

TEK VE ÇİFT TARAFLI EKT UYGULAMALARI VE NÖROENDOKRİN BULGULAR.

Dr. İlker ÖZİL(*)

ÖZET:

Elektrokonsülsif tedavi son yıllarda pek çok psikiyatrik tablonun düzeltilmesinde biyolojik psikiyatri açısından oldukça önemli bir yer işgal etmiştir. EKT'in etki mekanizmasını açıklamak için oldukça fazla sayıda nöroendokrin ve nörokimyasal çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada EKT ve nöroendokrin hormonlar arasındaki bağlantı gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Elektrokonsülsif Tedavi, Nöroendokrin Hormonlar.

Kli.Psikofarmakol.Bül.1:3 1991

SUMMARY

The Effect of Unilaterale and Bilaterale ECT on Neuroendocrine Hormones

The fact that a series of electrically induced seizures may so effectively alleviate the most severely disturbed mood states is one of the most intriguing phenomena in biological psychiatry. Of the major theories seeking to explain this remarkable clinical effect, neurochemical and neuroendocrine mechanisms have been the most intensively investigated. In this study, the studies about the relation between ECT and neuroendocrine hormones will be reviewed.

Key Words: Electroconvulsive Therap., Neuroendocrine Hormones.

Cli.Psychopharmacol.Bull. 1:3 1991

ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİ VE ETKİ DÜZENEKLERİ

Tarih boyunca çok çeşitli somatik tedaviler psikiyatrik hastalıklarda kullanıma gelmiştir. İlk olarak, somatik tedaviler 1930'lu yıllarda başlamış, bunu izleyen on yıl içinde

Dilantin epilepsinin tedavisinde, amfetaminler ise narkolepsinin tedavisinde kullanıma bir psikomotor stimulan olarak girmiştir. Aynı dönemde Metrazol ve İnsülinle oluşturulan şok tedavileri kullanılmış, ek olarak Moniz prefrontal lobotomi ile psikocerrahi akımını başlatmıştır (1,2,3,4).

Süreç içinde, özellikle II. Dünya savaşından sonra, kimyasal kökenli Metrazol şok, insülin koma ile EKT'ye ek olarak inhalasyon yoluyla verilen İndoklon gazı ile konsülsif nöbetler sağlanmış, depresyon ve akut psikozlarda başarıyla kullanılmıştır (2). 1950'li yıllarda fenotiazinler ve çeşitli trankilizanların kullanıma girmesiyle çok zor uygulanan somatik terapiler özelliğini kaybetmiştir. Ama birçok tartışmalara ve eleştirilere neden olan EKT günümüzde halen kullanım alanı bulmaktadır (2,5).

EKT ilk olarak 1938 yılında Cerletti tarafından tedavi alanına sokulmuştur. 1934 yılında elektrik akımıyla hayvanlarda deneysel epilepsi oluşturmaya çalışan araştırmacı deney sırasında ya da deneyden sonra öldürülen hayvanların beyinlerinde önemli bir bozukluk olmadığını görerek insanlarda da bu tür bir uygulamanın olup olmayacağını düşünmüştür. Bini ile birlikte geliştirdikleri bir aygıtla ilk olarak alkol bağımlısı şifofrenik bir hastada konsülsiyon oluşturmuşlardır. Saniyenin beşte biri kadar bir süre içinde 110 voltluk bir akım geçirdikten sonra görülen konsülsiyon nöbetleri sonucu hastanın ruhsal durumunda düzelmeye başladığını saptamışlardır. Araştırmacılar, buldukları yeni tedavi yöntemini, 1938 yılında Roma'da bilimsel bir toplantıda dünyaya duyurmuşlardır. O günden günümüze kadar EKT en sık kullanılan biyolojik tedavi yöntemlerinden biri olmuş ve durumunu sınırlı da olsa sürdürülmüştür (3,6,7). EKT aygıtı alternatif ve doğru akımla çalışır, ohm, volt, amper ölçerleri ile transformörü ve otomatik zaman ayarlayıcısı vardır. Voltaj ve zaman bileşenleri birlikte dozu belirtirler. Uygulamada 70-130 volt ve 0,1-0,5 saniye arasındaki değerler kullanılır. Tedaviye genellikle 80 volt ve 0,2 saniye ile başlanır. Eğer bu doz konsülsiyon yaratmakta yetersiz kalıyorsa, 90 ya da 100 volta çıkılabileceği gibi uygulama zamanı da uzatılabilir. Uygulamada amaç grand mal tipi nöbetler oluşturmaktır. Aura dışında epilepsi çığılığı, apne, tonik ve klonik kasılmalar

(*) Psikiyatri Uzmanı Kasımpaşa Deniz Hastanesi

için geçen zaman ortalama 10-40 saniye arasında olup, diğer evrelerin süresi hastadan hastaya değişebilir. Ayrıca her hastanın kendi epilepsi eşiği vardır. Bu eşik erkeklerle göre kadınlarda, gençlere göre orta yaşlılarda ve zayıflara oranla şişmanlarda daha yüksektir (3,8).

Pratikte kas gevşetimi-anestezili uygulamanın yanısıra yalın uygulama da kullanılmaktadır. Son zamanlarda özellikle amnezi açısından tekyanlı (unilateral) uygulamalar yeğlenmektedir (3,8,9).

Kullanım alanlarının başında; intihar riski yüksek olan, antidepressif ilaçlara olumlu yanıt vermeyen, kalp-dolaşım bozukluğu, prostat hipertrofisi, glokom, gebelik gibi nedenlerle ilaç verilemeyen, tedavide işbirliği yapmayan yemeyen, içmeyen, nihilistik sanrıları, ağır suçluluk duyguları olan psikotik hastalar gelmektedir. Ayrıca, nöroleptik ve lityum ile yatışmayan, aşırı psikomotor hızlanma, beslenmeme ve sıvı yitimi nedeni ile bitkinlik durumuna doğru ilerleyen hastalar, ilaç tedavisine cevap vermeyen katatonik durumlar, ağır manik, şizofrenik, şizoafektif, paronoid bozukluk ya da reaktif, akut psikozlar'da EKT sıkça kullanılmakta ve hastanın klinikte yatış süresini kısaltmaktadır (8,10,11,12,14,14,15).

EKT genellikle, gün aşırı olmak üzere haftada üç kez yapılır. Tedavinin süresini hastanın gösterdiği iyileşme ve hastalığın türü belirler. Ortalama tedavi sayısı 6-10'dur. Kimi dirençli hastalarda bazen daha sık ve daha çok sayıda EKT gerekebilir. Yaşamsal önemi olan, yemeyen, içmeyen ya da çok ağır taşkinlik gösteren hastalarda iki üç gün süre ile günde iki kez EKT uygulanması olumlu sonucu daha kısa sürede verilebilir. Ancak genel olarak EKT, daha önce söz konusu edilen durumlarda diğer tedavilere, özellikle psikotrop ilaçlarla yapılacak tedaviye geçmek için gerekli olan uygun koşulların sağlanması amacıyla kullanılır. Bu nedenle, süresi ve sayısına ilişkin belirli bir sınırı yoktur (3,8,16,17).

