

## DEPRESYONDA NORADRENERJİK DİSREGÜLASYON

M.Emin CEYLAN

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

Noradrenalin (NA) akitivasyonunun derresif hastalarda değerlendirilmesine ilişkin ilk çalışmalar bu hastaların 24 saatlik idrarlarında NA ve/veya onun metabolitlerinin tayinlerinin yapılması biçiminde olmuştur. En çok ölçülen metabolit 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglcol (MHPG) olmuştur. Bilindiği gibi MHPG beyinden kana geçtikten sonra hızla yıkılarak periferde Vanilmandelik Asit (VMA) e dönüşür. O nedenle hem plazma hem de idrardaki MHPG beyin NORADRENERJİK aktiviteye ancak sınırlı bir oranda yansıtabilir. Diğer taraftan periferdeki VMA'nın önemli bir kısmında sempatik sinirlerden ve adrenal bezden gelmektedir. Mass'ın tüm vücut MHPG sinin %60'ının beyin orijinli olduğunu bildirmesine karşılık, Blombery idrardaki ancak MA'nın yarısının MHPG ye dönüşümü ile oluştuğunu söylemiş. Ve idrar MHPG sinin 1/5'inin MSS orijinli olduğunu göstermiştir. Blombery'nin bu tespitlerine ilave olarak İDRAR MHPG'sinin güvenilirlik yüzdesini düşüren başka etmenlerde vardır. Bunlardan en önemlileri hipotansif ve feokromasitomali hastalarda kateşolaninerjik aktivite değişikliklerine bağlı olarak total MHPG aktivitesi değişmekte ve idrar MHPG'sinde depresif fazda görülen farklılaşmalar kaybolmaktadır. Normal kişilerde de gerek NA nin metabolizma ve onun metabolitlerinin ekskresyon hızı, dağılım farklılığı, noradrenerjik nöronların içine geri alımdaki değişiklik gibi nedenlerden idrar MHPG'si belirli sınırlar içinde farklılık gösterebilmektedir. Yine kafein alınması, sigara içilmesi, diyet, yaş, alınan ilaçlar ve pozisyon vücut sıvılarındaki NA ve metabolitlerinin konsantrasyonunu değiştirebilmektedir. İdrar MHPG çalışmalarını bütün bu faktörlerin getirdiği ihtiyat içinde değerlendirmek gerekmektedir. İlk çalışmalar karşı bulgular veren bir takım çalışmalar olmakla birlikte genellikle depresif hastalarda idrar MHPG değerlerinin azaldığı yönünde bulgular vermiştir. Ancak bu azalma özellikle bipolar depresif hastalarda daha belirgin olarak tespit edilmiştir. Öte yandan yapılmış bir başka çalışmada mızacın NA jikyolaklarla regüle edildiği düşündürülen sonuçlar alınmıştır. Buna göre bipolar hastaların uzun süreli takip çalışmalarında manik devrede idrarla MHPG ekskresiyonunun arttığı, depresif devrede ise bu ekskresyonda belirgin bir düşüş olduğu tespit edilmiştir. Unipolar hastalarda olan çalışmalarda alınan sonuçlar genellikle gelişkilidir. Fakat belirgin olan bir durum unipolar hastaların bipolarlara göre genellikle daha fazla MHPG ekskrete ettikleridir. Hastaların depresyon tablosu düzeldikten sonrada hastalık dönemlerinde düşük MHPG değerlerinin normale daüdüdüğü bildiren ve klinik durumda biyolojik değerlerin korelasyonunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Yapılmış yeni bir çalışmada bipolar ve unipolar hastalar kontrollerle karşılaştırıldıklarında idrar MHPG değerleri açısından bir farklılık bulunamamış, fakat hasta grubun, NA'nın diğer metabolitleri olan VMA ve normetanefrin'de bir artış gösterdiği tespit olunmuştur. bu çalışmanın sonuçlarına göre defresif hastalarda eskiden bilinenlere ters biçimde NA hiperaktivasyonu bulunduğu düşünülebilir. Bu da daha sonra ayrıntılı olarak tartışılacağı üzere beyinde NA reseptörleri üzerinde bir duyarlılık azalmasına sekonder olarak depresif tabloyu yaratıyor olabilir, ya da başka bir yorumla depresif hastalarda var olan reseptör duyarlılık azalmasına sekonder olarak telafi mekanizmalarının işe karışmasıyla NA artışı ortaya çıkmaktadır. Yapılmış bu yeni çalışmalarla eski çalışmalar da kullanılan teknik ne de hasta popülasyonu açısından tam olarak karşılaştırma olanağı yoktur. Genellikle klasik antidepresanların ilk bulunduğu dönemde hastaların bu ilaçlarla tedavi verdikleri cevap daha sonraki yıllarda alınan tedavi cevabına göre çok daha iyidir. Buradaki tedavi cevabında zamana bağlı olarak gelişen tedavi direncini antibiyotiklerde gelişen dirençli şüphesiz aynı mekanizmalara sahip değildir. Ancak zamanla böyle bir direnç geliştiği de bugün için istatistiksel bir kesinlik taşımaktadır. Yeni çalışmalardan bir başkasıda MHPG ekskresyonunun fazla olduğu vakalarda antidepresan tedavinin daha bir dirençle karşılaştığı yolunda sonuç vermiştir.

Schildkraut'un çalışmalarında idrar MHPG değerleri yüksek şiddetli depresif hastalardan söz edilmektedir (1). Bu hastaların idrar MHPG değerleri 2500 mikrogram/24 saat olarak bulunmuştur. Burada MHPG değerlerinin yüksekliği ile depresif semptomatolojinin şiddeti arasında bir korelasyon olduğu düşünülse de diğer bir grup hastada da düşük MHPG değerleri ile seyreden depresyon tablosu bulunduğu hatırlanacak olursa her hasta için böyle bir korelasyonun bulunamayacağı görülmüş olur. Schildkraut biraz öncede bahsedilmiş olan yüksek MHPG değerlerinin orijini konusunda yeni bir yorum getirilmiştir. Ona göre MHPG yüksekliği ya da artmış NA miktarı bazı depresif hastalarda görülen kolinerjik hiperaktivasyonu dengelemek amacıyla yöneliktir. Şiddetli depresif hastalarda idrarda MHPG değerlerinin yüksekliğinin yanısıra idrar serbest kortizol düzeylerinde de bir artış görülmektedir. Ve hem kortizolün hem de MHPG'nin yüksekliği doğrudan depresif hastaların anksiyetesi ile ilgili değildir. Depresyonda daha önceden kolinerjik bir hiperaktivasyon olduğu birçok kez bildirilmiştir. Bunun düşündürülen bulgular şunlardır. 1) Normal kişilerde kan-beyin bariyerini aşıcı nitelikte bir kolinomimetik olan fizostigmin verildiğinde depresif semptomatoloji görülmekle, aynı ilaç depresif hastalara verildiğinde de hastalık tablosu ağırlaşmaktadır. 2) Fizostigmin normalde plazma kortizol seviyelerini artırmaktadır. 3) Depresif hastaların bir grubunda görülen Deksametazon Süpresyon Testindeki süpresyondan kaçış

