

# “Atipik Antipsikotik” Kavramı ve Şizofreninin İlaçla Tedavisinde Yeni Ufuklar

Dr. Işık TUĞLULAR<sup>1</sup>

## ÖZET

### ATİPİK ANTİPSİKOTİK KAVRAMI VE ŞİZOFRENİNİN İLAÇLA TEDAVİSİNDE YENİ UFUKLAR

Konvansiyonel antipsikotik ajanlar “nöroleptikler” olarak bilinir ve mezolimbik dopamin yollarındaki dopamin-2 reseptörlerini bloke ederek şizofreninin pozitif semptomlarını azaltırlar. Bu ajanlar aynı zamanda, ekstrapiramidal sistemdeki dopamin-2 reseptörlerini de bloke ederler. Genel olarak, “nöroleptik” terimi hem ekstrapiramidal hem de antipsikotik etkilere neden olan tüm ilaçlara atfen kullanılır. Geçen 10 yıl boyunca, araştırmalar daha iyi terapötik profili olan (örneğin, hem pozitif hem de negatif semptomlara etkili ve azalmış yan etkileri olan) bileşikler geliştirmeye odaklanmıştır. Bu bileşikler-klozapin bu bileşiklerin prototipik örneği olarak değerlendirilir. “atipik antipsikotik” olarak adlandırılır. Klasik olanlarla karşılaştırıldığında atipik antipsikotikler daha yüksek D2 reseptör seçiciliğine (sülpirid gibi); daha yüksek D1 reseptör seçiciliğine (klozapin gibi); 5-HT2 reseptör affinitesi ve antagonist etkiye (klozapin, melperon, setoperon, tiaspiron gibi); mezolimbik sistem veya nükleus akumbens üzerine seçici olarak etkili olma özelliğine (remoksiprid, rakloprid gibi); bir parsiyel agonist olarak postsinaptik etkiye (SDZ 208-911 gibi) ve presinaptik agonist (BHT 920 gibi) ya da antagonist (sülpirid gibi) olarak seçici etkiye sahiptir. Geleneksel ve atipik antipsikotik ilaçların etkinliği göz önüne alındığında, yeni bir sınıflandırma tanımlamak gerekmektedir. Aşağıdaki sınıflandırma önerilebilir: 1) Sedatif-antimanik antipsikotik ilaçlar; 2) Antiprodüktif antipsikotik ilaçlar ve 3) Psiko-reorganizatör antipsikotik ilaçlar.

**Anahtar Kelimeler:** Atipik antipsikotik, şizofreni, ilaç tedavisi.  
**Bull.Clin.Psychopharmacol.** 9:1 (1-13), 1999

## SUMMARY

### ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC CONCEPT AND NEW HORIZONS IN DRUG TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

Conventional antipsychotic agents are known as neuroleptics, and these drugs block dopamine-2 receptors in the mesolimbic dopamine pathway in order to reduce positive symptoms of schizophrenia. These agents also block dopamine-2 receptors in extrapyramidal system. Generally, the term “neuroleptic” is applied to all drugs that produce both extrapyramidal and antipsychotic effects. During the past decade, the researches has focused on compounds with an improved therapeutic profile (i.e. improved efficacy on both positive and negative symptoms and decreased side effects). These compounds, of which clozapine is considered the prototypical agent, have been termed “atypical antipsychotics.” Compared to classic neuroleptics atypical ones has a high selectivity for D2 receptors (e.g. sulpiride); a high selectivity for D1 receptors (e.g. clozapine); affinity for 5HT2 receptors and antagonist effect (e.g. clozapine, melperon, setoperon, tiaspiron); to act selectively on mesolimbic system or nucleus accumbens (e.g. remoxypride, raclopride); postsynaptic effect as an partial agonist (e.g. SDZ 208-911); and a selective effect as presynaptic agonist (e.g. BHT 920) or as antagonist (e.g. sulpiride). When the efficacy of traditional and atypical antipsychotics are considered, it is necessary to describe a new classification. The following classification may be suggested: 1) Sedative-antimanic neuroleptics; 2) Antiprodutive neuroleptics; and 3) Psycho-reorganizatory neuroleptics.

**Key Words:** atypical antipsychotic, schizophrenia, drug treatment.  
**Bull.Clin.Psychopharmacol.** 9:1 (1-13), 1999

**N**öroleptikler psikiyatride kullanılan ilaçlar arasında önemli bir konuma sahiptir. Bunların 1950 li yıllardan itibaren tedaviye girmesi ile psikiyatride önemli sağatımsal yaklaşımlar gerçekleştirilmiştir. Sonraları yeni nöroleptikler bulunmasına karşın uzunca bir süre bunların hepsinin az veya

çok birbirine benzediği, aynı tür hastalıkta birinin yerine diğerinin de kullanılabileceği bir ilaç grubu olarak kabul edilmişlerdir (1-75).

Nöroleptiklerin tarihsel gelişimini gözden geçirmek, bunların bugünkü konumunu anlamak açısından yararlı olacaktır. Özellikle nöroleptiklerin etki

<sup>1</sup> Farmakoloji Profesörü, Ege Üniv. İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma Uygulama Merkezi Müdürü-Bornova-İzmir  
Yazışma Adresi: Prof. Dr. Işık Tuğlular, Ege Üniv. İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma Uygulama Merkezi Md. Bornova-İzmir

mekanizmasının ortaya konması, bugünkü araştırma hedeflerinin anlaşılmasına yardımcı olmaktadır.

1952 yılı hem nöroleptiklerin ilki olan klorpromazinin özelliklerinin ortaya konduğu yıl, hem de psikofarmakoloji bilim dalının kuruluş yılı olarak kabul edilir.

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.

Jean Delay ve Pierre Deniker Paris'te Ste Anne hastanesinde ilk olarak bu ilacı akut psikoz, delirium atak, manik atak olgularından oluşan 38 olguda 75-150 mg dozlarında denediklerinde, kullanılan klorpromazinin dramatik sonuçlarını görmüşlerdir (45).

Böylece sağaltıma bağlı olarak oluşan psikişik etkileri şu şekilde özetlerler : Dış uyaranlara yanıtta gecikme veya sanal kayıtsızlık, emosyonel veya affektif nöralite, intellektüel fakülteler ve bilinç bozulmadan saplantı ve inisiyatifin azalması.

İki yıl sonra ilk olarak Steck H. adlı İsviçreli araştırmacı daha yüksek dozlarda kullandıkları klorpromazinin parkinsoniyen gidişli nörolojik belirtilerinden söz ederler (68).

Bunun üzerine 1955 yılında Delay bu ilacın etkilerini ifade etmek üzere "nöroleptik" sözcüğünü ortaya atar (46). Bundan sonra sağaltımsal etki-nörolojik yan etki birlikteliği tartışması başlar (69).

Elde bulunan antişizofrenik ilaçların genelde arzu edilen antipsikotik etkilerini ve arzu edilmeyen ekstrapiramidal belirtilerini, SSS'nde dopamin reseptör blokajı yapabilmeye yeteneği oranında oluşturdukları kabul edilir (20).

Bu arada tiyoproperazin (Majeptil) ve daha sonra haloperidolün bulunması nöroleptiklerin etkisine özgü somatopsikişik değişiklikler arasında bulunduğu öne sürülen paralellik ve ilişkinin açıklık kazanmasına neden olur. Nitekim nörovejetatif sendrom somnolans durumuna; akinetik sendrom psiko-afektif kayıtsızlığa; hiperkinezi anguasa ve akineto-hipertonik sendromu depressif eğilimlere bağlanır (46).

Dopaminerjik sistem üzerine etkinlik 1963'te Carlsson ve Lindquist tarafından gösterilmiştir. Bu araştırmacılar nöroleptiklerle gördükleri dopamin turnover artışını, postsinaptik dopamin reseptörleri blokajına bağlamışlardır. Bu tarihten itibaren birçok dopamin reseptörü alttıpi belirlenmiş ve araştırılmıştır.

1970'li yıllarda "radyoligand bağlama" yöntemlerinin geliştirilmesi, bu ilaçlar ile değişik nörotrans-

mitter-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 çıkarılabilmektedir.

