

Şizofrenide Serotonin Hipotezi ve Serotonerjik Ajanlar

Selçuk KIRLI*, Nedim YARGICI*,

ÖZET

Yıllardır sürmekte olan araştırmalara rağmen şizofreninin sebepleri, oluşum mekanizmaları ve tedavi şekilleri üzerindeki tartışmalar halen devam etmektedir.

Atipik nöroleptikler olarak adlandırılan yeni ilaçların devreye girmesi ile birlikte, şizofreni etyo-patojenezinde serotonerjik sistemin etkinliği konusundaki tartışmalarla hareketlenmiştir. Gerek atipik nöroleptiklerden alınan iyi sonuçlar, gerekse serotonerjik sistem üzerinden yeni teorilerin ortaya atılması bizi bu yönde yayınlanan bilgilerin bir derlemesini yapmaya ve bu derleme sonucunda ortaya çıkabilecek noktalara işaret etmeye yönlendirdi.

Bu amaçla konu ile ilgili 57 yayını gözden geçirdik ve şizofrenide ileri sürülen Serotonerjik hipotez ile bu hipoteze dayalı olarak kullanılan serotonerjik ajanların geniş bir dökümünü yaptık.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Serotonin, Serotonerjik Ajanlar.

SUMMARY

Although reasearches has been going on for years, discussions about the etyo-pathogenesis and treatment of schizophrenia still continue.

With the start of usage of new drugs called Atypical neuroleptics, affectiveness of serotonergic sistem on etyo-pathogenesis of schizophrenia is discussed more now a days.

Good results that is gained from atypical neuroleptics and the new theories about the serotonergic sistem motivated us to collect the articles that is published till today and to point out the results that was found from this collection.

With this purpose we reviewed 57 articles related to our topic and we discussed the serotonergic hypothesis about schizophrenia and serotonergic drugs that is used related to these hypothesis.

Key words: Schizophrenia, Serotonin, Serotonergic Agents.

GİRİŞ:

Üzerinde uzun yıllardır araştırmalar sürmekte olmasına rağmen, Psikiyatrik hasta popülasyonunda halen en önemli problemlerden birisi olarak durmakta olan "Şizofreni"nin sebepleri, oluşum mekanizmaları, ve tedavi şekilleri üzerindeki tartışmalar devam etmektedir.

"Şizofreni" olarak adlandırılan ruhsal rahatsızlık içinde farklı özelliklerde klinik tabloların gözlenmesi, farklı tedavi cevapları, ve farklı prognostik özelliklerin bulunması halen bu rahatsızlığın yapısı ve tedavi imkanları konusunda tartışılacak ve araştırılacak çok şeyin bulunduğu aklı getirmektedir.

Yıllardır sürdürülmekte olan yoğun çalışmalar ve tartışmaların ortaya çıkardığı bugünkü yaklaşımda rahatsızlığın oluşmasının açıklanmasında en yaygın olarak kabul görmekte olan düşünce "Dopamin Hipotezi"dir. Bu hipoteze göre şizofreni dopaminerjik

fonksiyonda bir artışla sonuçlanan dopamin transmisyon veya metabolizmasının denge bozukluğundan kaynaklanmaktadır (42, 52, 54).

Bu hipotezi destekleyen bulgular şu şekilde özetlenebilir;

1. Çok sayıda antipsikotik drog DA antagonistidir. Bunların antipsikotik etkinliği DA reseptörlerine bağlanmaları ve reseptörleri blokajları ile direk olarak ilişkilidir (42, 43).

2. Amfetamin psikoza ve paranoid şizofreni arasında klinik benzerlikler kaydedilmiştir. Ayrıca amfetaminler presinaptik DA ve NE'nin salınımına sebep olurlar görünmektedir. Ve antipsikotikler amfetamin psikozunun akut belirtilerini iyileştirebilirler (3, 51).

3. Yakın zamanlardaki PET çalışmalarında 3-N(1)C Methylspiperon'un tedavi görmüş olan veya olmayan şizofrenlerde Nucleus Caudatus'daki DA D₂

(*) : Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 1. Psikiyatri Birimi

reseptörlerine bağlanmasında artış olduğu ve bunun antipsikotik tedavi ile ilişkili olmadığı ortaya konulmuştur. (56).

Bütün bunlara rağmen DA hipotezi şizofreni ile ilgili bütün problemleri çözebilecek yeterlilikte değildir, yeni hipotez tartışmaları sürmektedir. Bu yetersizliğe işaret etmek üzere şu sebepler ileri sürülebilir:

1. Bazı antipsikotiklerin (örn: Klorpromazin, Ti-
oridazin, Klozapin) Dopaminerjik reseptörlere oldu-
ğu gibi, serotonerjik reseptörlere de yüksek ilgi gös-
terdiği ortaya konulmuştur (2,47).