özelliğini fizostigmin artırmakta, yani depresyon yönünde biyolojik değişiklikler sağlamaktadır. Bu bulgular MSS de kolinerjik aktivasyonun depresyon yönünde değişiklikler yarattığını gösterir doğrudan ve dolaylı sonuçlardır. Öte yandan bunlara ilave olarak fizostigminin BOS ta MHPG artışına neden olduğu Davis ve arkadaşlarının tespit edilmiştir(2). İşte bu son bulgu ve daha önce bildirilen eş sonuçtan yola çıkarak idrarda MHPG yüksekliği gösteren şiddetli depresif hastaların aslında hiperkolinerjik depresif hastalar oldukları ve idrar serbest kortizol düzeylerindeki artışında bu kolinerjik hiperaktivasyona bağlı olarak ortaya çıktığı söylenebilir. Depresyonun bu hiperkolinerjik-hiperadrenajik diye adlandırabileceğimiz ve nispeten şiddetli bir tabloyla giden alt grubunu, orta dereceden klinik şiddet gösteren alt gruptan ayırmak önemlidir. Orta dereceden klinik şiddet gösteren depresif hastalarda diğer grup için bildirilen idrar kortizolü ve MHPG si arasındaki pozitif korelasyon bulunmamaktadır. Ancak bu hastalar için yukarıdaki hastalardaki hiperadrenajik-hiperkolinerjik biyolojik tanımına benzer spesifik bir tanımlama mümkün olmamaktadır. Çünkü pek çok çalışma bu noktada dağınık sonuçlar vermektedir.

#### DEPRESİF HASTALARIN DEĞİŞİK ALT GRUPLARINDA FARKLI ANTİDEPRESANLARA KARŞI TEDAVİ CEVABININ İDRAR MHPG DEĞERLERİYLE ÖNCEDEN GÖRÜLMESİ:

Depresif hastalardan bir grubunda Noradrenajik bir anormallik olduğunu gösterir sonuçlar 1968'te rapor edilmiştir. Buna göre depresif hastaların Na son ürünü olan MHPG bakılmış ve hastalar MHPG değerlerine göre iki alt gruba ayrılmıştır. Birinci grup hastalar idrar MHPG si düşük hastalar, ikinci grup hastalar ise idrar MHPG si normal ya da yüksek olan hastalardan meydana gelmiştir. Aslında bu ayırım MSS'deki NA aktivitesine göre yapılmış bir ayırım demektir. Çünkü idrar MHPG'sinin değişik çalışmalara göre yaklaşık %25-60'ı beyin NA'sından köken almaktadır. Öyleyse idrar MHPG'sinin düşük olduğu vakalar beyin NA aktivitesinin düşük olduğu vakalar demektir aynı zamanda. Buna karşılık idrar MHPG'nin normal ya da yüksek olduğu vakalar ise beyin NA aktivitesinin yüksek yada en azından normal olduğu vakalar demektir. Bu gerçekten yola çıkan Maas ve arkadaşları yukarıda bildirilen birinci ve ikinci grup hastalara ya potent NA blokerleri Desmetilimipramin veya imipraminle , potent serotonin blokleri amitriptilin uygulamışlardır (3). Maas ve arkadaşlarının aldıkları sonuçlar şu yöndedir: İdrarda düşük MHPG aktivitesi gösteren depresif hastalar desmetilimipramin veya imipramine büyük bir klinik düzelmeye cevap verirken aynı hastalar amitriptilin tedavisine düşük bir klinik düzelmeye cevap vermişler yani tedaviden fayda görmemişlerdir. Buna karşılık normal ya da yüksek idrar MHPG düzeyi gösteren hastalar amitriptiline cevap verirken, desmetilimipramin veya imipramine cevapsız kalmışlardır. Maas'ın bu bulgularını Schldrkrout ve Goodwin'de daha sonra teyit etmişlerdir (4). Bu sonuçlara göre yapılabilecek yorum şu şekilde olabilir. MHPG'si düşük olan hastaların, depresyonu beyin NA aktivitesinin azalmasına bağlı olarak gerçekleşmektedir ve bu aktiviteyi arttıracak potent bir antidepresifle klinik düzelmeye göstermektedir. Buna karşılık idrar MHPG'si normal yada yüksek olan vakalar beyin NA aktivitesinin düşmesine bağlı bir depresyon göstermemektedirler. Çünkü idrar MHPG'lerinde bir düşme söz konusu değildir. Bu durumda bu tür vakaların depresyonunu başka bir monoamin indolamin cinsinden bir monoamine bağlamak doğru olacaktır. Çünkü bu vakalar serotonin (bir indolamin) blokleri amitriptiline cevap vermektedirler. Bu ilk sonuçlar hastaların biyolojik temelde öncelikle serotonin ve noradrenalin temelinde ayrılabilirliğini göstermiştir. Yalnız bu ayırlamanın modeli konusunda daha ileride görüleceği gibi yeni görüşler ortaya atılmış ve eski modele göre nispeten daha güçlü kanıtlar ortaya sürülmüştür. Bu modele göre NA bozukluğu gösteren depresif hastalar aslında NA azlığı değil, fakat ortamda NA'nın bir fazlalığını göstermektedirler. Ve bu NA fazlalığına bağlı olarak postsinaptik reseptörlerde bir duyarlılık azalması söz konusu olmakta ve yine ortamda NA jik aktivite düşmektedir. Bu nokta daha ileride ayrıntılı olarak tartışılacaktır. Cobbin'in bu sonuçlara paralel olarak yaptığı çalışmalarda bu tür biyolojik ayırmalara göre yapılan tedaviler, klinik değerlendirmeye bağlı olarak yapılan ayırmalara göre yapılan tedaviler, klinik değerlendirmeye bağlı olarak yapılan ayırmalara göre seçilen tedavi şekillerinden daha başarılı sonuçlar vermektedir. Yani biyolojik esasa göre seçilen ilaçlar tedavide daha etkin olabilmektedir.