EKT tedavisi ile deneyim artıkça kontrendikasyon sayılan durumlar azalmıştır. Yaş kendiliğinden bir kontrendikasyon değildir. Ancak yağlı hastalar tedaviden önce diğer hastalıklar bakımından çok iyi muayene edilmelidir. Kardiyovasküler sistemin durumu iyi değerlendirilmelidir. EKT'nin bu sistem üzerindeki etkisi abartılmıştır. Eğer hastanın iyi bir kardiyak rezervi varsa hipertansiyon, anormal EKG, öyküde angina pectoris ya da geçirilmiş koroner trombozunun bulunuşu kontrendikasyon sayılmazlar. Kalp yetmezliği ve aort anevrizması EKT'ye engeldir. Eğer hipertansiyon büyük ölçüde emosyonel nedenlerle ilgili ise bu durum kontrendikasyon değil, tersine kullanılması için endikasyon olabilir. EKT sonucu damar bozuklukları son derece seyrekir. Bir miyokard hastalığının varlığında EKT hastalığın ağırlığına ve tedavi için görülen gereksinmeye bağlıdır. Eğer ajitasyon kalp üzerine sürekli bir yük bindiriyorsa EKT kullanılabilir. Ancak yeni miyokard enfarktüslerinde, akut EKG değişiklikleri var ve enzimler yüksek ise, EKG ve enzimler düzeleneye kadar yapılmaz (17,18).

Genel olarak çok aktif ya da yeni kanama öyküsü olan tüberkülozun tedaviye engel olduğu söylenir. Ancak beslenme bozukluğu olan hastalar sıklıkla kilo kazanmak yoluyla EKT'den yararlanırlar. Öyküde yeni kırıklar yoksa, kemik hastalıkları kontrendikasyon nedeni olmazlar. Gebelik genellikle kontrendikasyon değildir. Spontan epilepsiden farkı olmadığından gebelik ve fütüse zararı olmaz.

Beyin tümörleri, epilepsi ya da ilerleyici beyin atrofleri ve kafa içi basıncının artmış olduğu durumlar kesin kontrendikasyondur. EKT, beyin-omurilik sıvısının basıncını artırarak böyle hastalarda tentorial herniasyon'a yol açabilir. Doğuştan ya da sonradan edinilmiş psödokolinesteraz enzimi eksikliği gösteren hastalarda süksinilkolinli EKT'de apne dönemi uzayacağından yalın EKT uygulanmalıdır (19).

EKT'nin komplikasyonları açısından, sık görülen yan etki bellek güçsüzlüğüdür. Genellikle 1-6 ay arasında bellek güçsüzlüğü geçer. Ama çok az olarak kalıcı bellek güçsüzlüğü oluşan hastalarda vardır. Unilateral EKT ile bu durumun daha az olduğu bildirilmektedir. Ayrıca kırık, çıkıklar da az da olsa görülebilir. Bunlar anestezili-kas gevşetimli EKT'de görülmez. Bazen kaygı verici yan etkilerden biri de apne döneminin uzamasıdır. Bu durum da yapay solunum ve oksijenle düzelebilir (2,3,11,20,21,22).

ETKİ DÜZENEKLERİ

EKT psikiyatride kullanılan en tartışmalı tedavi yöntemi olarak görülmektedir. Tartışılan ve çelişkili bilgiler onun uygulanması, terapötik etkisi ve yan etkileri üzerine yoğunlaşmıştır. Etki düzeneği bugün tam olarak bilinmemektedir. İlik ortaya atılışı epileptiklerde şizofreni bulunmaz gibi yanlış bir gözleme dayanmıştır.

Tedavi alanına girdiği 50 yıldan bu yana EKT ile ilgili birçok araştırma ve çalışma yapılagelmiştir.

Gordon 1948 yılında o döneme kadar etki mekanizması konusunda 50 kuram tanımlamış, o zamandan günümüze kadar bu liste çok genişlemiştir. Özellikle ilk zamanlarda EKT uygulamasına bağlı korku, bunalım, psikedinamik açıdan hastanın suçluluk duygularına karşı bir yöntem olarak algılandığı, represyonun artması ayrıca konfüzyon ile amnezi gelişmesi ve bu nedenlerle etkili olduğu görüşü baskın olmuştur.

Son nörofizyolojik araştırmalar, özellikle siyanoz ve hipoksiden kaynaklanan yapısal beyin değişikliklerinden söz etmektedir. Geçmişte ve günümüzde terapötik ve yan etkileriyle ilgili kuramlar EKT'nin etki şeklinin nörofizyolojik boyutları aranması gerektiğini göstermektedir (2,20,23,24).

EKT'nin etkili olabilmesi için grand mal tipinde bir konvülsiyonun olması gerekmektedir. Elektrik dışı uyarımlarla oluşturulan nöbetlerin pek etkin olmadığı karşılaştırılmalı çalışmalarla desteklenmiştir. Asıl etkinin nöronal düzeydeki nöbet olduğu görüşü yaygınlaşmaktadır (25,26,27).

Ayrıca metapsikolojik açıklamalar, anestezisi ve kas gevşetimli modifiye EKT'nin, yalın EKT kadar etkili olması nedeniyle bilimsel verilere dayanmamakta olup, bırakılmıştır. Psikolojik kuramların başarısızlığının bir nedeni de gerçek EKT'nin simüle EKT'den daha etkin bulunmuş olmasıdır (28)

EKT'nin amnestik etkilerini onun antidepressan etkisine bağlamaya çalışan kuramlar, gelişen teknik üstünlükler ile tek yanlı ve çeşitli elektrot yerleştirim teknikleri ile amnezinin en aza indirilmesi yanısıra antidepressif etkisinin aynı kalması gerçeği karşısında yetersiz kalmışlardır (9,15,29,30,31,32,33).

EKT'nin etkisi üzerine biyolojik görüşler tedavinin ölçülebilir yan etkileri, kadar çok sayıdadır. Öne sürülen ba-

zı görüşler tersten gidildiği için yanlıştır. Bu yanlışlıklardan dolayı klinikte EKT uygulanım alanları kısıtlanmıştır. Gene de günümüze kadar yapılan çalışmalar, etki düzeyi konusunda birçok veri sağlamış ve onu çağdaş ilaçlarla nörokimyasal boyutta karşılaştırma olanakları vermiştir (13,34).