2. Şizofrenide antipsikotik tedavinin sadece kıs-
men etkili olduğu bilinmektedir. Her ne kadar pro-
düktif (pozitif) bulgular önemli ölçüde düzeltilebili-
yorsa da, nonproduktif (negatif) bulgular çok güçlük-
le etkilenebilmektedir.

3. Bu yüzden farklı semptomları olan şizofreni
alt gruplarında farklı reseptör sistemlerinin etkili ola-
bileceği ileri sürülebilir.

Bütün bu tartışmalar 1980'lerde Crow'un Dopa-
minerjik ve nondopaminerjik şizofreni formları hipote-
zinin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Bu hipoteze
göre iki şizofreni alt formundan söz etmek gerekir
bunlar;

1. Tip I Şizofreni: Dopaminerjik fonksiyon için-
de artışı yansıtır. Prodüktif belirtilerle seyredip klasik
antipsikotiklere iyi cevap verir.

2. Tip II şizofreni: Beyindeki yapısal anomaliler-
le (Kortikal atrofi, ventrikül genişlemesi vb.) ilişkili
olduğu düşünülür, nonproduktif belirtilerle seyredir.
Klasik antipsikotiklere sınırlı cevap verir.

Bu aşamada şizofrenide serotonin (5-HT) hipote-
zi ortaya gelmektedir. Bu hipotezin temel aldığı bul-
gular şunlardır;

1. Teori bir hallusinojenik drog olan LSD'nin pe-
riferal bir 5-HT antagonisti olduğu düşüncesine da-
yanır. Buradan yola çıkılarak şizofreninin 5-HT defi-
siyeti ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (18, 57).

2. Özellikle negatif semptomlar gösteren şizof-
renlerde platelet MAO aktivitesi artmış olarak bulun-
muş ve bunun plateletlerde 5-HT konsantrasyonunun
yükselmesine karşı kompensatuvar bir mekanizma
ile oluştuğu düşünülümüştür (29).

3. Tam olarak açıklığa kavuşmuş olmamakla be-
raber, dejeneratif beyin değişiklikleri ile kan 5-HT
seviyeleri arasında korrelasyon vardır. Bu keza tip II
şizofreni ile yükselmiş kan (5-HT seviyesi arasında
muhtemel bir bağlantıyı düşündürür (14).

4. pCPA ve Fenfluramin gibi 5-HT boşaltıcı
ajanlar, şizofrenik vakaların negatif bulgularını dü-
zeltir. Ayrıca bu ajanlar davranışsal geri çekilme, uy-
gunsuz afekt ve fakir göz teması gibi belirtileri ve
ventriküler genişleme gibi bulgularıyla negatif şizof-
reniye benzeyen ve artmış 5-HT seviyesi gösteren
"çocukluk otizmi" nide etkiler (21).

5. Potent ve selektif 5-HT₂ reseptör antagonistleri
şizofreninin negatif semptomlarında belirgin düzel-
me sağlarlar.

6. Kronik şizofrenik vakalarda setoperon ve ri-
tanserin kullanımı, antiparkinsonienlerle kombine şe-
kilde alınan antipsikotiklerden daha az oranda ekstrap-
iramidal sendroma yol açmaktadır. Gerçekte antiko-
linerjik aktiviteyi düşüren her iki drog, 5-HT resep-
törlerinin nigrostriadal DA sistemi üzerinde modüle
edici bir etki gösterir gözükmektedir. Bu düşünce 5-
HT selektif antagonistlerinin etkstrapiramidal send-
romları düzeltmesinin mekanizmasını ortaya koyabi-
lir (7,8,19,20).

7. Dorsal ve medial raphe nukleusları, Substantia
Nigra, Corpus Striatum, Nucleus Accumbens gibi
DA ihtiva eden sinirlere sahip olan alanlarda 5-HT
sistem aktivitesinde manupulasyon DA fonksiyonunu
etkiler. DA mekanizması ve fonksiyonu üzerinde 5-
HT in inhibe edici modülatör rolü vardır. Bu etki
muhtemelen herbir sistemin oransal durumuna bağlı-
dır. Çeşitli 5-HT antagonistleri bu etkiyi hafifletebi-
lirler (26).

8. L-Dopa ve Amfetamin gibi Da agonistleri kul-
lanılmasıyla şizofreninin negatif semptomları azalır.
O halde bu semptomlar azalmış dopaminerjik aktivi-
tenin sonucu olabirler. Öyleyse mezolimbik ve me-
zokortikal dopaminerjik sirküitte 5-HT antagonistle-
rinin dizinhibitör modüle edici etkileri ile negatif
semptomatolojide iyileşme ortaya çıkarılabilir (42).

9. Birçok araştırmalarda, kortikal atrofi ve ventri-
küler genişleme ile şizofrenik vakalarda düşük sereb-
rospinal sıvı 5-HIAA seviyeleri arasında ilişki oldu-
ğu demonstre edilmiştir. Bu bulgular Tip II şizofreni
ile ilişkili bulunan santral sinir sistemi düşük 5-HT
seviyelerinin düşük santral 5-HT metabolizmasının
bir yansıması olabileceğini düşündürür (35,
36,45,46).