Şizofreni tedavisinde yararlı olan bu ilaçların bulunması, bu hastalıkta söz konusu olan beyin mekanizmalarının anlaşılmasına da 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 olagelmıştır. Bunların sonuçları bu hastalıkta olası yeni nörotransmitter ve/veya modulator sistemlerin ortaya konmasına yardımcı olmuştur. Böylece bunların seçici bir şekilde sadece dopaminerjik sistemi etkilemediği, serotoninerjik, histaminerjik, kolinerjik ve noradrenerjik sistemlerin de nöroleptik uygulamasıyla etkilendiği ortaya konmuştur.

Şizofreni etiopatogenezinde mezolimbik dopaminerjik iletim artışı varsayımı amfetaminlerle oluşturulan santral dopaminerjik uyarılmanın oluşturduğu psikozların buna benzemesi ve bu hastalıkta etkili olan nöroleptiklerin antidopaminerjik etkilerine dayandırılır. Bununla birlikte günümüzde şizofreninin anormal dopamin metabolizmasına dayandığını gösteren doğrudan destekleyici bir kanıt da yoktur (48).

Şizofrenide dopamin kuramı, apomorfün ile oluşturulan stereotipi hareketlerinin antagonizması, amfetamin etkileri ile şizofreni belirtileri arasındaki benzerlik, nöroleptiklerle artan dopamin metabolizması, nöroleptiklerle oluşan parkinsonoid tablo ile geliştirilmiştir (57).

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 artık kabul edilmektedir. Özellikle dopaminerjik sistemin durumuna göre ele alınan bu alttıplerden TİP I şizofrenide tabloya pozitif semptomlar hakimdir, dopaminerjik sistem etkinliği artmıştır, nöroleptiklere yanıt iyidir. TİP 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, steotipi, düşünce yoksullaşması, dikkat bozukluğu, sosyal geri çekilme, enerji ve motivasyon azalması, apati ve anhedoni. Negatif belirtiler adı verilen bu belirtilerin bulunduğu TİP II şizofreni alttipinde dopaminerjik sistem etkinliği azalmıştır, bilinen geleneksel nöroleptiklere yanıtın kötü ol-

duğu öne sürülmüştür.(6). Bu negatif belirtilerin tartışmalı olmakla beraber kronik gidişli ve kalıcı olduğu, olasılıkla yüksek kognitif bozukluk ve zayıf sosyal işlevler ile birlikte bulunduğu, genellikle prognozunu kötü olduğu bildirilmiştir (7).

Geçerliliği ve güvenilirliği test edilmiş uygun ölçüklerin bulunmaması, bu alttıplerin sabit sürelerle seyretmemesi, dalgalanmalar göstermesi, negatif belirtilerin hastalığın akut döneminde süregelen 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. (12-5).

Görüldüğü gibi pozitif semptomların bulunduğu durumun mekanizma, biyoloji ve farmakoloji açısından defisiter semptomların bulunduğu tablodan farklı olduğu ortaya konmuştur.Hatta pozitif semptomların epizodik olduğu, buna karşılık defisiter tablounun 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 sanal değişik görünümünün varlığı, pozitif semptomların artmış mezolimbik dopaminerjik işlev ile birlikte bulunduğu, negatif belirtilerin ise beyin yapısal anomalileri ile ilgili olduğu düşünülmüştür(10,11).

Prodüktif ve defisiter şekilde görülebilen şizofreninin bu tiplerinin kortikal ve subkortikal yapılar arasında bir dengesizlik sonucu oluştuğu iddia edilmiştir. Bu kurama göre düşük dozlardaki nöroleptiklerin dezinhibitor etkisi bunların doğrudan kortikal dopaminerjik transmisyon üzerine olan etkileri ile açıklanmak istenmiştir (47).

Bazı nöroleptiklerin düşük dozlarda geri çekilme affektif küntlük, atimormi gibi bugün anglosaksonların şizofreninin negatif veya defisiter belirtiler dedikleri semptomlar üzerine olan etkisi o yıllarda dezinhibitor etki olarak tanımlanmış oluyordu (46).

Bu dezinhibitor etki (=antiotistik etki) uzun yıllar aykırı, ters bir düşünce olarak kabul edildi.

Bunun nedeni olasılıkla bu etkilerin bir akatizi veya taşikinezi gibi parkinsoniyen belirtilere bağlı olarak hastanın hareketlilik gösterdiği iddiası idi. Bunun doğru olmadığı, herhangi bir nörolojik yan etki olmadan da bu tür etkilerin ortaya çıktığının gözlenmesi ile anlaşılmıştır.

Daha sonra da klozapin bir yönüyle bu düşünceyi teyid etti. Bu dezinhibitor etkinin ortaya atılmasında sülpirid'in rolü yadsınamaz. Zaten nöroleptiklerde atipiklik kavramı da bu nöroleptik ile doğdu sonra klozapin ile gelişti (46).

1978'lerde Colonna, Petit ve Lepine tarafından sülpirid'in 150 mg.lık dozlarının 1200 mg.lık dozla-

rına oranla defisiter şizofrenlerde daha etkili olduğu ortaya konmuştu. Buna göre nöroleptiklerin en azından bazılarının doza bağımlı olarak bipolar bir etki gösterdiği ortaya konuyordu (46).

Daha sonra Hans Hippuy ile aynı anda Deniker ve Ginestet dibenzooksazepin bileşiklerinden dibenzotiazepin'in (Loxapac veya Etumin) nöroleptik mi yoksa antidepresif mi olduğu tartışmasını ortaya attılar (46).

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 birbirinden bağımsız olmaktan çok simültane bir şekilde etkilediğini öne sürmüştür.

Bleuler (16) affektif küntleşme ve çekilme gibi bazı belirtilerin şizofreninin esas belirtilerini oluşturduğunu ; delüzyon, hallüsinasyon gibi diğerlerinin ise tamamlayıcı özellikler olduğunu bildirmiştir. Genelde, geleneksel nöroleptik sağaltımında pozitif ve negatif belirtilerde anlamlı bir düzelme olmasına karşın bu düzelme ikincilerde daha az belirgindir.

Hatta apatetik görünümleri olan kronik şizofrenlerin kötü yanıt verme eğilimlerinin olduğu öne sürülmüştür (16). Bu konu son yılların en çok araştırılan konularından biri durumuna gelmiş ve araştırılması için özel skalalar geliştirilmiştir (4,17).

Kronik şizofrenlerin geleneksel nöroleptik sağaltımına 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 olabilirdiğinin gözlenmesi "atipik" kavramına yeni bir boyut kazandırmıştır. Özellikle negatif belirtiler üzerine olan olumlu etkiler açısından sülpirid ve loksapin de benzer etkili bulunmuştur (47,61).

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 oluşturulamamıştır. Yapısal anomali ve serebral atrofi, erken beyin zedelenmesi, dopamin yetersizliği, noradrenerjik fazlalık veya aşırılık, 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 düzelmesinde fazla yardımcı olamaması ve etki mekanizmalarının tam olarak anlaşılamaması rol oynamıştır.

Dopaminerjik sistemde yolaklar birbirine bağımlıdır. Dolayısıyla bir yolağın hiperaktivitesi, diğer bir yolağın hipoaktivitesini doğurabilir veya tersi söz konusu olabilir.

Böylece nöroleptikler kullanım özelliklerine göre değişik projeksiyon yolları üzerinde yeniden dengeleme ve/veya düzenleme şeklinde bir etki gösterdiği öne sürüldü.

Sürengen nöroleptik uygulaması striatum'daki dopaminerjik reseptörler üzerinde bir hipersensibilite reaksiyonu oluştururken, frontal korteks dopaminerjik reseptörlerin duyarlılığı üzerinde hiçbir etki oluşturmamaktadır. Bu da uzun süreli bir tedavide değişik dopaminerjik yapılar arasında diğer bir dengesizliğin ifadesi olarak alınmaktadır. Bugün için tardif diskinezi mekanizmasında bu dengesizliğin rolü olduğu öne sürülmektedir (47).

Bununla beraber dopaminerjik iletimin engellenmesi, aynı zamanda dopamin dışındaki nörotansmitterleri kullanan başka nöronların sinirsel iletiminde de bir değişiklik oluşturur. Bu değişikliklerin de santral sinir sistemi yapılarında mutlaka homojen bir şekilde dağılması gerekli değildir (60).

Önceleri etiyojisi 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.

Sağaltımsal klinik ve nörolojik etkiler tanımlanırken fransız kartezyen düşüncesi nöroleptiklerin sınıflandırılması önerisini gündeme getirir. Burada amaç, tüm nöroleptikler eşdeğer olmadığına göre bunların klinikteki kullanımına bir açıklık kazandırmaktır.