EKT'nin hangi durumlarda etkili olduğu konusu da aynı bir sorun oluşturmaktadır. Bilinen antidepresan yöntemler arasında en güçlüsü EKT'dir. Kontrollü ve karşılaştırmalı çalışmalarda antidepresif ilaçlar kadar etkili olduğu ortaya çıkarılmıştır. Ama EKT'nin endikasyon alanı majör depresyondan da geniştir. Prospektif ve retrospektif araştırmalar antimanik özellikleri de olduğunu göstermektedir (14,26,29).

Birleşik Devletler'de ikinci kullanım alanının şizofreni olduğu, kontrollü çalışmalarda akut şizofreni hastalarının önemli bir bölümünde kullanıldığı, kısa dönemli yararlar elde edildiği bildirilmektedir. Ayrıca organik psikoz, toksik deliryum, pernisiyöz katatoni, deliryum tremens ve bazı denetlenemeyen epilepsi olgularında kullanıldığı, bu konuda denetimsiz ve tek tek yayınlar olduğu bildirilmektedir (2,4,5,10,11,19,23).

Günümüzde EKT'nin antidepresan etkisiyle diğer bozukluklardaki etkisinin aynı ya da değişik olduğuna ilişkin kesin bir bilimiz yoktur. EKT'ye ortak bir etki modu ile yanıt verebilen klinik durumların çokluğu etki düzeneklerini araştırılmasını büyük ölçüde etkilemektedir (3,35).

Ottoson EKT'nin antidepresif intrinsik özelliğinin tam bir grand-mal nöbete bağlı olduğu, antimanik özelliğinin de konfüsyonel ve amnestik etkiyle oluştuğunu belirtmiştir. Bu görüşü destekleyen bulgular, trisiklik antidepresanlar ve monoamin-oksidad inhibitörlerinin (TCA ve MAOI) etkileri ile benzerlik göstermektedir (26,36).

Buna zıt olarak, Post ve arkadaşları EKT'nin depresyon ve mani'deki etkisinin tek bir düzenek ile oluştuğunu söylemişler, bu arada aynı etkiye olan lityum karbonat ve valproik asit, karbamazepin gibi antikonvülsan ilaçlar arasındaki ilişkileri araştırmışlardır. Post ve arkadaşları, TCA ve MAOI'lerinin akut mani tedavisinde yararlı olmaması, EKT'nin bu tabloyu değişik bir şekilde etkilediği görüşüne götürmüştür (26,37).

Son araştırmacıların eğilimi, özellikle Lerer ve Shapiro, EKT'nin düzeneklerine temel olarak, antidepresif ilaçlarla, nörokimyasal ve nörofizyolojik açıdan odaklaşması yönündedir. Örneğin, hayvanlarda elektrokonvülsif şok uygulamalarının TCA'lar gibi noradrenalin (NA) ve B-reseptörlerin sayısı ile fonksiyonlarını azalttığı bulunmuştur (36,38,39).

Bu bulgular, Schilkraut'un depresif bozukluklarda noradrenerjik fonksiyonların rolü ve antidepresif tedavilerin etkisi ile ilgili gelişmemiş kuramları uyum içindedir (26).

EKT'nin antidepresif etkisinin biyokimyasal substratları konusunda iki konu, prensip olarak gözönünde bulundurulması gerekmektedir. İlk hayvan (fare ve tavşan) beyni normal yapıları ile, anormal insan davranışları konusudur. Ayrıca, insan beyninde noradrenerjik fonksiyonları direkt olarak ölçen teknikler yeterli değildir. İkincisi ise TCA'larla benzer etkilerinin de olmasına karşın, TCA'lara yanıt vermeyen olguların EKT'den daha çok yarar görmeleridir (26).

Araştırmalar, EKT'nin merkezi sinir sisteminde, özellikle subkortikal bazal ganglionlar, diensefalik merkezler-

den hipotalamus ve limbik bölgeye doğru monoaminergik yolları aktive ettiği, reseptör duyarlılığını artırdığı, NA kullanım döngüsünü (turnover) hızlandırdığı ve hipotalamik etkinliği kamçıladıysa varsayımını desteklemektedir. EKT uygulanması ile plazma kortizol ve prolaktin düzeylerindeki yükselme de hipotalamik etkinliğin ve dolayısıyla nörotransmitter etkinliğinin artmasına bağlanmaktadır.

EKT'nin etki düzeneklerinin, nörotransmitterler, peptid sistemleri, monoamin kullanım döngüleri ve reseptör fizyolojilerinin tam olarak açıklığa kavuşturulması ile birlikte anlaşılacağı açıktır (36,40).

İlginç bir araştırma yönünde, tedavi sırasında EKT'nin serebral lateralite'ye olan etkilerini, bayılma eşiği ve bayılma süresine bağlamak olmuştur. Bu durum regional nörometabolik supresyonun EKT'nin terapötik etkilerine temel oluşturabileceğini göstermektedir. Karbamazepin gibi antikonvülsan ajanların mood stabilize edici etkileri, bu kuramsal yaklaşıma önemli bir pratik ilişki oluşturmaktadır.

Bilişsel yan etkiler EKT'de kişiden kişiye değişebildiği gibi hastalığın kendisine, stimulus yoğunluğu ve verilen akımın dalga şekline, elektrot yerleştirilmesine göre de değişir. Bu yan etkiler belli bir zaman sonra genellikle düzelirler.

Son 30 yıldan beri nörotransmitter sistem düzensizlikleri affektif bozuklukların patofizyolojileri hakkındaki hipotezler için kaynak oluşturmıştır. Bu hipotezlere temel kaynak, üzerlerinde mood stabilize edici ilaçlar (TCA, MAOI, Lithium vb.) uygulanan hayvanların nörotransmitter (N.T.) fonksiyonlarındaki değişimler olmuştur.

Nörodrenerjik Fonksiyon ve Sistemler:

Kemirgen hayvanlarda yinelenen elektrokonvülsif şok uygulamaları NA turnover'ini artırmış, NA geri alınımını azaltmış ve trozin hidroksilaz enzimini aktive etmiştir. Bu enzim NA sentezinde hız sınırlayıcı bir enzimdir. Davranışsal ve biyokimyasal stratejiler, NA salgılanmasına yarayan pre-sinaptik alfa-2 adrenerjik reseptörlerin duyarlılıklarında azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Ama salgılanma üzerine yapılan direkt araştırmalar yetersiz sonuç vermiştir. Bu bulgular, EKT uygulanmasından sonra NA'nin presinaptik bulunurluğundaki artışa uygundur ve böylece MAOI'nin etkilerine benzerlik göstermektedir. TCA ve MAOI ile benzer olarak sinaptik yarıktaki NA bulunurluğunu arttıran TCA'ların etkilerini de dolaylı olarak andırmaktadır. Elektrokonvülsif şokun bir küre halinde uygulamalarında postsinaptik B-adrenerjik reseptör sayısı ve serebral korteks'te B-reseptöre bağlı "adenilat siklaz" aktivitesinde azalma gözlenmiştir (36).