Yukarıdaki bulguların tümü göz önüne alındığında,
tip II şizofrenide görülen azalmış santral sinir siste-
mi 5-HIAA seviyeleri ve negatif sendromun selek-
tif 5-HT₂ antagonistlerine iyi cevap verebilirliği bir-
likte değerlendirilerek bu disfonksiyonun natürünün
5-HT₂ postsinaptik reseptör hipersensivitesi olduğu
akla gelir. 5-HT erjik postsinaptik reseptör hipersen-
sivitesinin gerçekte, santral 5-HT metabolizmasının
kompensatuvar bir düşüşüne yol açtığı ileri sürülebi-
lir.

Sonuç olarak, nasıl DA patofizyolojisi tip I şizof-
reni ile daha direk ilişkili olabiliyorsa, 5-HT disfonk-
siyonu ve daha spesifik olarak 5-HT erjik postsinap-
tik hipersensitivite Tip II şizofreni ile daha direk iliş-
kilidir.

Açıkça, herbir nörotransmitter sistemde farzedi-
len disfonksiyon bağımsız süreçlerden ziyade iki sis-
tem arasında dinamik etkileşimlerle ilişkili olarak dü-
şünülmelidir.

Atipik kavramı

Atipik kavramı iyi tanımlanmış ve onaylanmış bir sınıflamadan ziyade bir çalışma kavramıdır. 5-HT₂ / D₂ oranı tipik ve atipik drogları kavramada kullanılır (41).

Atipik nöroleptikler tipik nöroleptiklerden farelerde daha çok katelepsi yapmaları ve insanlarda minimal serum prolaktin artışı yapmalarıyla ayrılırlar.

Yeni tanımlanmış ve potansiyel antipsikotikler dört sınıfta incelenebilir (22).

1. Seçici dopamin reseptör blokajı yapan antipsikotikler;

- a. Sulpride
- Remoxipride
- Raclopride

Bu droglar kalsik nöroleptiklere oranla daha düşük seviyede yan etki üretirler ve klasik nöroleptiklere eşit veya biraz daha zayıf antipsikotik etki gösterirler.

- b. D₁ antagonistleri
- SCH 39166
- NNC 0756

2. Parsiyel D₂ reseptör agonistleri

- SDZ HDC 912
- Terguride
- Roxindole
- B-NT 920

Çok az ekstrapiramidal sendrom oluştururlar, negatif semptomlar üzerinde spesifik etkilidirler.

3. Nondopaminerjik Antipsikotikler

- a. Serotonin (5-HT) ajanları
- 5-HT₂ agonistleri (Buspirone, ipsapirone, eltoprazin)
- 5-HT₂ agonistleri (Ritanserin)
- 5-HT₂ agonistleri (Ondansetron)

b. Glutamat agonistleri

- Glycine
- Milacemide

c. GABA-A/benzodiazepin agonistleri

- GABA mimetikler
- Tradisyonel benzodiazepinler
- Parsiyel benzodiazepinler (Bretazeril)
- Anksiyolitik, antidepresan, antiagresif ve muhtemelen antiparkinsonien etkilere sahiptirler.

4. D₂ ve diğer reseptörleri bloke eden antipsikotikler

- a. 5-HT₂ + D₂ antagonistleri
- Risperidone
- ICI 204-636
- b. 5-HT₂ + D₂ + Alpha₁ antagonistleri
- Sertindole
- Amperozide
- c. 5-HT₂ + D₂ + Alpha₁ antagonistleri
- Clozapine
- Savoxepine

Serotonerjik ajanlar

Sizofrenide serotonin transmitter sistemini değerlendiren çalışmalar sıklıkla farklı ve çelişik sonuçlar vermektedir.

Bu çalışmalar, 5-HT metabolitleri üzerinde post-mortem olarak yapılan çalışmalar, santral sinir sistemindeki metabolikler üzerinde yapılan çalışmalar, Parachlorophenylalanin gibi 5-HT boşaltan ajanlar L-Triptofan ve 5-OH-Triptofan gibi 5-HT pekürsörleri ile yapılan insan farmakolojik çalışmalarına dayanır.

Çok sayıda farklı, değişik ve kısmen karşıt fonksiyonu olan 5-HT reseptörlerini kapsayan 5-HT sisteminin zorluğu göz önüne alındığında bu sonuçlar sürpriz olarak değerlendirilmemelidir.

5-HT'in mental rahatsızlıklardaki potansiyel rolünü anlayabilmek için farklı 5-HT reseptör alt tiplerini bilmek gerekmektedir. Bunlar;

- 1- 5-HT₁ grubu (5-HT_{1a} , 5-HT_{1b} ,5-HT_{1d})
- 2- 5-HT₂ grubu (5-HT_{2c} , 5-HT_{2a},5-HT_{2b})
- 3- 5-HT₃ grubu'dur.