Depresif hastaya uygun tedavi modalitesinin seçimi hayati önem taşır. Çünkü bir tür antidepresiften cevap alınıp alınmadığının belirlenebilmesi 3-4 haftalık bir süreci gerektirir. İkinci bir antidepresan denenip yanında verilen ilk ilacın mevcut reseptörlerde yarattığı bozuklukta, hastalığın mevcut ilk biyolojik bozukluğuna ilave yeni bir biyolojik anormallik ekler ve klinik tablo ağırlaşır karışır. Diyelim öncelikle MHPG düşüklüğü olan bir hastaya amitriptilin verilmesi serotonin geri alımını (Reuptake) inhibe ederek ortamda zaten NA'ne göre çok fazla durumda bulunan serotoninin daha da artmasına neden olacak ve indolaminlerle kateşolaminler arasında zaten var olan dengesizliği, kateşolaminler aleyhine daha da bozacaktır. Şüphesiz bu durumun kliniğe tedaviyi zorlaştırıcı yönde bir yansımaları olacaktır. Bunun ortadan kaldırılması için NA ve serotonin azalmalı depresyon gruplarında azalmış olan nörotransmitter tipine spesifik antidepresanın kullanılması bir yöntem olabilir. Geliştirilmiş başka bir yöntemde d-amphetamine testidir. d-amphetamine verilen hastalarda eğer mizaçta ani bir yükselme meydana gelirse bu tür hastalar daha çok imipramin cinsi NA geri alım blokleri antidepresanlara cevap verecek buna karşılık, amitriptilin cinsi serotonerjik ilaçlara cevapsız kalacak demektir. Öte yandan bir çalışmada bildirildiğine göre tek dozluk d-amphetamine verilmesinden sonra meydana gelen aktivasyon, öfori derecesiyle imipraminin antidepresan etkisi arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır.

Yani depresif hastada test dozunda verilen d-amphetamine ne kadar fazla hiperaktiviteye öfori yaratırsa imipramin tedavisinde bu hasta üzerinde o kadar güçlü olur.

Merkezi Sinir Sistemindeki depresif hastalarda gerçek bir NA eksikliği bulunduğu yoksa var olan NA fazlalığı

postsinaptik reseptörlerde bir duyarlılık azalması (subsensitivite) mi yarattığı konusu henüz bütünüyle açıklığa kavuşturulmamıştır. Fakat son zamanlarda genel olarak kabul edilen görüş depresif hastalarda primer olarak var olan NA fazlalığının zamanla postsinaptik reseptörlerde bir duyarlılık azalmasına sebep olduğu ve buna bağlı olarak bu hastalarda kateşolamin metabolizmasındaki son ürünlerle ara ürünleri bir arada değerlendiren çalışmalar olmuştur. Bilindiği gibi NA'nın ve diğer kateşolaminlerin intranöronal ve ekstranöronal olarak gerçekleşen yıkım ürünleri farklı farklı maddelerdir. NA'nın intranöronal olarak yıkılmasının sonucu MHPG ve onun prekürsörü dihydroxyphenylethylglycol meydana gelirken, ekstranöronal yıkılmasının sonunda daha çok dihydroxymandelic asit ve VMA meydana gelir. O halde depresyonun hiperadrenerjik bir sendrom olarak açıklanması yapılmaya çalışıldığında, adrenerjik nöronlardan da aşırı bir NA salınımı olduğunu ve buna bağlı olarak NA'nın intranöronal yıkımının azaldığı yani MHPG oranının düştüğünü bildirmemiz gerekecektir. Gerçekten de son zamanlarda bunu doğrulayan yeni bir takım çalışmalar yapılmıştır. Bu tür çalışmalarda esas nokta CA (kateşolamin) son ürünleri, ara ürünleri ve CA'ların kendileri eş zamanlı olarak bakılmasıdır. Deprese hastalar ve kontrol gruplarında son ürünler kendi aralarında ve kendi ana maddelerine oranlandıklarında MHPG/NA, MHPG/Adrenalin MHPG/Normetanefrin depresyon grubunda kontrollere göre her zaman düşük bulunmuştur. Bu oranlardaki MHPG'nin yüksek bulunuşu, buna karşılık NA'nın yüksek oluşu depresyonun hiperadrenerjik durum hipotezini destekler. Çünkü bu durumda adrenerjik sinir sinirlerinden aşırı NA sekresyonu olmakta ve periferik kanda bol miktarda NA bulunmaktadır. Buna karşılık intranöronal olarak NA kalmadığı için nöron içindeki yıkım azalmakta ve MHPG son ürünü ortamda bulunamamaktadır. Bunu destekleyici diğer bir kanıt ta MHPG/VMA oranının depresif hastalarda düşük olmasıdır. Yukarıda bildirildiği gibi VMA daha çok ekstranöronal bir yıkım ürünüdür. Ve hiperadrenerjik durumda ortamda (yani periferik kanda) aşırı NA sekresyonuna bağlı olarak bol miktarda bulunur.

#### DEPRESİF HASTALARDA PLAZMA MHPG DEĞERLERİ:

MHPG daha öncede bahsedildiği gibi organizmada geniş olarak dağılmış MAO,COMT (Kateşolamin-O-Metil Transferaz) ve Aldehit Reduktaz (AR) tarafından NA'dan oluşturulur.MAO ve AR mitokondriyal enzimlerdir. MHPG oluşunu diğer yan yollaklarda bir yarışmaya girerek özellikle de VMA oluşumu ile yarışarak gerçekleştirir. Ancak VMA beyin NA'sının, MHPG'ye göre çok daha önemsiz bir metabolitidir. Öte yandan VMA beyinde MHPG ve NA aya göre nispeten daha farklı bir dağılım gösterir. Onların lokalize olduğu bölgelerde onlar kadar yüksek yoğunlukta bulunmadığı gibi onların düşük konsantrasyonda olduğu yada hiç bulunmadığı yerlerde belli bir konsantrasyonda görülebilir. Örneğin Locus Coeruleus'un tahribi ile beyin belli bölgelerinde MHPG ve NA'daki yükselmeler aynı oranda VMA'da bu düşüşü sağlanamamakta, tersine Locus Coeruleus'un elektriksel uyarısıyla da MHPG ve NA'daki yükselmeler aynı oranda VMA'da görülememektedir. Buna karşılık NA metabolizmasında MHPG'den bir önceki ara metabolit olan Dihydroxyphenylethylglycol (DHPG) NA ve MHPG ye paralel bir dağılım gösterir. DHPG, NA ve MHPG en yüksek konsantrasyonda beyin sapı ve hiptoalamusta bulunurken VMA en çok striatumda bulunur.