Özellikle, insanlarda EKT'nin amin salgılanmasına neden olduğu bunun yapılan çalışmalarıla örneğin kalp atım hızının periferik etkiyle artmasına neden olduğu bildirilmiştir. Ancak B-adrenerjik reseptör fonksiyonunu direkt olarak ölçebilen noradrenerjik stratejiler bulunamamıştır (26).

EKT'nin periferik kan elemanlarında adrenerjik reseptörler üzerine olan etkisi konusunda süren araştırmalar, insan ve önemli ölçüde bilinen kemirgen beynindeki reseptör etkisiyle önemli paralellikler açığa çıktığını göstermektedir (26).

Dopaminerjik Fonksiyon ve Sistemler:

Dopamin (DA) depresyon patogeneğinde daha az etkilenen N.T. olarak bilinir. Ancak, psikotik bozukluklarda depresyondan daha fazla etkili olduğu konusunda bilgiler vardır.

EKT daha çok psikotik depresyonun tedavisinde etkilidir. Psikotik depresyon, TCA ve antipsikotiklere az yanıt veren bir durumdur. EKT ise, psikotik mani tedavisi ve şizofreni ile organik psikozların değişik şekillerinde etkilidir. Bu nedenle DA sistemine olan etkisi ilgi konusu olmuştur. Birçok çalışma ve araştırmalar, DA tarafından oluşturulan davranışların elektrokonvülsif şok'tan sonra artma gösterdiğini kanıtlayan veriler sunmaktadır. Yinelenen elektrokonvülsif şok uygulamalarından sonra, apomorfın ve amfetamin tarafından uyarılan lokomotor tepkiler ve stereotipik davranışlarda artma olduğu gözlenmiştir. Bu değişiklikler postsinaptik DA reseptör duyarlılığının artmasıyla açıklanabilir. Ama ne yazık ki DA biyokimyası ve reseptör fizyolojisi konusunda elektrokonvülsif şok'tan sonra yapılan araştırmalar belirgin bir değişiklik bulamamışlardır.

İnsanlardaki dopaminerjik etkiyi ölçmeye yarayan nöroendokrinolojik stratejiler (GH, Apomorfın ve Prolaktin tepkisi) tutarlı sonuçlar ortaya çıkaramamışlardır. Bulgular, ya dopaminerjik fonksiyonlarda artma ya da değişiklik göstermemesi şeklindedir.

Davranış ve nöroendokrin verileri bir bütün haline sokma kuramları da (EKT'den sonra artan dopaminerjik fonksiyon ve reseptörlerde değişiklikler gözlenmemesi) dopaminerjik fonksiyonlardaki artış, postsinaptik reseptörlerden daha aşağı yapılara (diensefalon) akan değişikliklerin neden olduğu yönündedir.

Önemli bir nokta da eğer EKT, dopaminerjik sistemi etkiler ise onu artırma yönündedir. Bu psikotik semptomatolojinin kontrol edilmesinde beklenenin tam karşılığıdır. Bu etki EKT'nin bazı parkinsonizm olgularındaki etkinin benzeridir. DA reseptörlerinin fonksiyonel duyarlılığının artması ile parkinson hastalığı tedavisi arasında önemli klinik bağlantılar bulunmuş, önceden L-Dopa'ya yanıt vermeyen hastaların EKT'den sonra yararlandıkları gözlenmiştir.

Serotonerjik Fonksiyon ve Sistemler:

NA hipotezinde olduğu gibi serotonerjik fonksiyonların depresyonda azaldığı ve antidepresan ilaçların bu durumu düzelttiği bilinmektedir. EKT ve TCA'ların serotonerjik fonksiyon üzerine etkisi karmaşıktır. Çünkü 5-HT₂ reseptör yoğunluğu ve duyarlılığındaki veriler birbirine zıttır. Antidepresan ilaçlar bu reseptörlerde azalmaya neden olurken, EKT çoğalmasına neden olur (36).

Yinelenen EKT ile MSS deki serotonin artışının nöronlarda salınma hazır bekleyen serotonin sekresyonunun artışından mı, yoksa serotonin turnover (yapım-yıkım hızı) artışından mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Ama davranışsal farmakoloji araştırmaları 5-HT₂ reseptör sayısının artmasıyla birlikte elektrokonvülsif şok'un serotonin agonistlerine daha çok yanıt verme etkisi yarattığını göstermiştir. Bu nedenle EKT'nin serotonerjik fonksiyonu artırdığı kesindir. TCA uygulandıktan sonra 5-HT₂ reseptör yoğunluğunun azalması aynı zamanda davranışsal duyar-

lılık azalmasıyla bağlantılı olmayabilir. Gerçekten de bu tedaviden sonra serotonin'e davranışsal ve elektrofizyolojik yanıt vermenin arttığı gözlenmiştir.

Diğer nörotransmitter sistemlerde olduğu gibi serotonerjik düzeyde olan değişikliklerin antidepresif etki yönünden insanlarda gerekli olduğuna ilişkin kanıt yoktur. Plateletlerdeki İmipramin bağlanması santral serotonerjik etkilerin periferik modeli olarak tanımlanmıştır. İnsanlar üzerine yapılan araştırmalar EKT'nin kısa süreli klinik sonuç yönünden bu ölçüye etki etmediği görülmüştür. Elektrokonvülsif şok'un 5-HT₂ reseptör sayısına yaptığı ters etki EKT'nin farmakoterapiye dirençli olan hastalarda güçlü bir antidepresan etkisinin olabileceğini göstermektedir. Prolaktin salgılanmasının serotonerjik kontrolünü karşıt bir strateji olarak kullanan insan üzerindeki araştırmalar, son zamanlarda TCA'nın, serotonerjik aktiviteyi depresyonlu hastalarda yükselttiğini göstermişlerdir. EKT'nin periferik kan elemanlarındaki serotonin reseptörleri üzerine etkisini inceleyen araştırmalar sürmektedir.

Kolinerjik Fonksiyon ve Sistemler:

Anormal ruhsal durumlarda kolinerjik fonksiyonların değiştiği gözlenmiştir. Kolinerjik inhibitörleri manik semptomatolojide hızlı bir azalma gösterir ve bu ajanlar normal insanlarda depresif semptomlar ortaya çıkarır. Davranışsal modeller kolinerjik challenge'a aşırı duyarlılığın depresyonun önemli bir ölçütü olduğunu açığa çıkarmıştır.