Klinik olarak anlamlı psikofarmakolojik 5-HT ajanları, 5-HT₁ agonistleri, 5-HT₂ antagonistleri, 5-HT₃ antagonistleridir.

5-HT₁ agonistleri

Antiagresif etki de gösteren anksiyolitik droglardır (16). Buspirone, ipsapirone parsiyel 5-HT₁ agonistidir (24). Eltopirazin ise 5-HT_{1a} , 5-HT_{1b} yi etkiler (48). Bu grup psikotik hastalarda henüz açıklanamayan ve araştırmaları sürmekte olan yeni bir tedavi yaklaşımıdır.

5-HT₂ antagonistleri

Prototipleri Ritanserin'dir. Potent, spesifik ve tümtüyle ve pür 5-HT₂ antagonistidir (31). Anksiyolitik etkiye sahiptir (15,11). Ortabayinde DA nöron aktivitesini artırarak asteni, depresyon negatif şizofrenik semptomlar ve muhtemelen parkinsonizm üzerine tedavi edici etkiye sahip oldukları hipoteze edilmektedir (53). Yavaş dalga uykusunu artırır, uykunun 1. ve 2. devrelerini kısaltır, 3. ve 4. devrelerini uzatır (25, 1). REM uykusunda bir değişiklik ortaya çıkarmaz, uykuyu teşvik etmediği için uyku ilacı olarak kullanılmamaktadır (25). En iyi tremor ve akatizi de olmak üzere ekstrapiramidal semptomları azaltır (4). Klasik nöroleptiklerin D₂ bloke edici etkilerine önemli derecede katkıda bulunması mümkün görülmektedir (197). De Bleeker ve Verslegers (1990)'ın bir çalışmasında antipsikotiklere ilave edildiklerinde total BPRS skorlarında %50 düşüş ortaya çıkardığı gözlenmiştir (13).

5-HT₃ antagonistleri

Prototipleri Ondansetron'dur. Farelerde limbik sistem yapılarına direk olarak enjekte edilen DA agonistleri vasıtasıyla ortaya çıkarılan anksiyete ve hipe-

raktiviteyi azalttıkları gösterilmiştir 510). Apomorfın veya amfetamin tarafından oluşturulan stereotipik davranışları antagonize etmez fakat nucleus caudatus ta DA ve 5-HT'in konsantrasyonunu azaltır (27). Hayvanlarda kognitif performansı düzeltir. Şizofrenik vakalarda dopaminerjik fonksiyonu restore etkileri, normal dopaminerjik fonksiyonu korudukları, sedasyon ve ekstrapiramidal sendroma yol açmaksızın anksiyolitik etki ürettikleri gözlenmiştir. Kemoterapi ve radyoterapinin sebep olduğu bulantı ve kusmalarda yararlıdır (38). Düşük dozlarda antipsikotik etkilidir (55). DA nörotransmisyonunun artışına bağlı davranışı normalize edebilir fakat bunun şizofreninin pozitif semptomlarına karşı geçerli olup olmadığı halen karanlıktır. Ekstrapiramidal sendrom oluşturduğu gösterilmemiştir.

D₂ ve diğer reseptörleri bloke eden antipsikotikler:

5-HT₂ + D₂ reseptör blokerleri:

Prototipleri Risperidone'dur. Risperidone bir benzisoxazole derivativesidir ve kombine D₂ ve 5-HT₂ reseptörlerini bloke etme özelliklerine sahiptir (30). Şizofreninin negatif ve afektif semptomları üzerinde potent antipsikotik etkilidir. Derin uykuyu artırır, lökomyosu az düzeyde etkiler ve az katelepsi yapar (15). Etkisinin çabuk başladığı ve az oranda ekstrapiramidal sendroma yol açtığı gösterilmiştir (5).

5-HT₂ + D₂ + Alpha₁ reseptör blokerleri:

Bu gruptan olan Sertindole, mezolimbik mezokortikal DA nöronları için kuvvetli derecede selektif bir D₂ reseptör antagonistidir ve 5-HT₂ ve Alpha₁ reseptörlerine de yüksek duyarlılık gösterir. D₁ reseptörlerine çok düşük duyarlılığı vardır ve 5-HT_{1a} ile muskarinik reseptörlere duyarlı değildir (50). Antistereotipik veya kateleptik etkisi ya çok düşüktür veya yoktur. Halen araştırmaları devam etmektedir. Bu grupta bulunan bir diğer drog olan Amperozide bir diphenylbutylpiperazine'dir. 5-HT₂ reseptörlerini yüksek derecede, Alpha₁ reseptörlerine orta derecede, D₁, D₂ ve 5-HT_{1a} reseptörlerine ise minimal derecede duyarlıdır. Hayvan modellerinde sedasyon ve motor kontrol hasarına sebep olmaksızın potent antiagressif ve anksiyolitik özellikler gösterir, ekstrapiramidal sendrom çıkardığı gösterilmemiştir (9). Şizofrenlerde yapılan çalışmalarda negatif semptomlar üzerine olduğu kadar pozitif semptomlar üzerine de etkili bulunmuştur.