Plazma MHPG düzeylerini etkileyen MSS ye ait önemli faktörler vardır. Bilindiği gibi NA alfa-2-adrenerjik reseptörlerin (Presinaptik sondaki) kontrolünde ve CA regülasyonunda salınır. Sekresyonla birlikte sinaptik aralıkta kısmen ekstranöronal olarak MHPG ye metabolize edilen NA'nın, MHPG metabolitine dönüşümü sadece bu yolla olmaz. MHPG nin esas olarak intranöronal oluşumu söz konusudur. Buna göre NA metabolizasyonu sırasında oluşan normetanefrin presinaptik sonda tekrar geriye alınarak MHPG ye MAO ve AR tarafından intranöronal olarak metabolize edilir. MHPG oluşumunu takiben serebral sirkülasyona ve beyne dağılır yada sülfatlarla konjügasyona girer. MHPG nin sülfatlarla konjügasyonu türden türe farklılık gösterir.O nedenle MHPG nin her türe özgü farklı bir kinetiği vardır. Bu farklılığı doğuran MHPG-SO4 ancak aktif yolla transport edebilmesinde yatmaktadır. (MHPG nin tersine). Sülfat konjügasyonu ekstranöronal olarak gerçekleşen bir metabolizasyon şeklidir. İnsanlarda MHPG genellikle serbest halde bulunur. Çünkü konjügasyon işlemi insanlarda oldukça azdır. İnsan beyinde MHPG nin glukronat ile de konjüge olduğu bildirilmiştir ancak bu kesin değildir.

Vücutta Periferik NA jik sistemi, Merkezi NA sistemi arasında dinamik bir etkileşim olduğu bildirilmektedir. Locus Coeruleus stimülasyonunun periferde DHPG ve MHPG konsantrasyonunu artırdığı bildirilmiştir. Merkezi NA dan gelen MHPG nin yanısıra periferdeki MHPG konsantrasyonunu belli düzeyde tutan esas olarak Sempatik Sinir Sistemi (SSS) dir.SSS nin aktivasyonu belli oranlarda periferik MHPG konsantrasyonunu etkilediği gibi periferik aktivitede MSS deki NA aktivitesini etkiler. Debrisoquine, antihipertansif bir ajandır ve kan-beyin bariyerini geçemediği içinde sadece periferdeki MAO enzimini inhibe eder.Ancak MSS deki MHPG düzeylerinde belli bir düşüşü gerçekleştirir.

#### BEYİN, BOS VE PLAZMADAKİ MHPG SEVİYELERİ ARASINDAKİ KORELASYONLAR:

Primatlarda yapılan çalışmalarda merkezi ve periferik NA sistemleri arasında pozitif korelasyonun varlığından söz edilmiştir. Öte yandan 1980 den sonra yapılmış çalışmalarda yine beyin, BOS ve plazmadaki MHPG konsantrasyonları arasında benzer bir korelasyon bulunduğu gösterilmiştir.Bu çalışmalarda periferik MHPG nin özellikle amıgdal, hipokampus,oksipital korteks ve hipotalamusla yüksek bir korelasyon içinde olduğu bildirilmektedir. Öte yandan yine son yıllarda oldukça ilginç bir çalışma medodolojisi nörotransmitterlerle ilgili araştırmalara girmiştir. Bu çalışmalarda değişik ilaçlar ya da maddelerin kişiye verilmesinden sonra arteriyel ve venöz kandan alınan örneklerde plazma MHPG

değerlerini ölçmek ve bu şekilde arterio-venöz MHPG farklılığını tespit etmektedir. Açıkta arterio-venöz farklılığın herhangi bir endojen madde için büyümesi o maddenin sekresyonunun arttığını gösterir. İşte bu düşünceden yola çıkarak bir alfa-2-noradrenerjik antagonist olan piperoksan'ın verilmesinden sonra arterio-venöz MHPG farklılığının arttığı, Locus Coeruleus (LC) taki nöronal ateşlenmenin de hızlandığı bildirilmiştir. Tersine alfa-2-noradrenerjik reseptör agonisti clonidin verilmesinden sonra ise presinaptik negatif geriden kontrol mekanizması aracılığı ile LC nöronlarında aktivite düşüşüne ve ateşlenmede azalmaya neden olurken aynı zamanda da arterio-venöz MHPG farklılığını azaltmıştır.

#### İNSANDA PLAZMA MHPG BAZAL DEĞERLERİ:

Değişik araştırmacılar plazma MHPG değerlerini değişik düzeylerde bulmakla birlikte ortalama plazma MHPG değerlerinin normal kişilerde 1-10ng/ml arasında değiştiğini ve genel olarak ta daha çok 4-6ng/ml düzeyinde bulunduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Ancak burada bahsedilen şüphesiz plazma serbest MHPG konsantrasyonudur. Plazma konjüge MHPG değerleri ise 7-19ng/ml düzeyindedir. Plazmadaki MHPG düzeyleri son derece oynak değerler gösterirler. Gün içinde saatlik değişimlere uğurlarlar. Araştırmacılar bir saatlik bir süre içinde plazma MHPG düzeylerinin %13-45 arasında değişime gösterdiğini tespit etmişlerdir. Plazma ve idrar MHPG düzeyleri arasında nisbi bir korelasyon bulunmakla beraber her ikisi arasında belli farklılıklar bulunmaktadır.

