

# En son Nörobilimsel Veriler ve Klinik Bulgular Işığında Şizofreniye Bakış

BARİLEM- 29.04.2011

Prof. Dr. Mesut ÇETİN  
GATA Haydarpaşa - İstanbul

*“evvelâ zarar verme”*

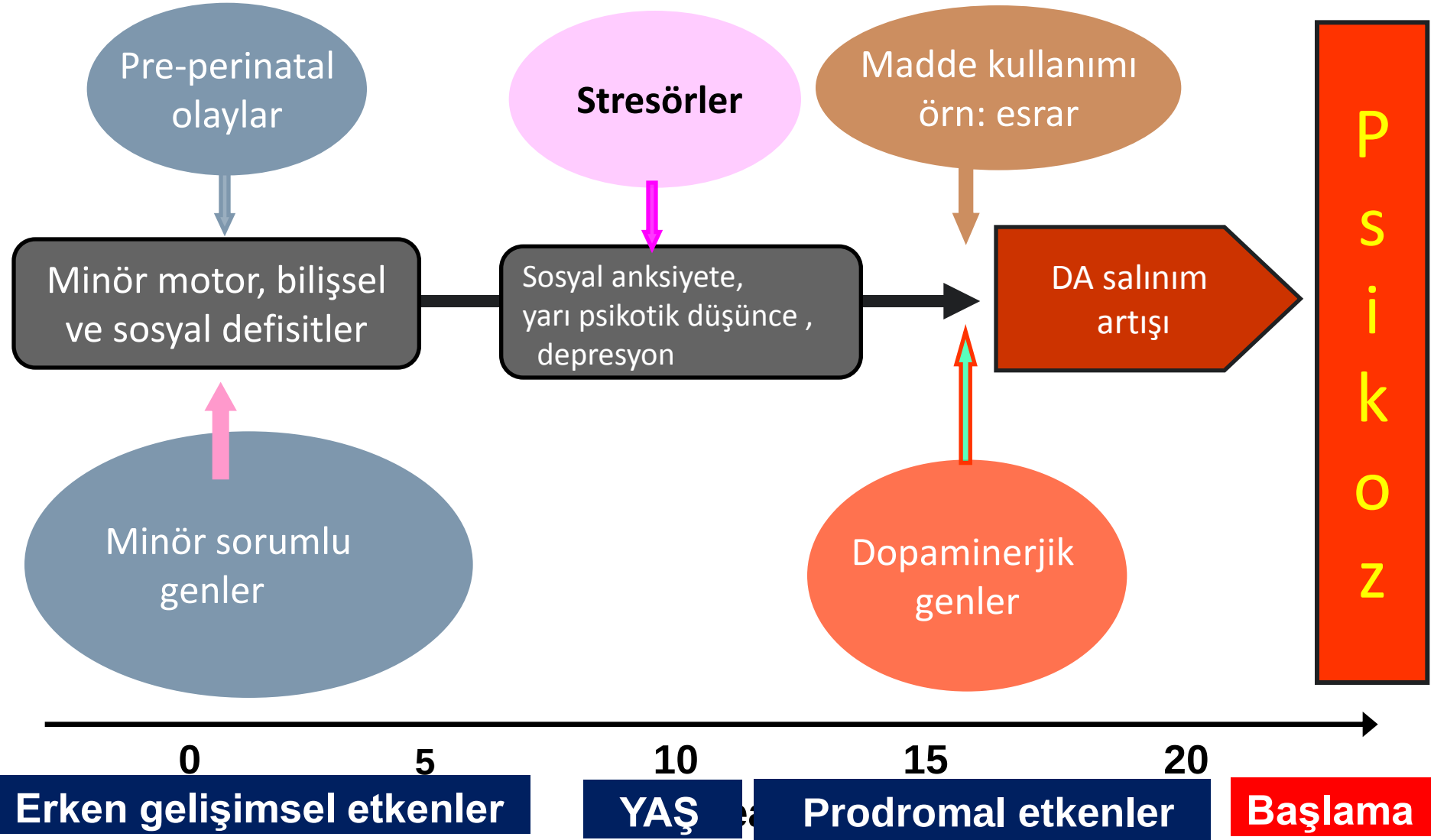
*Hippocrates M.Ö. 4.yy.*

# Bildirim(= *Disclosure*)

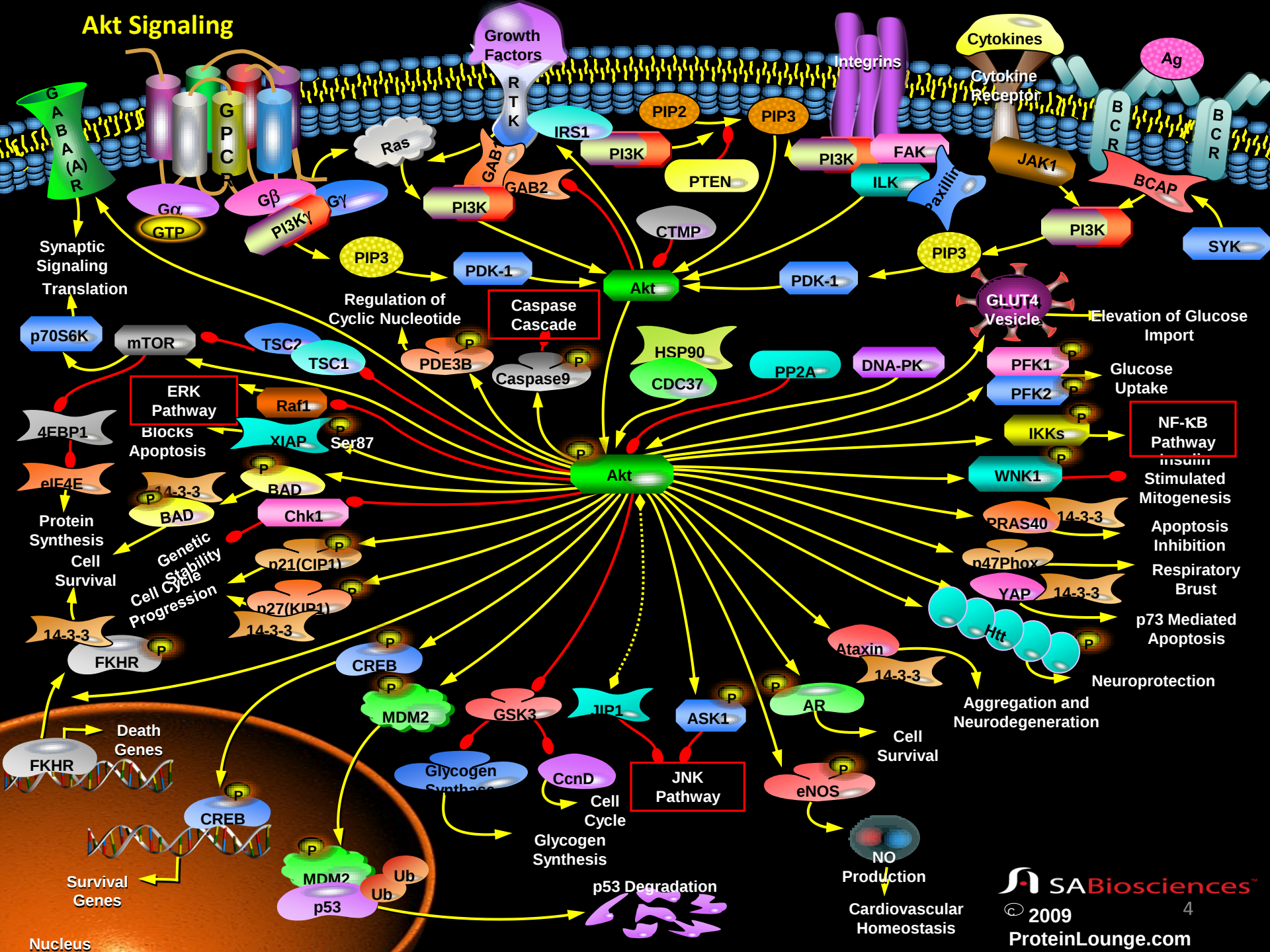
Aşağıdaki ilaç Şirketleri ile  
Araştırmacı-Konsültan-Konuşmacı olarak çalıştım:

*Abdi İbrahim, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly,  
Janssen -Cilag, Sanofi Aventis, Sanovel, Sifar, Wyeth*

# Şizofreni gelişiminin muhtemel basamakları



# Akt Signaling



# Konuşmanın Ana Hatları

## A. Şizofreni etyolojisi:

1. Nörokimyasal hipotezler (DA, Glu; 5HT; GABA-erjik),
2. Genetik,
3. Nörogelişimsel,
4. Nörodejeneratif,
5. Travma ve stress,
6. Madde kullanımı,
7. Diğer

## B. Şizofreni Tedavisinde Yeni Antipsikotikler ve Genel İlkeler

# **Şizofreni Etyolojisinde Nörokimyasal Hipotezler**

**Şizofrenide çeşitli nörotransmitterlerin rolü olmasına rağmen,  
ortak final yol “*dopaminerjik düzensizliktir*”**



# MODEL PSİKOZ ÇALIŞMALARINDA KULLANILAN BAZI MADDELER VE ETKİLEDİKLERİ TRANSMİTTERLER

## A) HİPERDOPAMİNERJİK PSİKOZ

- Amfetamin ..... DA agonisti etki,
- Apomorfin ....karışık D1/D2 agonisti,
- SKF38393..... seçici D1 agonisti,

## B) HIPOGLUTAMATERJİK PSİKOZ

- **MK-801**<sub>(+)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo-(a,d)-- siklohepten-5,10-imin hidrojen maleat = dizosilpin,, ... **NMDA** antagonisti</sub>
- **PCP ( Fensiklidin)** ... striatal **NMDA** antagonisti...
- **Ketamin...** **NMDA** antagonisti,

## C)HİPERSEROTONİNERJİK PSİKOZ:

**LSD** çavdar mahmuzu ...**5HT2** agonisti

## D) GABAERJİK PSİKOZ:

**Muskimol** .....**GABA-A** reseptör agonisti

### *Antipsikotik Etki:*

- *Tümü D2 reseptör antagonisti,*
- *SDA'ler D2ve 5HT2A antagonisti,*
- *PDA'lar Parsiyel D2 agonisti + 5HT 2A,5HT2C antagonisti + 5HT1A agonisti*
- *M100907 (Aventis Erken FazII) ...HT2A antagonisti*

# Model psikozaın belırtılerı ve aralarındaki farklar

| Belırtı ve Bulgular                                                                                                         | 5-HT hallusinojenler (LSD) | Psikostimulanlar (Amfetamin) | NMDA antagonistlerı (PCP, Ketamin) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Psikotik Belırtıler                                                                                                         |                            |                              |                                    |
| • Delırler                                                                                                                  | +                          | ++                           | +                                  |
| • Hallusinyasyonlar                                                                                                         | ++                         | +                            | +                                  |
| • Diğer algılama değişikliklerı                                                                                             | ++                         | 0                            | ++                                 |
| Negatif Belırtıler                                                                                                          |                            |                              |                                    |
| • Kuntleşmiř duygu                                                                                                          | +                          | -                            | ++                                 |
| • İçe kapanma                                                                                                               | +                          | -                            | ++                                 |
| • Anhedoni                                                                                                                  | 0                          | -                            | -                                  |
| Dezorganizasyon Belırtılerı                                                                                                 |                            |                              |                                    |
| • Düşünce bozuklukları                                                                                                      | +                          | +                            | ++                                 |
| • Soyutlamada azalma                                                                                                        | 0                          | 0                            | ++                                 |
| • Dikkatte azalma                                                                                                           | +                          | +                            | +                                  |
| • Prepulse inhibition' da azalma                                                                                            | +                          | +                            | +                                  |
| Diğer Belırtıler                                                                                                            |                            |                              |                                    |
| • Çalışma belleğinde azalma                                                                                                 | ?                          | ?                            | +                                  |
| • Dekleratif bellekte azalma                                                                                                | +                          | +/-                          | ++                                 |
| • Göz hareketlerı anormalliklerı                                                                                            | ?                          | ?                            | +                                  |
| • Yönetsel fonksiyonlarda azalma                                                                                            | +/-                        | +/-                          | ++                                 |
| Semboller: - = azalma, 0 = deęiřiklik yok, +/- = hafif ya da kesin olmayan deęiřiklik, + = artma, ++ = ileri derecede artma |                            |                              |                                    |

# **Şizofreni Etyolojisinde Nörokimyasal Hipotezler**

## **Dopamin Hipotezi**

# Dopamin ve şizofreni

- **Dopamin;** motor kontrol, öğrenme, ödül vb.işlevlerle madde bağımlılığı, şizofreni vb. bozukluklarda rol alır.
- Salımı **dikkatimizi herhangi bir konuya verdiğimizde artar** (örn; gazetede hakkımızda yazı çıktığını görme)
- Dopamin **dikkatimizin o konuya yönelmesini** sağlar.  
Dopamin artmışsa **önemsiz iç/dış uyaranlara** dikkat edip, onlara **önem atfetmeye** başlarız.
- **Önem Atfetme(salience) Hipotezi:**Psikotik semptomlar, şizofrenideki dopaminerjik sistemdeki aksaklıkların sonucu ortaya çıkan bozulmuş '**motivational salience**' ve buna ikincil gelişen kognitif ve davranışsal adaptasyonlar sonucu meydana gelmektedir.  
Örn:Olaylara önem verdiğimiz oranda da “**önemli birisi**” olduğumuzu düşünmeye başlarız. “**Ben önemliysem, insanlar da benimle uğraşabilir**” diye düşünmeye başlarız.