Lambert, bunları ikiye ayırır : a) vejetatif etkilerin predominant olduğu sedatif nöroleptikler (klorpromazin veya levomepromazin), b) belirgin ekstrapiramidal görünümünün eşlik ettiği antiprodüktif etkili insizif (keskin) nöroleptikler (haloperidol ve tiyoproperazin) (46).

1975'lerden sonra 1988'lere kadar nöroleptik ilaç geliştirilmesi bir durgunluk dönemine girer ve daha çok varolanların etki mekanizması, klinik etkileri sindirilmeye ve optimal pozolojileri bulunmaya çalışılır (46).

Bugün için sayıları yaklaşık 35'e çıkmış olan nöroleptik moleküllerine ve bunlar içinden 8 tanesinin de uzun etkili preparatının varlığına rağmen araştırma safhasında çok sayıda molekülün bulunduğu görüyoruz.

Geleneksel nöroleptiklerin hepsi dopaminerjik reseptörlere olan seçici ilgileri ile sağaltımsal ve bazen de çok ciddi yan etkiler gösteren bir ilaç grubudur. Bunların sınıflandırılmaları için çok değişik öneriler yapılmış olmakla beraber aşağıdaki şekil en uygun ve en çok kabul edilene olmuştur.

1970'lerde Deniker ve D.Ginestet bugün bizim kullandığımız sınıflamayı önerirler: Yani a) sedatif, b) ılımlı, c) güçlü ve d) dezinhibitör (buna Belçikalı

Bobon ve Collard antistatik diyor) nöroleptikler (46).

Levomepromazin tipi sedatif nöroleptikler dopaminerjik reseptörler üzerine olan düşük seçici ilgileri nedeniyle zayıf 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 dezinhibitör etkileri oluştururlar ve negatif belirtilerde etkinlik gösterirler (69).

Bu sınıflama özellikle şizofreni ve alttıplerinin tedavisinde yararlı bulunmuştur.

Semptomatolojinin prodüktif veya defisiter olmasına göre nöroleptik ve bunun pozolojisi belirlenmiştir. Buna rağmen nöroleptiklerin etki mekanizmaları, klinikteki olumlu etkileri ve yapılan yoğun çalışmalara karşın uzun yıllar bir türlü belirlenmemiştir.

## DOPAMİNERJİK ETKİNLİK

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 D1 ve D2 reseptörleri postsinaptik yerleşim gösterirler. D2 reseptörü ayrıca presinaptik olarak da bulunur.

Son yıllara kadar geleneksel nöroleptik etkisinde daha çok D2 reseptör blokajının rolü olduğu seçülmüştür. Son zamanlarda D1 reseptörü de antagonist 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 D2 reseptörünü işgal ettiği, D1 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 D2 tutuluğu (% 40-65) fakat göreceli yüksek D1 işgali (% 40) oluşturduğu belirlenmiştir (16).

Her ne kadar D1 ve D2 reseptörlerinin değişik derecelerde etkilenmesinin klinik sonuçları tam olarak aydınlatılamamışsa da antipsikotik ilaçların D1 ve D2 reseptörlerini farklı düzeylerde etkilediğinin bulunması ilk kez "atipik nöroleptik" kavramının ortaya atılmasına neden olmuştur. Gerçekten de klozapin dışında flüpentiksolün de esas olarak D1 reseptörüne bağlandığının gösterilmesi, sulpirid,

pimozid, haloperidol ve klorpromazinin D1 reseptörü üzerine hemen hiçbir etkisinin bulunmaması bu düşüncenin geliştirilmesi gerektiğini düşündürmüştür.

Nitekim 40 yılı aşkın bir süredir terapötik etkinliği bilinen nöroleptiklerin etkileri hala sadece dopaminerjik sistemin blokajına bağlanmak istenir.

Bunun yanında klinikte antipsikotik etkinliğin ancak yine dopamin reseptör blokajına bağlı ekstrapiramidal nörolojik belirtiler ile birlikte olabileceği düşünülmüştür.

Daha sonra nöroleptiklerin etkisini göstermesi için mutlaka EPS'nin birlikte olması gerekip gerekmediği tartışması ortaya atılmıştır (46).

Diğer bir deyişle antipsikotik etki parkinsonoid yan etki olmadan oluşabilir mi? sorusu gündeme gelmiştir.

Aslında benzamidlerden olan sulpirid'in nigrostriatal sistemi etkilemediği, klozapin'in ise bünyesindeki antikolinergik etki ile, EPS oluşumunu engellediği belirlenmiştir.

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

Apomorfin 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 (71).

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 antikolinergik etkinlik taşıması, neden olarak gösterilmek istenmişse de sülpiridin antikolinergik özelliğinin bulunmaması bu konuda başka mekanizmaların da rolü olabileceğini akla getirmektedir (46). Bu konu da "atipiklik kavramının bir başka yönü olarak ele alınmaktadır.

Beinde nöronlarının %1'inden daha azı dopaminerjik doğadadır. Bununla birlikte bunların uzantılarının birçok beyin bölgesi ile ilişkili olması nedeniyle diğer nöronların etkinliğinin modülasyonunda önemli rolleri vardır. Nitekim nigrostriatal yolak, A9 alanı denilen serebral gövde seviyesinde

"pars compacta" içinde doğar buradan kaudal çekirdeğe, putamen ve palliduma yayılır. Burada dopamin volonter hareketleri kolaylaştırıcı etki gösterir. Buradaki dopaminin nöroleptiklerle blokajı motor defisitlerin ortaya çıkmasına neden olur. Buna karşılık serebral korteks ve limbik sistemin bazı bölgelerinde A10 alanından doğan mezolimbik ve mezokortikal projeksiyonlarda dopamin kognitif ve emosyonel süreçleri denetler.

Bu düzeyde aşırı bir dopaminerjik etkinlik bazı psikotik görünümünden sorumlu tutulur (51). Hipotalamo hipofizer sistemde ise dopamin hipofiz önlob hormonlarının salınmasını düzenler.

A9 ve A10 alanlarındaki nöronların elektrofizyolojik incelemesinde, kullanılan doz ve uygulama süresine göre limbik ve nigrostriatal sistemlerde nöroleptiklerin diferansiyel etkileri gözlenebilir.

Böylece bazılarının nigrostriatal sisteme göre limbik sistemi daha fazla etkiledikleri (sulpirid, tiyoridazin, klozapin) veya hipotalamusta daha fazla yoğunlaştıkları (sulpirid) belirlenebilmiştir (50).

Bununla birlikte bütün bu sistemlerin kendi aralarında ilişkili oldukları ve diğer nöromedyatör sistemler ile etkileştikleri de göz ardı edilmemelidir.

Ayrıca nöroleptiklerin değişik düzeylerde diğer monoaminerjik sistemleri doğrudan etkiledikleri gözönünde tutulursa bu bileşik etkilerin yan ve sağaltımsal etkinlikteki heterojenliği açıklamak mümkün olur. Belki de bu diğer sistemler üzerine additif etkiler nöroleptiklerin atipikliğinde etkili olmaktadır.

Klozapin'in D1 ve D2 reseptörlerine düşük düzeyde bağlanmasının yanı sıra 5HT<sub>2</sub> reseptörlerini etkilemesi, dibenzodiazepin grubundan loksapin ve klotiapir ile dibenzazepin grubundan fluperlapinin de benzer etkilere sahip olması bu düşüncüyü desteklemiştir (25).

Yıllardan beri nöroleptik denince dopamin ve şizofreni birlikte düşünülüyordu. Hipotez nöroleptik etki mekanizmasında dopaminerjik üstünlük üzerine idi. Ancak PET-SCAN ile yapılan çalışmalarda bu doğrulanamadı. Bir kere bile tedavi görmemiş şizofren hastaların D2 reseptör dansitesinde normalere oranla bir farklılık belirlenemedi. Bu konuda tartışmanın daha uzun süreler devam edeceği varsayılmaktadır (53,72).

EPS olmadan nöroleptik etkiyi elde etmenin bir yolu da parsiyel dopamin agonisti kullanmaktır. İdeal olarak bu maddeler D2 reseptörü için yüksek affinite gösterirler fakat aynı reseptör üzerine bunların stimüle edici etkileri oldukça sınırlıdır. Bununla beraber bunların D 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 antagonisti, buna karşılık hipodopaminerjik durumda sınırlı agonist etki gösterebilmektedirler. Böylece şizofrenide duruma göre etkili olabilen bu ilaçların kullanımı mantıklı gelmektedir.