Plazma MHPG değerleri sabah saat 08.00 ile 12.00 arasında bir yükselme göstererek öğleden sonra platoya erişir. İdrar MHPG düzeyleri ise yine öğleden sonraları en yüksek konsantrasyonuna erişir. Plazma MHPG çalışmalarında kullanılan clonidin'in dozu genellikle 5 mikrogram/kg düzeyinde tutulduğunda (p.o.) plazma MHPG düzeylerinde anlamlı bir düşüş meydana gelmektedir. Ancak bu düşüşün periferik sempatik sinir sistemindeki aktivite düşüşüyle bir ilgisi yoktur. MHPG düşüşü daha çok merkezi mekanizmalar üzerinden gerçekleşir. Ancak genelde sempatik aktivasyonun bir göstergesi olarak oturur durumda yada ayakta diyastolik kan basınçları ölçüldüğünde, diyastolik basıncın plazma MHPG düzeyleriyle bir korelasyon içinde bulunduğu görülmüştür.

Sülfat yada glukronat ile konjüge durumdaki MHPG nin serbest MHPG düzeylerine göre gün içi varyasyonunun daha fazla olduğu bildirilmiştir. Yaşlandıkça konjüge MHPG konsantrasyonları daha da artarken erkeklerde kadınlara göre konjügemetabollerin daha fazla bulunduğu yapılmış bir çalışmanın sonucu olarak bildirilmiştir. İlginc bir bulguda plazma serbest MHPG düzeyleri ya da total MHPG düzeyleri ile konjüge MHPG düzeyleri arasında paralellik bulunmazken plazmadaki konjüge MHPG düzeyleri ile BOS total MHPG düzeyleri arasında pozitif korelasyonun bulunduğu bildirilmiştir. Normal kişilerde bu bulguların yanı sıra psikiyatrik hastalarda plazma MHPG düzeylerinde normalden belirgin sapmalar gözlenir. Endojen depresif hastalarda plazma MHPG düzeylerinde normalde görülen saat 08.00-12.00 arasındaki yükselme görülmez. Yapılmış bir çalışmada de depresif hastalara desmetilimipramin (DMI) tedavisi verildikten sonra ve verilmeden önce clonidin (5 mikrogram/kg) uygulanarak MHPG düzeylerine bakılmıştır. Hastalar DMI tedavisinden önce MHPG düzeylerinde clonidine belli bir düşüşle cevap verirken DMI tedavisinden sonra aynı düşüşü göstermemişlerdir. Bu durumun yorumu şöyle yapılmaktadır: DMI tedavisi sırasında alfa-2-adrenerjik reseptörler bir duyarlılık azalması göstermekte ve bu nedenle clonidine yeterli cevabı gösterememektedirler. BOS ta NA ve Metabolitlerin Tayini: Feokromasitoma vakalarında periferik NA artışına rağmen BOS ta NA nın ya da herhangi bir metabolitin artmış olmaması periferik NA nın BOS a geçmediğinin kanıtını oluşturmuştur. Bunun üzerine araştırmacılar BOS NA düzeylerini afektif hastalarda değerlendirme yoluna gitmişlerdir. Bunun yanı sıra serebral vazospazm vakalarında BOS NA sında belli bir artış olduğunun tespitiyle birlikte BOS taki NA nın beyinden daha çok ya da onunla beraber arteryel sistemden geldiği düşünülmeye başlanılmıştır. Bunun yanında BOS NA ve/veya metabolitlerinin bir kısmında spinal kord kaynaklı olabileceği peşinen kabul etmek yerinde olacaktır. Yapılmış bir çalışmada BOS NA sının bazal değerleri kontrollere göre depresif hastalarda anlamlı derecede yükselmiş bulunurken nörolojik kontrollerle yapılan çalışmalarda bu farklılık anlamlı düzeylere ulaşamamıştır. Probenesit ile yapılan çalışmalarda BOS NA değerleri bazal probenesitli çalışmalarda manik hastalar BOS NA değerleri depresiflere göre daha yüksek bulunmuştur., BOS NA konsantrasyonları aktivite ile artan bir yükselme göstermezken, anksiyete ve uzamış sık hospitalizasyonla yükselme göstermiştir. Geniş kontrollü gruplu ve sağlam metodolojili bir başka çalışmada depresif hastaların kontroller arasında anlamlı farklılıklar bulunamamıştır. Birbiriyle çalışılan bu çalışmaları sonunda söylenebilecek tek şey sanırız atipik deprese ve manik hastalarda BOS NA değerlerinin kontrollere göre artmış bulunacağıdır. BOS NA seviyelerinde düşüş ise ancak bipolar hastaların bir bölümünde görülebilecektir. BOS MHPG değerleri NA değerlerine göre değişik çalışmalarda daha tutarlı sonuçlar vermektedir. Karşıt çalışmalar olmakla birlikte deprese hastaların BOS MHPG değerlerinin kontrollere göre daha düşük bulunduğu bildirilmektedir. Noradrenerjik aktivitenin Hipotalamo-Hipofizo Adrenal (HPA) aksı üzerine etkisi de değişik araştırmacıların dikkatini çekmiş ve bu aks üzerine olan etkiler deprese hastalarda ki NA jik aktiviteyi çözmeye bir araç olarak kullanılmıştır. NA jik sistemin HPA üzerine olan etkileri hem inhibör hem de eksitator niteliktedir. Bu etkiler iki yol üzerinden gerçekleşir ilki direk HPA üzerinden olan etkiler, ikincisi de adrenal bezin sempatik inervasyonu üzerinden olan etkilerdir. Stresle meydana gelen HPA aktivitesi artışı Alfa-Adrenerjik resöptörler üzerinden NA jik sistem tarafından inhibe edilirken, eksitator etkiler hipotalamus ve hipofiz üzerinden gerçekleşir. Böylece HPA aksı hiperaktif bir duruma girmiş olur. Hipofizde bu etkiyi sağlayan yani NA nın etki ettiği reseptörler Beta-2-ve Alfa-1 reseptörleridir. HPA aksı ile NA sistemi arasında bu bağlantı kurulduktan sonra kortizol ve MHPG

değerleri arasında bağlantılar kurulmaya çalışılmıştır. Aksi bir çalışmaya rağmen deprese hastalarda genellikle bazal MHPG değerleri ile postdeksametazon MHPG değerleri ve postdeksametazon serum kortizol değerleri arasında bir korelasyon bulunmuştur. Bu sonuçların ışığında deprese hastalarda HPA aksı üzerinde NA'nın sadece eksitator rolü bulunduğunu ve inhibitör etkisinin depresyona bağlı biyolojik etkiler nedeniyle ortadan kalktığını söyleyebiliriz. Bilindiği gibi HPA aksının en önemli ürünü kortizoldür ve adrenal kortekstensinin Hipotalamus ve hipofiz üzerinden bu hormonun kontrolü sadece NA tarafından yapılmamaktadır. Ama en önemli tonik etki onun tarafından gerçekleştirilmiştir. Depresyon neredeyse rutin yaşamaya gelmiş bulunan Deksametazon testi (bilindiği gibi bu test kortizol üzerindeki süpresyonu değerlendirir) yukarıda belirtilen nedenlerle aslında merkezi NA aktivitesi hakkında da bilgi vermiş olmaktadır.

