

## YENİ NÖROLEPTİKLER ve ATİPİKLİK KAVRAMI

### Işık Tuğlular

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Delay ve Deniker'in 1952 yılında klorpromazin ile ampirik olarak non-organik psikozları tedavi ettiklerini göstermeleri, bu hastalıkların ilaçla tedavisinde bir devrim yaratmıştır. Daha sonra 1959 yılında Janssen'in haloperidolü bulması bu alandaki tedavi olanaklarını arttırmıştır. Bu sıralarda çok sayıda benzer ilacın bulunmasına karşın uzun yıllar bu ilaçların etki mekanizmaları açıklığa kavuşturulamamıştır.

1970'li yıllarda "radıyoligand bağlama" yöntemlerinin geliştirilmesi, bu ilaçlar ile değişik nörotransmitter reseptör tiplerinin etkileşmelerine ışık tutmuş ve çok sayıda reseptör ve alttıplerinin ortaya çıkarılmasını sağlamıştır. Böylece bu reseptörler ile farmakolojik etkiler arasında ilişki saptanabilmiş ve birçok ilacın etki mekanizması gün ışığına çıkarılabilmştir.

Şizofreni tedavisinde yararlı olan bu ilaçların bulunması, bu hastalıkta söz konusu olan beyin mekanizmalarının anlaşılmasına büyük katkılar sağlamıştır. Böylece bu ilaçların etkileşmeye girdiği nörotransmitterler ve ilgili reseptörleri ile bunların beyindeki yerleşimleri son 40 yıldan bu yana nöropsikiyatri alanında en çok araştırılan konular olagelmştir. Bunların sonuçları bu hastalıkta olası yeni nörotransmitter ve/veya modulatör sistemlerin ortaya konmasına yardımcı olmuştur.

Önceleri etiolojisi ve mekanizması belli ve ancak sadece bir grup psikotrop ilaca yanıt verebilen bir hastalık olarak kabul edilen şizofreninin bu farmakolojik ve biyokimyasal araştırmalar sonrasında fizyopatolojik olarak heterojen ve çok sayıda nöral sistem ile ilişkili olabileceği ve değişik klinik şekillerde bulunabileceği ortaya çıkmıştır.

Gerçekten de bugün şizofreni genellikle psikotik belirtilerle karakterli, elde bulunan nöroleptiklere kısmen yanıt veren, kronik gidişli ve görece zayıf iyileşme belirtileri gösteren heterojen bir bozukluk olarak kabul edilir.

Crow'un (1-2) 1980'lerde ortaya attığı ancak uzun yıllar kabul görmeyen şizofreni alttıplerinin varlığı bugün kabul edilmektedir. Özellikle dopaminerjik sistemin durumuna göre ele alınan bu alttıplerden Tip I Şizofrenide tabloya pozitif semptomlar hakimdir, dopaminerjik sistem etkinliği artmıştır, nöroleptiklere yanıt iyidir. Tip II şizofrenide ise daha sonra Andreasen (3) ve diğer yazarların (4)'da konuya gösterdikleri ilgi ve yaptıkları araştırmalarla aşağıdaki belirtilerin oluşabileceği ortaya konmuştur (5): Duygulanımda düzleşme, emosyonel yoksunluk, streotipi, düşünce yoksullaşması, dikkat bozukluğu, sosyal geri çekilme, enerji ve motivasyon azalması, apati ve anhedoni. Negatif belirtiler adı verilen bu belirtilerin bulunduğu Tip II şizofreni alttipinde dopaminerjik sistem etkinliği azalmıştır, bilinen geleneksel nöroleptiklere yanıtın kötü olduğu öne sürülür (6). Bu negatif belirtilerin tartışmalı olmakla beraber kronik gidişli ve kalıcı olduğu, olası yüksek kongnitif bozukluk ve zayıf sosyal işlevler ile birlikte bulunduğu, genellikle prognozunun kötü olduğu öne sürülür (7).

Görüldüğü gibi pozitif semptomların bulunduğu durumun mekanizma, biyoloji ve farmakoloji açısından defisit semptomların bulunduğu tablodan farklı olduğu ortaya konmuştur. Hatta pozitif semptomların epizodik olduğu, buna karşılık defisiter tablonun süreklilik gösterdiği ve hastalığın süregelenleşmesi ile daha da şiddetlendiği belirlenmiştir (8). Bu arada dopamin agonistlerinin pozitif semptomları kötüleştirdiği negatif belirtileri düzelttiği ve antagonistlerin bunun aksini yaptığı bildirilmiştir (9).

Bu bilgiler ışığında şizofrenide bu zöhri değişik görünümlerin varlığı, pozitif semptomların artmış mezolimbik dopaminerjik işlev ile birlikte bulunduğunu, negatif belirtilerin ise beyin yapısal anomalileri ile ilgili olduğunu düşündürmüştür (10,11).