# Dopamin ve şizofreni

**Hiperdopaminerjik durum;** hastalığın *ilk epizodu / alevlenme dönemlerinde* daha belirgindir.

**Prodromal dönem;** *Sağlıklı ile psikoz arası* dopamin artışı izlenir.

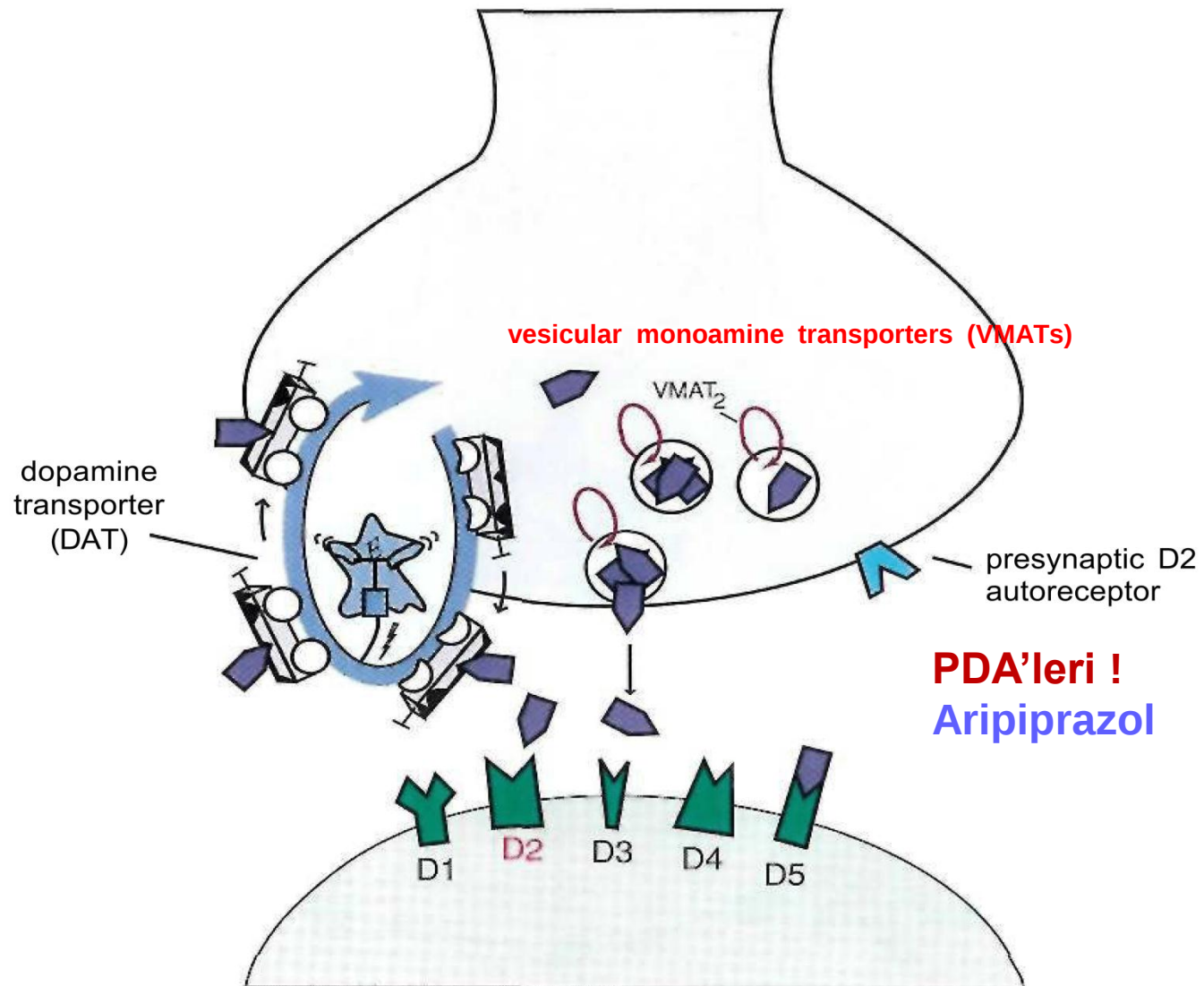
**Remisyonda;** daha az düzeyde de olsa izlenir. (*şizotipallerde de remisyon dönemi kadardır*).

Akut ve kronik *tüm şizofreni hastalarında; striatumda sağlıklılardan fazla-sürekli DA'erjik uyarım vardır.*

**Sinaptik dopamin düzeyi:** *Ne kadar yüksek ise (hiperdopaminerjik hastalar), antipsikotik tedaviye alınacak yanıt da o kadar olumlu* olmaktadır.