5-HT₂ + D₁ + D₂ + Alpha₁ reseptör blokerleri:

Bu grubun prototipi olan Clozapine çeşitli reseptörleri bloke etmektedir. Dört önemli klinik avantaj getirir. Bunlar;

1- Minimal akut ya da subakut ekstrapiramidal sendrom,

2- Tradiv disknezinin olmaması,

3- İnsanlarda plazma prolaktin seviyelerinde artış olmaması,

4- Tedaviye dirençli negatif ve pozitif semptomları olan şizofrenlerde üstün etki (28,34,39,40).

D₂ ve 5-HT₂ reseptörlerini bloke ederek DA ve 5-HT düzeylerinde kombine artışlara neden olması en önemli özelliğidir. Bu dört klinik avantajı Dopaminerjik/serotonerjik kompleksin nigrostriyal, mezolimbik, mezokortikal ve TIDA nöronları üzerine etkisine bağlanabilir. Ayrıca Clozapine'in güçlü antikolinerjik, antialfaadrenerjik, antibetaadrenerjik etkisi yanısıra striatum da GABA dönüşümünü artırıcı ve Substantia Nigra da aynı dönüşümü azaltıcı özelliği, glutaminerjik sinir iletimini artırıcı ve beyin çekirdeklerinde neurotensin konsantrasyonunu artırıcı etkisi vardır. Bu mekanizmaların hangisi yoluyla tedavi edici avantajın sağlandığı ise henüz bilinmemektedir.

Fare beyinde 5-HT ve en önemli metaboliti olan 5-HIAA konsantrasyonunu artırır. Nöroleptik drogaların oluşturduğu katelepsiye antagonize edebilen 5-HT antagonistlerinden yola çıkarak, Clozapine'in antidopaminerjik ve antiserotonerjik etkisinin ekstrapiramidal sendromu önlediği varsayılmıştır.

Clozapine'in mezolimbik, mezostriyal ve mezokortikal DA nöronlarından DA salınımını artırdığına ilişkin in vivo dializ bulguları mevcuttur. Negatif semptomlara etkisinin frontal kortekste DA artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Farelerde plazma kortikosteron düzeyini yükseltir, ancak bunun insanlarda olmadığı kabul edilmektedir. Şartlı kaçınma cevabını önler. Kortikotropin releasing hormonda sebep olduğu artışın 5-HT artışına bağlı olması muhtemeldir. Oransal olarak daha yüksek D₁ blokajı ve daha düşük D₂ blokajı yaptığı düşünülmektedir. PET çalışmalarında D₂ reseptörlerinde olduğu gibi D₁ reseptörlerinde de %40-50 artışa yol açtığı tesbit edilmiştir (17).

Mezostriyal DA nöronları yerine Mezolimbik DA nöronları üzerinde seçici etkilidir. İnsanda prolaktin salınımında önemli olan Tuberoinfundibuler DA nöronlarının terminallerini içeren eminentia medialis'den DA salınımını artırır. Nigrostriyal yolla DA reseptörlerine küçükte olsa etkisi olduğu için nöroleptik malign sendrom ortaya çıkarmasının beklenmediği, olsada kas rijiditesinin olmaması gerektiği düşünülmektedir. Buna rağmen 1991 yılı içinde Das Gupta ve arkadaşları ve Miller ve arkadaşları tarafından Clozapine'in yol açtığı iki nöroleptik malign sendrom olgusu yayınlanmıştır; mamafih her iki vaka da önceki hikayelerinde nöroleptik malign sendrom veya klasik nöroleptik kullanımı söz konusudur (12, 44).

%80'i idrar ve feçes ile atılır, 2 saatte en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yarı ömrü 12 saattir. Klinik uygulamada plazma konsantrasyonu doza

bağlı olarak 200-400 mg olmalıdır.

Klinik kullanımında kemik rahatsızlıkları ve lökopeniye dikkat etmek gerekmektedir. %1 oranında granülositopeni oluşturur. Karbamazepin ile birlikte kullanıldığında kemik iliğine toksik etki yapar. Diğer antipsikotikler kesildikten bir süre sonra verilmesi ya da diğerleri azaltılırken Clozapine in artırılması kullanımında önerilen yollardır (32,33,49)

Haloperidol'e nazaran EPS oluşturmaması, anksiyolitik ve hipnotik etkisinin fazlalığı dikkati çekmiştir.