Geçerliliği ve güvenilirliği test edilmiş uygun ölçeklerin bulunmaması, bu alttıplerin sabit sürelerle seyretmemesi, dalgalanmalar göstermesi, negatif belirtilerin hastalığın akut döneminde süregen rezidüel dönemine oranla daha iyi bir klinik gidiş göstermesi gibi nedenlerle bu ayırım uzun süreler bazı yazarlarca kabul görmemiştir. Özellikle negatif belirtilerin geleneksel nöroleptiklere rastlantısal olarak yanıt vermesi ise bu ayırımı yapanlarca önemli bir kanıt olarak kullanılmak istenmiştir. (12,13,14,15).

Bu belirtilerin çoğu zaman iç içe geçmiş durumda olması birbirini takip etmesi en çok tartışılan konular olmaya devam etmektedir. Nitekim Meltzer (12) bu işlevsel ve yapısal anomalilerin dopaminerjik sistemi birbirindenbağımsız olmaksızın çok simültane bir şekilde etkilediğine öne sürmüştür.

Bleuler (16) şizofreni gibi bu şekilde belirtilerin şizofreninin esas belirtilerini oluşturduğunu; delüzyon, hallüsinasyon gibi diğerlerinin ise tamamlayıcı özellikler olduğunu öne sürer. Genelde geleneksel nöroleptik sağaltımında pozitif ve negatif belirtilerde anlamlı bir düzelmeye karşın bu düzelmeye ikincilerde daha az belirgindir. Hatta apatetik görünümleri olan kronik şizofrenilerin kötü yanıt verme eğilimlerinin olduğu öne sürülür (16). Bu konu son yılların en çok araştırılan konularından biri durumuna gelmiş ve araştırılması için özel skalalar geliştirilmiştir (4,17).

Her ne kadar olasılıkla negatif belirtiler şizofreni psikopatolojisinde refrakter ve debil bir görünüm oluşturuyorsa da bu sendrom için bugüne kadar tatmin edici bir fizyopatolojik model oluşturulmamıştır. Yapısal anomali ve serebral atrofi, erken beyin zedelenmesi, dopamin yetersizliği, noradrenerjik fazlalık veya asırlılık, serotoninergik hiperaktivite, muskarinik hiperaktivite gibi birçok mekanizma öne sürülmüştür (18,19,20,21). Ancak bunlardan hiçbirisi pozitif semptomların dopamin varsayımı ile açıklanması gibi kabul görmemiştir. Bunda da olasılıkla geleneksel nöroleptiklerin negatif belirtilerin düzeltilmesinde fazla yardımcı olamaması ve etki mekanizmalarının tam olarak anlaşılabilmesi rol oynamıştır.

Nöroleptiklerin hepsi dopaminerjik reseptörlere olan seçici ilgileri ile sağaltımsal ve bazen de çok ciddi yanıt etkiler gösteren bir ilaç grubudur. Bunların sınıflandırılmaları için çok değişik öneriler yapılmış olmakla beraber aşağıdaki şekil en uygun ve en çok kabul edilendir:

-Levomepromazin tipi sedatif nöroleptikler dopaminerjik reseptörler üzerine olan düşük seçici ilgileri nedeniyle za-

yıf antiprodüktif etki gösterirler ve ekstrapiramidal sistemi pek etkilemezler.

-Haloperidol tipi antiprodüktif nöroleptikler bu sağaltıcı etkileri ile birlikte parkinsonoid sendrom, diskineziler şeklinde motor bozukluklar oluştururlar.

-Antidefisiter nöroleptikler adı verilen bazı nöroleptikler ise genellikle düşük dozlarda bu etkileri oluştururlar ve negatif belirtilerde etkinlik gösterirler.

Bu sınıflama özellikle şizofreni ve altiplerinin tedavisinde yararlıdır. Semptomatolojinin prodüktif veya defisiter olmasının a göre nöroleptik pozolojisi belirlenir.

Nöroleptiklerin etki mekanizmalarını klinikteki olumlu etkileri ve yapılan yoğun çalışmalara karşın uzun yıllar bir türlü belirlenememiştir. Ancak 1974 yılında bunların etkisinde dopamin reseptör blokajının rolü anlaşılmış. 1979 yılında da farklı dopamin reseptörlerinin varlığı ortaya konabilmiştir (22). Bazılarına göre 2 diğerlerine göre 3 (23) veya 4 ayrı tipte (24) olan bu reseptörlerin farklı özellikler taşıdığı bugün anlaşılmıştır. Genelde kabul gören 2 tip reseptör varsayımına göre D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörleri postsinaptik yerleşim gösterirler. D<sub>2</sub> reseptörü ayrıca presinaptik olarak da bulunur.

Son yıllara kadar geleneksel nöroleptik etkisinde daha çok D<sub>2</sub> reseptör blokajının rolü olduğu düşünülmüştür. Son zamanlarda D<sub>1</sub> reseptörü selektif agonist ve antagonistlerinin bulunması bu reseptörler arasındaki karmaşık ilişkinin ortaya çıkarılmasına yardımcı olmuştur. Özellikle pozitron emisyon tomografisi (PET) ile in vivo reseptör çalışmalarında geleneksel nöroleptiklerin sağaltımsal dozlarda % 70-85 oranında D<sub>2</sub> reseptörünü işgal ettiği, D<sub>1</sub> reseptörü işgalinin ise ihmal edilebilir düzeyde olduğu görülmüştür (53). Buna karşılık farklı klinik özellikleri ile son zamanlarda dikkati çeken klozapinin ise aynı tip çalışmalarda düşük D<sub>2</sub> tutulmuş (% 40-65) fakat göreceli yüksek D<sub>2</sub> işgali (% 40) oluşturduğu belirlenmiştir (16).

