABA erjik olduğu bilinir.MSS nöronlarının büyük çoğunluğu GABA erjik yapıdadır. Bir GABA reseptör üzerinde beş ayrı bağlanma noktası vardır.Bunoktalarından biride Bz bağlanma noktasıdır. GABA ile Bz arasındaki ilişki dikkat çekicidir. Bz'lerin GABA üzerinden etki yaptıkları ve GABA fonksiyonunu arttırdıkları bilinmektedir. GABA yeterli miktarda olduğu ortamda Bz etkili olabilmektedir. Bz'ler doğrudan GABA salınımını geri alımı ve metabolizmasını etkilememektedirler. Bz'ler GABA etkisini GABA reseptörkompleksine bağlanarak potansiyelize etmektedirler. Muscimol bir GABA A reseptör antagonisti ve Bz etkisini artırmaktadır. GABA B agonisti olan Baclofense Bz reseptörleri ile etkileşmez. Burada GABA modulin'dende söz etmek gerekir. GABA modulin GABA reseptör afinitesini inhibe eder. Bz'ler GABA modulin deaktive eden maddelerdir, böylece GABA üzerindeki inhibisyon kalkarak dolaylı yoldan GABA reseptörleri aktive olmuş olmaktadır.

Bz'lerin anksiyete bozukluğundaki hızlı ve geniş tesirliliği bu sistemin önemini vurgulamaktadır. Sağlıklı kişilerde hiç bir etkisi olmayan bir Bz antagonistinin panik bozukluklu kişide anksiyojenik etki yaptığını deneyler göstermektedir.Panik bozukluğu olan kişilerde buna mukabil Bz agonistlerinin etkilerine karşı duyarlılıklarının azalmış olduğu gösteriliyor.Bz antagonistlerinin laboratuvar hayvanlarında ve sağlıklı insanlarda anksiyojenik etki gösterdikleri bilinmektedir.(4).

Sonuç olarak anksiyeteli kişilerde GABA Bz kompleksinin ters agonist duruma geçtiği ve bu kişilerde endojen Bz benzeri bir maddenin olduğu düşünülmektedir.

#### BETA-KARBOLINLER

Bz'lerin spesifik bir reseptör yoluyla etki ettiklerinin görülmesi endojen bazı ligandların varlığını düşündürmüştür. Endojen Bz ligandlarının sentez anormalesinde anksiyete bozukluğunun ortaya çıkabileceği bir hipotez olarak önemizde durmaktadır. Endojen Bz ligandları olarak Beta karbolinler, Bz desmetil diazepam ileri sürülmektedir. Bu maddeler içinde en tanınmış Betakarbolindir (3). Betakarbolin insan idrarında izole edilmiştir. Hayvan deneyleri Bz reseptörlerine saf agonist etkisinin tam ayna hayali etki yaptığını göstermektedir. Yani bu maddeler anksiyojenik, konvülsan ve kas tonusunu artırıcı etki gösteriyorlar (Inverst agonist etki). Aynı zamanda da Klerid iyontaförünü açarak hiperpolarizasyon ve eksitabilitenin azalması sonucunu doğuruyó (Agonist etki). Beta karbolinlerin etkisi flumazenil tarafından bloke edilmektedir. (flumazenil bir Bz türevidir ve Bz reseptörlerine yarışmalı blokaj yapar). Flumazenil aynı zamanda saf Bz reseptör agonistlerinin sedatif etkisinde bozmaktadır. Yani Betakarbolin antagonisti etkili flumazenil Bz antagonisti gibi sedasyonu azaltmaktadır (5).

#### NOREDRENALIN

Anksiyetenin patojenezine merkezi noradrenerjik bozukluk önemli yer tutmaktadır. Isoprotorenolve Noradrenalin gibi periferik NA agonistleri anksiyete ve panik atakları oluşturmaktadır. Hem merkezi hem periferik etkili bir NA agonisti olan Yohimbin anksiyojeniktir. Aynı şekilde NA erjik nöronları inhibe eden ajanlarında anksiyolitik etkilerinin olması dikkat çekicidir. Rejional serebral kan akımı çalışmaları (CBF) yüksek anksiyete durumlarında beyin NA sistemlerinde aşırı aktivasyon olduğu gösterilebilmektedir. (Locus Coeruleus hiperaktivasyonu) Alfa-2-Adrenerjik reseptör duyarlılığını azaltan ilaçlar (Desipramin, imipramin, MAOI) ile yapılan tedaviler panik bozukluğunu düzeltebilmekte etkilidirler. Ancak etkileri Bz'lerden daha geçir.