Dopamin agonistlerinin kullanımı psikotik belirtilerin şiddetlenmesi sonucunu doğurur gibi gelmektedir. Ancak defisiter semptomlu şizofrenlerde postsinaptik dopaminerjik reseptörlerin stimülasyonunun belirtileri düzelttiği teyid edilmiştir. Bununla beraber bu yönde etkili yeni ilaçların genel kullanımına geçmeden evvel şizofreni alt popülasyonlarının da test edilmesi yararlı olacaktır.

Aminoergolin türevleri SDZ 208-911 ve SDZ 208-912 bu özellikleri taşıyan dopamin D2 reseptör parsiyel agonistleridir (29).

Bu parsiyel dopamin D2 agonistlerinin eksperimental özellikleri aşağıdaki şekilde belirlenmiştir.

- amfetamin veya apomorfin ile oluşturulan stereotipiye bloke ederler.
- koşullu kaçış yanıtını inhibe ederler.
- striatuma dopamin metabolit düzeylerini yükseltirler.
- çok az katelepsi yaparlar.
- 6-hidroksidopamin uygulanmış sıçanlarda dönme hareketi oluştururlar.
- prolaktin sekresyonunu inhibe ederler.

Bugün için selektif presinaptik dopamin reseptör antagonistleri, selektif D1 reseptör antagonistleri, presinaptik reseptör agonistleri (BHT 920 OPC 4392), postsinaptik parsiyel D2 agonistleri (hiperdopaminerjik durumlarda dopaminerjik transmisyonu azaltma, düşük intrinsek aktivite ile motor yan etkilerin çıkışını önleme) gibi bileşikler yeni nöroleptikler olarak araştırılmaktadır.

Stereotipi davranışının inhibisyonunun ilacın D2 reseptörüne bağlanması ile oluştuğu ve ekzojen apomorfin veya amfetamin ile salınan endojen dopaminin bunu oluşturmasının engellendiği varsayılır. Aynı zamanda bunun zayıf intrinsek aktivitesi nigrostriatal sistemde bazı postsinaptik aktivasyonları devam ettirecek katelepsi oluşumundan korur.

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 D2 reseptör blokajı, D1 reseptörü üzerine değişik etkiler ve potent 5-HT2 antagonizmasına dayandırılmıştır (37).

Diğer taraftan bu agonistlerin zayıf stimüle edici etkisi, 6-hidroksidopamin verilmiş sıçanlarda dönme hareketi ve prolaktin sekresyon inhibisyonu oluşturmaktadır. Önemli bir yan etki de geleneksel nöroleptiklerin oluşturduğu hiperprolaktinemi. İnsanda klozapin ve melperon çok az hiperprolaktinemi yapmaktadırlar (16). Bu iki ilacın zayıf D2

antagonisti olmaları yanında 5HT2 antagonisti etki taşımaları ile bu etkisizlik arasında bir ilişki kurmak olası mıdır?

Diğer taraftan sülpirid belirgin hiperprolaktinematik etkisi yanında selektif bir D2 reseptör antagonistidir ve 5HT2 antagonisti etki taşımamaktadır.

Dopamin reseptörlerine selektif olanların geleneksel antipsikotik etkileri bulunmasına karşın otomatik ve sedatif etkileri düşüktür. Bunların D2 reseptörlerine ve etki yerlerine olan selektifliği nedeniyle ekstrapiramidal yan etkileri de görece daha azdır. Sülpirid, remoksiprid, raklopid benzamid türevleri olarak selektif D2 reseptör antagonistleridir. Bunlardan remoksiprid, raklopid özellikle mezolimbik ve substansiya nigra D2 reseptörlerine seçici bir etki gösterir (30).

Remoksiprid (A.33547) İsveç Astra firmasının geliştirdiği benzamid türevi yeni bir nöroleptiktir. Seçici bir şekilde mezolimbik D2 reseptörlerini bloke eder. D1 reseptörleri veya adrenerjik, kolinerjik, histaminerjik ve serotoninerjik reseptörleri üzerine etkisizdir.

Farmakolojik özellikleri remoksipridin potent bir antipsikotik olmasına karşın klasik nöroleptiklere kıyasla daha az ekstrapiramidal yan etki insidansı taşıdığına ortaya koymuştur. Sedatif etkisi düşüktür (30). Ancak aplastik anemi oluşturması etkisi önemli bir dezavantajdır.

Tipik nöroleptikleri atipik nöroleptiklerden ayıran bir diğer özellik bunların D2 reseptör ve 5-HT2 reseptör antagonistisi olup olmamalarıdır. 5-HT2 antagonizmasının özellikle negatif psikotik belirtiler, affektif semptomlar ve EPS üzerinde etkili bulunması bu farmakolojik profili gösteren ilaçların aranması gerektiğini ortaya çıkardı.

Bu düşünce içinde setoperon, ritanserin, risperidon geliştirildi ve klinik çalışmalarda olumlu bulundu. Risperidon 5-HT2 ve D2 reseptör blokleri, sertindol ise 5-HT2, D2 ve alfa 1 reseptör blokleridir. Bunun düşük antistereotipik ve kateleptik etkisi vardır (73).

## SEROTONİNERJİK ETKİNLİK

Diğer taraftan şizofrenlerin %20-30'unu oluşturduğu varsayılan rezistan şizofreni konusu ve tedavisi yeniden gündeme geldi. Her ne kadar nöroleptikler bugün için bu hasta grubunda mutlak yararlı olmasa da, vazgeçilmez ilaçlar olarak kabul edilse de acaba bunların arasından bazıları veya başka yeni moleküller ayırıldilemez mi?

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 alt tiplerinin psikotik hastalıkların oluşumundaki olası ilgilerinin 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 yapısındaki analog maddeler normal insanlarda bazı şizofreni belirtileri oluşturabilir" diyen Wooley'in bu kuramı, mental hastalıklarda serotonin rolünün tartışılmasının ilk adımı olmuştur (56).

Wooley daha sonra "beyinde serotonin düzeyinin artışı labil psikotik durumları şiddetlendirebilir" varsayımını öne sürmüştür.

Bu arada metiserjid ve sinanserin gibi serotonin antagonistleri ile elde edilen klinik bulgular serotoninergik sistemi dopamin lehine ekarte etmiştir. LSD'nin metile bir analogu olan metiserjid şizofrenlerde terapötik etkinlik göstermediği gibi psikotik semptomatolojiyi arttırabilmektedir. Manide plasebo'dan farklı bulunmamıştır. Sinanserin de benzer özellikler göstermiştir (58).

Sonradan anlaşılmıştır ki bunlar aslında serotoninergik reseptörler üzerinde, LSD tipi karma agonist-antagonist etkiler gösterdikleri için bu tür etkilere neden olmaktadır (59).

Bu arada klozapin ile birlikte, serotoninergik sistem ile şizofreni ilişkisi gündeme gelir.

Özellikle kortikal yapılarda 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin blokajı ile antidefisiter etkinlik arasında bir ilişki arayan çok sayıda çalışmada yapılmıştır (54). Bu arada özgül 5-HT<sub>2</sub> reseptör blokleri ritanserinin, dopaminergik blokaj ile birlikte 5-HT<sub>2</sub> blokajı yapan risperidon gibi yeni moleküller bulunur.

Her ne kadar 5HT<sub>2</sub> antagonistlerinin şizofrenideki etkinliği tartışmalı ise de D<sub>2</sub> reseptörlerine karşı bunların bağlı olarak da olsa nöroleptiklerden daha fazla affinite göstermesi atipik nöroleptikleri klasiklerden ayırdedici bir özellik olabilir.

5-HT'nin dopaminergik iletimi modüle etme yeteneği (dopaminergik nöron aktivitesini artırıcı) bunun mekanizmasını açıklayabilir.

Şizofrenide frontal korteks düzeyinde 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinde bir down-regülasyon varsa, bu ekseriya serotoninergik iletimde artmış bir etkinlik gösterir ki bu da atipik nöroleptiklerle azalır.

Ayrıca 5-HT<sub>2</sub> antagonistlerinin derin uyku ve REM dönemlerini artırıcı etkisi vardır. Diğer taraftan ritanserinin tedaviye eklenmesi klinik belirtileri düzeltmekte ve EPS'yi azaltmaktadır.