#### ADRENERJİK RESEPTÖRLER:

##### Beta Adrenerjik Reseptörler:

Beta reseptörler depresyonda daha çok periferde lenfosit, lokosit, fibroblastlarla çalışılmıştır. Depresyonda lenfosit beta reseptörlerinde kontrollere göre bir azalma tespit edilmiştir.(5). Ancak lenfositlerdeki beta reseptörlerin normal yada artmış bulunduğu çalışmalarda yok değildir. Reseptörlerde sayı olarak azalmanın yanı sıra duyarlılık azalması da olmaktadır. Duyarlılık azalması depresif hastaların bir alt grubundaki NA artışına bağlanmaktadır. Bu bulgu intihar vakalarında postmortem olarak tespit edilmiş bulunan artmış beta reseptör bulgusu veren ilk çalışmalara tersdir. Lenfosit beta reseptör sayısında ligand çalışmalarında tespit edilen azalmanın yanısıra egzozen olarak verilen NA yada agonist izopretanole verilen cAMP cevabındaki artış ile de tespit edilebilir. Gerçektende deprese hastalarda 10 4 yada 10 5 M kadar verilen izopretanole adenilat siklaz aracılığı ile verilen cAMP cevabında bir azalma tespit edilmiştir (5). Lenfositlerden başka lokositlerde de 10 4 M.lik izopretanole lokositlerde azalmış cAMP cevabı tespit edilmiştir (6). Öte yandan bipolar afektif hastaların birinci derecede akrabalarında azalmış lenfosit beta reseptör duyarlılığı tespit edilmiştir(7). Ötimik bipolar hastaların fibroblastlarında ise normalden farklı bir izopretanole karşı cAMP cevabı bulunamamıştır. Periferdeki bu bulgulara karşı MSS'deki beta reseptörlerinin ne durumda olduğu henüz açık değildir (depresif intihar vakalarında postmortem olarak tespit edilen artmış beyin beta reseptör bulgusu dışında).

##### Alfa Adrenerjik Reseptörler:

Turombositlerde çalışılan alfa-2-adrenerjik reseptörler için radyoaktif işaretli clonidin gibi agonistler kullanılmış ve deprese hastalarda bu reseptörlerin sayısında artış bulunmuştur(8). Ancak yohimbinle yapılan çalışmalarda daha değişik sonuçlar çıkartmamıza neden olacak bulgular alınmıştır. Bilindiği gibi yohimbin yüksek afiniteli alfa-2 reseptörlere bağlanamaktadır. Bu nedenle yüksek afiniteli alfa-2 reseptörlere bağlanabilen dihidroergokriptin (DHE) gibi antagonistlerle yapılan çalışmalar deprese hastalarda kontrollere göre daha fazla sayıda alfa-2 reseptör bulunduğunu göstermiştir. Oysa yohimbinle yapılan çalışmalarda biraz önce açıklanan nedenle bu reseptörlerin sayısı düşük çıkmaktadır. DHE çalışmalarından alınan sonuçlarda bu durumda clonidin çalışmaları gibi deprese hastalarda alfa-2 reseptör sayısında bir artış olduğunu teyit etmektedir. Ancak bu tür ligand çalışmalarının tek başına reseptörlerin fonksiyonel aktivitesine göstermekten uzak olduğunda bilinmektedir. Alfa-2 reseptörlerin fizyolojik cevabını etkili biçimde yansıtan yollardan birisi PGE1 stimülasyonuna cAMP cevabının Alfa-2 reseptörler aracılığı ile inhibisyonunun tespit edilmesidir. İlk çalışmalarda depresif hastalarda PGE 1 in cAMP stimülasyonunun NA ile inhibisyonu normalden farklı bulunmazken daha yeni bir çalışmada depresiflerde NA ile artmış bir inhibisyon tespit edilmiştir. Ancak NA ya inhibitör cevap ne reseptör sayısı nede dolaşımdaki NA konsantrasyonu ile paralel değildir (9). Başka bir çalışmada da hem agonist hemde antagonist karşı olan cevaplar idrar katoşolamin konsantrasyonu ile ters ilişki içinde bulunmuştur (10). Bu çalışmalarda reseptör sayıları oluşan cevaplara paralel bir şekilde görülmemektedir. Bu da olaydaki esas faktörün reseptör sayısındaki değişiklikten çok postreseptör coupling mekanizmalardaki bozulmaya karşı oluşan kompanzatuvar bir mekanizma olduğu düşünülebilir. Bütün bunlardan sonra en azından depresif hastaların bir grubunda alfa-2 reseptörlerinin azalmış bir cevabından söz edebiliriz. Bu kanıya varmamızı sağlayan sonuçlar daha çok değişik araştırmaların uyumlu sonuçlarıyla spesifik agonist olan klonidinin etkilerinden çıkarılmıştır. Birden fazla nörotransmitter sistemi üzerinden etkili amfetamin ve metabolitleriyle ilgili çalışmalarda, insülince yaratılan hipoglisemi ile ilgili çalışmaların sonuçları alfa-2 reseptör cevabının azalması (depresif hastalarda) noktasında klonidin çalışmaları kadar uyumlu değildir.

Depresif hastalarda alfa-2 reseptör cevabının azalmasını tutarlı biçimde destekleyen adrenerjik ajanlara karşı GH cevabındaki körelmeye ilişkin olarak alınmış sonuçlar olmuştur. Çünkü GH sekresyonu çok fazla nörotransmitter sistemi üzerinden modüle edilmekle beraber, adrenerjik ajanların bu sekresyonu etkiledikleri en önemli belki de tek nokta alfa-2 reseptörlerdir. O nedenle adrenerjik ajanlara körelmiş GH cevabı alfa-2 reseptörlerinin azalmış cevabını gösterir. Ancak yine de bu sekresyonda etkili olabilecek olan hormonların örneğin hipotalamustaki GH Releasing Faktör (GRF) ve somatostatin düzeylerinin depresif hastalarda dikkate alınması yerinde olacaktır. Somatostatin GH üzerinde inhibitör bir rol oynar. Bu nedenle artmış bir somatostatin miktarı GH de adrenerjik ajanlara karşı körelmiş bir cevabın nedeni olabilir. Ancak depresyonda BOS ta azalmış somatostatin konsantrasyonlarının bulunması bu iddiayı geçersiz kılmış ve sorunun

azalmış alfa-2 reseptör duyarlılığından kaynaklandığı doğrusunu teyit etmiştir.