Sedasyon, hipotansiyon, hipersalivasyon tarzında yan etkileri vardır. 10 yıllık kullanımı süresince Tardiv disknezi veya Tardiv distoni gözlenmemiştir (23)

Yan etkileri arasında konvulsiyonlara dikkat edilmelidir. Epilepsi hikayesi varsa ve 500 mg'dan fazla doz gerekiyorsa tedaviye antikonvulzan ilave edilir (Sodyum Valproat). Lityum tuzları ve antidepressanlar ile birlikte kullanılabilir. Benzodiazepinler ile kullanıldığında santral sinir sistemine ileri derece de depresyon yapar (37).

Yine bu gruptan bir drog olan Savoxepine yeni geliştirilmiş tetrasiklik yapıda bir Cyano-dibenzoxepinoacepine derivativesidir. D₂ bloke edici etkisi güçlüdür ve Striatal D₂ reseptörlerine kıyasla hipokampal D₂ reseptörlerin daha yüksek duyarlılık gösterir. Bununla beraber D₁, 5-HT₂, Alpha₁ ve Histamin₁ reseptörlerini de bloke eder. EPS oluşturmaksızın antipsikotik etki gösterdiği ileri sürülmüştür (6).

KAYNAKLAR

- 1-Adam,K., Oswald,L. Effects of repeated ritanserin on middle-aged poor sleepers Psychopharmacology, 99, 219-221, 1989.
- 2- Altar, C.A., Wasely, A.M., Neale, R.F., Stone, G.A. : Typical and atypical antipsychotic occupancy of D₂ and S₂ receptors: An autoradiographic analysis in rat brain. Brain research Bulletin. 16, 517-525, 1986.
- 3- Angrist, B., Lee, H.K., Gershon, S.: The antagonism of amphetamine-induced symptomatology by a neuroleptic. American Journal of Psychiatry, 137, 817-819, 1974.
- 4- Balsara, J., Jadhav, J.H., Chandarkar, A.G.: Effects of drugs influencing central serotonergic mechanism on haloperidol-induced catalepsy. Psychopharmacology, 62, 67-69, 1979
- 5- Bersani, G., Bressa, G.M., Meco, G., Marini, S., Pozzi, F.: Combined serotonin- 5-HT₂ and Dopamine-D₂ antagonism in schizophrenia: Clinical, extrapyramidal and neuroendocrine response in a preliminary study with Risperidone (R 64766), Human Psychopharmacology, 5, 225-231, 1990.
- 6- Bischoff, S., Vassout, A., Delini-stula, A., Weldheimer, P.: Interactions of citazoxapine, citatepine, ereserpine and maroxepine with central dopamine receptors: Effects of in vivo (H) spiperone binding, DA meth. olism, and behavioral parametres. Phamacopsychiatry, 19, 306-307, 1986.
- 7- Ceulemans, D.L.S., Gelders, Y., Hoppenbrouwers, M.L., Reynolds, A., Janssen, P. Effects of serotonin antagonism in schizophrenia: A pilot study with setoperone. Psychopharmacology, 85, 329-332, 1985.
- 8- Ceulemans, D.L.S., Van Daren, J., Nuyts, J., Dewit, P. Therapeutic efficacy of serotonin and dopamine antagonism on positive and negative symptoms of chronic schizophrenic patients. Forth World Congress of Biological Psychiatry. Philadelphia, Pa, P.272, 1985.
- 9-Christensen, E., Björk, A. Amperozide: A new pharmacological approach in the treatment in schizophrenia: Pharmacology and To-

xicology, 66, (Supp.1), 5-7, 1990.