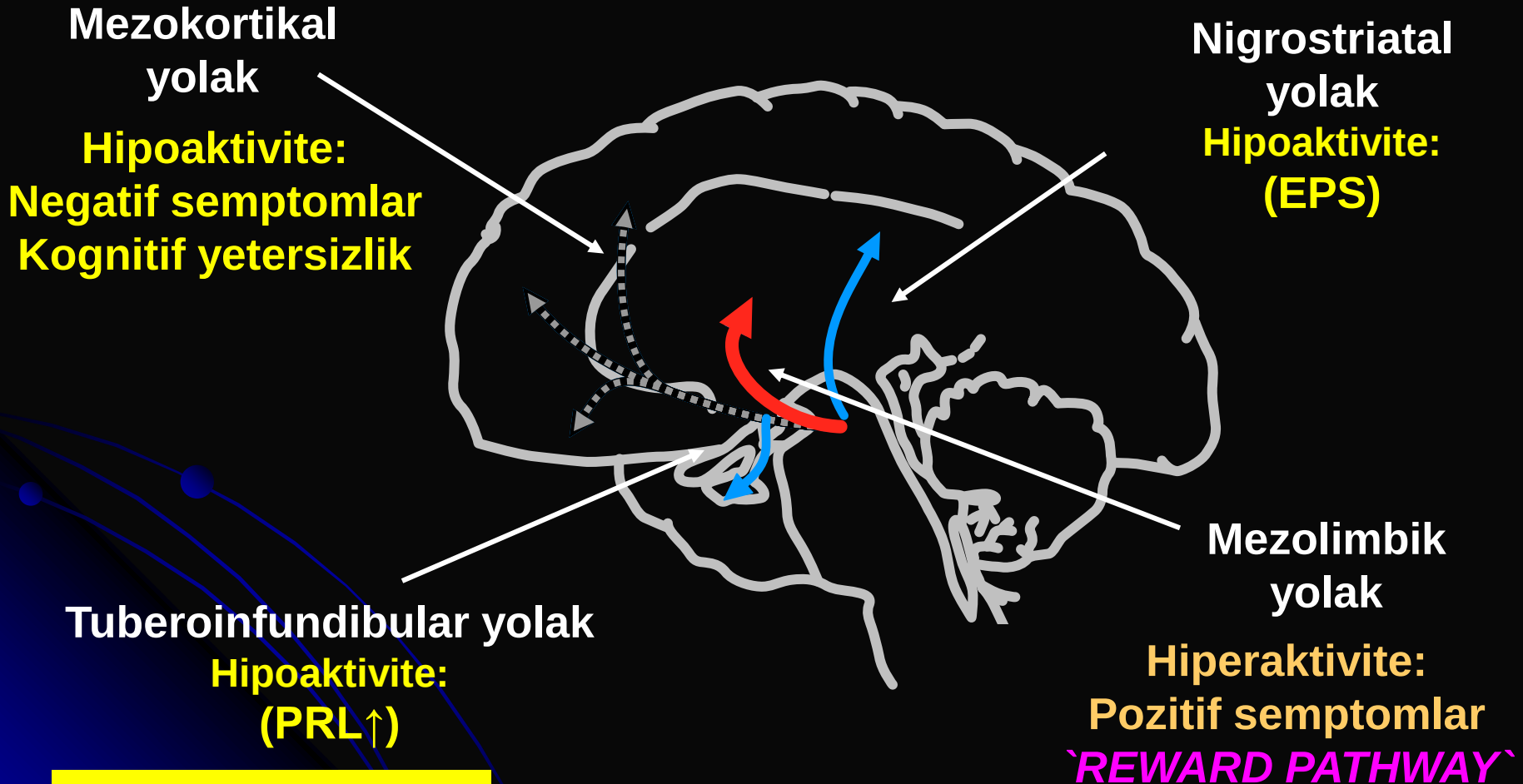
# **Dopaminerjik Reseptörler**

## Dopamine Receptors

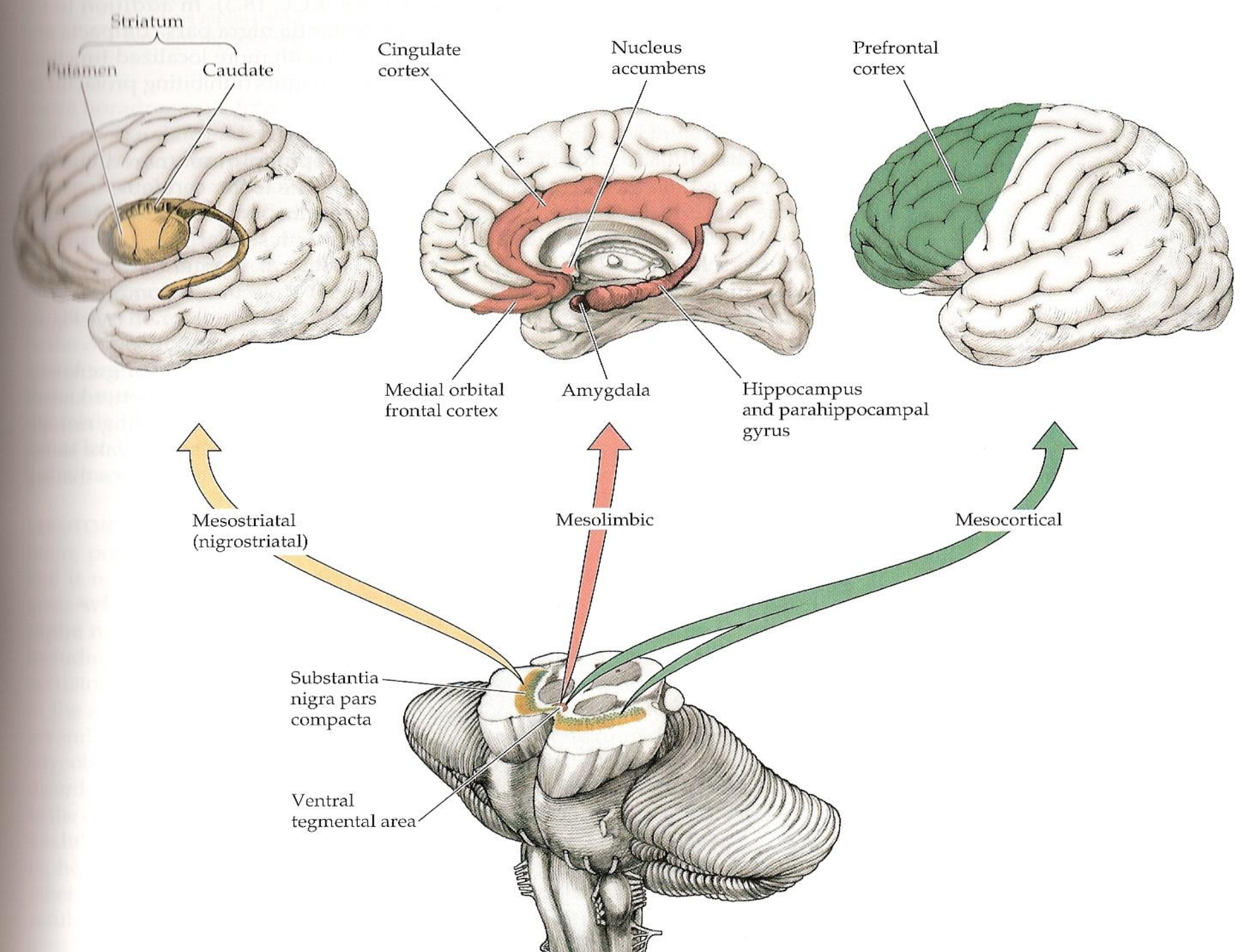


# Şizofreninin Dopamin Hipotezi

Arvid Carlsson Nobel Tıp Ödülü 2000 sahibi



Inoue A, Nakata Y. 2001  
Carlsson A, 2002

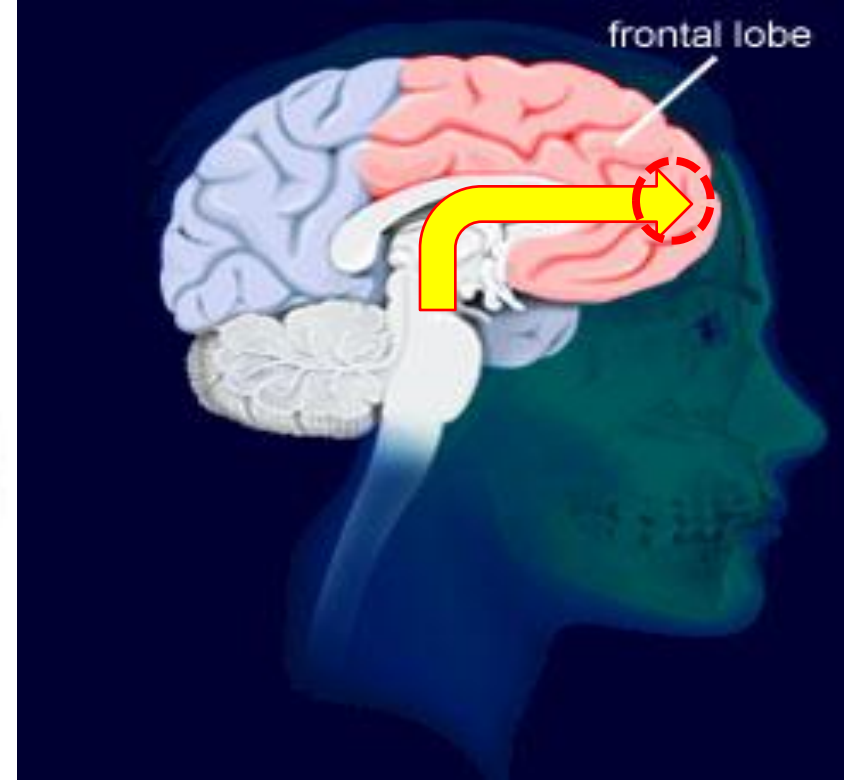
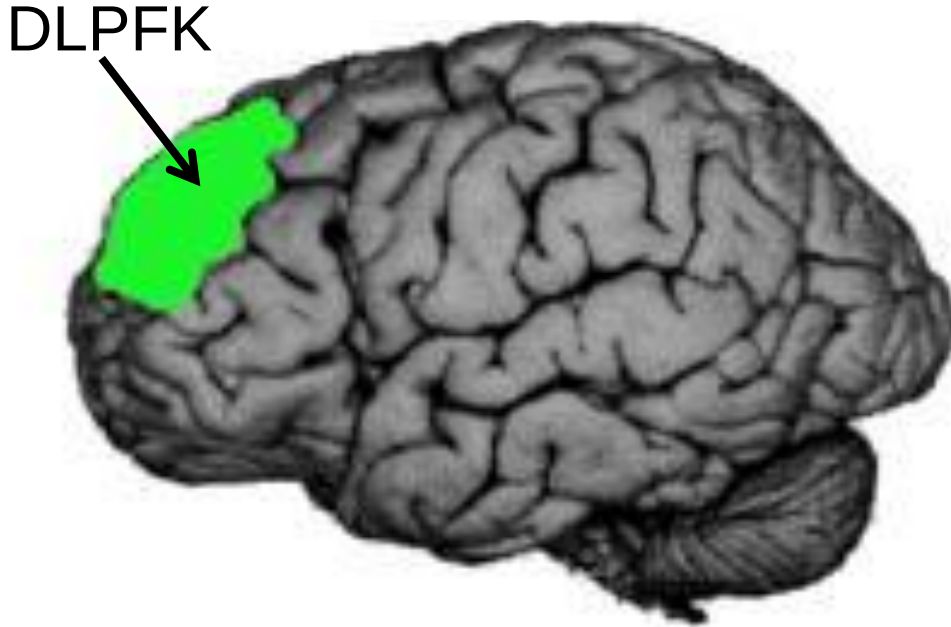


# Şizofrenide pozitif belirtileri



- **Mezolimbik DA'erjik yolak** aktivasyonu ile DA artar
- **D-2 aşırı uyarımı** sonucu pozitif belirtiler oluşur.
- **NMDA-R hipofonksiyonu da DA artışı yaparak** pozitif belirtilerin oluşumuna dolaylı katkıda bulunur.

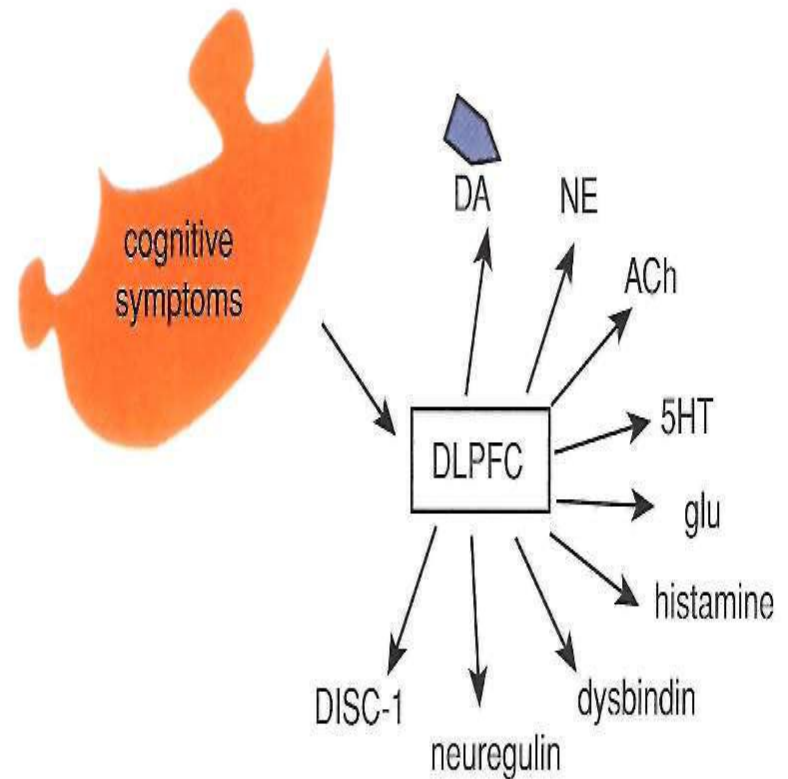
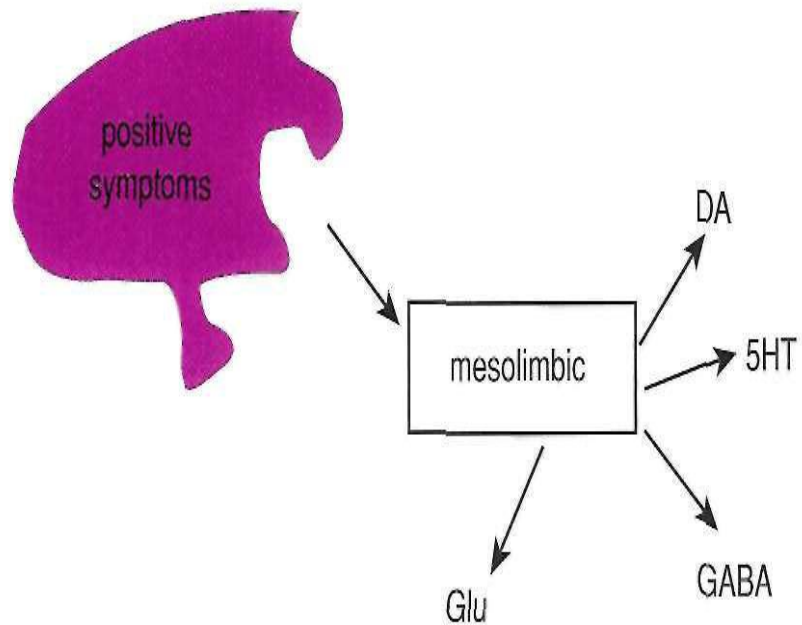
# Şizofrenide negatif ve bilişsel belirtiler



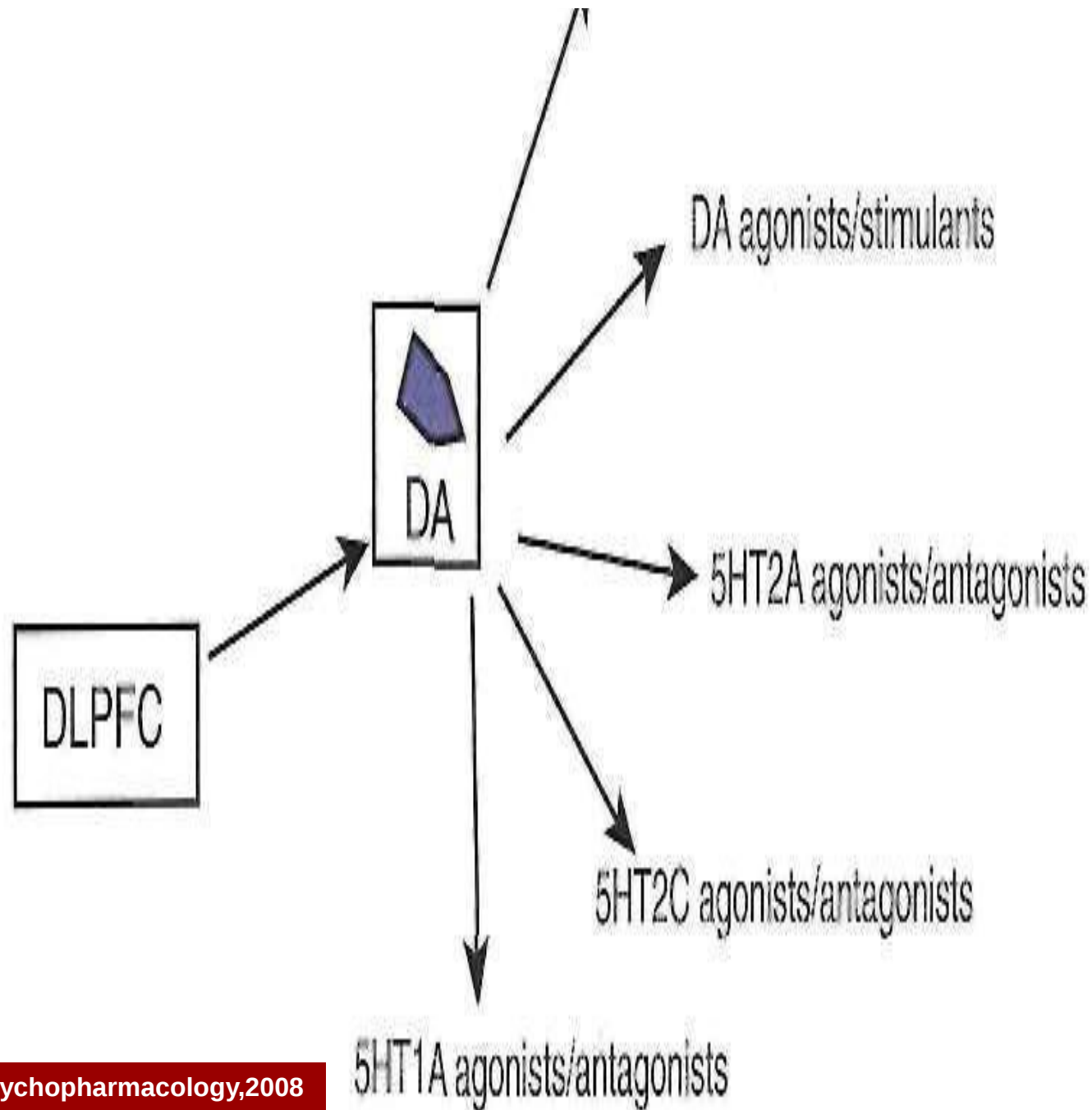
■ Prefrontal bölgede DPFK'e uzanan **mezokortikal** DA yolağın inhibisyonuyla **DA defisiti** ve **D-1** uyarı azlığı sonucu negatif ve bilişsel belirtiler oluşur.

■ **NMDA-R hipofonksiyonu** da buna katkıda bulunur.

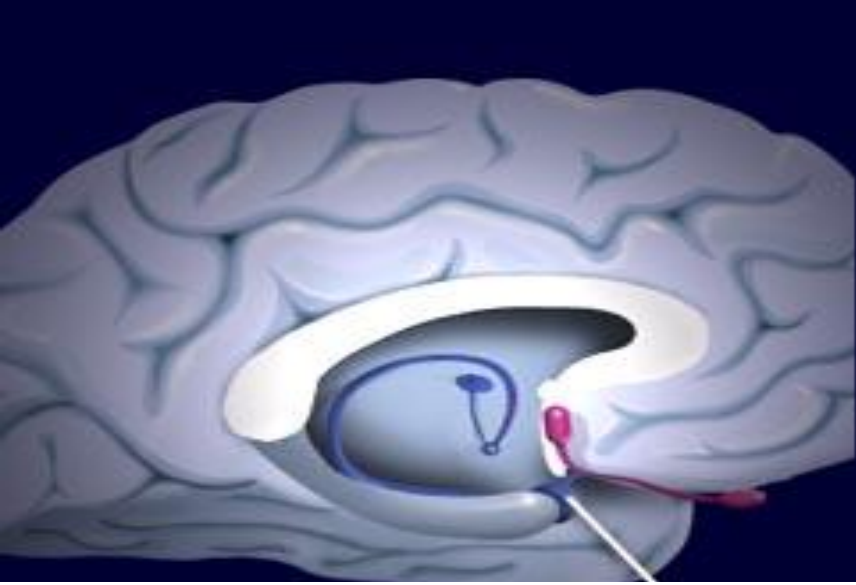
## Positive Symptoms: Consider Neurotransmitters and Other Molecules That Regulate Relevant Brain Circuits