Azalmış alfa-2 reseptör cevabı hangi nedenle ve nasıl ortaya çıkar. Bu üç şekilde olabilir: Ya alfa 2 reseptörlerde intrinsek bir bağlanma defekti vardır. Ya reseptörden sonra gelen ikinci ulak sistemde bir defekt söz konusudur. Ya da reseptör regülasyonunda bir bozulma söz konusudur. Bunlardan ilk olasılığın olamayacağı az çok platelet çalışmalarının sonunda anlaşılmıştır. Görünen odurki ikinci olasılık daha kuvvetlidir. Depresif hastalarda ya da en azından onların bir alt grubunda artmış NA jik sekresyonu sekunder olarak reseptör birleşme (coupling) düzenek ve ikinci ulak sistemlerde bir aşınma ve azalmış reseptör cevabı ortaya çıkmaktadır.

Öte yandan bipolar depresif hastalarda adrenerjik ajanlara karşı artmış GH cevabının tespit edilmesi bütün bu söylene ilerden sonra önemli bir çıkarsama yapmamıza neden olabilir: Bipolar depresif hastalarda azalmış NA sekresyon ve metabolizmasına bağlı olarak artmış alfa 2 reseptör sayısı up-regulation söz konusudur. Reseptör sayısındaki bu artış GH cevabının artışına neden olduğu gibi deprese hastanın maniye kayması içinde potansiyel bir tehlike oluşturur. Adrenerjik ajanlara karşı artmış GH cevabı ve alfa-2 reseptörlerinin sayısal artışı bipolar depresifleri, unipolar depresiflerden ayıran önemli bir biyokimyasal arametre olarak alınabilir.

Kortizölün adrenerjik ajanlara karşı olan cevabının değerlendirilmesi ise bir takım güçlükler göstermektedir. Bu da norepinefrinin daha öncede belirtildiği gibi HPA aksı üzerine iki yönlü etkisi bulunmasından kaynaklanır. Norepinefrin Beta 2 alfa 1 reseptörleri üzerinden kortizol sekresyonunu uyarıcı etki gösterirken alfa-2'ler uzunlamasına inhibitör etki gösterir. Depresif hastalarda görülen DST deki nonsüpresdon ve ve hiperkortozolemi alfa-2 agonist klonidin tarafından antagonist yohimbın tarafından artırılır. Bu durum depresyondaki hiperkortizoleminin alfa-2 reseptörlerdeki duyarlılık azalmasının bir sonucu olduğunu gösterir. Alfa 2 agonistlerin kortizol sekresyonuna inhibitör etkide bulunması, hiperkortizoleminin olduğu depresyonda noradrenerjik merkezi inhibitör mekanizmaların zayıfladığını gösterir. Merkezi inhibitör etkilerinin yeterli ölçüde güçlü olmaması, periferik uyarıcı etkileri dengeleyemez ve sonuçta hiperkortizolemi oluşur. Ancak burada NA den daha başka sistemlerde olaya karışır. Fakat NA bunları da dolaylı olarak etkiler. HPA sistemi üzerindeki uyarıcı başka nörotransmitterler üzerine NA inhibitör etkide bulunur. Ancak depresyonda NA nin bu sistemler üzerindeki inhibitör etkisi de ortadan kalkarak tonik inhibisyonundan kurtulan bu sistemler daha güçlü bir uyarı yapmaya başlarlar (disinhibisyon). Ayrıca CRF ye karşı hipofizin, ACTH ya karşı da adrenalın cevabında değişiklikler meydana gelir. Bu nedenle yukarıdaki açıklayıcı noktalara rağmen hiperkortizolemiden asıl sorumlu yada sorumlu faktörlerden birisi olarak alfa-2 reseptör duyarlılık azalması bütünüyle kanıtlanamamış, araştırmayı gerektiren bir ön düşünce olarak kalır.

Alfa-2 reseptörlerdeki duyarlılık azalması (klonidin gibi agonistlere karşı MHPG nin üzerindeki inhibisyon) depresif hastalarda artmış noradrenerjik aktivasyon sonucu azalmış alfa-2 reseptör duyarlılığına bağlanabilir. Bu sonuç platelet çalışmalarıyla da teyit edilmiştir.

İdrar MHPG seviyelerinde yükseklikle bazı depresif semptomların pozitif korelasyon içinde bulunduğu bildirilmektedir. Örneğin psikotik özellikli depresyon ve ajite depresyon vakalarında idrar MHPG seviyelerinde de bir yükselme gözlenir (11). Yine suçluluk duyguları ve mizaçtaki diüurnal varyasyonlarda MHPG yüksekliği paralel gider (12). Ancak başka bir grup araştırmacı depresif semptomatolojiyi oldukça kalın çizgiler içinde ayırmış ve bu nedenle MHPG ye paralel bir semptom skalası çıkartamamıştır. Örneğin Reterdasyonun motor ve psikik reterdasyon olarak ayrılması ile motor reterdasyonlar ile MHPG seviyeleri arasında paralellik kurulabilmektedir (13). Benzer şekilde intihar girişimleri ile düşük idrar MHPG seviyeleri arasında bir paralellik kurulabilmektedir (14). Aynı araştırmacı daha önceki bir çalışmasında da düşük BOS MHPG düzeyleri ile intihar girişim öyküsü arasında paralellik kurmuştur.