- 10-Costall, B., Naylor R.J., Tyers, M.B.: Recent advances in the neuropharmacology of 5-HT₁ agonist and antagonists. Reviews in the Neurosciences, 2, 41-65, 1988.
- 11- Cribchley, M.A.E., Handley, S.L.: Effects in the x-maze anti-sedative model of agents acting as 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors. Psychopharmacology, 93, 502-506, 1987.
- 12- Das Gupta, K., Young, A.: Clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome. Journal of Clinical Psychiatry, 52, 105-107, 1991.
- 13- De Bleeker, E., Verslegers, W.: Ritanserin in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. Abstracts of the 17th congress of CINP. vol: II, Kyoto, Japan, 1990, p.221.
- 14- De Lisi, L.e., Neckers, L.M., Weinberger, D.R., Wyatt, R.J.: Increased whole blood serotonin concentrations in chronic schizophrenic patients. Archives General Psychiatry, 38, 647-650, 1981.
- 15- Dugovic, C., Wauguier, A., Janssen, P.A.J.: Differential effects of the new antipsychotic risperidone on sleep and wakefulness in the rat. Neuropharmacology, 28, 1431-1433, 1989.
- 16- Eison, A.S., Temple, D.L. Buspirone: Review of its pharmacology and current perspectives on its mechanism of action: American Journal of Medicine. 80, 1-9, 1986.
- 17- Farde, L., Wiesel, F.A., Norström, A.L., G.: D₁ and D₂ dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics. Psychopharmacology, 99, 28-31, 1989.
- 18-Gaddum, J.H.: Drugs antagonistic to (-HT in Serena-Lyn Brown and Herma in M. Van Praag (Ed.) The role of serotonin in psychiatric Disorders. Brunner/Mazel Publishers. New York. p.183-214.
- 19-Gelders, Y., Ceulemans, D.L.S., Hoppenbrouwers, M.L., Reynolds, A., Mesotten.: P. Ritanserin, a selective serotonin antagonist in chronic schizophrenia. Forth World congress of biological psychiatry, Philadelphia, pa, 1985, p.338.
- 20-Gelders, Y., Ceulemans, D.L.S., Reynolds, A., Hoppenbrouwers, M.L., Feringe, M.: The influence of selective serotonin antagonism on conventional neuroleptic therapy. Fourth World congress of biological psychiatry. Philadelphia, pa, 1985, p.417.
- 21- Geller, E., Ritvo, E.R., Freeman, B.J., Yuwiler, A.: Preliminary observations on the effect of Fenfluramine on blood serotonin and symptoms in three autistic boys. New England Journal Medica, 307, 165-169, 1982.
- 22- Gerlach, J. New antipsychotics: classifications, efficacy, and adverse effects. Schizophrenia Bulletin, 17: 2, 289-308, 1991.
- 23- Gerlach, J., Casey, D.E.: Tardive dyskinesia. Acta Psychiatrica Scandinavica, 77, 369-378, 1988.
- 24- Glaser, T.: Ipsapirone: A potent and selective 5-HT_{1A} receptor ligand with anxiolytic and antidepressant properties. Drugs of the future, 13, 429-439, 1988.
- 25- Janssen, P.A.J.: The relevance of pharmacological studies to sleep research in psychiatry. Pharmacopsychiatry, 21, 33-37, 1988.
- 26- Jenner, P., Sheehy, M., Marsden, C.D.: Noadrenaline and 5-hydroxytryptamine modulation of brain dopamine function: Implications for the treatment of Parkinson's disease. British Journal Clinical Pharmacology, 15 (supp), 2279-2898, 1983.
- 27- Koulu, M., Lappalainen, J., Hietala, J., Sjöholm, B.: Effects of chronic administration of Ondansetron (GR 38032 F), a selective 5-HT₃ receptor antagonist, on monoamine metabolism and striatal dopaminergic neurons and on striatal D₂ receptor binding. Psychopharmacology, 101, 168-171, 1990.
- 28- Kane, J., Hanigfeld, G., Singer, J., Meltzer, H.Y. and the clozaril collaborative study group: Clozapine for the treatment resistant schizophrenic. Archives of General Psychiatry, 45, 789-796, 1988.
- 29- Levine, R.J., Meltzer, H.Y.: Negative symptoms and platelet monoamine oxidase activity in male schizophrenic patients. Psychiatry Research, 12, 99-109, 1984.
- 30- Leysen, J.E., Gommeren, W., Eans, A.: De Chaffay de Courcelles, D. Stoop, J.C., Jessen, P.A.J. The biochemical profile of Risperidone, a new antipsychotic. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 247, 661-670, 1988.
- 31- Leysen, J.E., Gommeren, W., Van Gompel, P., Wijntens, Jans-