Lerer ve arkadaşları, hayvanlara uygulanan veya yinelenen elektrokonvülsif şokların korteks ve hipokampusta muskarinik reseptör sayısında küçük ama önemli derecede azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu durum asetil kolin ve kolin asetil transferaz aktivitesinin beyinde azalması ile bağlantılıdır.

İnsanlarda EKT uygulandıktan sonra serebrospinal sıvıda asetil kolin düzeyinin düşmesi ve spontan bayılmanın olması buna kanıttır. Bu etkiler EKT uygulamasından sonra kolinerjik fonksiyonlarda bir azalmaya gösterir ve davranışsal farmakolojide olduğu gibi elektrokonvülsif şok'un muskarinik agonistlere kataleptik yanıtta duyarlılığın azalmasını gösterir. Bu etkiler EKT'nin antidepresif etkisinin kolinerjik aşırı duyarlılığı azalttığı savına uygundur. Bu görüşteki temel konular, kolinerjik aşırı duyarlılığın depresyondaki hastanın remisyona ulaşması ve ayrıca EKT'nin yüksek antimanik özelliğe sahip olmasıdır, tipik olarak, kolinerjik tonus'daki düşüşün mani'ye neden olması ve klinik iyileşmeye varamayacağı düşünüldü (31).

Kolinerjik sistemin öğrenme ve bellek ile ilgili yakın ilişkisi, EKT'nin neden olduğu kolinerjik fonksiyon azalmasının, onun bilişsel yan etkilerinin artırılmasına bir ipucu olabilir (40,74).

Gamma Amino Bütirik Asit (GABA)'erjik Fonksiyon ve Sistemler:

GABA primer memeli inhibitör nörotransmitter olup yaklaşık, nöronların üçte biri GABA sistemi affektif hastalıklarda bozulma gösterir. Araştırmalar, depresyonda serebrospinal sıvı düzeyindeki düşüklük ile GABA-mimetik ilaçların antidepresif özelliğini göstermektedir.

İnsanlarda ve hayvanlarda konvülsif bir nöbetin elek-

ha az kusur yapan ULND olarak adlandırılır.

1950'lerin sonuna doğru, Lancaster ve arkadaşları ULND EKT ile uyarılan generalize nöbetlerin BL elektrot yerleştirimine göre daha az bilişsel bozukluğa neden olduğunu gözlemişlerdir. Aynı araştırmacılar tedaviye yanıtın ise değişiklik göstermediğini bildirmişlerdir. Başlangıçta ULND ile ulaşılan iyileşmenin BL'den daha az kalıcı olduğu görüşü vardı. Daha sonra bu konuda birçok araştırma yapıldı. Ancak bu araştırmalardan çıkan asıl sonuç, ULND EKT'nin BL ve ULD EKT'den çok daha az verbal bellek işlevlerinde bozukluk yaptığı idi. Yapılan birçok çalışma elektrot yerleştirimi konusunda çelişkili sonuçlar vermiştir. Belki de bu konuda en önemli çalışma alanı, EKT'nin oluşturduğu yararlı etkilerin yaygın nöronal aktivasyondan değil de fokal olduğu varsayımdır. Böylece selektif ve noninvazif uyarımlar ile hem yeterli ve gerekli etki sağlanmış olacak ve hem de bilişsel yan etkiler en aza indirilecektir (31).

d'élia ve Roatma 1975 yılında depresif bozukluklarda ULND ve BL EKT'nin etkisini ilk karşılaştıran kişiler olmuşlar, onları izleyen bir çok araştırmacı, ikisinde aynı etki olduğunu bildirmişlerdir. Ancak ULD EKT'nin diğer iki uygulama ile eşit ya da daha az etkili olduğuna ilişkin görüş birliği oluşmuştur. Bu nedenle son yıllarda BL'e göre ULND'nin daha çok önem gerektirdiği gözlenmiştir.

Bipolar ve unipolar depresyonda ise elektrot yerleştirimi etkileri gözlenmiş, BL'nin bipolar depresyonda özellikle yaşı arttıkça daha etkin olduğu bildirilmiştir.

Mani'de ise ULND'a karşı BL EKT, ilgili ruhsal bozukluklarda serebral lateralite yönünden önem taşımaktadır. Black ve arkadaşları geriye dönük çalışmalarında BL'in daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Şizofreni'de ise ilginç olan, iki tip elektrot yerleştirimi arasında etkinlik açısından tartışmaların olmamasıdır.

Benzer tartışma ve raporlar sinüs ve kısa-puls'lu akım çeşitleri ile ayrıca ipsilaterale yerleştirilen ikinci elektrot'un yeri konusundadır. Akım yoğunluğu konusunda, özellikle Avrupa'da ayarlanabilir aygıtlarda düğme sayısının en aza indirilmesi ve bu konuda fazla tartışma olmaması, nöbet oluşturabilecek minimum akımın yeğlendiğini ortaya koymaktadır.

Diğer yandan EKT'de UL uygulamar serebral lateralizasyon gerçeğine uygun tutulmaya çalışılmıştır. Bu hem bellek kayıplarını en aza indirmek hem de oluşan amnezi türünde seçici davranabilmek içindir. Beyinde dominant hemisfer verbal, nondominant ise nonverbal belleğin kodlandığı hemisferdir. Serebral lateralizasyonun bellek ile ilgili bu işlevinden başka emosyonla ilgili farklılaşması vardır. Beyinde her iki hemisfer birbirinin karşılıklı inhibisyonu altındadır. Bu durum özellikle emosyonel olaylarda daha belirgin olabilmektedir. Örneğin, sağ hemisferin, sol hemisfer üzerindeki denetimi ortadan kalkarsa sol hemisfere ait ve orda kodlanmış duygular kişide ön plana çıkar. "Transkalozal Nöral İnhibisyon" adı verilen beyindeki bu kontrateral inhibisyon olayı daha çok iritatif olmayan tek tarafı yer kaplayan lezyonlarda ve yapay olarak da UL EKT uygulamalarında ortaya çıkar. Bipolar affektif bozukluğun manik devresinde aşırı konuşma ve öfori karakteristik bulgudur. Kortikal representasyon düşünüldüğünde bu semptomatolojinin sol hemisferik aktivasyonla ilgili olduğu görülebilir (31).

Genel olarak psikozların sol, depresyonların sağ he-

misferik disfonksiyon kaynaklı olduğunu belirten birçok araştırma vardır. Bu konu özel olarak EEG, uyarılmış potansiyel çalışmaları, biyokimyasal veriler, kemotolojik olarak araştırılmaktadır. Çalışmalar ayrıca psikiyatrik bozukluklarda lateralizasyonun kaybolması ile ilgili kuramları yatratmıştır. Bu kuramlara göre, moodda labilite ve psikoz hali daha çok lateralizasyonu kaybolmuş kişilerde olur (31).