## DA antagonists/partial agonists

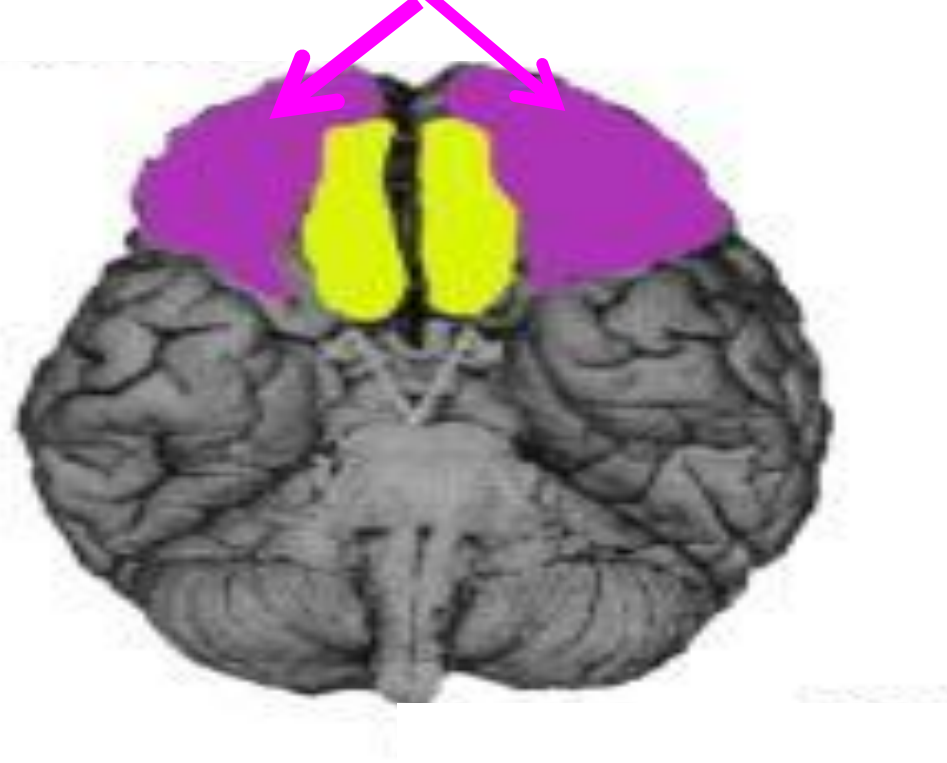


# Şizofrenide agresif belirtiler



Amigdala

Orbitofrontal PFK



- Agresif belirtilerin oluşumunda amigdala ve orbitofrontal prefrontal korteksin de rolü vardır

**Reward  
pathway**  
**ÖDÜL YOLAĞI**  
mezokortikal ve  
mezolimbik (=  
mezokortikolimbik DA  
yolağı

prefrontal  
cortex

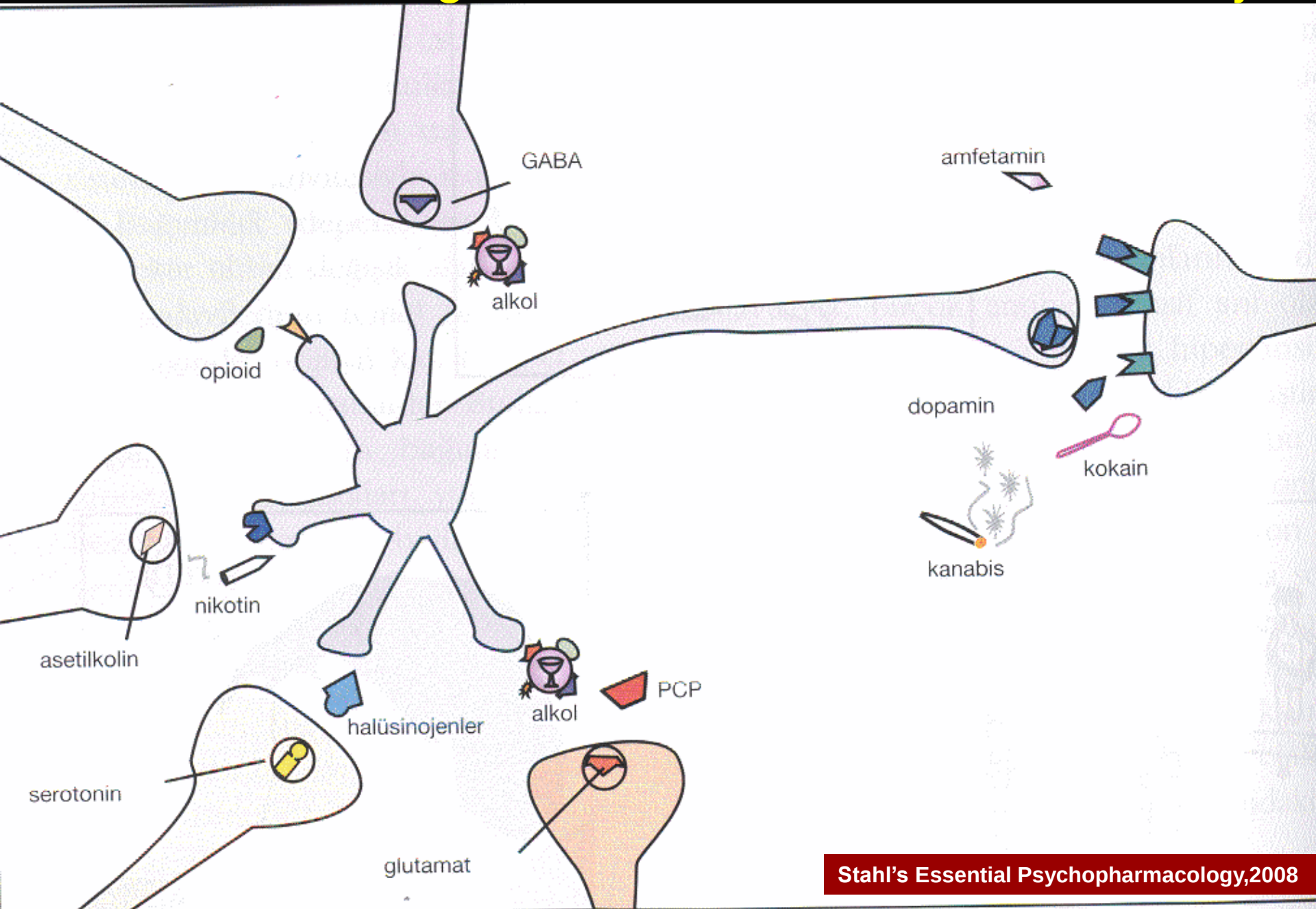
nucleus  
accumbens

VTA

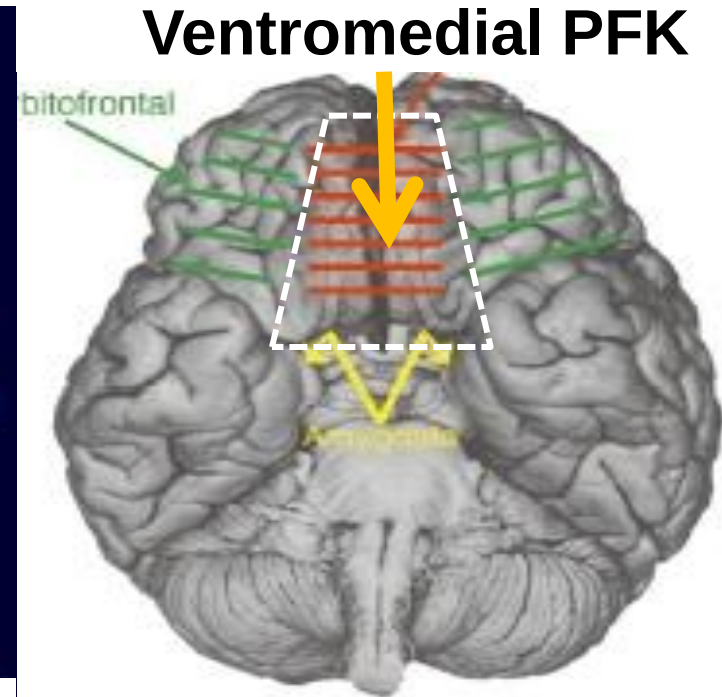
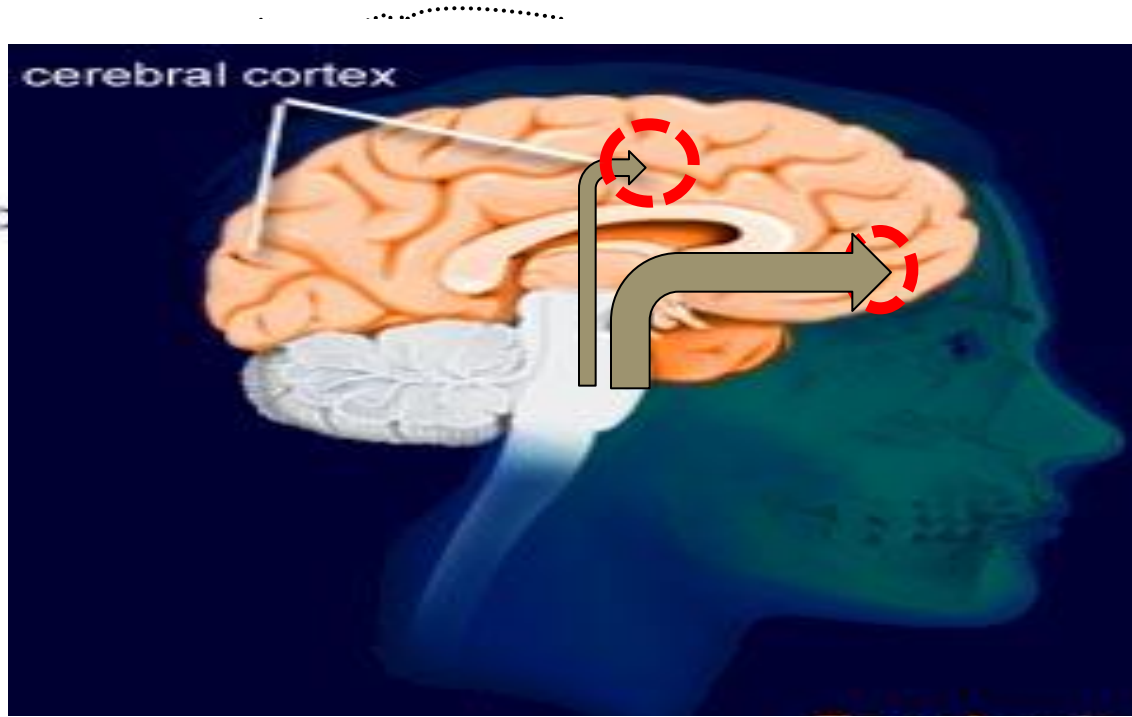
ventral tegmental area

**DA içerir**

# Mezolimbik DA Yolağı ve Ödüllendirme Psikofarmakolojisi



# Şizofrenide afektif belirtileri



- Ventromedial PFK'e uzanan **mezokortikal yolağın inhibisyonu ile: negatif ve afektif belirtiler** meydana gelir.
- **Glutamaterjik hipoaktivite** de bu konuda rol oynar.
- **Mezolimik yolak defisitinin** de burada rolü vardır.

# Şizofreni ve depresif belirtiler

- Sürekli **psikotrop** kullanımına **bağlı** ikincil disfori olabilir.
- **Negatif belirtiler**, özellikle de afektif düzleşme **depresif** semptomatolojiyle karışabilir.
- Depresif belirtiler **hastalığın nüksetme riskiyle ilişkilidir**.
- **Hastalığın bir bileşkeni olabilir** ve **bazı antipsikotiklere daha iyi cevap** verirler.

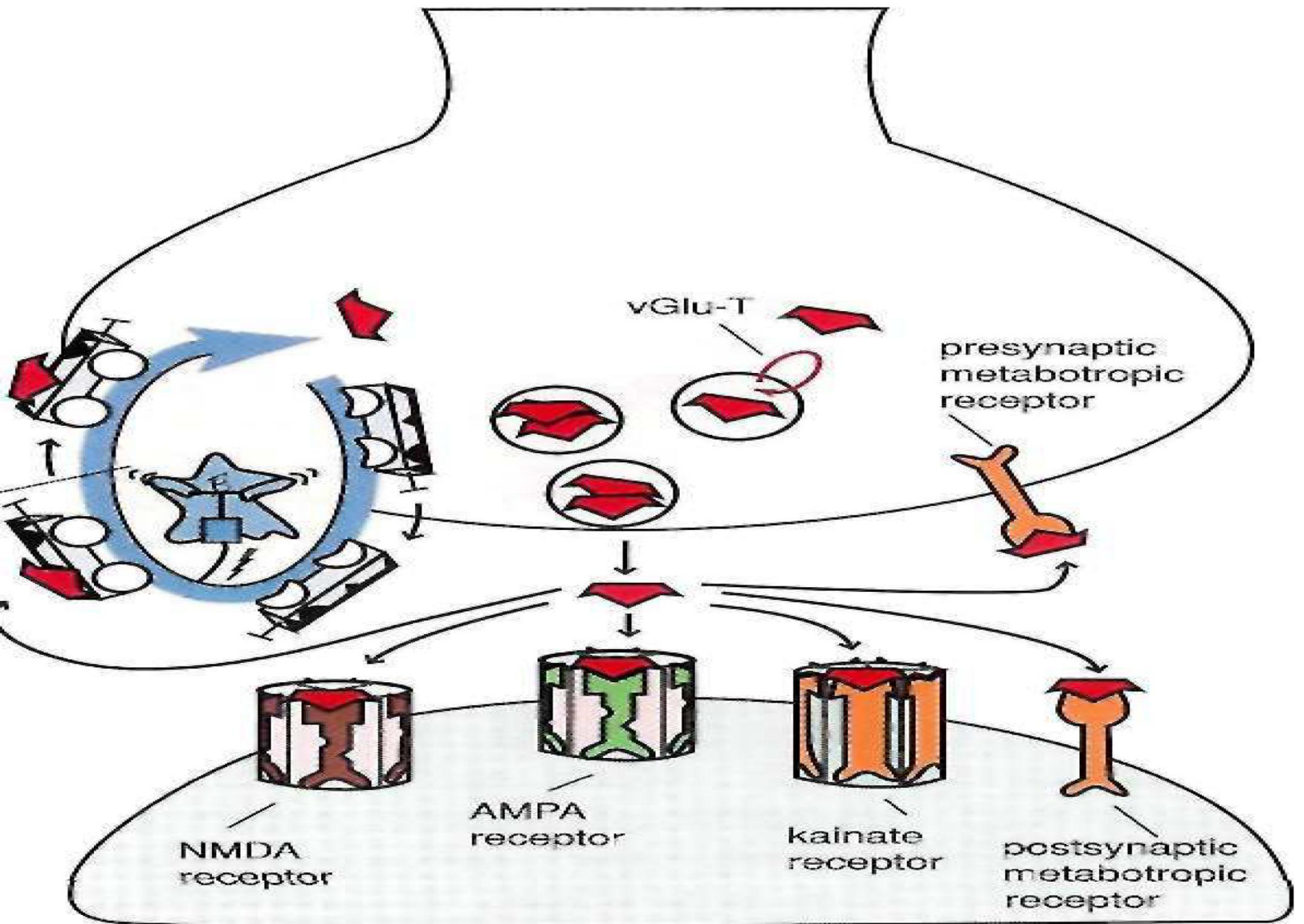
*Örn; Ketiapin, olanzapin, aripiprazol, amisülprid, risperidon vb.*