Her ne kadar D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörlerinin değişik derecelerde etkilenmesinin klinik sonuçları tam olarak aydınlatılmamışsa da antipsikotik ilaçların D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörlerini farklı düzeylerde etkilediğinin bulunması ilk kez "atipik nöroleptik" kavramının ortaya atılmasına neden olmuştur. Gerçekten de klozapin dışında flüpentiksölün de esas olarak D<sub>1</sub> reseptörüne bağlandığının gösterilmesi, sülpirid, pimozid, haloperidol ve klorpromazinin D<sub>1</sub> reseptörü üzerine hemen hiçbir etkisinin bulunmaması bu düşüncenin geliştirilmesi gerektiğini düşündürmüştür.

Klozapin'in D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörlerine düşük düzeyde bağlanmasının yanı sıra 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerini etkilemesi, dibenzodiazepin grubundan loksapin ve klotiapin ile dibenzazepin grubundan fluperlapinin de benzer etkilere sahip olması bu düşünceyi desteklemiştir (25).

Başlangıçta şizofreni ve benzeri psikozlarda sadece dopaminerjik sistemin ve ilgili reseptörlerinin rolü olduğu varsayılmıştır. Ancak sonradan beyinde varlığı kanıtlanan birçok nörotransmitter ve bunların reseptörleri ile altiplerinin psikotik hastalıkların oluşumundaki olası ilgililerinin düşünülmesi ve lizerjik asid dietilamid (LSD) gibi serotonin agonistleri ile psikozlar arasındaki subjektif kanıtların değerlendirilmesi ve bazı antipsikotiklerde serotonin antagonisti etkinin bulunması, şizofrenide serotonin rolünün araştırılması sonucunu doğurmuştur. Son yıllarda güçlü ve selektif serotonin antagonistlerinin bulunması bu konudaki bilgilerimizin artmasına ve doğrulanmasına yardımcı olmuştur.

Serotonin antagonistlerinin özellikle TİP II (negatif semptomlu) şizofrenide yararlı olması kronik psikozlarda dopamin yanında serotonin varlığının da düşünülmesini sağlamıştır. Serotonin antagonistlerinin (ritanserin) veya bu özelliği de beraberinde taşıyan nöroleptiklerin mizaç ile ilgili BPRS parametrelerinde iyileşme, düzelleme oluşturması nedeniyle mizaçın güçlendirilmesi anlamına gelen "timostenik" sözcüğünün bu özelliği belirtmek üzere kullanılması önerilmiştir (26). İlginç olanı bu serotonin antagonisti ilaçların hiçbirinin antikolinerjik etke taşımamasına karşın uygulamada ekstrapiramidal belirtileri çok az göstermesidir.

Diğer taraftan atipiklik kavramına nöroleptiklerin etki yeri açısından da yaklaşımak istenmiştir. Gerçekten de bazı nöroleptikler klorpromazin ve haloperidol gibi geleneksel nöroleptiklerin aksine hayvan deneylerinde subtansiya nigra'da dopaminerjik nöron ateşlemesi üzerinde etkili değildirler. Bunlar arasında klozapin, tiyoridazin, sülpirid ve molindon sayılabilir (27).

1980'li yıllarda geleneksel nöroleptiklerin dışında yeni bulunan bazı ilaçların farklı özellikler taşıdıklarının belirlenmesi, bunlar arasında antidopaminerjik etkideki seçicilik artışı (örneğin sülpirid), antidopaminerjik gücün azalmasına karşın antiserotoninerjik ve antinoradrenerjik etkinlikte artış (örneğin klozapin) dikkati çekmiştir. Bu arada bunların klinik etkinlikleri ve yan etki ağırlığı da kanıtlanınca bu ilaçlar bir anda popüler olmuşlardır. Sonuçta önceki yıllarda olduğu gibi nöroleptiklerin tümünün eşdeğer olduğu, birinin diğerinin yerine kullanılabileceği düşüncesi yıkılmıştır. Gerçekten de tiyoridazinin bulunması ile başlayan bu farklılık sülpirid ile güçleşmiş klozapin ile kesinleşmiştir.

Delay ve Deniker'e göre geleneksel nöroleptikler yatıştırıcı (trankilizan) olmakla beraber sedatif değildirler. Atipik nöroleptiklerden klozapin ve tiyoridazinin sedatif etki yönünden güçlü olmalarına karşın sülpiridde bu etkinin daha düşük olduğu bilinir. Nöroleptiklerin sağaltımsal etkisinin Delay ve Deniker tarafından ileri sürüldüğü gibi sadece psikotik eksitasyon ve ajitasyonun trankilizasyonu ile sınırlı olmadığı, farklı şizofrenik belirtilerinde de etkilendiği ve düzeldiği genelde kabul edilir (16).