NÖROENDOKRİN PENCERE:

Bireyi bir bütün olarak ele alıp inceleyen tıbbi disiplinler, organizmanın bir birimindeki bozukluğun diğer sistemleri de az ya da çok etkileyeceğini, bu etkilemenin semptom düzeyinde ya da asemptomatik biyokimyasal değişiklikler düzeyinde olabileceği genel ikesini savunurlar.

Psikiyatrik bozuklukların etyolojik neden ne olursa olsun. Merkezi Sinir Sisteminin (M.S.S.) bir fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıktığı bilinmektedir.

Organizmanın birçok bakımdan bütünlük gösteren iki büyük düzenleyici sistemi olan, endokrin ve nöral sistemlerin homeostasisin sürdürülmesinden başka davranış kalıpları üzerinde de önemli rolleri olduğunun anlaşılması son yirmi yıldır yapılmakta olan çalışmalara dayanmaktadır. Endokrin sistem ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkilerin fark edilmesi ise daha önceki yıllara dayanır.

Yirminci yüzyılın ilk yarısında Cannon ve Selye'nin strese yanıt olarak adrenalin ve glukokortikoid salgılanmasının önemini göstermelerinden bu yana fizik, psikolojik ve farmakolojik streslere hormon yanıtları araştırılmaktadır. Önceleri periferik hormonlarla psikiyatrik bozukluklar arasında özgü ilişki aranmışsa da bunların çok çeşitli uyarımlara değişik yanıtlar vermesinden dolayı başarılı olunamamıştır. Çeşitli hormonal sistemlerin regülatörü olarak iş gören ve merkezi nöral aktiviteyi direkt etkileyebilen hipotalamik hormonların bulunmasından sonra araştırmalar anlamlı sonuçlar vermeye başlamıştır.

Son senelerde yapılan çalışmalarda hipotalamik hormonlar olarak bilinen kısa zincirli peptid maddeler ortaya çıkarılmıştır. Bu hormonlar MSS nöronlarının hücre gövdelerinde sentetize edilerek nöronların aksonları ile taşınır ve hipotalamusun "median eminence" kısmında sonlanan sinir hücresi terminalindeki veziküllerde depolanırlar. Nörohormon sekresyonu ile sonuçlanacak olan aksiyon potansiyelinin başlatılma zamanı, hipotalamik nörona gelen çok sayıda sinyalin bileşkesi tarafından saptanır. Aksiyon potansiyeli bu nöronlarda başlatıldığı zaman ekstrasikresyon olayı ortaya çıkar ve nörohormonlar (releasing ve inhibiting) portal dolaşıma salınır. Böylece nörohormonlar uygun erek hücreleri aktive etmek üzere hipofize iletilirler. Bugün hipotalamik hormonların bazılan birden çok pitüiterotropik hormonstimüle ederken, bazılarını da inhibe ettiği ortaya çıkarılmıştır. Hipotalamik bölgede yoğunlaşmalarına karşın yeni tekniklerle yapılan ölçümler, beyinin her tarafında yaygın olarak yer aldıklarını göstermektedir. Bu da M.S.S.'de nörotransmitter olarak da fonksiyon gördükleri fikrini, sinaptik bölgede konsantrale bulunmaları ile desteklemektedir (26).

Hipotalamik hormon sekresyonunda regüle edebilecek MSS nörotransmitterlerini araştırmada farklı stratejiler geliştirilmiştir. Bunlardan birisi MSS nörotransmitter aktive-

sini etkileyecek ilaçlar verildikten sonra hipotalamik-pitüiter (H.P.) hormon yanıtının araştırılmasıdır. Nörotransmitter aktivitesini etkileyen ilaçların uygulanması ile H.P. fonksiyonların anlamlı şekilde değiştiği gösterilmiştir.

Benzer şekilde yapılan diğer uyarımlarla da bu eksen de değişiklikler oluşturulmuştur. EKT'nin bazı ruhsal bozukluklarda bu hormonal yanıtlarda selektif etkili olduğunu birçok çalışma göstermektedir. EKT'nin bu etkisini genel nöronal nöbet ve daha çok duyarlı nöron sistemleri aracılığı ile yapmakta olduğu, bazı hormonal yanıtların çok belirgin ve ani, bazılarının ise daha az duyarlı ya da uzun süreli olduğu konusunda netleşmemiş görüşler vardır.

Yapılan çalışmaların sonuçları, nörotransmitterlerin endokrin regülasyonuna etkilerini göstermektedir. Buna göre, Norepinefrinerjik yapıların Luteizan hormon (LH) kontrol mekanizmasını aktive edebileceğini, dopaminerjik sistemlerin ise ikili rolünün olabileceğini göstermiştir. Diğer taraftan MSS içindeki serotoninerjik transmisyon hem ovulasyonu kontrol eden mekanizmaları hem de LH salgılanmasının feedback regülasyonunu bastırıyor görünmektedir.

Farmakolojik çalışmalar, TSH salgılanmasının LH'nin kine benzediğini düşündürmektedir. Muhtemelen TSH katekolaminerjik etkililerle sitümüle edilir, serotonerjik etkililerle de inhibe edilir. Kolinerjik sistemin işe karışması da olasıdır.

Growt Hormone (GH) salgılanmasının hem dopaminerjik hem norepinefrinerjik sistemlerin ikili denetimi altında olduğu düşünülmektedir.

Adrenokortikotrop Hormon (ACTH) sekresyonunu düzenleyen mekanizmalar üzerinde katekolaminerjik sistemler inhibitör, serotonerjik ve kolinerjik sistemler stimülatör etki yapmaktadır.

Prolaktin Inhibiting Hormon (PIH) ile regüle edildiği bilinen Prolaktin (PRL) salgılanmasının dopaminerjik inhibitör kontrol altında olduğuna ilişkin birçok bulgu elde edilmiştir. DA prekürsörü L-dopa'nın verilmesi PIH'in artmasına bağlı olarak PRL sekresyonunda azalmaya neden olur. Yine DA reseptör agonisti olan apomorfine ile de aynı sonuç elde edilir. Tersine DA antagonisti olan alfametil dopaverezperin gibi ilaçlar PIH aktivitesini inhibe etmek yoluyla PRL sekresyonunda artışa neden olurlar. Yine DA reseptör blokajı yapan antipsikotik ilaçlar PRL sekresyonunda artış oluştururlar. PRL üzerinde norepinefrinerjik ve serotonerjik stimülatör denetimin olması olasılığı da vardır.