- **EPS nedeniyle** depresif belirtilere benzer belirtiler izlenebilir (**akinetik depresyon**).
  - **Postpsikotik depresyon** izlenebilir (AD. ilaç eklenir).
- Örn; SSRI “Sertralin vb.”, SNRI.*

# **Şizofreni Etyolojisinde Nörokimyasal Hipotezler**

## **Glutamat Hipotezi**

# Glutamate Receptors



# Glutamat

- **Eksitatör bir nörotransmitterdir**
- **Öğrenme ve bellek** gibi kritik **bişsel aktiviteleri destekleyen** nöronal ağdaki sinaptik iletişim için temel bir maddedir.
- Nöronların **%60'ı**, sinapsların **%40'ı** glutamat kullanır

## Ayrıca;

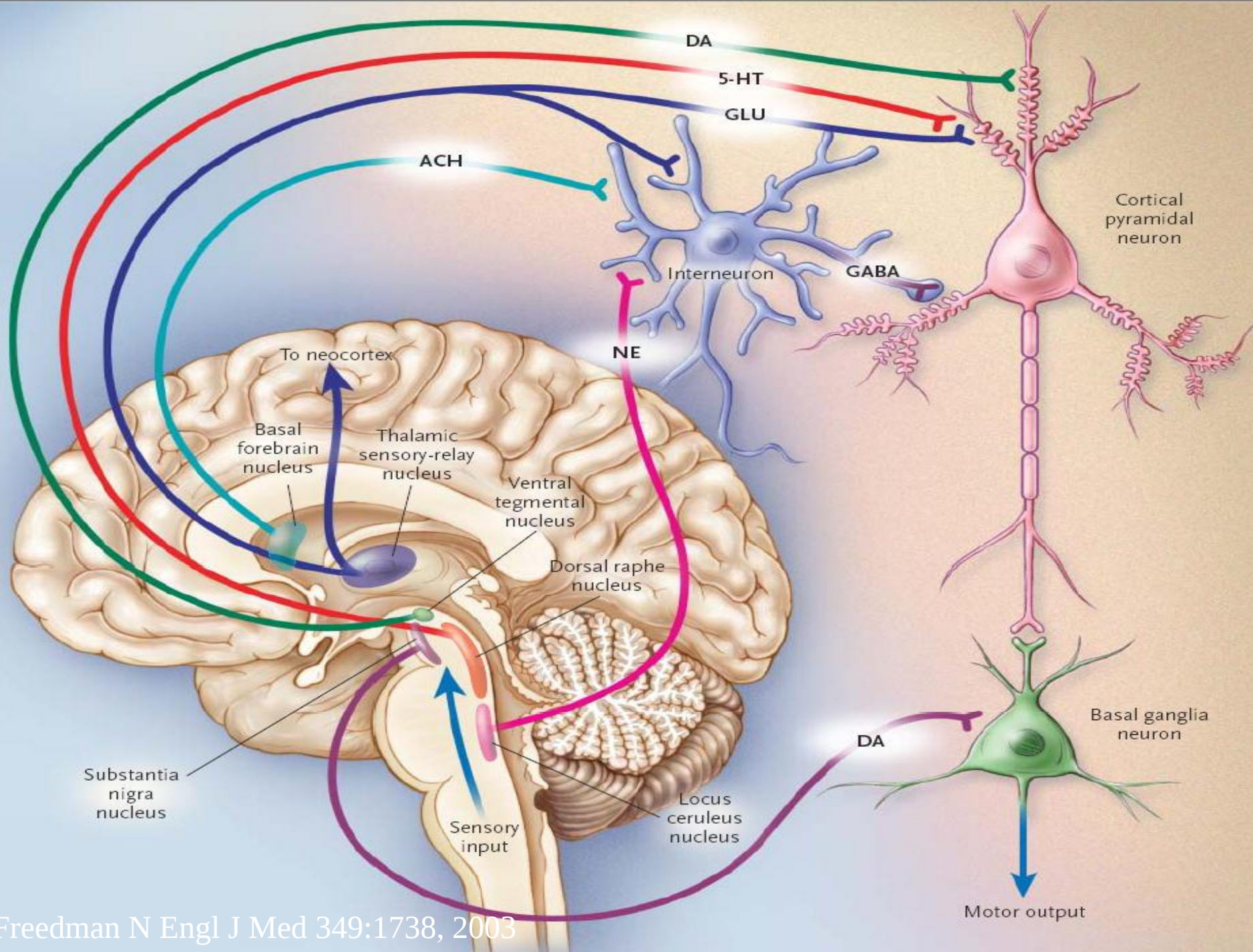
Motor ve somato-sensoriyel işlevlerde,

Otonomik işlevlerin modülasyonunda

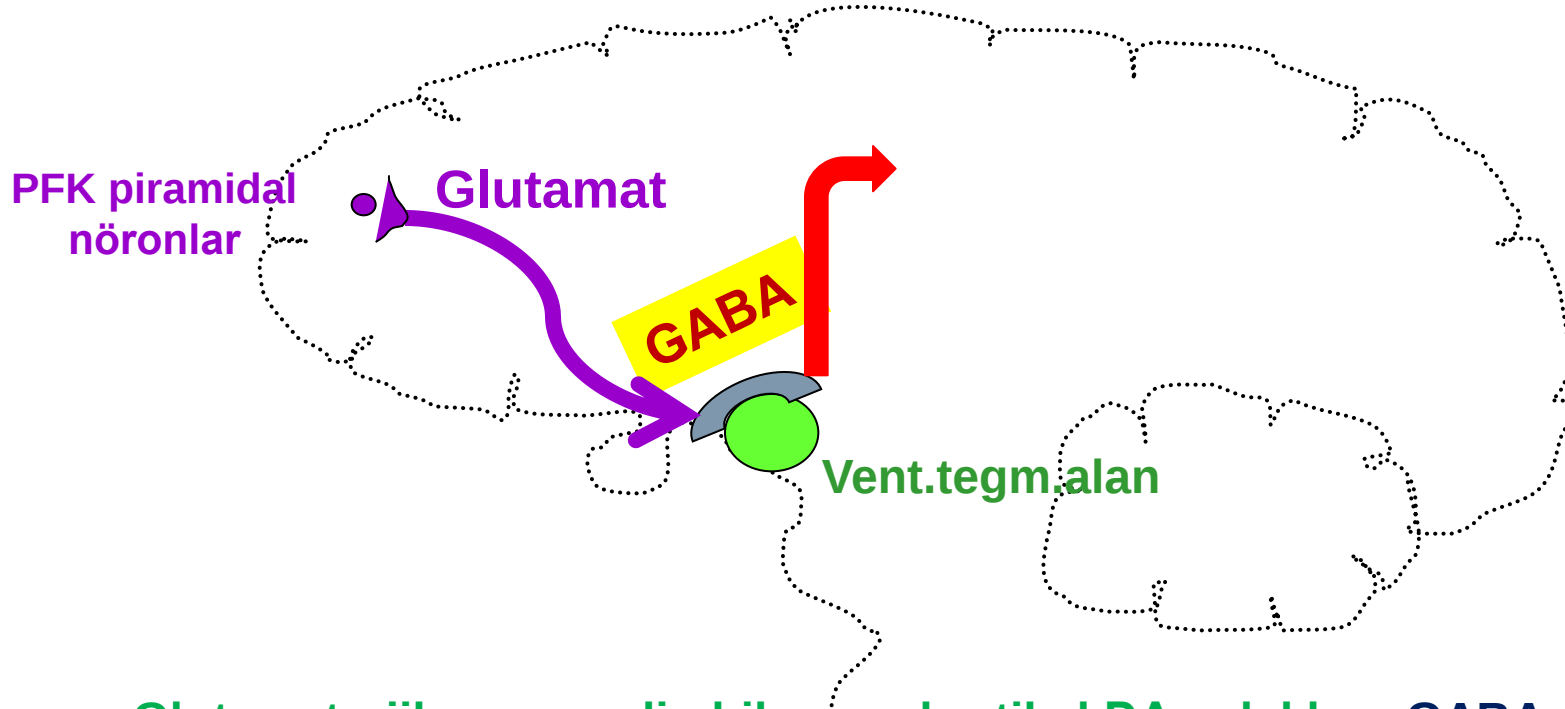
MSS gelişiminde aksonların hedeflerine yönelmesinde ve nöral plastisitede rol alır.

# Glutamaterjik sistemin şizofrenideki rolü

- Glutamat **DA çıkışı**nı (output) **modüle** eder.  
=>**Glutamat şizofrenideki tüm belirtilerde rol oynar.**
- **NMDA-R hipofonksiyonu** sonucu mezolimbik **dopamin hiperaktivitesi** ortaya çıkar.  
*Örn; NMDA-R antagonisti fensiklidin, sağlıklı kişide (+) **belirti** (halüsinasyon, hezeyan), **afektif belirti** (küntlük), **bilişsel bzk.** (uygulayıcı işlev bzk.) oluşturabilir.*
- “**Dopamin**” ve “**glutamat**” **düzensizliklerinin etkileşim** içinde oldukları düşünülmektedir.
- Şizofreni gelişimi ve **ilerlemesinde glutamaterjik ekzitoksisitesinin** de anahtar rolün vardır.

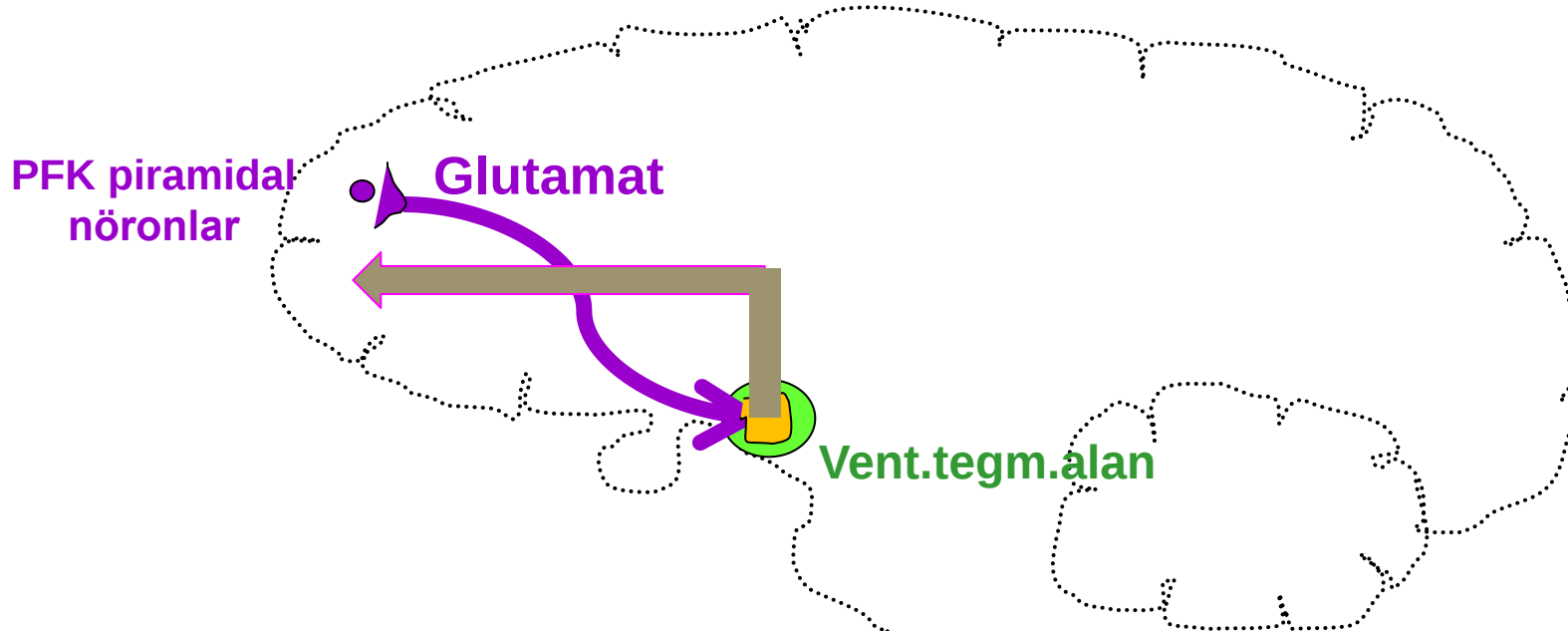


# Şizofrenide bilişsel belirtiler ve Glutamaterjik sistem (NMDA-R hipoaktivasyonu)



- **Glutamaterjik ve mezolimbik-mezokortikal DA yolakları, GABA aracılığıyla ventrotegmental sahada ilişki içindedir.**
- **Uyarıcı NMDA-R'ü GABA salımıyla, DA yolağını inhibe eder**
- **NMDA hipoaktifse, mezolimbik DA yol aktifleşir: (+) belirti mg. (fensiklidin alımında da benzer durum olmaktadır)**