Yeni nöroleptiklerin araştırılması ve geliştirilmesinde eskiden vazgeçilmez bir test gibi kabul edilen katelepsi yapıcı özellik ve stereotipi davranışlarının önlenmesi örneğin klozapin, tiyoridazin, sülpirid gibi nöroleptiklerle oluşmaz. Bu nedenle bunların her ikisinin de sağaltıcı özellik olmaktan çok ekstrapiramidal sistem yan etkileri ile ilişkili olduğu kabul edilir ve "atipiklik" için bir kriter olduğu varsayılır.

Apomorfın kusması (köpek) ve hipotermisinin (fare) önlenmesi, amfetamin grup toksisitesinden (farede) korunma; koşullu kaçış yanıtının (sıçanda) inhibisyonu gibi nöroleptikler için özgül olduğu varsayılan testlerde de bazı yeni nöroleptikler hiçbir etki göstermemişlerdir (28). Bu da atipikler için ayrı bir özellik olarak kabul edilebilir.

Yan etkiler açısından yıllarca nöroleptik sağaltımında ekstrapiramidal yan etkilerin bulunmasının doğal olduğu hatta bunu göstermeyen nöroleptiklerin etkili olamayacağı varsayılmıştır. Ancak son yıllarda klinik etkinliği kanıtlanmış klozapin, tiyoridazin ve sülpiridin ekstrapiramidal yan etkiler açısından belirgin derecede düşük insidanslı olduğu genelde kabul edilmektedir. Bunlardan ilk ikisinin belirgin antikolinjerik etkinlik taşıması neden olarak gösterilmek istenmişse de sülpiridin antikolinjerik özelliğinin bulunmaması bu konuda başka mekanizmaların da rolü olabileceğini akla getirmektedir (64). Bu konu da "atipik"lik kavramının bir başka yönü olarak ele alınmaktadır.

Kronik şizofrenlerin geleneksel nöroleptik sağaltıma yanıt vermeme veya kötü yanıt verme olasılığının söz konusu skalalarla değerlendirilmesi sonrasında bunların eşit etkinliğe sahip olduğu düşüncesinin de tartışılması gündeme gelmiştir. Tedaviye dirençli şizofrenlerde klozapinin belirgin bir şekilde diğerlerine oranla daha yararlı olabileceğinin gözlenmesi "atipiklik" kavramına yeni bir boyut kazandırmıştır. Özellikle negatif belirtiler üzerine olan olumlu etkiler açısından sülpirid ve loksapin de benzer etkili bulunmuştur (62,63).

Parkinson hastalığına analogi yaparak şizofreni fizyopatolojisinde kolinerjik/dopaminerjik dengenin önemli olduğu öne sürülmüştür. Buna göre pozitif belirtiler dopaminerjik hiperaktivite ile oluşurken negatif belirtilerin oluşmasında artmış kolinerjik aktivite rol oynamaktadır (21).

Görüldüğü gibi negatif belirtilerle seyreden şizofreni fizyopatolojisinde kolinerjik sistem bozuklukları da suçlanmaktadır. Olası bir muskarinik hiperaktiviteye karşı antikolinjerik ajanların kullanılmasıyla negatif belirtilerin hafiflediği gözlenmiştir. Hatta negatif semptomlu şizofrenlerin antikolinjerik ilaçları "bağımlılık" derecesinde kullandıkları, varolan polisomnografik ve nöroendokrin bozuklukların bu kolinerjik hiperaktivite ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür. (21).

Elde bulunan antipsikotik ilaçların genelde arzu edilen antipsikotik etkilerini ve arzu edilmeyen ekstrapiramidal belirtilerini SSS'nde dopamin reseptör blokajı yapabileceği oranında süstürdükleri kabul edilir (20).

İkincisi olmadan birinci etkiyi elde etmenin bir yolu da parsiyel dopamin agonisti kullanmaktır. İdeal olarak bu maddeler D<sub>2</sub> reseptörü için yüksek affinite gösterirler fakat aynı reseptör üzerine bunların stimüle edici etkileri oldukça sınırlıdır. Bununla beraber bunların D<sub>2</sub> reseptörü üzerine zayıf postsinaptik stimüle edici etkisi ekstrapiramidal belirtilerin oluşmasını engellemek veya azaltmak için yeterli olmaktadır. Parsiyel dopamin agonistlerinin diğer bir ilginç yanı şizofreninin değişik şekilleri üzerine bunların duruma göre etkili olabilmeleridir. Bunlar aşırı dopaminerjik etkinlikte dopamin antagonist, buna karşılık hipodopaminerjik durumda sınırlı agonist etki gösterebilmektedirler. Böylece şizofrenide duruma göre etkili olabilen bu ilaçların kullanımı mantıklı gelmektedir.

Amino-ergolin türevleri SDZ 208-911 ve SDZ 208-912 bu özellikleri taşıyan dopamin D<sub>2</sub> reseptör parsiyel agonistleridir (29).

Bu parsiyel dopamin D<sub>2</sub> agonistlerinin eksperimental özellikleri aşağıdaki şekilde belirlenmiştir.