NA erjik sistem anksiyetenin başlamasında ve açığa çıkmasında kritik bir sistemdir. NA ihtiva eden hücre grupları içinde en önemlisi Locus ceruleus (LC) dur. Bundan çıkan aksınlar beynin her tarafına dallanma yaparlar. Presinaptik yerleşimli Alfa-2-NA reseptörlerin bu sistem için önemli bir inhibitör fonksiyonu vardır. Uyarıldıklarında impuls iletim hızı ve her uyarıda salınan NA miktarı azalır. LC'unda elektrodlar bulunan serbest dolaşan laboratuvar hayvanlarında yapılan araştırmalarda tehlikeli ve zararlı LC uyarı iletim hızı beş kat artmaktadır. Primatlarda LC leze olduğunda hayvanlar daha uysaldılar ve korkunun emosyonel yönlerini göstermezler. Alfa-2-reseptör blokajı ağrıya karşı LC cevabını artırır. Panik bozukluğu olan hastalara Alfa-2-antagonisti Yohimbin ve Alfa-2-agonisti Klonidin verilerek yapılan incelemelerde yohimbin ile aşırı MHPG ve kortizol düzeyi görülüyor. Aynı şekilde Klonidinle yapılan stimülasyonda da artmış MHPG, Kortizol cevabı görülmektedir. Sonuçta panik bozuklukta NA'jik bir regülasyon yapamama patolojisinden söz edilebilmektedir (3,4).

LC ile limbik nöronlar arasında bağlantı bilinmektedir. LC nöronların ateşlenmesi yükseldiğinde reostat gibi görev yaparak uyanıklıktan alarına kadar limbik cevaba sebebiyet verir (14).

Panik bozuklukta beyin NA erjik ölçüm çalışmaları çelişkili sonuçlar vermektedir. Bazı araştırmacılar anksiyete ve plasma NA metaboliti (MHPG) seviyesi arasında korelasyon olduğunu, bununda beyin NA nöron aktivitesini yansıttığını ileri sürmektedirler. Bazı araştırmacılar ise plasma bazal MHPG seviyesini panik bozuklukta kontrollere göre daha düşük bulmaktadır. Laktatla oluşturulan panik anksiyetede plasma MHPG seviyesi yüksek bulunmamaktadır. Üriner MHPG seviyesi panik ataklı deprese hastalarda yüksek iken panik bozuklukta normal veya düşüktür. Bazı çalışmalarda da BOS MHPG seviyesinde panik bozukluk-normal kontroller arasında fark bulunmamaktadır (6).

Anksiyete bozukluğu patojenezinde NA sisteminin tek sistem olmadığı anlaşılmaktadır. NA uyarılmasında tek başına anksiyete oluşturmaya yetmez, ancak anksiyetenin başlamasında modulatör rol oynar. NA sisteminin diğer sistemlerle bağımlı olarak anksiyete biyolojisinde rol oynarken anksiyetenin ifadesinde çok önemli bir yol olduğu söylenebilir. Sonuç olarak: Anksiyeteli hastaların Alfa-2-Adrenerjik sistemlerinde hem agonist hem antagonist anomalinin varlığı söylenebilmektedir. Buda Alfa-2-adrenerjik sistemde regülasyon bozukluğu bulunabileceğini göstermektedir. Ayrıca panik bozukluğunun aşırı NA cevabında regülasyon bozukluğunun önemli olduğu düşünülmektedir.

#### SEROTONİN

Spesifik 5HT raupake inhibitörleri her türlü anksiyete bozukluğu tedavisinde tesirlidirler. Fluvoksamin anksiyojenik cevabı bloke eder. Fakat yohimbine karşı MHPG cevabını değiştirmez. 5HT agonisti olan panfluramin ve M-Klorfenilpiperazin (MCPP) eğilimi olan bireylerde panik ataklar oluşturur. Fakat 5HT Prekürsörü olan Triptofanın anksiyojenik etkisi hiç yoktur. Bu da anksiyete bozukluğunda 5HT reseptör sisteminde raupake inhibitörleri veya MAOI tedavisi ile düzeldiği sonucunu vermektedir (7).