# Şizofrenide bilişsel belirtiler ve Glutamaterjik sistem (NMDA-R hipoaktivasyonu)



- Glutamaterjik projeksiyonlar, ventrotegmental sahada DA nöronlarıyla doğrudan sinaps yapar ve mezokortikal yolu uyarır ve DA nöronlarını uyarır.
- NMDA hipoaktifse, **mezokortikal** DA yolun aktivitesi yavaşlar ve bunun sonucu negatif, bilişsel ve afektif belirtiler meydana gelir.  
(fensiklidin alımında da benzer durum olmaktadır)

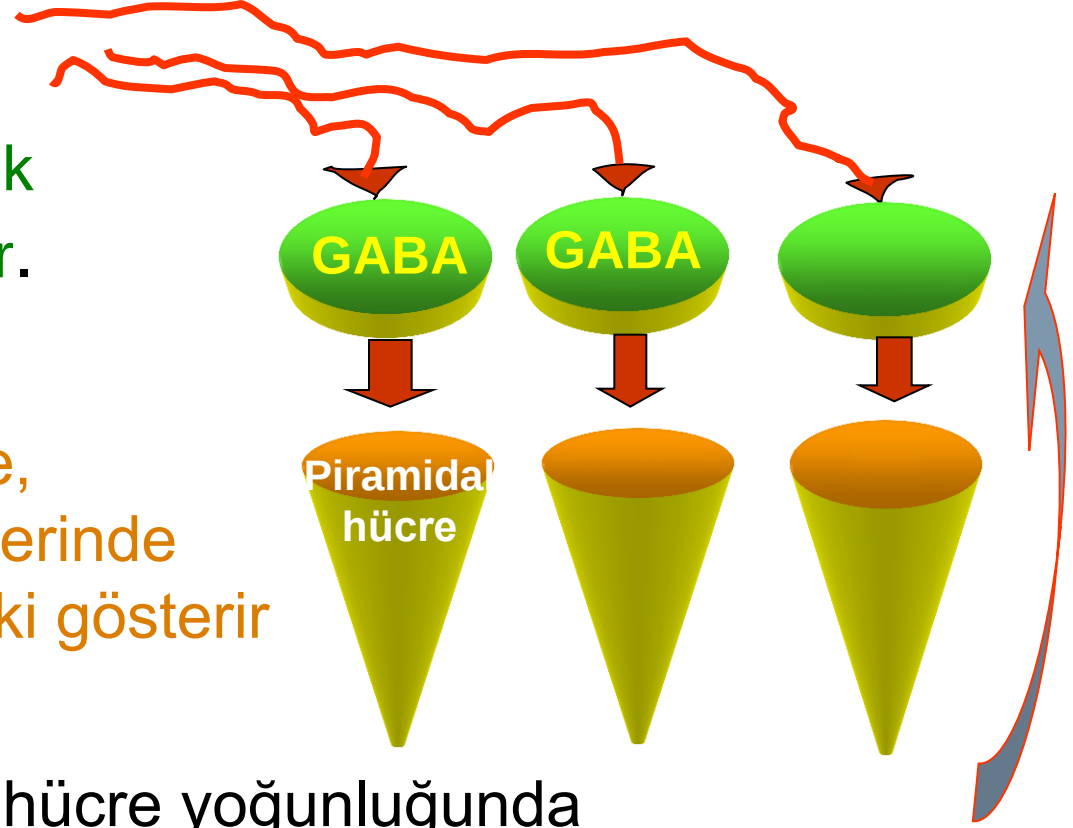
# Şizofreni Etyolojisinde Nörokimyasal Hipotezler

**GABA, Serotonin ve Nikotinik Alfa-7  
reseptörleri**

# GABA ve Şizofreni

Prefrontal **dopaminerjik** **projeksiyonlar**, **GABA**'erjik hücrelerde **sinaps** yaparlar.

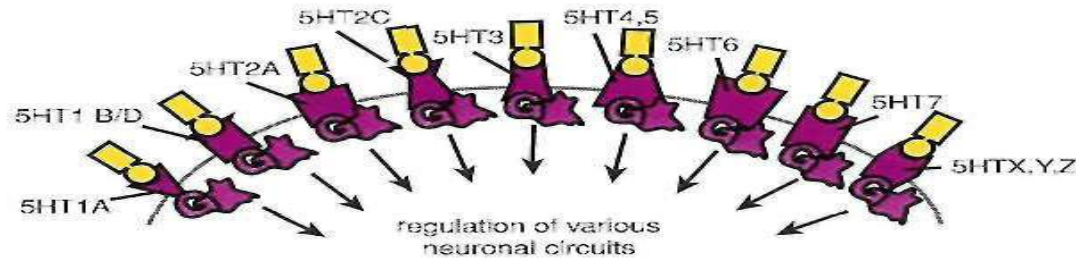
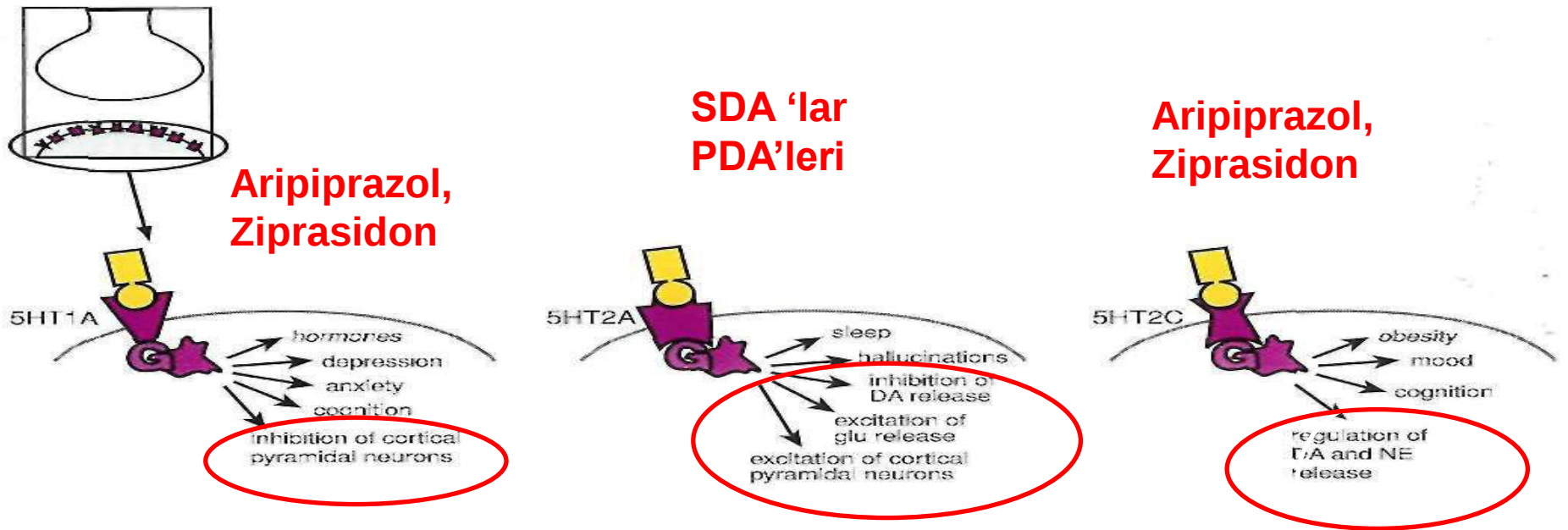
**GABA**'erjik hücreler de, **Piramidal hücreler** üzerinde **inhibisyon** yaparak etki gösterir



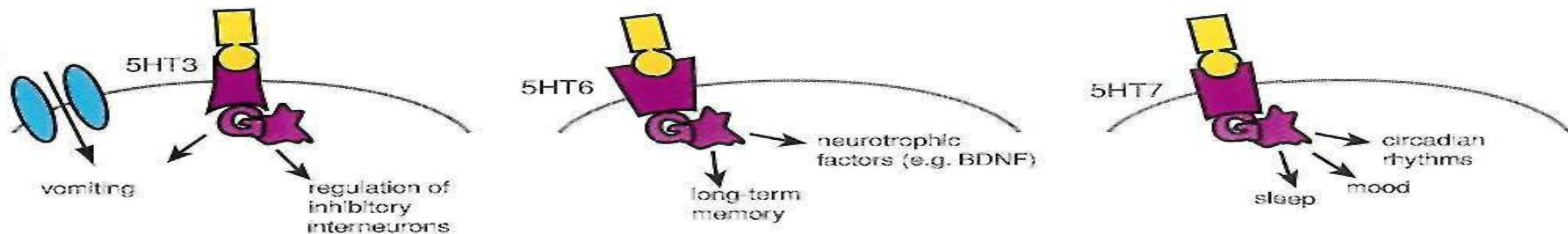
Şizofrenide **GABA**'erjik hücre yoğunluğunda izlenen **azalma** ya da **aktivite kaybı** sonucu, piramidal çıkışta **GABA inhibisyon işlevi azalır** ve bunun sonucu **“disinhibisyon”** oluşur=> **DA** ↑

# Serotonin ve Şizofreni

# Possible Functions of Postsynaptic Serotonin Receptors



Stahl's Essential Psychopharmacology, 2008



# **Şizofreni Etyolojisinde**

## **Genetik Hipotez**

**1: Nörogelişimden sorumlu genler**

**2: DA düzeninden sorumlu genler**

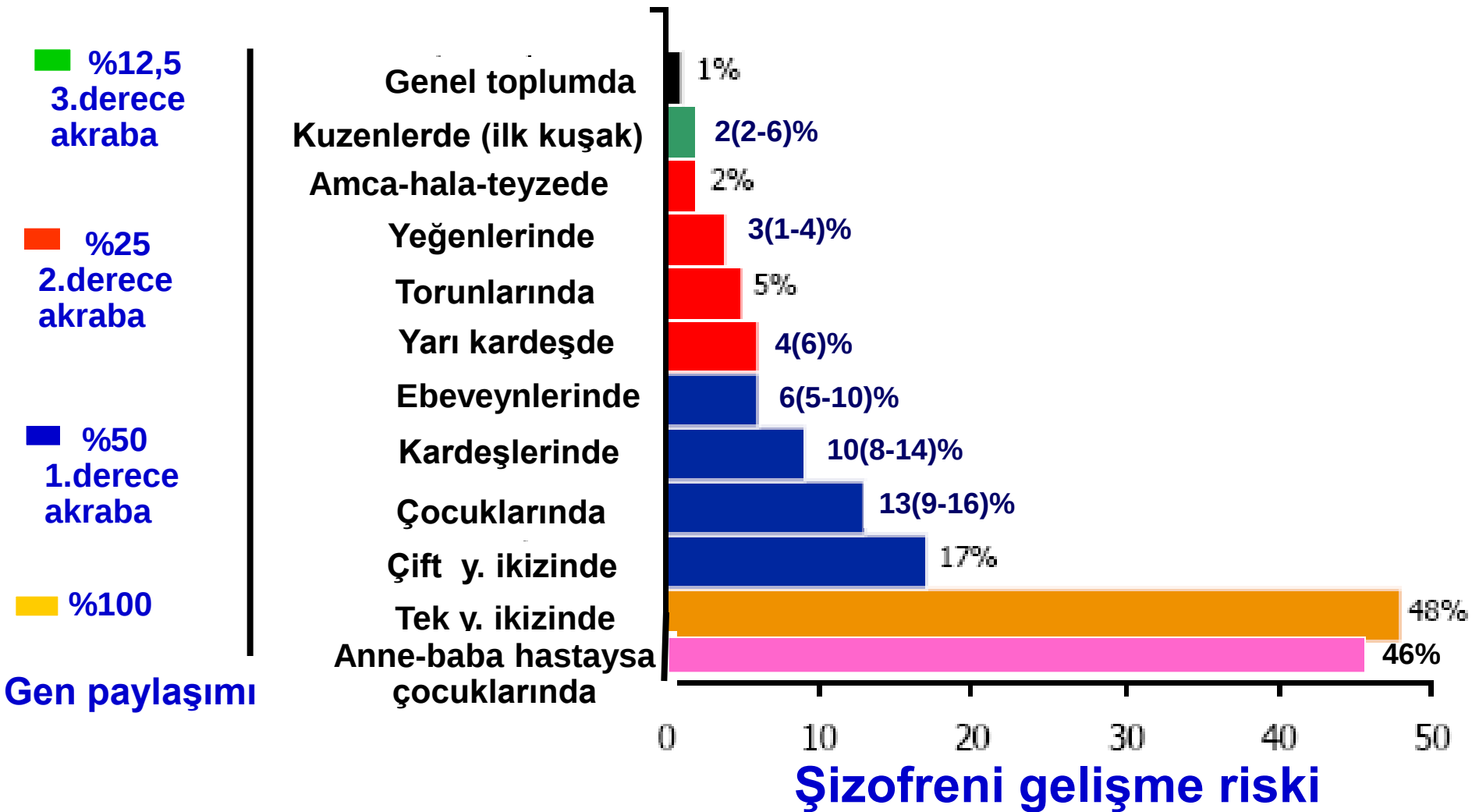
■ Doğrudan hastalık nedeni olan gen: ?