- Amfetamin veya apomorfine ile oluşturulan stereotipiye bloke ederler.
- Koşullu kaçış yanıtını inhibe ederler.
- Striatumda dopamin metabolit düzeylerini yükseltirler.
- Çok az katelepsi yaparlar.
- 6-hidroksidopamin uygulanmış sıçanlarda dönme hareketi oluştururlar.
- Prolaktin sekresyonunu inhibe ederler.

Stereotipi davranışının inhibisyonunun ilacın D<sub>2</sub> reseptörüne bağlanması ile oluştuğu ve ekzojen apomorfine veya amfetamin ile salınan endojen dopaminin bunu oluşturmasını engellendiği varsayılır. Aynı zamanda bunun zayıf intrinsek aktivitesi nigrostriyal sistemde bazı postsinaptik aktivasyonları devam ettirerek katelepsi oluşumundan korur.

Önemli bir yan etki geleneksel nöroleptiklerin oluşturduğu hiperprolaktinemi'dir. İnsanda klozapin ve melperon çok az hiperprolaktinemi yapmaktadır (16). Bu iki ilacın zayıf D<sub>2</sub> antagonisti olmaları yanında 5-HT<sub>2</sub> antagonisti etki taşımaları ile bu etkisizlik arasında bir ilişki kurmak olası mıdır ? Diğer taraftan sülpirid belirgin hiperprolaktinemi etkisi yanında selektif bir D<sub>2</sub> reseptör antagonistidir ve 5-HT<sub>2</sub> antagonisti etki taşımamaktadır.

O halde sözü edilen bu bulgu ve bilgilerin ışığında "atipiklik" kavramı birkaç yönden ele alınabilir.

- D<sub>2</sub> reseptörleri için yüksek düzeyde selektiflik (örnek sülpirid)
- D<sub>1</sub> reseptörlere için yüksek düzeyde selektiflik (örnek klozapin)
- 5HT<sub>2</sub> reseptörlerine affinite ve antagonist etki (örnek klozapin, melperon, setoperon, tiapiron)
- Etki yeri özgüllüğü (örneğin mezolimbik bölge veya nukleus akumbens) (örnek remoksiprid, rakloprid)
- Parsiyel agonist olarak postsinaptik etki (örnek SDZ 208-911)
- Presinaptik agonist (örnek BHT 920) (dopaminerjik iletimi azaltmak için) veya antagonist (örnek sülpirid) (dopaminerjik iletimi arttırmak için) şeklinde seçici etki.

Dopamin reseptörlerine selektif olanların geleneksel antipsikotik etkileri bulunmasına karşın otonomik ve sedatif etkileri düşüktür. Bunların D<sub>2</sub> reseptörlerine ve etki yerlerine olan selektifliği nedeniyle ekstrapiramidal yan etkileri de görece daha azdır. Sülpirid, remoksiprid, rakloprid benzamid türevleri olarak selektif D<sub>2</sub> reseptör antagonistleridir. Bunlardan remoksiprid, rakloprid özellikle mezolimbik ve substansia nigra D<sub>2</sub> reseptörlerine seçici bir etki gösterir (30).

Remoksiprid (A.33547) İsviçre Astra firmasının geliştirdiği benzamid türevi yeni bir nöroleptiktir. Seçici bir şekilde mezolimbik D<sub>2</sub> reseptörlerini bloke eder. D<sub>1</sub> reseptörleri veya adrenerjik, kolinerjik, histaminerjik ve serotoninerjik reseptörleri üzerine etkisizdir. Farmakolojik özellikleri remoksipridin potent bir antipsikotik olmasına karşın klasik nöroleptiklerle kıyasla daha az ekstrapiramidal yan etki insidansı taşıdığını ortaya koymuştur. Sedatif etkisi düşüktür (30).

Tipik nöroleptikleri atipik nöroleptiklerden ayıran bir diğer özellik bunların D<sub>2</sub> reseptör ve 5-HT<sub>2</sub> reseptör antago-

nisti olup olmamalarıdır. Ritanserin gibi özgül serotoninin 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonistleri ile setoperon ve risperidon gibi dopamin-serotonin bileşik antagonistlerinin klinik araştırmalarda şizofreni tedavisinde başarılı bulunması konuyu yeniden gündeme getirmiştir (26).

Tiaspiron (BMY 13859) potent D<sub>2</sub> reseptör blokleri fakat aynı zamanda güçlü bir 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonistidir (31). Güçlü bir D<sub>2</sub> reseptör blokleri olmasına karşın ekstrapiramidal etkiler (EPS) göstermemesi bunun 5-HT<sub>2</sub> reseptörüne olan etkisi ile ilişkili bulunmuştur. Buradan antisero-toninerjik etkinin antidopaminerjik etkiye görece oranı EPS'nin oluşmamasında görece bir sorumluluk olarak öne sürülmüştür (32).

İlginç olanı tiaspironun nonrankilizan ve nonsedatif bir antipsikotik olmasıdır. Bu yönüyle akut şizofrenik ekzasyasyonlarda sınırlı kullanımı olmasına karşın ayaktan idame tedavisinde günlük yaşamı etkilememesi ile avantajlı bulunmuştur (33). Bu arada tardif diskinezi "rodent" modelinde dopamin reseptör supersensitizasyonu yapmaması bu yan etki riskinin de az olacağını düşündürmüştür (34).