Öte yandan depresyonda imipramine bağlanma yerlerinde (Bmax) ve afinite sabitesinde (Kd) bir azalma tespit edilmektedir (15). depresyonda trombositlerin imipramin bağlanması artmaktadır (16). Ancak hasta depresyondan çıksa bile trombositlerin imipramin bağlanması hala yüksek kalabilmektedir ve bu çelişki henüz çözülememiştir. Depresyon şiddeti ile trombosit imipramin bağlanması arasındaki ilişkiye yönelik çalışmanın sonuçları çelişkilidir. Bir grup araştırmacı arada herhangi bir bağlantı bulamazken (16) diğer bir araştırmacı yalnızca orta şiddetten depresif vakalar ile trombosit imipramin bağlanması arasında paralel gittiğini göstermiştir (17). Başka bir çalışmada şiddetli anejrik vakalarda trombosit imipramin bağlanması normal olduğu halde bu hastaların yüksek eritrosit kolin konsantrasyonu gösterdiği bulunmuştur.

Çalışmaların bu kadar farklı sonuçlar vermesinin alta yatan önemli bir nedeni depresyonun çok farklı alt gruplar ve klinik antiteler oluşturmasındandır. Her bir depresyon kliniğindeki semptom varyasyonu çalışmaların sonuçlarını bozmayacak derecede küçük bir epifenomen değildir. Çalışmalarda kullanılan skalalar çoğu kez psikopatolojiyi yansıtmaktan uzak formatlar olabilmektedir. PSE (şimdiki durum muayenesi) ise daha etraflı bir değerlendirmeyi yansıtmaması bakımından bu tür çalışmalarda kullanılması gereken önemli bir formattır. PSE nin CATEGO programı tanısal kategorileri sendrom grup ve alt gruplar halinde değerlendirme olanağı sunar. PSE kullanılarak yapılan çalışmalarda depresif semptomatoloji ile biyokimyasal sonuçların arasındaki korelasyon daha tutarlı bir biçimde birbirini izlemektedir. Diğer taraftan beyin NA turnoveri ile trombosit imipramin bağlanması arasında zayıf bir korelasyon vardır. Yada ikisi arasında ilişki lineer bir grafikte verilemeyecek kadar kompleksdir (U Shaped)

Diğer yandan depresyon şiddeti psikomotor retardasyon ile ölçülürse bu durumda düşük idrar MHPG düzeyleri ile trombosit imipramin bağlanmasına ait Bmax ve Kd değerlerinin psikomotor reterdasyon ile ters bir ilişki içinde olduğu görülür. PSE ile yapılmış birkaç çalışmada anksiyete şiddeti ile idrar MHPG değerleri arasında bilincin aksine pozitif bir ilişki kurulamamıştır. Buna karşılık imipramin bağlanması açısından çok yönlü regresyon analizlerinde Bmax ve daha zayıf olarak Kd arasında pozitif korelasyon gözlenmektedir. Bu durumda trombosit imipramin bağlanmasını MSS deki

presinaptik uptake mekanizmasının bir modeli gibi kabul edecek olursak majör depresyonda yüksek presinaptik serotonin uptake bölgeleri olduğunu kabul etmek gerekecektir. PSE çalışmalarında yalnızca nörotik semptomlarla MHPG arasında bir paralellik kurulabilmiştir. Öte yandan fobik obsesif kompulsif hipokondriyak nörotik semptomlarla giden depresif vakalarda idrar MHPG düzeyi oldukça düşük bulunmaktadır. Ve bu alt gruptaki depresif vakaların fenomenolojik ve biyokimyasal olarak ayrı bir sub grubu oluşturduğu düşünülebilir. Bu noktada Siever ve Davis'in umut verici bir hipotezine değinmekte yarar vardır. Buna göre MSS de depresif hastalarda amin modüle nörotransmisyonunda bir disregülasyon söz konusudur. NA jik nöral ateşlemede bir artışa bağlı olarak her sinirsel uyandı azalmış bir NA salınımı meydana gelir. Bu yetersizliği telafi etmek için homeostatik olarak artmış bir NA turnoveri ve/veya artmış bir presinaptik uptake söz konusudur. Daha önce bildirilmiş olan ve periferik modelde imipraminin trombositlere bağlanmasındaki artışın gösterdiği şekilde presinaptik serotonin reuptakinde artış mevcuttur. Hem NA ve hem de 5HT için paralel bir hipotez oluşturan bu modelde fenomenolojik olarakda psikomotor reterdayon ve anksiyete görülür. İdrar MHPG seviyelerindeki durum ise daha kompleks olarak kendini gösterir. Başlangıçta nöronal ateşleme ve amin disregülasyonu ile birlikte (düşük NA turnoveri-düşük MHPG) nörotik semptomlar görülür. Buradaki nörotik semptomlar bozuk bir biyolojik temel üzerinde öğrenilmiş yada psikodinamik olarak geliştirilmiş mal adaptif davranışlardır. Daha sonra homeostatik olarak artan NA turnoverine bağlı olarak psikomotor reterdayon oluşur. Psiko motor reterdayon artmış NA turnoveri zemininde geliştirilmiş fenomenolojik bir davranışsal örüntüdür.

#### KAYNAKLAR

- 1- Schildkraut JJ et al. Arch Gen Psychiatry 35:1436-39,1978.
- 2- Davis KI. et al. Am J Psychiatry. 138:1555-1562, 1981.
- 3- Maas JW. et al. Psychol Med 12:37-43, 1982
- 4- Schildkraut JJ. Am. J. Psychiatry 160, 695-698, 1978.
- 5- Extein J. et al. Psychiatry Res. 1:191-197, 1979.
- 6- Pandey. G.N. et al. Am. J. Psychiatry. 136:675-678, 1979.
- 7- Wright, J.F. et al. Ann. Hum. Genet. 48:201-214, 1984.
- 8- Bylund BbB. et al. Int Rev. Neurobiol. 24:343-431, 1983.
- 9- Siever L.J. et al. J. Psychiatry Res. 11:287-302, 1984.
- 10- Carr V. et al. Biol Psychiatry 23:560-574, 1988.
- 11- Beckmann H. et al. Arch Gen Psychiatry 26:246-251, 1972.
- 12- Cobbin DM. et al. Arch Gen Psychiatry 36:1111-1115, 1979.
- 13- Sacchetti E. et al. Biol Psychiatry 14:473-484, 1979.
- 14- Agren H. Psychiatry Res. 6:185-196, 1982.
- 15- Paul SM. et al. Arch Gen Psychiatry 38:1315-1317, 1981.
- 16- Briley Ms. et al. Science 209:303-305, 1980
- 17- Tanimato K. et al. Biol Psychiatry 20:340-343, 1985.
- 18- Siever Lj. et al. Am. J. Psychiatry 142:1017-1031, 1985.