■ Hastalık oluşumunda:

- \* Orta etkili (**oligogenetik**) bazı genlerin,
- \* veya küçük etkili çok sayıda genin (**poligenetik**) kendi aralarında (**epigenetik**) ve diğer etkenlerle etkileşmesi rol oynar.



# Şizofrenide genetik geçiş oranları



Gottesman, 1991, Vogel ve Motulsky 1997

# Şizofreni Etyolojisinde Genler

## Dopaminle ilgili olanlar:

**DRD2** (11q22-23'de), **DRD3** (3q13.3'de), **DRD4** (11'de)  
(Bu BDNF'yi etkiler, plastisite işaretleyicidir).

**RGS4**: G protein bilgisi iletimini modüle eder, DA'erjik gen gibi davranır. PFK ve orta beyinde COMT ile etkileşir.

**DARPP32 ve AKT**: DA'erjik sinyal iletimini etkiler. Fronto-striatal interaksiyon gösterir, striatum işlevini ve LPFK ile kurulacak ilişkiyi etkilerler.

**ZNF804A**: Şizofreniyle kesin ilişkili, düzenleyici protein:  
Beyin bağlantılarından LPFK bağlantısını azaltır, hipokampusla bağlantıyı artırır.

# Şizofreni Etyolojisinde Genler

**Güçlü delil olan: DTNBP1, NRG1, DISC1 OLIG2, G72**

**COMT (22q1):** Dopamin metabolizatörü COMPT enzimini etkileyip, PFK de DA miktarını denetler.

**Met aleli;** Daha çok DA'e sahip (%50-200), bilişi etkilemez

**Val-val aleli:** Daha az DA. Bilişi etkiler. %50 şizofreniyle ilgili.

**Val- met aleli;** Ortada yer alır .

**COMPT ve VCFS** aynı loküstedir.

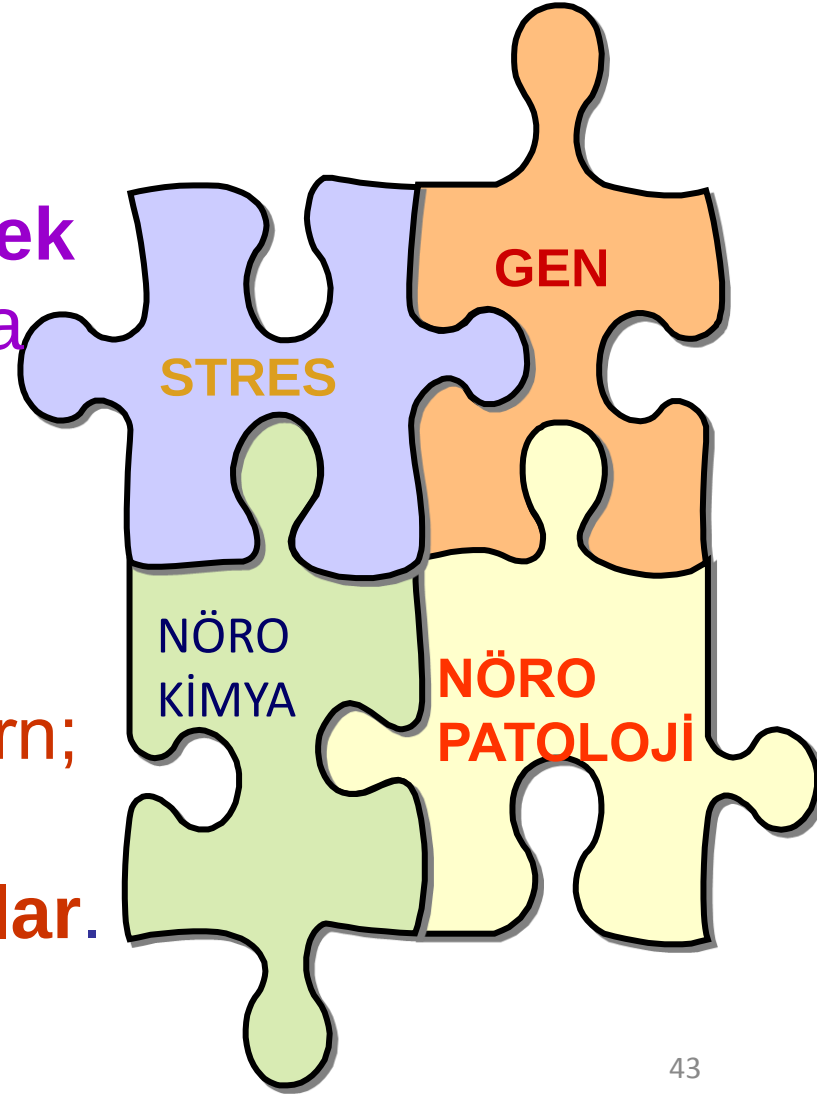
**VCFS:** Yarık damak, uzun yüz, hipokalsemi, kardiyak ve timik anomali, hipernazal konuşma, %30 şizofreni, BB ve otizm görülür



# **Nörogelişimsel Hipotez**

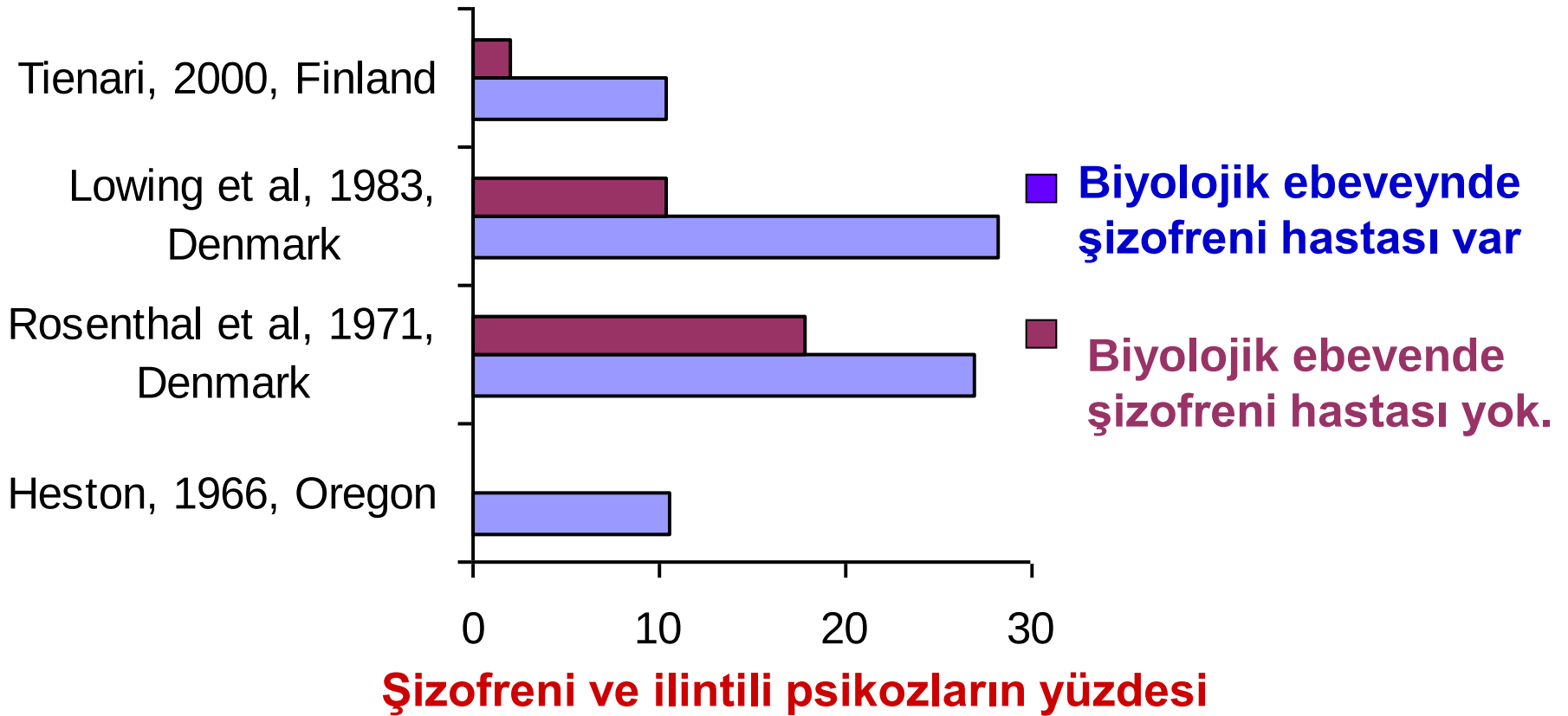
# Genetik + çevresel etkenler

- Puzzle parçalarını oluşturan **Genetik ve çevresel etkenler, tek başlarına değil, ancak bir araya gelerek şizofreni yaparlar.**
- **Yani genetik etkenler, gen ifadelenmesini etkileyen, ancak genetik olmayan etkenlerle (örn; çevresel -epigenetik) birlikte hastalık oluşmasında rol oynarlar.**



# Biyolojik ebeveyndeki şizofreni öyküsünün, risk üzerine etkisi

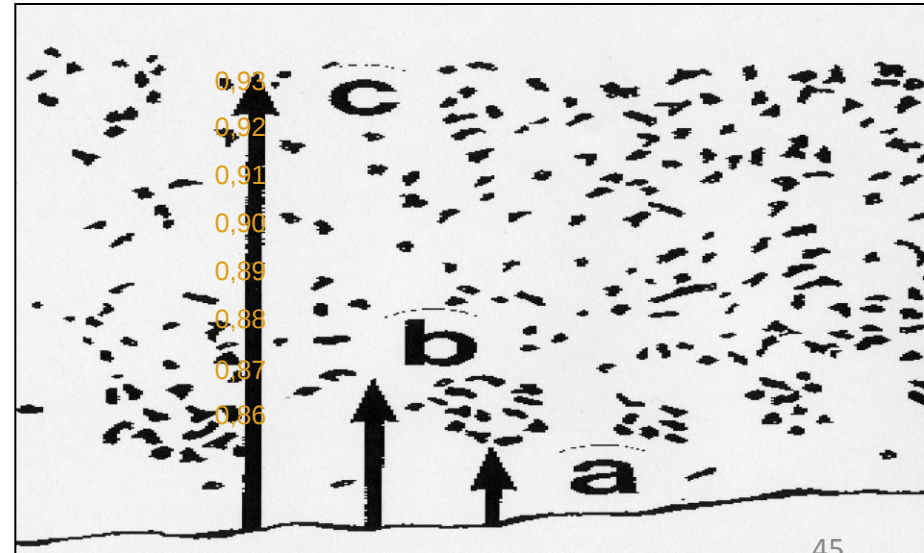
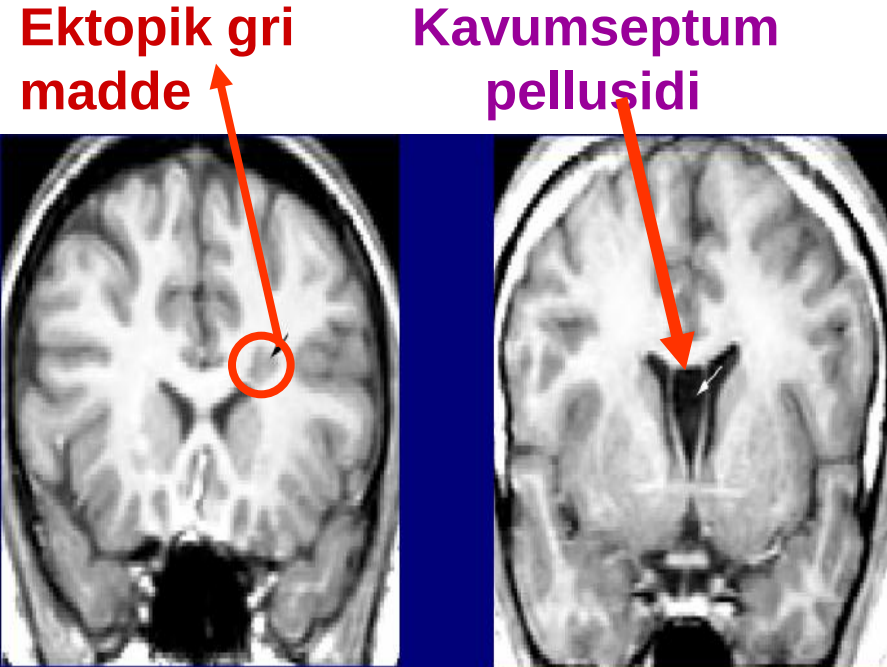
\*  
Evlatlık alınan çocuklarla yapılan çalışmalar



# Gelişimsel etkenlerle ilgili varsayımlarv

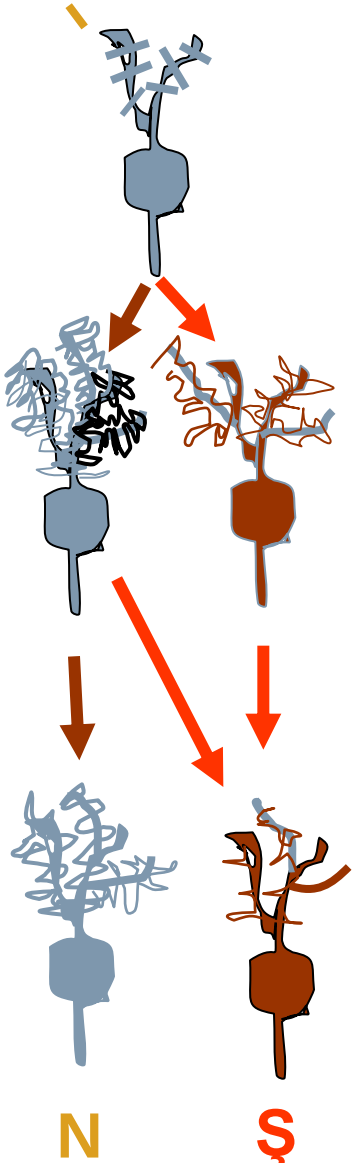
Doğum öncesi 2.>3. trimesterdeki olaylar; Nöronal göç vb. olaylar işlevsel nöronal ağ oluşumunu olumsuz etkileyebilir (ektopik gri cevher). Örn; **virütik enfeksiyonlar, açlık, D vit. eksikliği vb.rolü olabilir**

Entorhinal bölgede göç bozukluğu



(Falkai ve ark. 2000, Kovalenko ve ark.. 2003)

# Sinaps oluşumu patolojileri ve şizofreni gelişimi



## **Sinaps formasyonu (6 yaş civarı):**

Dendritik dallanması gitgide artar ve diğer nöronların uzantılarıyla sinaps yapılır.