Birçok farmakolojik çalışma beyin serotonin transmisyonunun artırılmasıyla panik atakların azaldığını veya önlendiğini ortaya koymaktadır. Fakat Serotonin metaboliti olan 5HIAA'nın BOS konsantrasyonu panik bozukluğu olanlarda normal bulunmaktadır.

Beer ve Westenber (1988) selektif serotonin raupake inhibitörü olan fluvoksaminin NA raupake inhibitörü maprotiline panik anksite tedavisinde üstün olduğuna dair bulguları oldukça dikkat çekicidir. Bilindiği gibi Clomipramin imipramine göre panik atakların tedavisinde daha etkili bulunmuştur. Her iki ilaç arasındaki fark: birincisinin ikincisine göre 5HT gerilim inhibisyonu açısından daha güçlü olmasıdır. Diğer taraftan MAOI ve 5HT prekürsörleri panik atak tedavisinde faydalıdır (8).

Antidepresanların panik anksiyetede etki mekanizması ile depresyondaki etki mekanizmaları arasında farklılık var mıdır? sorusuna şöyle cevap verilebilmektedir. Kuvvetli serotonin geri alım inhibitörleri panik anksiyetede zayıf serotonin geri alım inhibitörlerine oranla daha etkilidir, daha üstündür. Halbuki depresyon tedavisinde böyle bir durum söz konusu değildir. Demekki etki mekanizmaları farklıdır.

Diğer taraftan Obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde serotonin geri alım inhibitörlerinin NA gerilim inhibitörlerine oranla üstün olması dikkat çekicidir. Ayrıca premenstrual sendromda ve sosyal fobide cloimipramine ve diğer güçlü SHT gerilim inhibitörleri çok etkilidirler.

Hayvan deneylerinde serotonin transmisyonunun anksiyeteyi artırıcı etkisi gözlemlenirken klinik çalışmalarda panik anksiyeteyi azaltıcı etkisi önem taşımaktadır (4).

Sonuç olarak: Anksiyete bozukluklarında serotonerjik transmisyon ve reseptör alt tipleri önem taşımaktadır. Ancak fizyopatoloji aydınlığa kavuşmamakla beraber Serotoninerjik transmisyonun artırılmasının antianksiyete etki yaptığı ve tedavide önemli olduğu kesindir.

#### DOPAMİN

DA'nın anksiyetede rolüne dair fazla bulgu yoktur. Buspiron'un anksiyolitik etkisinde DA'dan söz edilmektedir. Buspironun GABA'nın S.Nigradaki DA hücrelerine olan inhibitör etkisini durdurarak tesir ettiği ileri sürülüyor. Bunun için anksiyeteyi giderirken uyanıklık ve dikkat gibi kognitif fonksiyonları bozmadığı belirtiliyor (9).

#### II- ANKSİYETEDENÖROENDOKRİN BELİRLEYİCİLER

Limbik-hipotalamik-hipofizer-kortikal (LHPA) eksenin fizyolojisi stresle yakından ilgili olduğuna dair veriler pek çoktur.

Labaratuar hayvanlarında ve insanlarda deneysel olarak meydana getirilen stres de hem LC hem HPA (hipotalamik-hipofiz Adreno kortikal) eksen aktivasyonuna ait bulgular vardır. LC'ün elektriksel uyarılması veya CRH (Corticotropin-releasing hormon)'un merkezi uygulanması şiddetli anksiyete belirtileri ortaya çıkarmaktadır. CRH stres te hem Nöroendokrin hemde davranışsal cevabı koordine etmektedir.

Panik bozuklukta yapılan araştırmalarda CRH'ya azalmış ACTH cevabı ve Bazal hiperkortikolizm bildirilmektedir. Yani panik bozuklukta endojen CRH aşırı salgılanmaktadır. Alprazolamla yapılan çalışmalarda Alprozolam CRH'yi doza bağlı olarak baskılamaktadır ve Diazepamdan 10 defa daha güçlü baskılamaktadır. Buda akutanksiyetede alprozolamın üstünlüğünü açıklayabilir. Yapılan çalışmalarda Alprazolamın HPA eksenindeki baskılayıcı rolü büyük ihtimalle CRH nöronlarını baskılaması yoluyla olmaktadır (11).