Bu selektif dopamin D<sub>2</sub> antagonisti veya selektif serotonin 5-HT<sub>2</sub> antagonisti ilaçlar şizofreninin pozitif veya negatif belirtilerinin yoğunluğuna göre seçilebileceklerdir. Dopamin antagonisti bir ilaç ile (haloperidol) serotonin antagonisti bir ilacın (ritanserin) birleştirilmek istendiği durumlarda iki antagonist özelliği de bünyesinde taşıyan bir ilaç (risperidon) tedaviyi kolaylaştırmak ve basitleştirmek açısından kolaylık sağlayabilecektir. Zaten modern farmakoterapi de bunu gerektirmektedir. Bu "timostenik" ajanların kronik psikozların sağlatımında gelecek için iki yönlü bir yarar sağlayabileceği öne sürülmüştür (26).

Dopamin agonistlerinin kullanımı psikotik belirtilerin şiddetlenmesi sonucunu doğurur gibi gelmektedir. Ancak defisitler stimülasyonunun belirtileri düzelttiği teyid edilmiştir. Bununla beraber bu yönde etkili yeni ilaçların genel kullanıma geçmeden evvel şizofreni alt popülasyonlarının da test edilmesi yararlı olacaktır.

Bu arada birçok nöroleptik ilacın aynı zamanda alfa adrenerejik, serotoninerjik, kolinerjik ve histaminerjik reseptörlerle etkileştiği bilinir. Nöroleptik etki için mutlak gerekli olmayan bu özelliklerin klinik olarak farklı sağaltımsal etki gösteren klozapinde serotoninerjik ve kolinerjik antagonizma şeklinde varlığı, atipiklik için bir kriter olarak alınabilir mi sorusu tam olarak yanıtlanamamıştır.

Şizofreni ile serotoninerjik sistem arasındaki olası ilişki bu konuda bugüne kadar yapılan araştırmalarda bir sonuca ulaştırılamamıştır. Serotonin salınması ve depleasyonu oluşturan fenfluraminin antipsikotik ve antiotisti etkisi olmadığı ortaya konmuştur (35,36). Bununla beraber serotonin antagonisti olan klozapinin antipsikotik etkisinde bu özelliğinin rolü üzerinde durulmaktadır (35).

Bugün için selektif presinaptik dopamin reseptör antagonistleri, selektif D<sub>1</sub> reseptör antagonistleri, presinaptik reseptör agonistleri (B-HT 920 - OPC 4392), postsinaptik parsiyel D<sub>2</sub> agonistleri (hiperdopaminerjik durumlarda dopaminerjik transmiyonu azaltma, düşük intrinsek aktivite ile motor yan etkilerin çıkışını önleme) gibi bileşikler yeni nöroleptikler olarak araştırılmaktadır.

Klozapin, fluperlapin ve melperon kemiricilerde zayıf katelepsi, insanda minimal ekstrapiramidal semptomlar ve düşük serum prolaktin yüksekliği yapan atipik nöroleptiklerdir. Atipik nöroleptikleri tipik nöroleptiklerden ayıran bu farkların biyolojik temeli zayıf D<sub>2</sub> reseptör blokajı, D<sub>1</sub> reseptörü üzerine değişik etkiler ve potent 5-HT<sub>2</sub> antagonizmasına dayanmaktadır.

Klozapin süregen uygulamaya sadece mezokortikolimbik sistemin dopamin hücrelerinde depolarizasyon bloğu yaparken tipik nöroleptiklerin bu blokajı hem mezokortikolimbik hem de nigrostriatal bölgede olmaktadır (38,39).

Tipik ve atipik nöroleptiklerin bu ayrıcalığı sadece önbeyin dopaminerjik sisteminde değil aynı zamanda nöroendokrin eksen üzerinde de kendini gösterir. Gerçekten de tipik nöroleptikler serum prolaktin düzeyinin uzun süreyle yüksek kalmasına neden olurlarken klozapinin bu etkisi kısa sürelidir (40).

Klozapin ve diğer atipik nöroleptikler, tipik antipsikotiklerin aksine kortikosteron ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) serum düzeylerinde belirgin bir yükselme oluşturmazlar (41). Ayrıca son olarak atipiklerin akut uygulamada tubero-infundibular dopaminerjik nöronlarda etkinlik artışı oluşturdıkları, tipik nöroleptiklerin böyle bir etkisi olmadığı ortaya konmuştur (42).

Mezokortikolimbik ve nigrostriatal bölgelerin aksine tuberoinfundibular dopaminerjik nöronlar atipik nöroleptiklere akut uygulamaya ila aktive olmaktadır. Buna karşılık tipik nöroleptikler akut uygulamada tuberoinfundibular dopaminerjik nöronların aksine mezokortikolimbik ve nigrostriatal bölgeleri etkilerler (43).

Tuberoinfundibular dopamin nöronlarının akut aktivasyonu D<sub>1</sub> reseptörü ile ilgilidir ve nörotensin ile bağlantılıdır. Buradan yola çıkarak atipik ve tipik nöroleptik ayrımı yapılabilir. Çünkü bu hipotalamik dopaminerjik nöronlarda klozapin ile oluşturulan aktivite artışı D<sub>1</sub> dopamin agonisti ile antagonize edilirken D<sub>2</sub> agonisti ile antagonize edilememiştir.

Kolesistokin'in (oktapeptid/CCK-8) peptiderjik transmitter olarak kortikal lokalizasyonu ve özellikle A 10 dopaminerjik bölgelerde dopamin ile birlikte bulunması şizofrenide antipsikotik olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Ancak yapılan çalışmalar bu düşüncüyü doğrulamamıştır. Burada olasılıkla sistemik uygulanan CCK-8'in kan-beyin engelini aşma sorunları rol oynamaktadır (25).

Nörotensin, kortikotropin salgılayıcı faktör, somatostatin, P maddesi gibi birçok aktif peptidin de şizofrenide rolü olduğu öne sürülmüştür. Bu konuda birtakım varsayımları değerlendirmek için daha çok sayıda çalışmaya gereksinim olduğu düşünülmektedir (25).

Şizofrenide nöropeptidlerin olası serebral nöromedyatör işlevleri varsayımıyla vazopressin analogları da kullanılmaktadır. Sadece defisit belirtilerinde ve sadece % 10 olguda ilımlı bir düzelme oluşturmakla beraber bu tedavinin kısa sürede tolerans oluşturması ve olumsuz yan etkileri bu konudaki ümitleri boşa çıkarmıştır (44).

Atipiklik kavramı herhalde yeni geliştirilen moleküllerin farmakolojik ve klinik özelliklerinin iyice araştırılıp ortaya konmasından sonra açıklık kazanacaktır.

Şizofreni tedavisinde öngörülen yeni ve güçlü farmakolojik yaklaşımların çeşitliliği ve insan beyni fizyopatolojisini incelemek üzere karmaşık teknolojinin bilimin hizmetine sunulmuş olması bu hastalığın tedavisinde önümüzdeki yıllarda önemli gelişmelerin habercisi olarak bu konu ile ilgilenen klinisyenleri ümitlendirmeye devam edecektir.

#### KAYNAKLAR

- 1 . Crow TJ (1980). Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process ? *Br Med J.* 280: 1-9.
- 2 . Crow TJ (1985). The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizohr Bull.* 11: 471-486.
- 3 . Andreasen NC(1982). Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry.* 39: 784-788.
- 4 . Mortimer AM, McKenna PJ, Lund CE, Mannuzza S (1989). Rating of negative symptoms using the High Roysd Evaluation of Negativity (HEN) scale. *Br J Psychiatry* 155 (Suppl. 7) 89-91.
- 5 . Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AMI (1988). Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 145: 578-583.
- 6 . Weinberger DR, Bigelow LB, Kleinman JE, Klein ST, Rosenblatta JE, Wyatt RJ (1980). Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia: an association with poor response to treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 37: 11-13.
- 7 . Pfohl B, Winokur G (1982). The evolution of symptoms in institutionalized hebephrenic and catatonic schizophrenics. *Br J Psychiatry.* 141: 567-572.
- 8 . Carpenter WT, Heinrichs DW and Wagman AML (1988). Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 145 (5): 578-83.
- 9 . Angrist BM, Rotrosen J and Gershon S (1980). Differential effects of neuroleptics on negative versus positive symptoms in schizophrenia: *Psychopharmacologia* (Berlin). 72: 17-19.
- 10 . Pearson GD, Garbacz DJ, Breakey WR, Ahm HS, DePaulo JR, (1984). Lateral ventricular enlargement associated with persistent unemployment and negative symptoms in both schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 12: 1-9.
- 11 . Vong DF, Wagner HM, Tune LE, Dannals RF, Pearson GD, Links JM, Tamminga CA et al. (1986). Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug naive schizophrenics. *Science.* 234: 1558-1563.
- 12 . Sommers AA (1985). Negative symptoms: conceptual and methodological problems. *Schizophr Bull.* 11: 364-379.
- 13 . Lindenmeyer JP, Kay SR, Friedman C (1986). Negative and positive schizophrenic syndromes after the acute phase: a prospective follow-up. *Compr Psychiatry.* 27: 276-286.
- 14 . Pogue-Geille MF, Harrow M (1984). Negative symptoms in schizophrenia: their longitudinal course and prognostic importance. *Schizophr Bull.* 11: 427-439.
- 15 . Meltzer HY, Sommers AA, Luchins DJ (1986). The effects of neuroleptics and other psychotropic drugs on negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 6: 329-338.
- 16 . Bailey PE, McKenna (1990). Pharmacological approaches to the treatment of schizophrenia: the concept of "atypically". *Triagle* 29 (2/3): 133-139.
- 17 . Andreasen NC. The Scale for the assessment of negative symptoms (SANS). University of Iowa, Iowa City 1984.
- 18 . Murray RM, Lewis SW, Reveley AM (1985). Towards an etiological classification of schizophrenia. *Lancet.* 1:1023-1026.
- 19 . Weinberger DR (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 44: 660-669.
- 20 . Rosen J, Silk KR, Rice HE, Smith CB (1985). Platelet alpha 2 adrenergic dysfunction in negative symptom schizophrenia: a preliminary study. *Bion Psychiatry.* 20: 539-545.
- 21 . Tandon R, Greden JF (1989). Cholinergic hyperactivity and negative schizophrenic symptoms. A model of cholinergic /dopaminergic interactions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* Vol. 46: 745-753.
- 22 . Keababian JW, Calne DB (1979). Multiple receptors for dopamine. *Nature.* 277: 93.
- 23 . Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC (1990). Molecular Cloning and characterisation of novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 347: 147-151.
- 24 . Seeman P (1981). Brain dopamine receptors. *Pharmacol Rev.* 32 (3): 229-312.
- 25 . Tamminga CA and Gerlach J (1987). New neuroleptics and experimental antipsychotics in schizophrenia. In *psychopharmacology: The third Generation of Progress* Ed. by Meltzer HY. Raven Press, New York, p. 1129-1140.
- 26 . Gelders YG (1989). Thymosthenic agents a novel approach in the treatment of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 155 (suppl. 5) 33-36.
- 27 . White FJ, Wang RY (1983). Differential effects of classical and atypical antipsychotic drugs on A9 and A10 dopamine. *Science* 221 (4615): 1054-7.
- 28 . Moore NC, Gershon S (1989). Which atypical antipsychotics are identified by screening tests. *Clin Neuropharmacol.* 12 (3): 167-84.

- 29 . Coward DM, Dixon K, Enz A, Shearman G, Urwqyler S, White T and Karobath U. (1989). Partial brain dopamine D2 receptor agonist in the treatment of Schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin*. Vol. 25, No. 3, 393-397.
- 30 . Johan A, Boer MD, German GM, and Westenmberg MD (1990). Atypical neuroleptics in acute schizophrenia: A double-blind comparative study of remoxipride and haloperidol. *Psychopharmacology Bulletin*. Vol. 26, No. 1, 99-107.
- 31 . Eison MS, Minielli JL, New JS and Taylor DP (1985). *BMJ* 13859, *Drugs Future*. 10: 731-732.
- 32 . Kurtz NM, Cott JM and Robinson DS (1985). Clinical and preclinical pharmacology of the putative antipsychotic. *BMJ* 13859. In: *Abstracts IV the World Congress of Biological psychiatry*. p. 206.
- 33 . Moore NC, Meyendorff E, Yeragani V, Le Witt PA and Gershon S (1987). Tiaspirone in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 7: 98-101.
- 34 . McMillen BA (1985). Acute and subchronic effects of MJ 13859, a potential antipsychotic drug, on rat brain dopaminergic function, *J Pharmacol Exp Ther*. 233: 369-375.
- 35 . Ceulemans DL, Gelders YG, Hoppenbrouwers ML, Reyntjens AJ and Janssen PAJ (1985). Effect of serotonin antagonism in schizophrenia: a pilot study with setoperone. *Psychopharmacology*. 85 (3): 329-332.
- 36 . Stahl SM, Uhr SB and Berger PA (1985). Pilot study on the effects of fenfluramine on negative symptoms in twelve schizophrenic inpatients. *Biol Psychiatry*. 20 (10): 1098-1102.
- 37 . Herbert Y, Meltzer MD, Shigehiro Matsubara MD and Jar-Chi Lee MS (1989). The ratios of serotonin and dopamine affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacology Bulletin*. Vol. 25, No. 3, 390-392.
- 38 . Hand TH, Hu XT and Wang RY (1987). Differential effect of acute clozapine and haloperidol on the activity of ventral tegmental (A10) and nigrostriatal (A9) dopamine Neurons. *Brain Res* 415: 257-269.
- 39 . Blaha CD and Lane RF (1987). Chronic treatment with classical and typical antipsychotic drugs differentially decreases dopamine release in striatum and nucleus accumbens in vivo. *Neur Sci Lett*. 78: 188-204.
- 40 . Gudelsky GA, Koenig JI, Simonovic M, Koyama T, Ohmori T and Meltzer HY (1987). Differential effects of haloperidol, clozapine and fluperlapine on tuberoinfundibular dopamine neurons and prolactin secretion in the rat. *J Neural Transm*. 68: 277-290.
- 41 . Gudelsky GA, Berry SA and Meltzer HY (1989). Neurotensin activates tuberoinfundibular dopamine neurons and increases serum corticosterone concentrations in the rat. *Neuroendocrinology*. 49: 604-609.
- 42 . Gudelsky GA and Meltzer HY (1989). Activation of tuberoinfundibular dopamine neurons following the acute administration of atypical antipsychotics. *Neuropsychopharmacology*. 2: 45-51.
- 43 . Demarest KT and Moore KE: Comparison of dopamine synthesis regulation in the terminals of nigrostriatal mesolimbic, tuberoinfundibular and tuberohypophyseal neurons. *J Neural Trans*. 46: 263-277.
- 44 . Lager AC, Kirgh DG, Bigelon LB, Karson CN (1986: Treatment of schizophrenia with a vazopressine analogues *Am J Psychiatry*. 43: 375-377.