- sen, P.F.M., Ladurom, P.M.: Receptor binding properties in vitro and in vivo of Ritanserin: A very potent and long-acting Serotonin-5₂ antagonist. *Molecular Pharmacology*, 27, 600-611, 1985.
- 32- Lieberman, J., Johns, C., Cooper, T., Pollack, S., Kane, J.: Clozapine Pharmacology and Tardive dyskinesia. *Psychopharmacology*, 99, 54-59, 1989.
- 33- Lieberman, J.A., Saltz, B.C., Johns, C.A., Pollack, S., Borenstein, M., Kane, J.: The effects of Clozapine on Tardive dyskinesia. *British Journal of Psychiatry*, 158, 503-510, 1991.
- 34- Lindström, L.H.: The effects of long-term treatment with Clozapine in schizophrenia: A retrospective study in 96 patients treated with Clozapine for up to 13 years. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 77, 524-529, 1988.
- 35- Losnczy, M.F., Song, I.S., Mohs, R.C., Mathe, A.A., Davidson, M., Davis, B.M., Davis, K.L.: Correlates of lateral ventricular size in chronic schizophrenia I: Behavioral and treatment response measures. *American Journal of Psychiatry*, 143, 976-981, 1986.
- 36- Losnczy, M.F., Song, I.S., Mohs, R.C., Mathe, A.A., Davidson, M., Davis, B.M., Davis, K.L.: Correlates of lateral ventricular size in chronic schizophrenia II: Biological measures. *American Journal of Psychiatry*, 143, 1113-1118, 1986.
- 37- Marder, H.Y., Van Putten, T.: Who should receive Clozapine. *Archives General Psychiatry*, 45, 865-867, 1988.
- 38- Marty, M., Pouillare, P., Scholl, S., Droz, J.P., Azab, M., Biron, N., Pujade-Lauraine, E., Paule, B., Paes, D., Bons, J.: Comparison of the 5-Hydroxytryptamine (serotonin) antagonist Ondansetron (GR 38032F) with high dose metoclopramide in the central of cisplatin-induced emesis. *New England Journal of Medicine*, 322, 816-821, 1990.
- 39- Meltzer, H.Y.: Clozapine: Mechanism of action in relation to its clinical Advantages. Recent advances in schizophrenia. Springer-Verlag, New York, 1990, p.237-246.
- 40- Meltzer, H.Y., Bestani, B., Young Kwon, K., Ramirez, L.F., Burnett, S., Sharpe, J.A.: Prospective study of Clozapine in treatment resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacology*, 99, 68-72, 1989.
- 41- Meltzer, H.Y., Matsubara, S., Lee, J.C.: The ratios of serotonin and Dopamine affinities differentiate Atypical and Typical Antipsychotic Drugs. *Psychopharmacology Bulletin*, 205:3, 390-392, 1989.
- 42- Meltzer, H.Y., Stahl, S.M.: The dopamine hypothesis of schizophrenia: A review. *Schizophrenia Bulletin*, 2, 19-76, 1976.
- 43- Miller, R.J., Horn, A.S., Iverson, L.L.: The action of neuroleptic drugs on dopamine-stimulated adenosine cyclic 3, 5 -monophosphate production in rat neostriatum and limbic forebrain. *Molecular Pharmacology*, 10, 759-766, 1974.
- 44- Miller, D.D., Sharafuddin, M.J.A., Kathol, R.G.: A case of Clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52, 99-101, 1991.
- 45- Nyback, H., Berggren, B.M., Hindmarsh, T., Sedvall, G., Wiesel, F.A.: Cerebroventricular size and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy volunteers. *Psychiatric Research*, 9, 301-308, 1983.
- 46- Potkin, S.G., Weinberger, D.R., Linnolla, M., Wyatt, R.J.: Low CSF 5-Hydroxyindolacetic acid in schizophrenic patients with enlarged cerebral ventricles. *American Journal of Psychiatry*, 140, 21-25, 1983.
- 47- Reynolds, G.P., Rossor, M.N., Iversen, L.L.: Preliminary studies of human cortical 5-HT₂ receptors and their involvement in schizophrenia and neuroleptic drug action. *Journal Neurol. Transm.*, 18(Supp), 273-277, 1983.
- 48- Sijbesma, H., Schipper, J., de Kloet, E.R.: Eltopirazin, a drug which reduces aggressive behaviour, binds selectively to 5-HT₂ receptor sites in the rat brain: An autoradiographic study. *European Journal of Pharmacology*, 177, 55-66, 1990.
- 49- Simpson, G.M., Lee, J.H., Shrivastava, R.K.: Clozapine in Tardive Dyskinesia. *Psychopharmacology*, 99, 54-59, 1989.
- 50- Skarfeldt, T., perregaard, J.: Sertindole, a new neuroleptic with extreme selectivity on A 10 versus A 9 dopamine neurons in the rat. *European Journal of pharmacology*, 182, 613-614, 1990.
- 51- Synder, S.H.: Amphetamine psychosis: A model of schizophrenia mediated by catecholamines. *American Journal of Psychiatry*, 120, 61-67, 1973.
- 52- Synder, S.H.: The dopamine hypothesis of schizophrenia: Focus on the dopamine receptor. *American Journal of Psychiatry*, 133, 197-202, 1976.
- 53- Ugedo, L., Grenhoff, J., Svensson, T.H.: Ritanserin, a 5-HT₂ receptor antagonist, activates midbrain dopamine neurons by blocking serotonergic inhibition. *Psychopharmacology*, 98, 45-50, 1989.
- 54- Van Praag, H.M.: The possible significance of cerebral dopamine for neurology and psychiatry. *Psychiatry, Neurology, Neurochirurgia*, 70, 361-379, 1967.
- 55- Willams, P.: An open trial of Ondansetron (GR38032 R7) in the treatment of acute schizophrenia (abstract). *Schizophrenia Research*, 3, 48, 1990.
- 56- Wong, D.F., Wagner, H.n., Tune, L.E., Dannals, R.F., Pearlson, G.D., Links, J.M., Tamminga, C.A., Broussolle, E.P., Ravert, H.T., Wilson, A.A., Toung, J.K., Malat, J., Williams, J.A., O'Tuana, T.A., Synder, S.H., Kuhor, M.J., Grede, A.: Positron emission tomography reveals elevated D₂ dopamine receptors in drug naive schizophrenics. *Science*, 234, 1558-1566, 1986.
- 57- Woodley, D.W., Shaw, E.: A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 40, 228-231, 1954.