Posttravmatik stres bozukluğunda i.v.CRH'ya ACTH ve Kortizol cevapları ölçülmüş Depresyondaki hastalara benzer cevaplar alınmıştır. Yani küntleşmiş ACTH ve normal kortizol cevabı.

Deney hayvanlarında CRH'un LC uyarım hızını belirgin şekilde artırdığı ispatlanmıştır. NA'da invitro sıçan hipotalamik organ kültüründe CRH salgılanmasını uyarmaktadır. Bu veriler ışığında CRH ve LC-NA sistemlerin beraberce pozitif feedback sistemi ile anksiyete bozukluğunun özellikle panik anksiyetenin klinik ve biyokimyada önemli yeri olduğu söylenebilir (10-12).

DST sonuçları: Depresyonu olmayan panik bozukluklu hastalarda yapılan çalışmalarda %20 DST pozitifliği bulunmaktadır. Bu oran depresyondan düşük normalden yüksektir.

TRH ya TSH cevabı: Sonuçlar çelişkili olmakla beraber genellikle cevabda azalma gösterilmektedir.

Klonidine GH cevabı: Daha çok kontrol grubuna göre düşük GH cevabı sonuçları bildirilmektedir (7).

#### III. ANKSİYETE BOZUKLUĞUNDA DİĞER ÖNEMLİ BİYOLOJİK BULGULAR

Panikojenik ajanlar: Sodyum laktatla panik anksiyete ortaya çıkarma, Kafeinle panik atak provokasyonu, Alfa-2-adrenejik antagonistleri ile panik ortaya çıkarma gibi belirleyiciler sayılabilir.

PET: Parahipokampal gyrusta kan akımı hızında hemisferik asimetri bulunmuştur. Laktatla provokasyon atakları olanlarda panik olmadığı dönemlerde istirahat sırasında da parahipokampal gyrusta birçok anomalilerde ve kanbeyinbariyeri geçirgenliğinde artış bulunmuştur (13).

MRI: Parahipokampal gyrustaki yapısal asimetri ile ilgili MRI araştırmalarında yüksek kortikal atrofi insidansı, sağ temporal lobda daha belirgin beyaz cevherde düşük yoğunluk alanları bildirilmektedir.

SOLUNUM DİSFONKSİYONU: Düzensiz solunum anksiyete ve panik anksiyeteyi artırıcı rolü olduğu söylenmektedir.

Nitekim %5 CO2 inhalasyonu ile panik provoke olabilmektedir (13).

Endorfinler ve diğer peptidler:

Alfa-2-NA reseptör agonisti klonidinin anksiyete tedavisi yanında opioid abstinensi nde de etkili olmasından hareketle endojen opioidlerin anksiyetenin regülasyonunda rol aldıkları söylenmektedir. Mafafih BOS Beta endorfinler panik bozuklukta normal kontrollere göre yüksek bulunmaktadır.

Adenosin: Purinerjik P1 reseptör agonisti olan adenosinin relatif antikonvulsan ve ansiyolitik etkisi bilinmektedir. Bz'ler MSS'de Adenosin alınımını inhibe ederler.

Nikotinamide: Bz reseptörlerine düşük bağlanma gösterirler. Benzodiazepine benzer etkisi vardır (3).

EEG: Anksiyete bozukluğunda EEG'de düşük amplitüdümlü hızlı aktivite temel beyin bioelektiritesini kaplamış gözüktür. Alfa aktivitesi azalmış hatta silinmiş gözükabilir. Gözlerin açılması ile olan Alfa blokajda azalır.Aktivasyon metodlarında fizyolojik anksiyetede amplitüd artar.Eğer amplitüd artmazsa anksiyetenin ağır nitelikte olduğu düşünülür (15).

#### IV-ANKSİYETİ BOZUKLUĞUNDA KALITIM

Aile çalışmaları:Tablo II de görüldüğü gibi anksiyete bozuklukları içerisinde panik bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğunu yakın akrabalarda hastalık görülmesini oldukça yükseltir (16).