Endokrin sistem-MSS etkileşimlerinin bir başka yönü periferik hormonların MSS aktivitesi üzerine olan etkileridir. Nörol aktivite ve hipotalamik hormon sekresyonunun, "feedback" düzenekler aracılığı ile periferik hormonlardan etkilendiği gösterilmiştir. Örneğin: ACTH'nin hipotalamik kortikotropin serbestleştirici hormonun (CRH) sekresyonunu hipotalamus üzerine kısa halka etki aracılığı ile inhibe ettiği gösterilmiştir. Yine radyoaktif olarak işaretlenmiş periferik östrodiol verildiğinde östrojenin çoğunun hipotalamusun anterior kısmında toplandığı görülmüştür. Böylece bu bölgenin, sistemin "feedback" inhibisyonunun etki yeri olabileceği düşünülmüştür. Periferik olarak verilen işaretlenmiş glukokortikoidlerin ise hipokampus, amygdala gibi limbik yapılarda bulunmuş olması periferik hormonların beyin üzerine olan etkilerinin hi-

potalamusa özgü olmadığını göstermektedir.

Hormonların MSS aktivitesi üzerine olan etki mekanizmaları birkaç şekilde açıklanabilir. Örneğin glukokortikoidler nöronal aktiviteyi membramdaki enzimleri iyon dağılımını değiştirmek ya da nörotransmitter sentezine işe karışan enzimleri etkilemek yoluyla değiştirilebilirler. Tiroid hormonun ise, hem periferik hem MSS'deki postsinaptik adrenerjik reseptör sensitivitesini artırıcı etki oluşturduğu ileri sürülmektedir. Glukokortikoidler ve östrojenler hipotalamustaki erek hücrelere giderek spesifik sitoplazmik reseptörlere bağlanırlar ve hücre içine taşınarak burada protein sentezi gibi metabolik fonksiyonlar üzerinde önemli etkiler oluştururlar.

Hormonların radioimmunoassay (RIA) tekniklerin geliştirilmesi, hipotalamik hormonların sentetize edilebilmesi, psikotropik ilaçların endokrin fonksiyon üzerine olan etkilerinin farkına varılması psikiyatrik bozukluklarda hipotalamik-pitüiter değişmelerin araştırılmasını olanaklı kılmıştır.

Klinik psikoendokrinoloji araştırmalarında, yani psikopatolojik durumlarda psikotropik ilaçlara yanıt testleri basitçe kanda ve idrarda hormon düzeylerini ölçmekle yetinilmez, dinamik nöroendokrin regülasyonun birçok özelliklerini saptayabilen yöntemler kullanılır. Çünkü hormon salgılanmasının circadian ritimleri, stimülasyona ve süpresyona hormon yanıtları, taban (baseline) hormon düzeylerinin normal olduğu durumlarda anlamlı şekilde patolojik sonuçlar verebilmektedir.

1970'lerden önce yapılan çalışmaların çoğunda endokrin değerlendirme, üriner steroid metabolitleri ile ilgili sonuçlara dayandırılıyordu. Stres durumlarında yalnızca ACTH-kortizol ve adrenal katekolamin sistemlerin aktive edilmediği, TSH-Tiroidin, PRL, GH, Vazopressin ve LH-testesteron vb. sistemlerinin karmaşık yanıtlarının söz konusu olduğu deneysel stres araştırmaları ile gösterilmiştir. Daha sonra "strese dissosiyasyon endokrin yanıtları" yani stres hormonlarından bazıları ile yanıtlar kavramı ortaya atılmıştır. Dissosiyasyon endokrin yanıtları bir örnekte EKT ile oluşan değişikliklerdir. ACTH-kortizol ve LH'da genellikle bir yükselme, GH'da düşme, TSH'da değişiklik olmaması gibi halen tartışma alanı olan bulgu ve çalışmalar vardır.

Benzer durumlar fobik ve obsesif kompulsif bozukluklar, premenstrüel sendrom, anoreksia nevroza ile özellikle depresif bozukluklarda halen araştırılmaktadır ve birçok anlamlı sonuç yanında karmaşık sorunlarda içermektedir.