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

Tiaspiron (BMY 13859) potent D<sub>2</sub> reseptör blo-

keri 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 antiserotoninerjik etkinin antidopaminergik etkiye görece oranı EPS'nin oluşmamasında görece bir sorumluluk olarak öne sürülmüştür (32).

İlginç olanı tiaspironun nontrankilizan ve non-sedatif bir antipsikotik olmasıdır. Bu yönüyle akut şizofrenik ekzaserbasyonlarda sınırlı kullanımı olmasına karşın ayakta idame tedavisinde günlük yaşamı etkilememesi ile avantajlı bulunmuştur (33). Bu arada tardif diskinezi "rodent" modelinde dopamin reseptör supersentazasyonu 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 (ritanserinin) 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 "timastenik" ajanların kronik psikozların sağlatımında gelecek için iki yönlü bir yarar sağlayabileceği öne sürülmüştür (26,55).

Böylece bugüne gelindiğinde geleneksel nöroleptiklerin yanında atipik nöroleptikler, nöroleptik olmayan antipsikotik moleküller gibi çok yeni kavramlar gündeme gelir. Doğaldır ki bu arada şizofreni patolojisi de yeniden incelenmeye alınır. Ayrıca Y.Lecrubier distimik hastaların bir alt-grubunun da hipodopaminergik bir sendrom gösterebileceği düşünce ve bulgularını ortaya attı ve buna "timasteni" adını verdi. Bunlara özellikle 5-HT<sub>2</sub> özgül reseptör blokerlerinin etkili olacağı iddia edildi (55).

Şizofreni ile serotoninergik sistem arasındaki ilişki bu konuda bugüne kadar yapılan araştırmalarda tam bir sonuca ulaştırılmamıştır. Serotonin salınması ve depleasyonu oluşturan fenfluraminin antipsikotik ve antiotistik etkisi olmadığı ortaya konmuştur (35,36).

Bununla beraber serotonin antagonisti olan klozapinin antipsikotik etkisinde bu özelliğinin rolü üzerinde durulmaktadır (35).

Serotonin antagonistlerinin özellikle TİP II (negatif semptomlu) şizofrenide yararlı olması kronik psikozlarda dopamin yanında serotonin varlığının da düşünülmesini sağlamıştır. Serotonin antagonistlerinin (ritanserinin) veya bu özelliği de beraberinde taşıyan nöroleptiklerin mizaç ile ilgili BPRS parametrelerinde iyileşme, düzeltme oluşturmaları nedeniyle müzaccın güçlendirilmesi anlamına gelen "timasteni" sözcüğünün bu özelliği belirtmek üzere kullanılması önerilmiştir (26). İlginç olanı bu se-

rotonin antagonisti ilaçların hiçbirinin antikolinerjik etki taşımamasına karşın uygulamada ekstrapiramidal belirtileri çok az göstermesidir.

Atipik nöroleptik kavramı dopaminerjik reseptör antagonisti olmasına rağmen çok az ve düşük insidanda parkinsonoid sendrom ve tardif diskinezi gösteren nöroleptikler için de kullanılabilir. Burada nöroleptiklerin etkiledikleri beyin bölgeleri önem kazanmaktadır.

### NÖROLEPTİKLERİN ETKİ YERLERİ

Gerçektende atipikler ile tipikler arasında etki yerleri açısından da fark vardır.

Nitekim de bazı nöroleptikler klorpromazin ve haloperidol gibi geleneksel nöroleptiklerin aksine hayvan deneylerinde subtansiya nigra'da dopaminerjik nöron ateşlemesi üzerinde etkili değildirlir. Bunlar arasında klozapin, tiyoridazin, sülpirid ve molindon sayılabilir (27).

Bunların antidopaminerjik etki'leri değişik anatomik yapılar üzerinde kendisini gösterir ve buna bağlı olarak yan etkiler oluşur. Örneğin nigrostriatal sistem blokajı ekstrapiramidal yan etkilerden ve olasılıkla da tardif diskineziden sorumludur. Son yıllardaki hedef, nöroleptiklerin klinik etkinliklerini EPS olmadan ortaya çıkarabilmelerini sağlamaktır; bu tür özellikler gösteren nöroleptikler atipik olarak isimlendirilmişlerdir (49).

Etki yerleri açısından geleneksel nöroleptiklere oranla atipikler esas olarak limbik sistem (mezolimbik ve mezokortikal) ve frontal korteksi etkilerken striatal bölgede etkili değildirlir. Bunlar dokusal konsantrasyon, voltametri, mikrodiyaliz ve elektrofizyolojik testler ile ortaya konmuştur.

Tipik nöroleptiklerden farklı olduğu varsayılan klozapin ve risperidon'un bu etkinliği klinikteki gerçek ve putatif etkinlik dışında prolaktin seviyesini yükseltmemesi ile karakterlidir. Ayrıca atipik nöroleptiklerin bazıları da sadece dopaminerjik reseptörleri antagonize etmemeleri ile ayrılır.

Klozapin süregen uygulaması sadece mezokortikolimbik sistemin dopamin hücrelerinde depolarizasyon bloğu yaparken tipik nöroleptiklerin bu blokajı hem mezokortikolimbik hem de nigrostriatal bölgede olmaktadır (38,39). Hayvan çalışmalarında klozapin doza bağlı olarak nukleus akkumbens'ten mezolimbik bölge) dopamin salınmasını inhibe etmiştir. Bu etki otoreseptör blokajı ile olur. Uzun süreli kullanımda klozapin striatum dopamin salınması üzerinde etkili olmamıştır.

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 oluşturmurlar (41).

Ayrıca son olarak atipiklerin akut uygulamada tuberoinfundibular dopaminerjik nöronlarda etkinlik artışı oluşturdıkları, tipik nöroleptiklerin böyle bir etkisi olmadığı ortaya konmuştur (42).

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

Tuberoinfundibular dopamin nöronlarının akut aktivasyonu D1 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 D1 dopamin agonisti ile antagonize edilirken D2 agonisti ile antagonize edilememiştir.

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 antinöadrenerjik etkinlikte artış (örneğin klozapin) dikkati çekmiştir. Bu arada bunların klinik etkinlikleri ve yan etki azlığı 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 değildirlir. 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 belirtilerin de etkilendiği ve düzeldiği genelde kabul edilir (16).

Bunların içinde klozapin ayrıca muskarinik ve H1 reseptörlerini bloke etmesi ve gabaerjik, glutamaterjik etkiler göstermesi ile ayrılır.

Bu arada birçok nöroleptik ilacın aynı zamanda alfa adrenerjik, serotoninerjik, kolinerjik ve histaminikerjik 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.



Bütün rezistan şizofrenler klozapin'e yanıt vermezler. Bu nedenle klozapin'e yanıtın öngörsel kriterleri bulunabilirse bu bulgular yeni ufuklar açabilecektir.

### KOLİNERJİK ETKİNLİK

Şizofrenide artmış muskarinik etkinlik ile negatif belirtiler varlığının ilişkisi öne sürülmüştür. Bunun aksi de geçerlidir. Muskarinik etkinlik azalması ile pozitif belirtilerin varlığı söz konusudur. Klozapinin antikolinergik etkinliği negatif belirtilere karşı koyma ile ilişkili görülmüştür (53).

Parkinson hastalığına analogi yaparak şizofreni kolinerjik etkinlik 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 antikolinergik ajanların kullanılmasıyla negatif belirtilerin hafiflediği gözlenmiştir. Hatta negatif semptomlu şizofrenlerin antikolinergik ilaçları "bağımlılık" derecesinde kullandıkları, varolan polisomnografik ve nöroendokrin bozuklukların bu kolinerjik hiperaktivite ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (21).

### GLUTAMATERJİK ETKİNLİK

Şizofrenik olguların BOS örneklerinde düşük glutamat düzeyleri belirleyen Kim ve ark. (66) ilk olarak şizofreni oluşumunda glutamat transmitter sisteminin hipofonksiyonunun önemini işaret etmişlerdir.

Diğer taraftan psikotomimetik özelliği bilinen fensiklidin in özgül glutamat reseptör alt tipi olan NMDA ( N- metil- D- aspartat ) reseptörünü non-competitif olarak bloke etmesi şizofreni etiopatogenezinde NMDA reseptör hipofonksiyonu hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur.

Teorik olarak NMDA reseptör hipofonksiyonunun primer olarak varolan dopaminerjik hiperaktiviteye sekonder olarak geliştiğinin varsayılması sonrası tipik nöroleptiklerin DA reseptörlerini bloke etmesi sonrası NMDA reseptör hipofonksiyonunu düzeltereği ve buna bağlı nörodejenerasyonu engelleyeceği öne sürülmüştür. Bu arada negatif semptomlarla pozitif semptomların hangisinin bu NMDA reseptör hipofonksiyonu ile ilişkili olacağı sorusu gündeme gelmiştir.

Çünkü tipik nöroleptikler negatif semptomlar üzerine pek etkili değildirlir ve ayrıca NMDA reseptör hipofonksiyonuna bağlı nörodejeneratif değişiklikler eksperimental olarak belirlenmiştir. Buna

karşılık atipik nöroleptiklerin (klozapin, olanzapin) negatif ve pozitif semptomların her ikisinde de etkili olmaları NMDA reseptör hipofonksiyonunun santal sinir sisteminde farklı network bağlantılarının olabileceği fikrini doğurmuştur. Bu da atipik nöroleptiklerin etkilerinde glutamaterjik artışının rolü olduğu iddiasının ortaya atılmasına neden olmuştur (66,67,70).

### GABAERJİK ETKİNLİK

Klozapin ve haloperidol gabaerjik etkinlik açısından farklı özellikler taşır. Hayvan çalışmalarında akut klozapin uygulaması ventral striatumda GABA salınmasını artırır. Globus pallidum'da bu etki izlenmez. Uzun süreli haloperidol uygulamasında her iki bölgede ortaya çıkan etkiler bunun aksi yöndedir.

Ventral striatum ve pallidus globus beyin bölgelerinde görülen bu farklı etkinlik bunların farklı klinik etkilerini açıklayabilir.

Gaba reseptörleri üzerine direkt etkili musimol şizofreniyi agrave etmektedir.

Diğer taraftan bazı gabaerjik agonistlerin benzo-diazepin parsiyel agonisti olarak (bretazenil) şizofreni de klinik etkinliğe sahip oldukları ileri sürülmüştür. Bu arada parsiyel agonistlerin, sedasyon, bağımlılık, yoksunluk ve kötü kullanım sakıncaları olmadığı iddia edilmektedir. (52)

### OLASI DİĞER ETKİNLİKLER

Kolesistokin'in (oktapeptid/CCK-8) peptiderjik transmitter olarak kortikal lokalizasyonu ve özellikle A 10 dopaminerjik bölgelerde dopamin ile birlikte bulunması şizofrenide antipsikotik olarak kullanılabilceğini düşündürmüştür. Ancak yapılan çalışmalar bu düşünceyi 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 (25,47).

Şizofrenlerde nöropeptidlerin olası serebral nöromediyatör işlevleri varsayımıyla vazopressin analogları da kullanılmıştır. Sadece defisiter belirtilerde ve sadece % 10 olguda ılımlı bir düzelme oluşturmakla beraber bu tedavinin kısa sürede tolerans oluşturması ve olumsuz yan etkileri bu konudaki ümitleri boşa çıkarmıştır (44).

### ŞİZOFRENİ SAĞALTIMINDA SORUNLAR

Şizofrenin ilaçla tedavisinin etkinlik sınırları ve sonuçları ile ilgili araştırmalar oldukça az sayıdadır.

Bunun nedeni bütün araştırmaların objektif sonuçlara ulaşabilmesi için çok uzun süreli olması gereğidir. Böyle olunca aşağıdaki sorular hala yanıtlanmayı beklemektedir (65).

Şizofren hastaları nöroleptik sağaltımına tamamen refrakter kabul edilenlerin yüzdesi nedir?

İyi yanıt vermeyenlerin klinik profili tanımlanabilir mi? Şizofreninin heterojen semptomatolojisi içinde nöroleptik sağaltımına az veya çok yanıt verenlerin sentromik alt gruplar ayırtedilebilir mi?

Tabloya eşlik eden başka faktörler (ailesel, sosyal, mesleksel....) tedavi etkinliğine tesir edebilir mi?

Daha da özgür olarak etkinlik, kullanılan nöroleptik tipine, pozolojisine, süresine, bileşik tedavilere bağlı olabilir mi? Bu sorulara yanıt vermek isteyen araştırmalar çoğu zaman yetersiz hatta sonuçları birbirine terstir.

Buradaki sorunun en önemli yanı herhalde nöroleptik tedaviye rezistans konusunda bir yanıt bulabilmektir. Şimdilerde sıklıkla kullanılan bu kavram biraz da depresyonlarda karşılaşılanlardan esinlenerek kullanılmak istenmektedir. Ancak depresyondaki patolojiler çoğunlukla geçicidirler. Halbuki şizofrenide durum farklıdır. Şizofrenilerin hepsinin rezistan oldukları söylenebilir. Çünkü hiçbir tedavi bunları eski şekline döndüremez.

Buna karşılık diğer bir yaklaşım bunların hiçbirinin tam bir rezistans göstermediği şeklindedir. Nitekim olguların önemli bir bölümünde nöroleptik tedavi değişik süre ve derecelerde bir değişiklik oluşturmaktadır.

Bu görüntü bunlarla yapılacak olan çalışmaların çok uzun süreli olmasını gerektirir; şizofrenide bu soruları yanıtlayacak çalışma çok azdır ve sonuçlar da bazen yanıltıcıdır.

Bugünkü anglo-sakson araştırmacıların eğilimi rezistans şizofreniyi kantitatif kriterler kullanarak belirlemektedir.

### ATİPİKLİK KRİTERLERİ

Nöroleptikler psikiyatride kullanılan ilaçlar arasında önemli bir konuma sahiptir. Bunların 1950 li yıllardan itibaren tedaviye girmesi ile psikiyatride önemli sağıtimsal yaklaşımlar gerçekleştirilmiştir. Sonraları yeni nöroleptikler bulunmasına karşın uzunca bir süre bunların hepsinin az veya çok birbirine benzediği, aynı tür hastalıkta birinin yerine diğerinin de kullanılabileceği bir ilaç grubu olarak kabul edilmişlerdir.

Nöroleptiklerin tarihsel gelişimi ve yapılan araştırmaların sonuçları gözden geçirildiğinde bu düşüncenin geçerliliğini yitirdiği anlaşılmıştır. Nitekim, özellikle son 10 yıldan bu yana, bulunan yeni nöroleptiklerin birtakım farklılıklar taşıdığı belirlenmiştir. Bu konuda özellikle, şizofreni fizyopatolojisinin klinik gidişinin farklılıkları ortaya kondu-

tan ve yeni nöroleptiklerin bu farklı klinik durumlarda etkinliğinin veya etkisizliğinin saptanmasından sonra yeni moleküllerin bulunması hızlanmıştır. Böylece geleneksel nöroleptiklerden farklı ve atipik özellikler taşıyan nöroleptik kavramı gündeme gelmiştir.

Bugünkü bilgilerimiz ışığında bu atipiklik kriterleri şu şekilde sıralanabilmektedir:

- Ekspiramidal sendrom göstermeme
- Etki yeri özgüllüğü (Örneğin mezolimbik bölge veya nukleus akumbens- sulpirid, rakloprid)
- D2 reseptörleri için yüksek düzeyde selektiflik (Sulpirid)
- D1 reseptörleri için yüksek düzeyde selektiflik (Klozapin)
- Bipolarite (Sulpirid)
- Antikolinergik etkinlik
- Düşük antidopaminerjik, güçlü antiserotoninerjik etkinlik (Klozapin)
- 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerine özgüllük ve antagonizma (Risperidon)
- Postsinaptik parsiyel agonist etki (duruma göre agonist veya antagonist)
- Presinaptik agonist etki (dopaminerjik iletimi azaltmak için)
- Presinaptik antagonist etki (dopaminerjik iletimi arttırmak için)
- Hayvan deneylerinde katalepsi oluşturma
- Apomorfin ve amfetamin etkilerini önleyememe

### SINIFLANDIRMA

Son zamanlarda geleneksel ve atipik nöroleptiklerle elde edilen klinik verilerin ışığında nöroleptiklerin yeniden sınıflandırılması eğilimi belirlemiştir (74). Kapsambelis V. ve ark. (1990) atipik nöroleptikleri de dikkate alarak aşağıdaki sınıflamayı önermişlerdir:

### SEDATİF ETKİLİ NÖROLEPTİKLER:

Sedatif etki nöroleptik uygulaması ile ilk gözlemlenen bir etki olmasına karşılık bazılarında, özgül olmadığı var sayılır. Bu etki altında nöroleptiklerin ataraksik, antiagressif ve anti-ajitasyon etkisi ile antimanik etkisinin ilk belirtileri olarak kabul edilmek durumundadır.

Bu nöroleptiklere bazıları - angolitik etkili adını vermek isterler. Çünkü Deniker'in dediği gibi bunlar aslında genelde kabul edilen sedasyon dışında, antiagressif etki oluşturmaktadırlar. Ayrıca bu etki psikotik anguas üzerine olan etki ile ilişkilidir. Nitekim anguas, hallusinasyon, persekütif delirler v.b. semptomatik elemanlar olmadan da görülebilir.

Gerçekten de anguas, anksiyetinin bilinen şe-

## YENİ VE POTANSİYEL NÖROLEPTİKLER ( 75)

İlaç	Etki
Klozapin (Novartis)	Geniş spektrumlu antagonist / atipik etkinlik
Risperidon (Janssen)	D <sub>2</sub> /5HT <sub>2</sub> antagonisti
Remoksiprid (Astra)	Seçici D <sub>2</sub> antagonisti
Amisulpirid	Seçici D <sub>2</sub> antagonisti
Amperozid (Kabi Lundbeck)	Zayıf DA antagonisti 5-HT <sub>2</sub> + D <sub>1</sub> antagonisti
Sertindol (Abbott)	Geniş spektrumlu antagonist / atipik etkinlik
Seroquel (ICI)	Geniş spektrumlu antagonist / atipik etkinlik
Olanzapin (Lilly)	Geniş spektrumlu antagonist / atipik etkinlik
BRL 46470 (SmithKlein Beecham)	5-HT <sub>2</sub> antagonisti
RWJ 37796 (R.W.Johnson)	D <sub>2</sub> / 5HT <sub>2</sub> antagonisti
MDL100907 (Marion Merrell Dow)	5-HT <sub>2</sub> antagonisti
FCE 23884 / 005 (Farmitalia)	D <sub>1</sub> agonisti / D <sub>2</sub> antagonisti
UH232 / AJ76 (Upjohn)	Seçici D <sub>3</sub> antagonisti
SCH 39166 (Schering)	D <sub>1</sub> antagonisti
NO 22-0010 (Novo)	D <sub>1</sub> antagonisti
(+)-3PPP (Carlsson)	Kısmi DA agonisti
SND 919 (Boehringer / Upjohn)	Kısmi DA agonisti
PD 143188 (Parke-Davis)	Kısmi DA agonisti
SDZ-HDC 912	Kısmi DA agonisti
OPC-4392	Kısmi DA agonisti
B-HT 920	Kısmi DA agonisti
EMD 49980	Kısmi DA agonisti

Not:DA=dopamin

killerinden (fobik korku, nörotik anksiyete, stress anksiyetesi v.b. gibi) tamamen farklıdır. Buradaki anguas üzerine olan bu etkiye angololitik etki adı verilir.

Nevrozlar için anksiyete sözcüğü yeğlenirken psikozlar için daha çok anguas sözcüğü kullanılmak istenir. Nitekim psikotiklerde anksiyete değerlendirme skalası ile PAS (psychotic anxiety scale) Blin O. Lecrubier.Y.- bunun farklılığı ortaya konmuştur (64).

Aslında Nöroleptiklere özgü bir angololitik etki varlığının kabulü bir takım avantajlar sağlar,

- Nöroleptik sedatif etkisine bir açıklık kazandırır. Aynen benzodiyazepinlerin anksiyolitik-sedatif hipnotik etkilerinde olduğu gibi.

-Benzodiyazepinlerin anksiyolitik etkisi ile nöroleptiklerin angololitik etkisi arasındaki ilişki veya ayrıcalık netleşir.

Nitekim psikotik anguasın özgül nöroleptikleri yani angolitikler psikotik doğada elemanlar taşıyabilen bazı nevroitik durumlarda sadece kısmen etkili olabilir.

Buna karşılık nevroitik anksiyetenin görece özgül ilacı olan benzodiyazepinler şizofreni sendromuna eşlik eden nevroitik semptomlara etkili olabilir.

Sürekli tartışma konusu olan bu durum belki başka bir bakış açısı ile daha iyi açıklanabilir. Örneğin benzodiyazepinler süregen şizofreninin psikotik anguasında etkili olabildiği gibi, levomepromazin tipi bir nöroleptik de (saf angololitik etkili) tipik bir antipsikotik etkinlikten yoksun olarak, ciddi nevroitik anksiyetelerde yararlı olabilir.

### ANTİPRODÜKTİF ETKİLİ NÖROLEPTİKLER

Geçmişte antideliran, antihallusinatar, antipsikotik gibi isimlerle anılan nöroleptik etkiler bugün için bu isim altında toplanmak istenir.

Prodüktif şekilde, geleneksel nöroleptik uygulaması aynen akut psikozlarda olduğu gibi etkir.

Gerçek olanı, bu belirtilerin akut olanları üzerine nöroleptiklerin kronik olanlara oranla daha etkili olduğudur. Bunun nedeni aslında Bleuler'in dediği gibi gerek patojeni gerekse psişik anlamı içinde bu kronik görünümünün aslında, psişik yaşamın dezorganizasyonu olarak bunların, gerçek ikincil etkiler olmasındandır. Buna Ey, bilincin dissolüsyonu (çözünmesi) adını vermiştir. Aşağıdaki psişik-reorganizasyon etkisi tipik nöroleptikler için beklenen bir etki değildir.

### PSİKO-REORGANİZATÖR ETKİLİ NÖROLEPTİKLER

Bu etki olgunun ruhsal yaşamının restorasyonu ve bütünlüğünün sağlanması olarak ifade edilir.

Defisiter şekilde bazı nöroleptiklerin kullanımı olgunun bazı enerji kapasitelerini blokajdan kurtarma ve yeniden kullanabilme imkanı sağlar. Buna dezinhibitör etki diyoruz.

Ancak hangi şekilde olursa olsun tedavi edici etkinin geleneksel nöroleptiklerle kısmi düzeyde olduğu ve psiko-reorganizatör etkinin anti-dissosiyatif etkiyi tanımlamadığı kabul edilir.

Bunun için yeni nöroleptiklere gereksinim vardır. Hayvan psikoz modeli henüz tam olarak belirlenemediği için yeni moleküllerin spekülasyon yapılmadan önce klinikte valide edilmesi gerekmektedir. Her ne kadar moleküler biyoloji bu konuda oldukça ilginç veriler sağlıyorsa da aynı nedenle, klinikte değerlendirilmemiş bulgular teorik kalmaya mahkumdur.

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. 280:19.
2. CROW TJ(1985). The twosyndrome concept : origins and current status. Schizophr Bull. 11:471486.
3. ANDREASEN NC(1982). Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability. Arch Gen Psychiatry. 39:784788.
4. MORTIMER AM, MCKENNA PJ, LUND CE, MANNUZZA S (1989). Rating of negative symptoms using the High Royds Evaluation of Negativity (HEN) scale. Br J Psychiatry 155 (Suppl.7) 8991.
5. CARPENTER WT, HEINRICHS DW, WAGMAN AMI (1988). Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. Am J Psychiatry 145:578583.
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. 37:1113.
7. PFOHL B, WINOKUR G (1982). The evolution of symptoms in institutionalized hebephrenic and catatonic schizophrenics. Br J Psychiatry. 141:567572.
8. CARPENTER WT, HEINRICHS DW AND WAGMAN AML (1988). Deficit and nondeficit forms of schizophrenia:the concept. Am J Psychiatry 145(5):57883
9. ANGRIST BM, ROTROSEN J AND GERSHON S (1980). Differential effects of neuroleptics on negative versus positive symptoms in schizophrenia. Psychopharmacologia (Berlin). 72:1719.
10. PEARLSON GD, GARBACZ DJ, BREakey WR, AHN HS, DEPAULO JR (1984). Lateral ventricular enlargement associated with persistent unemployment and negative symptoms in both schizophrenia and bipolar disorder. Psychiatry Res. 12:19.
11. VONG DF, WAGNER HN, TUNE LE, DANNALS RF, PEARLSON GD, LINKS JM, TAMMINGA CA et al.(1986). Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug naive schizophrenics. Science. 234:15581563.
12. SOMMERS AA (1985). Negative symptoms : conceptual and methodological problems. Schizophr Bull. 11:364379.
13. LINDENMEYER JP, KAY SR, FRIEDMAN C (1986). Negative and positive schizophrenic syndromes after the acute phase: a prospective followup. Compr Psychiatry. 27:276286.
14. POGUEGELLE MF, HARROW M (1984). Negative symptoms in schizophrenia: their longitudinal course and prognostic importance. Schizophr Bull. 11:427439.
15. MELTZER HY, SOMMERS AA, LUCHINS DJ (1986). The effects of neuroleptics and other psychotropic drugs on negative symptoms in schizophrenia. J Clin Psychopharmacol.6:329338.
16. BAILEY PE, MCKENNA (1990). Pharmacological approaches to the treatment of schizophrenia:the concept of "atypically". Triagle 29(2/3) : 133139.
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, 1:10231026.
19. WEINBERGER DR (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 44:660669.
20. ROSEN J, SILK KR, RICE HE, SMITH CB (1985). Platelet alpha2 adrenergic dysfunction in negative symptom schizophrenia: a preliminary study. Bion Psychiatry. 20:539545.
21. TANDON R, GREDEEN JF (1989). Cholinergic hyperactivity and negative schizophrenic symptoms. A model of cholinergic/dopaminergic interactions in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry.vol.46,745753.
22. KEBABIAN JW, CALNE DB (1979). Multiple receptors for opamine. 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 347:146151.
24. SEEMAN P (1981). Brain dopamine receptors. Pharmacol Rev. 32(3):229312.
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.11291140.
26. GELDERS YG (1989). Thymosthenic agents a novel approach in the treatment of schizophrenia. Br J Psychiatry. 155(suppl.5) 3336.
27. WHITE FJ, WANG RY (1983). Differential effects of classical and atypical antipsychotic drugs on A9 and A10 dopamine.Science 221(4615): 10547.
28. MOORE NC, GERSHON S (1989). Which atypical antipsychotics are identified by screening tests. Clin Neuropharmacol.12(3):16784.
29. COWARD DM, DIXON K, ENZ A, SHEARMAN G, URWQYLER S, WHITE TAND KAROBATH U.(1989). Partial brain dopamine D2 receptor agonist in the treatment of Schizophrenia. Psychopharmacology Bulletin. Vol.25, No.3, 393397.
30. JOHAN A, BOER MD, GERMAN GM, AND WESTENBERG MD (1990). Atypical neuroleptics in acute schizophrenia:A doubleblind 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). BMY13859, Drugs Future. 10:731-732.
32. KURTZ NM, COTT JM AND ROBINSON DS (1985). Clinical and pre clinical pharmacology of the putative antipsychotic. BMY 138-59. In:Abstracts IV th 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, SHIGEHİRO MATSUBARA MD AND JARCHI 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, KOENİNG 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.
45. DELAY J, DENIKER P, HARL JM. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothazine d'action centrale Élective (4560 R.P. *Ann Med Psychol (Paris)* 1952; 110: 112-7
46. GINESTET D. Les neuroleptiques. Développement et situation actuelle. *L'Encéphale*, 1991; XVII: 149-52
47. TASSIN J.P. La neurotensine, la dopamine et le mode d'action des neuroleptiques. *L'Encéphale*, 1989; XV:465-70
48. VERHOEVEN WMA, WESTENBERG HGM, VAN REE JM. Déterminants biologiques des psychoses schizoéphréniques. *L'Encéphale* 1984; 10: 53-68.
49. COLONNA L, PETIT M. LEPINE JP. Dictionnaire des neuroleptiques. Paris: BailliÉre, 1989
50. CHAUMET-RIFFAUD PH, BAI-GRENIER F. Pharmacologie de la clozapine. *Actual. Psychiatr* 1991; suppl Sept:6-27.
51. MELTZER HY. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophr. Bull*. 1991; 17:263-87
52. GERLACH J. New antipsychotics: classification, efficacy and adverse effects. *Schizophr. Bull*. 1991; 17: 289-309
53. DEUTCH A.Y, MOGHADDAM B, INNIS R.B. et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. Implications for novel therapeutic strategies for schizophrenia. *Schizophr. Res*. 1991; 4: 121-56
54. Loo H.OliÉ J. P. Seminaire de Psychiatrie Biologique. Les antagonistes 5-HT2. Paris: Pharmuka, 1990;11 -4
55. LECRUBIER Y. The concept of thymasthenia: clinical and therapeutical arguments. *Psychopharmacology* 123, Suppl 96: 1989.
56. WOOLLEY DW. In: The biochemical bases of psychoses or the serotonin hypothesis about mental diseases. New York: John Wiley and Sons, 1962: 131.
57. KAPSAMBELIS V, GEKIERE CI, GINESTET D. Classifications cliniques des neuroleptiques Etude critique et perspectives actuelles. *L'Encéphale*; 1990; XVI :63-70
58. MENDELSJ. The effect of methysergide (an antiserotonin agent) on schizophrenia: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 1967; 124: 157-60
59. PERSYKO I. Psychiatric adverse reaction to methysergide. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1972; 154: 299-301
60. PUECH AJ, ERACHET D, LECRUBIER Y, SIMON P. Neuroleptiques: activateurs ou inhibiteurs du système dopaminergique ? *Psychol. Med.* 1980; 12.11:2427-30.
61. WIDLOCHER D, ALLILAIRE J.F, GUERARD DES LAURIERS A, LECRUBIER Y. L'amisulpride, neuroleptique et antidÉficitaire. *L'Encéphale*. 1990; XVI: 159-63
62. WORMS P. Behavioral pharmacology of the benzamides as compared to standard neuroleptics. In: Stanley M. Rotrosen J, ed. The benzamides: New York : Raven Press, 1982, 7-16.
63. KENDLER KS, BRACHA HS, DAVIS KL. Dopamine autoreceptor and postsynaptic receptor blocking: potency of neuroleptics. *Eur. J. Pharmacol.* 1982; 79: 217-23.
64. BLİN O, LECRUBIER Y, AZORIN J-M, ET all. Construction et étude préliminaire de validation d'une Échelle originale d'évaluation de l'anxiété chez le psychotique: la "PAS" (Psychotic anxiety Scale) *Psychiatrie Psychobiol.* 1988; III: 256-61
65. KAPSAMBELIS V, GINESTET D. Limites d'efficacitées traitements chimiothérapiques des schizoéphrénies *L'Encéphale*, 1991; XVII: 531-5
66. KIM JS, KORNHUBER HH, SCHMID-BURGGK W, HOLZMULLER B, LOIV. Cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenia patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci.Lett*. 1980; 200:379-382.
67. KAPUR S, REMINGTON, G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 1996; 153:466-476
68. STÉCK H. Le syndrome extra-pyramidal et diencephalique au cours des traitements au Largactil et au Serpasil. *Ann. Med. Psychol.* 112 (2), 737-743.
69. LOO H, OLIÉ J. P. Seminaire de Psychiatrie Biologique. Deniker P. Histoire des neuroleptiques. Paris: Pharmuka, 1985;103-120
70. OLNEY J W, FARBER N. B., Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1995; 52: 998-1007
71. JANSSEN PAJ, NIEMEGERERS CJE, JAGENEAU AHM. Apomorphine antagonism in rats. *Arzneimittelforschung* 1960; 10: 1003-5.
72. MARTINOT JL, FERON-MAGNAN P, HURET JD et al. Striatal D2 dopaminergic receptors assessed with Positron Emission Tomography and (76Br) bromospiperone in untreated schizophrenic patient. *Am. J. Psychiatry*. 1990; 147: 44-50
73. NIEMEGERERS CJE, AWOUTERS F, JANSSEN P.A.J. Antagonisme de la sérotonine impliqué dans l'effet antipsychotique. Confirmations par la ritansérine et le rispéridone. *L'Encéphale*. 1990; XVI: 147-51
74. POIRRIER-LITTRE M.L. Usage des données pharmacologiques dans le choix d'un antipsychotique. *L'encéphale*, 1992; XVII:459-66
75. Şizofrenide Yeni İlaç Tedavileri Rd.Dr. ALAN BREIER. Çeviren: Dr. ÖMER AYDINER. Hekimler Yayın Birliği. Ankara 1998.S.79