TABLO-II IOWA ANKSİYETE BOZUKLUĞU AİLE ÇALIŞMASI SONUÇLARI

TANI:	AKRABA TANILARI			
	PANİK	AGOROFEBİ	YAYGIN ANKSİYETE	DIĞER ANKSİYETE BOZUKLUKLARI
	%	%	%	%
Panik bozukluk	15	2	5	4
Agorofobi	7	5	4	7
Yaygın Anksiyete	4	3	20	3
Hastalık yok	4	4	4	3

Aile ve ikiz çalışmaları anksiyete bozukluklarının oluşumunda geçerli faktörlerin rol oynadığını gösterir tarzdadır. Monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre anksiyete bozukluğu görülme sıklığı daha fazladır.Ancak belirli bir gen ve monogenetik bir geçiş isbat edilememektedir (17).

#### KAYNAKLAR

- 1- Diagnostic Criteria from DSM-III-R,1987,The American Psychiatric Association,Cambridge, CB21RP.
- 2- Kaplan H.T.:Sadock B.J.:Synopsis of Psychiatry.Fifth ed, Williams Wilkins,Baltimor,1985 S:314-315.
- 3- Velluci S.V.Jordan cc:Anxiety, Ed:Webster R.A:Neurotransmitters, Drugs and Disease London Blackwell Scien.Pub.1989 S:394-427.
- 4- Heninger R.G:Neurobiologic mechanisms in the pathogenesis and treatment of Panic disorder.Jour.of Psychiatric research 24, supp.1,53-56, 1990.
- 5- Leonard, B.E:Mechanisms of action of Benzodiazepines Jour.of Psychiatry Research, 24,Supp J. 63-65, 1990.
- 6- Heninger R.G.Charney D.S.Noradrenerjik mechanisms in the pathogenesis and treatment of panic disorders Jour. of Psychiatric Research, 24,Supp 1, 92-93, 1990.
- 7- Eriksson E:Neuroendocrin Marters and Neurotransmitters and transmitter metabolites in Patients with panic disorder. Ed:Achte K.et al: Many Faces of Panic Disorder, Finland.Psy.Fen.Suppl.,1989,S:35-40.
- 8- Eriksson E:Facilitation of serotonerjik neurotransmission as a mode action of antipanic drugs. Jour. of Psych.Res.24,Suppl, 88-89, 1990.
- 9- Çetin M.Tarhan N.Sürmeli A.:Yaygın anksiyete bozukluğu tedavisinde Buspiron, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi C.8 S.6, 1990.
- 10- Gold P.W.Possible role for CRH'in panic disorder.Jour.of psychiatric Research.24, Suppl.86-87, 1990.
- 11- Nemeroff Weiss J.M.Bissette G.etal:Evidence for a role for CRF'in pathogenesis of anxiety disorders Jour.of psychiatric Reserarch, 24, supp.1, 90-91, 1990
- 12- Aldenhoff J.B.:Imbalance between the neuromodulatory achonsof CRH and Corticosterone as a pathophysiologic mechanism in panic disorderJour. of Psc.Reser.24,supp.1,94-96, 1990.
- 13- Lepola U:On biological aspects of panic disorders.Ed:Achte K.et al:Many Faces of Panic Disorder, Finland Psychiatric Fennice Supplementum,1989 S:23-28b
- 14- Rosenbaum J.Pollack M.H.:Anxiety Ed:Hackett T.Cassem N.H:Hadbook of General Hospital Psychiatry.Second Edition,Massechusetts, PSG Publishing Co.Onc.1986 S:154-183.
- 15- Peker G.:Elektroenseflografi, Ed.S.Özaydın, Psikiyatri,İstanbul, İstanbul üniversitesi yayınları, 1984, s:177
- 16- Torgersen S.:Genetic of Panic Disorders Ed:Achte, K.et al Many Faces of Panic Disorder, Finland.Psychiatric Fennice Supplementum, 1989,s:29-34.
- 17- Cloninger C.R.:Genetics of Anxiety Ed:Meltzer H.IY:Psychofarnachology The Third gen.of Prog.Raven Press.New York. 1987 s:955-965.