Depresyon spektrumundaki bozukluklar kadar olmasa da şizofreni benzeri hastalıklarda alt tip, tedavi prediktörü ve prognoz açısından hormonal yanıtlarla ilgili birçok çalışma sürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Brandon, S.: Elektrokonvülsif Tedavinin Kangazları Üzerine Etkilerinin Araştırılması. GATA Bülteni, 26:185-192, 1984.
- 2- Klerman, G.L.: The Use of Somatic Treatments for Psychiatric Illnesses. Psychopharmacology Bulletin, 22:455-457, 1986.
- 3- Özkan, T.: Elektroşok. Psikiyatride Biyolojik Tedavi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1989, 236-255.
- 4- Rose, R.M., Pincus, H.A.: ECT, Foreword to Section. Review of Psychiatry, Vol.7. (Eds.) Frances, A.J., Hales R.E., Washington, D.C., American Psychiatric Press, Inc., 1988, 431-435.
- 5- Weiner, R.D., Coffey, C.E.: ECT in the Medically Ill. Principles of Medical Psychiatry, Grune and Stratton, Inc., 1987, 113-134.
- 6- Kaplan, H.I., Sadock, B.J.: Electroconvulsive Therapy. Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences Clinical Psychiatry, Fifth Edition, Baltimore, Hong Kong, London, Sydney, Williams and Wilkins, 1988, 527-531.
- 7- Weiner R.R.: Convulsive Therapies. Comprehensive Textbook of Psychiatry, (Eds.) Kaplan, H.I., Sadock, B.J., Fourth Edition Volume 2, Baltimore, London, William and Wilkins, 1985, 1558-1563.
- 8- Öztürk, O., Savaşır, Y.: Ruhsal Bozukluklarda Somatik Tedaviler. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Ankara, Nürol Matbaacılık A.Ş., 1988, 459-468.
- 9- Adam, E., Kayır, A., Özkan, S., Saygılı, S.: Unilateral ve Bilateral ECT Uygulamasının Bellek Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması. Tıp Fak.Mecm 48: 108-111, 1985.
- 10- Dodwell, D., Goldberg, D.: A Study of Factors Associated with Response to ECT in Patients with Schizophrenic Symptoms. British Journal of Psychiatry, 154: 635-639, 1989.
- 11- Gill, D., Lambourn, J.: The Indications for ECT: A Profile of its Use. ECT: An Appraisal, (Ed.) Palmer, R.L., Oxford, New York, Toronto, Oxford University Press 1981, 19-27.
- 12- Alp, H., Molvalılar, S.: Endokrin Hastalıklar, İstanbul, Bayda A.Ş. 1987.
- 13- Malla, A.: An Epidemiological Study of ECT: Rate and Diagnosis. Can. J.Psychiatry, 31: 824-830, 1986.
- 14- Small, J.G.: Efficacy of ECT in Schizophrenia, Mania, and Other Disorders. Psychopharmacology Bulletin, 22:469-471, 1986.
- 15- Swartz, C.M., Larson, G.: Generalization of the Effects of Unilateral and Bilateral ECT. Am.J.Psychiatry, 143:1040-1041, 1986.
- 16- Abrams, R.: Clinical Strategies in Choice and Timing of ECT. Psychopharmacology Bulletin, 22:495-497, 1986.
- 17- Kaplan, H.I., Sadock, B.J.: The Brain and Behavior. Synopsis of Psychiatry, Fifth Edition, Baltimore, Hong Kong, London, Sydney, Williams and Wilkins, 1988, 56-80.
- 18- Rose, R.M.: Afterword to Section IV. Review of Psychiatry, Vol.7. (Eds.) Frances, A.J., Hales, R.E., Washington, D.C., American Psychiatric Press, Inc., 1988, 526-527.
- 19- Dubovsky, S.: Using ECT for Patient with Neurological Disease. Hospital and Community Psychiatry, 37:819-825, 1986.
- 20- Battal, S.: Elektrokonvülsif Tedavinin Kangazları Üzerine Etkilerinin Araştırılması. GATA Bülteni, 26:185-192, 1984.
- 21- Pitts, F.N.: General Technique of ECT. Psychopharmacology Bulletin, 22:497-499, 1986.
- 22- Winslade, W.J.: ECT: Legal Regulations, Ethical Concerns. Review of Psychiatry, Vol.7.(Eds.) Frances, A.J., Hales, R.E., Washington, D.C., American Psychiatric Press, Inc., 1988, 513-525.
- 23- Fink, M.: Convulsive Therapy: A manual of Practice. Review of Psychiatry, Vol.7.(Eds.) Frances, A.J., Hales, R.E., Washington, D.C., American Psychiatric Press, Inc., 1988, 482-497.
- 24- Sachs, G.S., Gelenberg, A.J.: Adverse Effects of ECT. Review of Psychiatry, Vol.7.(Eds.) Frances, A.J., Hales R.E., Washington, D.C., American Psychiatric Press, Inc., 1988, 498-514.
- 25- Linkowski, P. et al.: 24-hour Profiles of Adrenocorticotropin, Cortisol, and Growth Hormone in Major Depressive Illness: Effects of Antidepressant Treatment. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 65:141-152, 1987.
- 26- Sackeim, H.A.: Mechanisms of Action of ECT. Review of Psychiatry, Vol.7. (Eds.) Frances, A.J., Hales R.E., Washington, D.C., American Psychiatric Press, Inc., 1988, 436-457.
- 27- Scott, A.I.F., Shering, A. and Dykes.: Would Monitoring by Electroencephalogram Improve the Practice of ECT? British Journal of Psychiatry, 154:853-857, 1989.
- 28- Lambourn, J., Gill, D.: A Controlled Comparison of Simulated and Real ECT. ECT: An Appraisal, (Ed.) Palmer, R.L., Oxford, New York, Toronto, Oxford University Press. 1981, 193-201.
- 29- Abrams, R., Swartz, C.M., Vedak, C.: antidepressant Effects of Right versus left Unilateral ECT and the Lateralization Theory of ECT Action. Am.J.Psychiatry, 146:1190-1192, 1989.
- 30- Breggin, P.R.: Neuropathology and Cognitive Dysfunction From ECT. Psychopharmacology Bulletin, 22:476-478, 1986.
- 31- Ceylan, M.E., Abay, E.: Merkezi Sinir Sisteminin Değişik Fonksiyonları ve Çift ya da Tek taraflı ECT Uygulamaları. Nörotransmitterler ve Depresyon, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1988, 111-124.
- 32- Özkan, S., Adam, E., Saygılı, S.: Ünilateral EKT'nin Beyin Biyoelektirği Üzerine Etkisi. Tıp Fak.Mecm 47:641-645, 1984.
- 33- Steif, B.L., Sackeim, H.A., Portnoy, S., Decina, P., Malitz, S.: Effects of Depression and ECT on Anterograde Memory. Biol. Psychiatry, 21:921-930, 1986.
- 34- Thompson, J.W., Blaine, J.D.: Use of ECT in the United States in 1975 and 1980. Am J. Psychiatry, 144:577-582, 1987.
- 35- Öztürk, O., Üstün, B.: Ruhsal Bozukluklarda İlaç Tedavisi. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Ankara, Nürol Matbaacılık A.Ş., 1988, 409-458.
- 36- Lerer, B.: ECT: Possible Mechanism of Action. Psychopharmacology Bulletin, 22:472-474, 1986.
- 37- Cantor, C.: Carbamazepine and ECT: A Paradoxical Combination. J.Clin. Psychiatry, 47:276-277, 1986.
- 38- Deakin, J.F.W., Owen, F.: ECT: A Noradrenergic

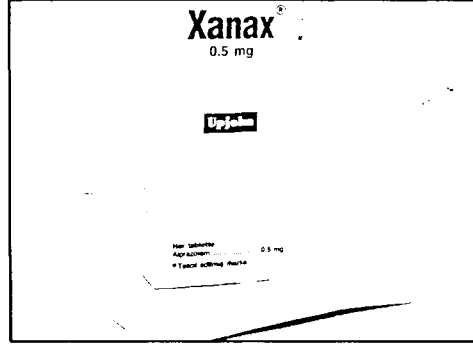
Mechanism of Action? ECT: An Appraisal, (Ed.) Palmer, R.L., Oxford, New York, Toronto, Oxford University Press, 1981, 151-158.

39- Lerer, B.: Neurochemical and Other Neurobiological Consequences of ECT: Implications for the Pathogenesis and Treatment of Affective Disorders. Psychopharmacology: The Third Generation of Progress, (Ed.) Meltzer, H.Y., New York, Raven Press, 1987, 577-588.

40- Köknel, Ö.: Elektrokonvülsif Tedavi. Genel ve Klinik Psikiyatri. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1989, 305-307.

Xanax[®]
(alprazolam) Tablet

**DEPRESYONUN EŞLİK ETTİĞİ
ANKSİYETE SEMPTOMLARININ
TEDAVİSİNDE
ANLAMLI BİR AŞAMA**



- Anksiyete Durumları
- Anksiyeteye Eşlik Eden Depresyon Durumlarında

Upjohn lisansı ile
Eczacıbaşı

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz

EİP Eczacıbaşı
İlaç Pazarlama A.Ş.
Buyukdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul