

ŞİZOFRENİDE ENDORFİN VE PROSTAGLANDİN HİPOTEZİ

Dr.Z.Sevim ERCAN(*)

ÖZET

Prostaglandinler (PG), siklopentan karboksilik asit yapısında, prekürsör yağ asitlerinden sentez edilip, süratle hedef organlarda ya da lokal olarak yıkılan bileşiklerdir. Merkezi sinir sisteminde değişik dozlarda sedasyon ve öfori yapıcı etkileriyle beraber, vücut ısısının ve yemek yemenin regülasyonunda da görev alır. PG'lerin nöromodülör görevleri vardır. Psikiyatrik bozuklukların da değişik nörotransmitter anormalliklerinden kaynaklandığı düşünülürse, adı geçen bozukluklarda PG'lerin etkin bir rol alabileceği öngörülebilir. Nitekim pek çok araştırmacı şizofrenide bir prostaglandin defekti olduğunu düşünmektedir. Bu düşünce şizofreniklerde azalmış PG fonksiyonuyla, bu hastaların trombositlerinde azalmış PG etkinliği yönünde bulgu veren çalışmalara dayandırılmıştır. Bu çalışmanın amacı PG'lerle şizofreni arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Anahtar Kelimeler: Prostaglandinler, Şizofreni.
Kli.Psikofarmakol Bül.1:3 1991.

SUMMARY

The prostaglandins (PGs) are cyclopentane carboxylic acids which are synthesized from precursor fatty acids and are rapidly metabolized both locally and in distant organs. In the CNS various effects of PGs are sedation, euphoria, alteration in body temperature and food intake. The potential neuromodulatory role of PGs is of obvious relevance to psychiatric disorders with putative neurotransmitter abnormalities. Many investigators subsequently proposed that there is a PG deficiency in schizophrenia. This conception was based on the data of the investigations consistent with decreased PG function in schizophrenics and also on the investigation of PG activity in schizophrenic's platelets. This study was aimed to report here the relation between PGs and schizophrenia.

Key Words: Prostaglandins, Schizophrenia.
Bull.Clin.Psychopharmacol.1:3 1991.

Kronik olarak düşüncelerde düzensizlik, emosyonel yoksunluk, paranoid hayaller ve işitme ile ilgili halusinasyonlarla karakterize olan idiyopatik psikozlara şizofreni adı verilmiştir. Etyolojisi ile ilgili çalışmalar çok uzun süreden beri devam etmektedir. 30 yıldır yapılan çalışmalarda nörotransmitterler ile ilgili hipotezler ileri sürülmüştür. Bunlar serotonin, dopamin, noradrenalin, GABA ve peptidlerle ilgili hipotezlerdir (1).

Peptidlerle ilgili hipotezlerden en önemlisi opioid mekanizmaya yöneliktir. Bu hususta birbirine zıt iki görüş mevcuttur. Bloom ve ark (1976) sıçanlarda intraserebroventriküler endorfin enjeksiyonundan sonra katatoni gelişmesini dikkate alarak şizofreninin beyinde bu peptidin artışı ile ilgili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (2). Buna karşılık başka bir grup araştırmacı endorfin'in periakvaduktal gray içine zerkinin katatoni ve fleksibilite oluşturduğunu gözlemişler ve bu etkinin nöroleptik ilaçlarla oluşan etkiye benzediğini ileri sürerek endorfinlerin endogen nöroleptikler olabileceği görüşünü getirmişler ve bu peptid eksikliğinin şizofreniye neden olabileceğini ifade etmişlerdir (3). Bu bulgular şizofrenik hastaların BOS'unda endorfin düzeyini ölçme ile ilgili bazı araştırmaları stimüle etmiştir. Şizofrenik psikozları olan hastaların BOS'unda endorfin-benzeri maddenin yüksek olduğu tesbit edilmiştir (4). Bunu takip eden çalışmalarda bu bulgular doğrulamıştır (5,6). Akut şizofreniklerde endorfin düzeyi yüksek olmasına karşın kronik şizofreniklerin birkaçında bu peptidin düzeyi normal düzeyinden yüksek bulunmuş ve nöroleptikler ile tedavinin akut şizofrenide endorfin düşürdüğü saptanmıştır. Ancak ölçülen endorfin-benzeri maddenin kimyasal yapısı bilinmemektedir. Zira en azından üç bileşik mevcuttur ki bunlardan birisi dinorfin'dir. Dinorfin N terminalinde Lös-Enkefalin mevcut olan nörohipofizial sistemde bulunan endorfin'dir (7). Beta-endorfin benzeri immünoreaktivitenin akut şizofrenik psikozlu hastaların BOS'unda yüksek olmasına karşın kronik şizofreniklerde normale göre düşük olduğu gözlenmiştir (8). Başka bir çalışmada ise beta-endorfin benzeri immünoreaktivitenin

(*) Farmakoloji Profesörü , Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi.

gerek akut gerekse kronik şizofreniklerin BOS'unda değişmediği saptanmıştır (9). Aynı şekilde şizofrenik hastaların plazmasındaki immünoreaktivitenin de kontrolden farklı olmadığı bildirilmiştir (9,10). Elde edilen bulguların farklılığı beta-endorfin assay'inin standardize edilememesi ve beta-endorfin'in artmasının hastalardaki semptomatolojiye katkısı olup olmadığını incelemek amacı ile opiyat antagonistleri (nalokson, naltrekson) klinikte denenmiştir. İlk single-blind çalışmada nalokson 400 ug tek doz i.v. verildiğinde 6 kronik şizofrenik hastanın 4'ünde psikotik semptomları özellikle işitsel halusasyonları azalttığı gözlenmiştir (11). Bu bulgular sonucu 15 ayrı çalışmada 200 şizofrenik hasta 400 ug-20 mg tek doz i.v. enjeksiyonla nalokson double-blind olarak incelenmiş, hastaların %25-30'unda özellikle işitsel halusasyonlar olmak üzere psikotik semptomların azaldığı tesbit edilmiştir (12,13,14).

Şizofrenide endorfin fazlalığı ile ilgili bir diğer yaklaşımda hemodializdir. Şizofreniklerin kanında yüksek endorfin'in uzaklaşmasını sağlamak amacı ile yapılan bu çalışmada vasat bir başarı sağlanmış (15), kronik şizofrenik hastaların bu şekilde uzun süreli tedavisinin yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (16). Bazı hastaların ilk dializatında dinorfin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (17). Her ne kadar Wagemaker ve Cade (1979) 16 hafta süresince haftada bir kez dialize alınan 15 şizofrenik hastanın 10'unda mükemmel remisyon, ikisinde vasat bir başarı sağlandığını ileri sürmüşler (16). 117 şizofrenik hastada yapılan incelemede 26 hastada iyileşme, 24 hastada kısmi bir iyileşme görülmüş, 4 hasta daha kötüleşmişse de, 63 hastada ise hiçbir değişiklik olmadığı gözlenmiştir (18,19,20). Hemodializ bazı şizofrenik hastaların tedavisinde uygun olabileceği düşünülürse de bu yararlı etkisinin mekanizması henüz bilinmemektedir.

Şizofrenide endorfin fazlalığı yanı sıra buna tamamen zıt bir görüşde beyinde endorfine noksanlığı teoridir. bu hipotez beta-endorfin'in periaquaduktal gray içine enjeksiyonunun postural rigidite oluşturmaya il desteklenmiştir (3). Bu rigidite nöroleptik benzeri katelepsi olarak dikkate alınmış ve bu peptidlerin endogen antipsikotik olabileceği ileri sürülmüştür. Üç şizofrenik hastaya beta-endorfin (1.5-9 mg dozda) i.v. enjekte edilmiş idrak yeteneğinin zorlaştığı, ruhsal durumun aktive olduğu görülmüş, enjeksiyondan 1-3 gün sonra psikotik semptomatolojinin progresif olarak azaldığı bildirilmiştir (21,22). Bunu takiben 29 şizofrenik hasta üzerinde 4 double-blind çalışma yapılmış 4-20 mg beta-endorfin zerkinden 1-4 saat sonra hastaların daha fazla içe döndükleri, iletişim kurulamaz hale geldikleri, çevreden soyutlandıkları ve 5 günlük tedavi sonrasında hafif ancak klinik açıdan belirgin olmayan bir iyileşmeye neden olduğu gözlenmiştir (23,24). Bu bulgular, beta-endorfin'in kronik tedavisinin yararlı olabileceğini telkin etmiştir. İlginc olan bir hususta beta-endorfin'in depresif hastalarda antidepresan etki göstermesidir (21,24). Opioid peptidlerden bir grubuda enkefalinlerdir. Ancak bu peptidler vücutta çok çabuk yıkıma uğrarlar. Bu nedenle stabil analogu FK 33824 (25) üç pilot çalışmada 16 şizofrenik hastada 1-3 mg i.m., 0.5-1 mg i.v. yoldan 2-8 gün süresince kullanılmış 9 hastanın iyileşme gösterdiği, psikotik semptomlarının birkaç gün içinde azaldığı gözlenmiştir (26,27,28). Ancak tüm bu bulgular şizofreninin endorfin eksikliğine bağlı olduğunu ispata

yetmemektedir.

Beta-endorfin beyin dokusunda farklı enzim sistemleri ile gama-endorfin, (des-Tyr)¹ (DT) gama endorfin, alfa endorfin ve DT-alfa-endorfin'e dönüşmektedir (29,30). Gama endorfin ve nonopiyat DT gama endorfin kaçınma reaksiyonunun unutulmasını çabuklaştırmaktadır ki bu da nöroleptik aktivitenin karakteristik bir bulgusudur (31). Farklı mekanizmalar ile gama-endorfinlerin eksikliği beta-endorfin homeostazisinde düzensizliğe yol açar ve prekürsörün birikimine yol açar, buda katatonik semptomların oluşmasından sorumlu tutulmasına neden olmuştur. Alfa-endorfin'in artması şizofreninin paranoid reaksiyonlarından sorumlu tutulmaktadır (32). Beyin fonksiyonlarının fizyolojisinde alfa-beta-gama-endorfinler arasındaki dengenin önemli olduğu bu dengenin bozulmasının şizofreni fizyopatolojisinden sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (14). DT gama-endorfin günde 1 mg dozda 8-10 gün süre ile 6 şizofrenik hastaya verildiğinde tüm hastalarda iyileşmeye neden olduğu ancak üçünde kısa süreli iyileşme yaptığı gözlenmiştir (33). Bunu takipeden double-blind çalışmada 18 hastaya günde 1 mg DT gama-endorfin i.m. olarak 8-10 gün süresince verilmiş sonuçlar DT gama-endorfinin antipsikotik etkisini doğrulamıştır (34). Hebefrenik tip şizofreninin belirgin şekilde yarar gördüğü, rezidüel şizofreni veya şizoafektif psikozda etkisiz olduğu gözlenmiştir. Gama-endorfinlerin yararlı etkisi psikotik epizodları kısa olan ve tedavi görmemiş hastalarda daha fazladır (35). Akut şizofrenik hastalardaki antipsikotik etkisi kronik şizofreniklerden daha potentdir (36). 69 şizofrenik hastada gama-endorfin tedavisinin sonucunda 29 hastada semptomatolojinin anlamlı azaldığı, diğerlerinde daha az veya etkisiz, etkisiz olanlarda ise tedaviden 14 gün sonra rekürnent psikotik semptomların ortaya çıktığı gözlenmiştir (37). Sonuç olarak gama-endorfinlerin potent antipsikotik etkisi olduğu ileri sürülebilir. Nitekim şizofreniklerin kortikal dokusunda beta-endorfinden gama-endorfin oluşumunun son derece düşük olduğu gösterilmiştir (38).

Şizofrenin nucleus accumbens'de dopaminerjik aktivitenin artması ile ilgili olduğu bilinmektedir. Gama-endorfinlerin nucleus accumbens'de dopaminerjik sistemle ilişkiye girerek hipomotiliteye neden olduğu gösterilmiştir (1). Gama-endorfinler presinaptik olarak dopaminerjik nöronlarda mevcuttur, bu peptidler dopaminerjik sistemi modüle etmektedir. Gama endorfin eksikliği nöronların aşırı miktarda dopamin salınımına neden olabilir (39).

Tüm bu hipotezler beta-endorfin homeostazisindeki değişikliğin, gama tip endorfin noksanlığının şizofreni patogenezinde rolü olabileceğini ortaya koymaktadır.

Nöronal düzeyde nöromodülatör rol oynayan diğer bir mediyatörde, 20 karbon atomlu doymamış siklopentan karboksilik asid yapısındaki prostaglandinlerdir (PG). Bunlar herhangi bir uyarı ile prekürsörü olan yağ asitlerinden sentez edilip, etkilerini oluşturur ve hızla metabolize olurlar. Santral sinir sisteminde (SSS) PG'ler sedasyon, öfori, vücut ısısında ve iştahta artışa neden olurlar. Nörotransmitter sisteme nöral aktivitenin artışı PG sentez ve salınımını aktive eder. Aktive olan PG'lerde gerek pre-gerekse post-sinaptik olarak katekolamin salınımını inhibe ederler (40). Bu nöromodülatör rolü PG'lerin psikiyatrik hastalarda rolü olabileceği görüşünü getirmiştir. 1976'da Feldberg şizofreninin PG artışına bağlı bir du-

rum olabileceğini ileri sürmüştür. Bu görüşü destekleyen bulgular ise PGE₁'in deney hayvanlarında katelepsi oluşurması ve endotoksin ile oluşturulan katelepside PGE₁ düzeyinin artmış olarak bulunmasıdır (41). 1977 yılında ise Horrobin şizofreninin PG eksikliğine bağlı bir durum olabileceği hipotezini ileri sürmüştür (42). Bu hipotezi destekleyen indirekt ve direkt deneysel ve klinik bulgular şu şekilde özetlenmiştir. Şizofreniklerin BOS'unda ve postmortem olarak beyin dokusunda PG düzeyinin düşük olması, şizofreniklerin ağrı, inflamasyon ve romatoid artrit rezistan olmaları, antipsikotik ilaçların PG sentezini uyaran prolaktin salınımına neden olmaları, normal kişilerde PG sentezini inhibe eden ilaçların şizofreni benzeri tablo oluşturmaları, febril episodlar sırasında şizofrenik semptomlarda remisyon yok olmasıdır (43). Bu hipotezi destekleyen diğer bir teorik görüşde şizofrenide oluşan dopaminerjik hiperaktivitedir. PG'ler dopamin salınımında inhibitör etkiye sahip olduklarından bu mediyatörün azalması dopaminerjik aktiviteyi artırabilir (44). Fonksiyonel olarak PG noksanlığı prekürsörünün azalmasına, mobilizasyonunda veya prekürsörün PG'e dönüşümündeki azalmaya, metabolizmasının hızlanmasına veya PG-reseptör kompleksindeki bozukluğa bağlı olabilir. Bugüne kadar bu konudaki çalışmalar 3 ana başlık altında toplanmıştır:

1- Periferik dokularda PG sentez ve etkisinin invitro incelenmesi,

2- Doku PG veya prekürsörü yağ asitlerinin ölçülmesi,

3- PG ve prekürsörlerinin antipsikotik etkiselerinin incelenmesi,

20 şizofrenik, 8 normal ve 18 diğer psikiyatrik hastalığı olan olguların trombositlerinde dihomogamaleoik asidinden ADP ile PGE₁ oluşumunun stimülasyonu incelenmiş, PGE₁'in bazal sentezinin gruplar arasında fark göstermediği ancak ADP'nin PGE₁ oluşumunu normal olguların trombositlerinde anlamlı olarak artırırken şizofreniklerin trombositlerinde değiştirmediğini saptamışlardır (45). Trombositlerde PG-reseptör duyarlılığının indeksi olarak PGE₁ ile cAMP oluşumunun artışı incelenmiştir. 21 normal 28 şizofrenik hastanın trombositlerinde PGE₁ ile uyarılan cAMP birikimi incelendiğinde şizofrenik hastalarda cAMP oluşumunun kontrole göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmış (46), bu bulgular diğer araştırmalar tarafından desteklenmiştir (47,48,49). Nöroleptikler gerek bazal gerekse PGE₁ ile uyarılan cAMP birikimini değiştirmediği. Şizofreniklerin trombositlerinde PGE₁'in cAMP oluşumunu arttırmaması reseptör aktivasyonu-adenilat siklaz stimülasyonu basamaklarında bir bozukluğun olabileceğini göstermektedir. ADP ile trombosit agregasyonu yapılarak PGE₁'in bu agregasyonu inhibe edici etkisi incelendiğinde 18 kontrol, 18 tedavi görmemiş şizofrenik, 13 tedavi gören şizofrenik hastanın trombositlerinin ADP agregasyonlarının farklı olmadığı ancak şizofreniklerde PGE₁'in ADHP ile oluşan agregasyonu inhibe etmediği gözlenmiş, bu sonuçlar şizofrenide PGE₁ reseptör sisteminde hiposensitivite olduğunu göstermiştir (50). ¹⁴C ile işaretli arakidonik asid'in trombositlerin membran fosfolipidlerine inkorporasyonu ile ilgili bir çalışmada şizofreniform ve şizoafektif bozukluğu olan hastaların trombositlerinde ¹⁴C-arakidonik asid inkorporasyonu normallere göre %50 daha az, şizofrenik hastalarda

ise %18 nisbetinde az olduğu gözlenmiş ancak nedeni açıklığa kavuşturulamamıştır (51).

Bir grup araştırmacı tedavi görmeyen 8 şizofrenik, 9 normal olgunun BOS'unda immünoreaktif PGE düzeyini ölçmüş, şizofreniklerde bu düzeyi yüksek bulmuşlardır (52). Aynı bir grup araştırmacı ise 18 normal ve 18 şizofrenik olgunun BOS'unda PGE düzeylerinin farklı olmadığını saptamışlardır (53). Bu farklı sonuçların PGE₁ ve PGE₂ değişikliklerinin total ölçümünden kaynaklandığı sonucunu getirmiştir. Ayrıca şizofrenik hastaların dönemlerinde bu farklı sonuçlarda rolü olabileceği ifade edilmiştir (48). 11 şizofrenik 12 affektif bozukluğu olanlarda BOS'da PGE₂, PGF_{2a} ve 6-keto-PGF_{1a} düzeyleri ölçülmüş, şizofreniklerde ölçülemeyecek kadar düşük olduğu saptanmıştır (54). PG sentezindeki azalmanın prekürsör eksikliğinden kaynaklanabileceği düşüncesi ile yapılan çalışmalarda linoleik asid, dihomogamaleoik asid düzeylerinin düşük olduğu, arakidonik asid düzeylerinin ise normalden üç kat yüksek olduğu saptanmıştır (55). 40 şizofrenik, 23 normal olgunun plazmasında PGE₂'in yüksek olduğu ve PGE₂ düzeyi yüksek olan şizofreniklerde ise suçluluk duygusu ve halusinasyonlarının fazla olduğu saptanmıştır (56). Şizofrenik hastalarda PGE₁ eksikliği fazla miktarda PGE₂ oluşumuna neden olmaktadır. Şizofrenik hastaların trombositlerinde 1,2 diaçilgliserol birikimi olmaktadır ki, artan 1,2 diaçilgliserol bir taraftan arakidonik asid prekürsörü olarak rol oynarken diğer taraftan fosfolipaz A₂'yi aktive ederek PGE₂ sentezini arttırmaktadır (57). 10 şizofrenik hastanın eritrosit membranındaki lipid kompozisyonu incelenmiş, 20 normal olgununkiler ile mukayese edilmiştir. Şizofrenik hastaların eritrosit membranında fosfatidilserin (PS) düzeyinin %50 nisbetinde artmış olduğu, fosfatidilkolin (PC) ve fosfatidiletanolamin (PE) düzeylerinin ise azalmış olduğu saptanmıştır (58). Bu membran yapısındaki değişikliğin beyinde de olabileceğine dikkat çekilerek, lipid kompozisyonundaki bu farklılığın sinapslarda elektrostatik akıma neden olabileceği ve impulsların eşiği ve transmisyonunu etkileyebileceği ileri sürülmüştür (59). PS'nin MAO B üzerinde selektif regülör etkisi mevcuttur. Paranoid şizofreniklerde MAO B aktivitesinin anlamlı olarak düşük bulunması artan PS'nin bu enzimi inhibe etmesine bağlı olabilir (60). PS'nin akut tedavisi ile noradrenalin'in hipotalamik düzeyinin azalmasına karşın dopamin metaboliti olan 3 metoksi 4 hidroksifeniletillenglikol (3MHPG) düzeyinin artması (58), PS'nin korpus striatum'da dopamin, korteksde noradrenalin turnover'ını arttırdığını gösterir. PS ayrıca kalsiyum-bağımlı asetilkolin salınımına neden olur ki bu etkisi dopamin reseptör antagonisti pimozid ile engellenir. Bu da PS'nin etkilerinin indirekt olarak dopaminerjik yol üzerinden olduğunu telkin etmektedir (61).

Şizofreninin şayet PG artışı ile ilgili olduğu kabul edilecek olursa, bu takdirde PG sentez inhibisyonunun şizofrenik semptomları remisyonu uğratması gerekir. Bu konuda yapılan bir doubleblind çalışmada günde 4 g parasetamol bir hafta süre ile 10 akut şizofrenik hastaya verilmiş herhangi bir iyileşme görülmemiştir (62). PGE₁'in BOS'da incelenmesi spesifik agonist ve antagonistlerin kullanılmasının yeni bir yaklaşım getireceği (63) görüşünden hareketle PGE₁ 6 şizofrenik hastaya 40-100 ug dozda i.v.infüzyonla 28 gün verilmiş ve 3 hastada şizofrenik semptomların anlamlı olarak azaldığı tesbit edilmiştir

(64). 2 kronik refrakter şizofrenik hastanın esansiyel yağ asitleri olan gamalinolenik asid ile birlikte linolenik asid buna ilaveten PGE₁ sentezini aktive eden fenoksümetil penisilin ile tedavinin iyileşmeye neden olduğunun bildirilmesi üzerine (65), 21 şizofrenik hastada esansiyel yağ asidinin efikasitesi in vivo ölçümü ve inaktif tedavi ile fark göstermediği saptanmıştır (66). Ancak tüm araştırmacılar diskinetik hareketlerde belirgin bir iyileşme olduğunu tesbit etmişlerdir (67). Benzeri etki PGE₁ ile de elde edilmiştir (68). Bu bulgular PGE₁'in antidopaminetik etki ile tardif diskineziyi tedavi edebildiği görüşünü getirmiştir.

Halihazırda mevcut bulgular ve ileri sürülen hipotezler PG'lerin şizofreni patogenezindeki rolünü kesin olarak açıklayamamaktadır. PG metabolitleri ile ilgili bir başka çalışmada da PGE₂ metaboliti olan PGE₁'in şizofrenik hastaların BOS'unda düşük olduğu saptanmıştır (69). Bu azalmanın PGE₂'yi metabolize eden enzim sisteminde mi bir defekt olduğu sorusuna açıklık getirmektedir.

Sonuç olarak; Şizofrenide ASS' de dopamin, noradrenalin, serotonin, GABA gibi nörotransmitterler yanında PG ve peptik kaynaklı değişim gösterdiği bilinmektedir. Bu peptidlerden kolesistokinin'in azaldığı (70), vazoaaktif inestinal polipeptid'in iki misli arttığı (71), Somatostatin'in değiştiği (70,72), nörotensin'in azaldığı (73), substans P, tirotropin releasing hormon, nöropeptid Y'nin değiştiği (1) bilinmektedir. Otoimmüniteyle birlikte tüm bu nöromedyatörler arasındaki etkileşimler de dikkate alındığında olayın ne kadar kompleks olduğu görülmektedir. Şizofrenide etyolojiyi tek veya birkaç mekanizma ile açıklamak mümkün değildir. Ayrıca, günümüze kadar klinik şizofreni tablosunu tam anlamıyla aksettiren bir deneysel hayvan modeli henüz tanımlanamamıştır. Bu hususta yapılacak olan çalışmalar, bu konudaki bilinmeyenlere daha fazla açıklık getirecektir.

KAYNAKLAR

- 1- Owen F.Crow TJ: Brit. Med. Bull., 43:651 (1987).
- 2- Bloom FE, Segal D, Ling N ve Ark: Science 194:630(1976).
- 3- Jacquet Yf, Marks N: Science 194: 632 (1976).
- 4- Terenius L, Wahlström A, Lindström L ve ark.: Neurosci. Lett., 3: 157 (1976).
- 5- Lindström L, ve ark.: Acta Psychiat. Scand., 57:153 (1980).
- 6- Rimon R, ve ark.: Acta Psychiat. Scand., 61: 395 (1980).
- 7- Watson SJ, Akil H, Ghazarossian ve ark.: Proc. Natn. Acad.Sci.U.S.A., 78: 1260 (1981).
- 8- Domschke W, ve ark.: Lancet, 1: 1024 (1979).
- 9- Emrich Hm, ve ark.: Pharmakopsychiatrie 12: 269 (1979).
- 10- Ross M. ve ark.: Science, 205: 1163 (1979).
- 11- Gunne, ve ark.: J.Neural. Trans. 40: 13 (1977).
- 12- Davis GC, ve ark.: Schizophrenia Bull, 5: 244 (1979).
- 13- Venhoeven WMA, ve ark.: Neuropsychobiology, 7: 159 (1981).
- 14- VanRee JM, De Wied D: Neuropharmacology 20: 1271 (1981).
- 15- Feer H, ve ark.: Comp Psychiat., 1: 338(1960).
- 16- Wagemaker H, ve ark.: Am.J.Psychiat., 134 0 684 (1977).

- 17- Palmour Rm, ve ark.: İn: Endorphins in Mental Health Research (eds:E.Usdun, W.E.Jr Bunney, NS Kline) P.581 Macmillan New York, 1978.
- 18- Fogelson DI ve ark.: Am.J.Psychiat 137: 605 (1980).
- 19- James NMCL, ve ark.: Am.J.Psychiat., 137: 488 (1980).
- 20- Ernst K.ve ark.: Göttenburg 3 rd World Congress of Biology and Psychiatry,Stockholm, (1981).
- 21- Kline Ns, Li CH, ve ark.: Arch. Gen. Psychiat. 34:1111 (1977).
- 22- Lehmann HE ve ark.: Am.J.Psychiat. 136: 762 (1979).
- 23- Gerner Rh, ve ark.: Arch.Gen. Psychiat, 37:642 (1980).
- 24- Pickar D. ve ark.: Am,J.Psychiat, 138:160 (1981).
- 25- Roemar D. ve ark.: Nature 268: 547, (1977).
- 26- Jorgensen A, Fog R: Acta Psychiat, Scand., 73: 45 (1986).
- 27- Nepodil N, Rüter E: Pharmakopsychiatrie 12: 277 (1979).
- 28- Krebs E, Roubicek J: Pharmakopsychiatrie 12: 86 (1979).
- 29- Burbach JPH, ve ark.: Nature 283: 96 (1980).
- 30- Burbach JPH, ve ark.: Biochem.Biophys.Res.-Commun., 97: 995 (1980).
- 31- De Wied D. ve ark.: Eur.J.Pharmacol., 49: 427 (1978).
- 32- Van Ree JM, ve ark.: İn: Endogenous and exogenous opiate agonists and antagonists P.459 Pergamon Press, New York (1980).
- 33- Venhoeven WMA, ve ark: Lancet 1: 1046 (1978).
- 34- Venhoeven WMA, Van Praag HM, ve ark.: Archs.Gen Psychiat. 36:294(1979)
- 35- De Wied D., ve ark.: Life Sci., 26:1275 (1980).
- 36- Tamminga CA, ve ark.: ARchs Gen.Psychiat.38: 167 (1981).
- 37- Van Ree JM, ve ark.: Characteristics and Functions of Opioids P.181, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam (1978).
- 38- Davis Tp, ve ark.: Life Sci.39:2601 (1986).
- 39- Van Ree Jm, ve ark.: Pharmacol. 11:107 (1981).
- 40- Horton EW:Monogr.Endocrinol. 7:117 (1972).
- 41- Feldberg W: Psychol.Med. 6: 359 (1976).
- 42- Horrobin DF:Lancet 1: 936 (1977).
- 43- Horrobin DF.ve ark.:Psychol.Med.8:43 (1978).
- 44- Rotrosen J.Wolkın A: Psychopharmacology, İn: The third Generation of Poggres.p. 759, Raven Press, New York, (1987).
- 45- Abdullah YH. Hamadah K: Br.J.Psychiat . 127:591 (1975).
- 46- Rotrosen J, ve ark.: Life Sci.23: 1989 (1978).
- 47- Kafka MS, ve ark.: Archs Gen Psychiat. 136: 685 (1979).
- 48- Rotrosen J. ve ark.: Archs Gen.Psychiat. 37: 1047 (1980).ç 49- Kanof PD, ve ark.: Archs. Gen. Psychiat, 43: 987 (1986).
- 50- Kaiya H, ve ark.: Psychiatric Res. 9: 309 (1983).
- 51- Demisch L ve ark.: Psychiatry Res. 22: 275 (1987).
- 52- Mathe AA, ve ark:Lancet 1:16 (1980).
- 53- Gerner Rh, Merrill JE: Biol.Psychiat, 18: 565

(1983).

54- Linnoila M, ve ark.: Archs Gen.Psychiat. 40: 405 (1983).

55- Hitzemann R, Garver D: Psychopharmacol. Bull.18: 190 (1982).

56- Kaiya H, ve ark.: J.Neural. Transm. 77: 39 (1989).

57- Kaiya H, ve ark.: Folia Psychiat. Neurol J.Pn., 38: 437 (1984).

58- Stevens JD: Schizophr. Bull. 6: 60 (1972).

59- Butterfield DA, Markesbury WR: J.Neurol Sci. 97: 261 (1980).

60- Buckman TD, Orologas A, Eiduson S: International Society for Neurochemistry, Montava, Italy, May (1985).

61- Casamenti F, ve ark.: J.Neurochem.32: 529 (1979).

62- Falloon I, ve ark.: Psychol. Med. 8: 495 (1978).

63- Malek-Ahmadi P, Weddle MA: Gen. Pharmacol. 13:469 (1982).

64- Kaiya H: Biol Psychiat. 19: 457 (1985)

65- Vaddadi KS: Prostaglandins Med. 2: 77 (1979).

66- Vaddadi KS, ve ark.: J.Psychopharmacol 88: 362 (1986).

67- Costall B, ve ark. Br.J.Pharmacol 83: 733 (1984).

68- Costall B, ve ark.: Br.J.Pharmacol. 85:943 (1985).

69- Mathe AA, Aperia B, ve ark.: In: Advances in Prostaglandin, Thromboksane and Leukotriene Research vol.17 p.958, Raven Press New York (1987).

70- Ferrier IN ve ark.: Life Sci. 33: 475 (1983).

71- Roberts GW, ve ark.: Brain Res. 288. 199 (1983).

72- Nemeroff CB, ve ark.: Psychopharmacol Bull. 19: 369 (1982).

73- Widerlöv E, ve ark.: Am.J.Psychiat., 139: 1122 (1982).