## **Sinaps stabilizasyonu (6 yaş ve sonrası):**

Başka bir sinapsla ilişki kuramayan sinapslar budanır.

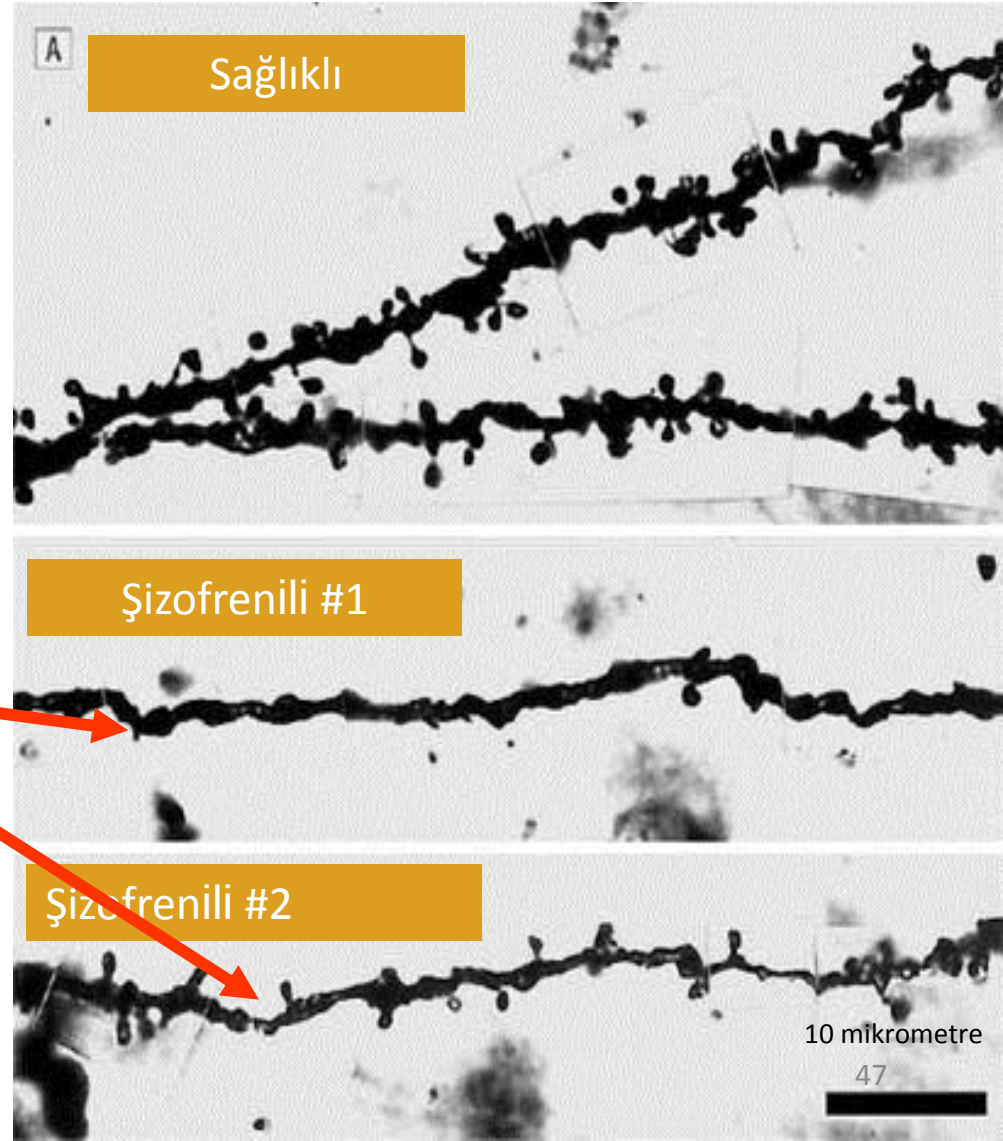
## **Şizofreni oluşumunda olası rolü olanlar:**

- *Dendrit ve sinaps sayısında aşırı azalma,*
- *Hatalı sinaps oluşumu,*
- *Hatalı stabilizasyon gelişimi.*
- **Sonuç; Yetersiz nöron/sinaps oluşumu veya kalitesiz nöron/sinaps oluşumu**

# Nöropatolojik anormallikler

Şizofrenlerde DLPFK'in 3. tabakasındaki piramidal hücrelerde **dendrit dikenleri yoğunluğunda azalma** bildirilmiştir.

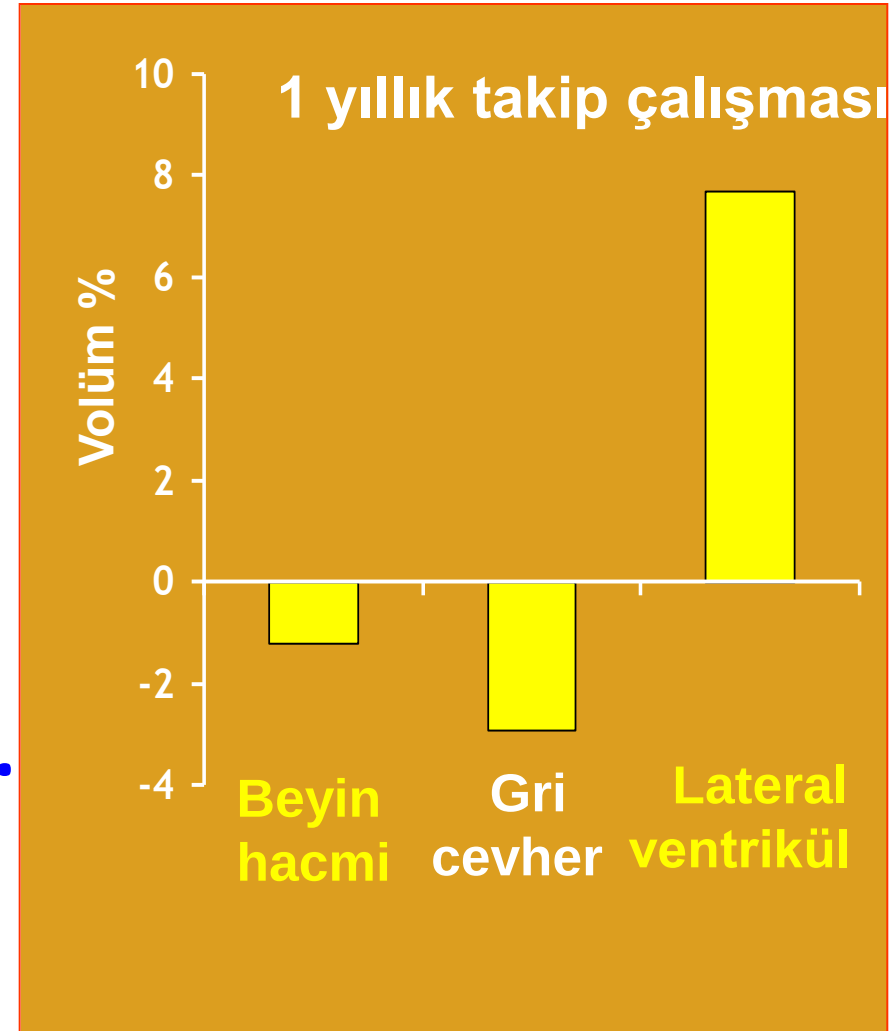
Glantz LA, Lewis DA. Arch Gen Psychiatry. 2000;57:65-73



# **Nörodejeneratif Hipotez**

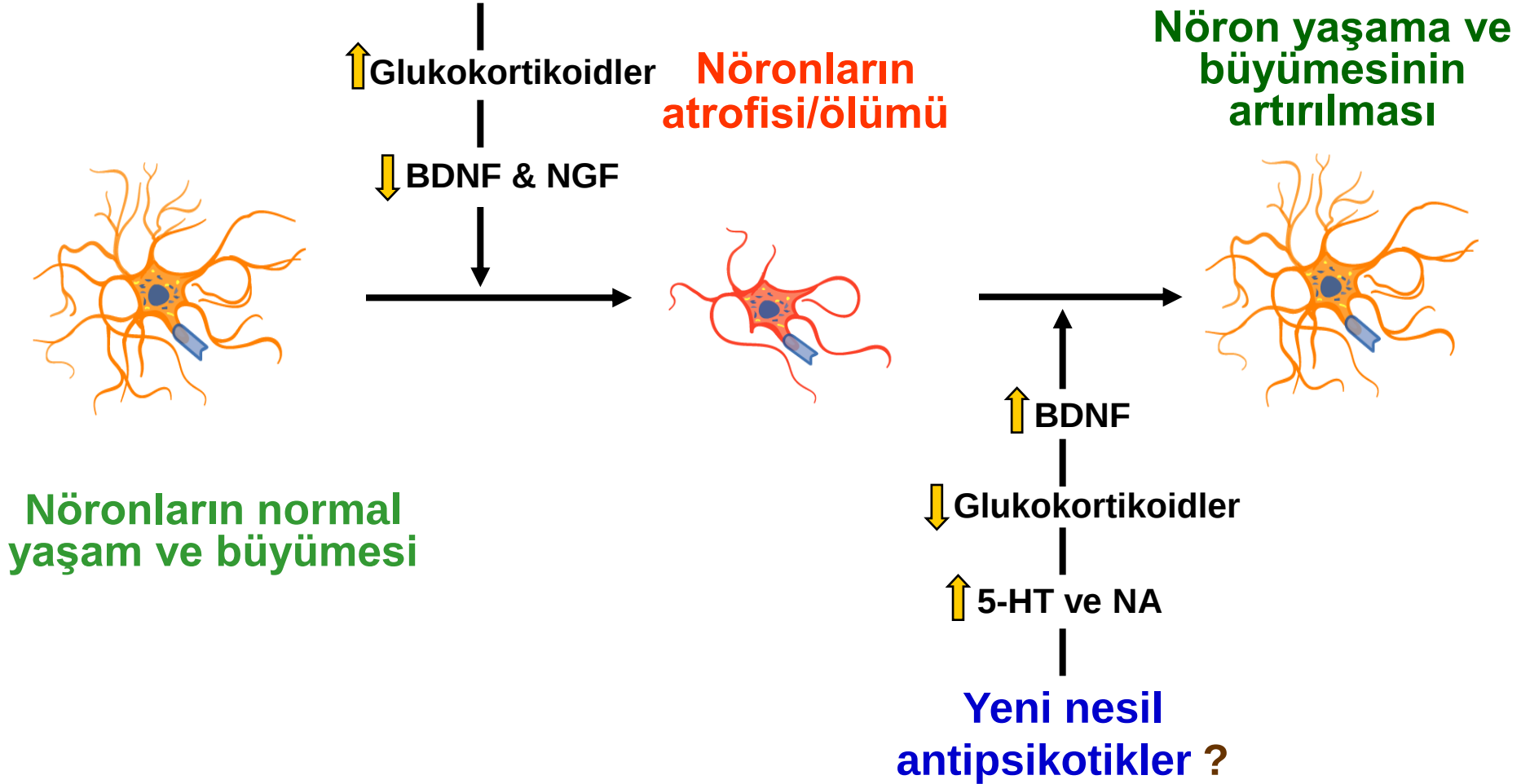
# Şizofrenide Nörodejeneratif değişiklikler

- **Beyin hacminde azalma**  
(ilk epizodda %1)
- **Gri cevherde azalma,**  
(ilk epizodda %3)
- **Ventrikül hacim artışı,**  
(ilk epizodda %7)
- **Nöron boyutları ve nöropilde küçülme izlenir.**  
(Nöron sayısı azalmaksızın)



# Nöroplastisite ve nöroproteksiyon

## Psikotik epizodlar



# **Şizofrenide çocukluk çağı travmaları ve stres**

# Stresli yaşam olayları

- ◆ Psikozlarda **kortizol düzeyi** **yüksekliği**, HPA eksenini yoluyla **dopamin seviyesini etkiler.**

Yüksek  
kortizol  
düzeyi

HPA  
→

Dopamin  
düzeyini  
etkiler

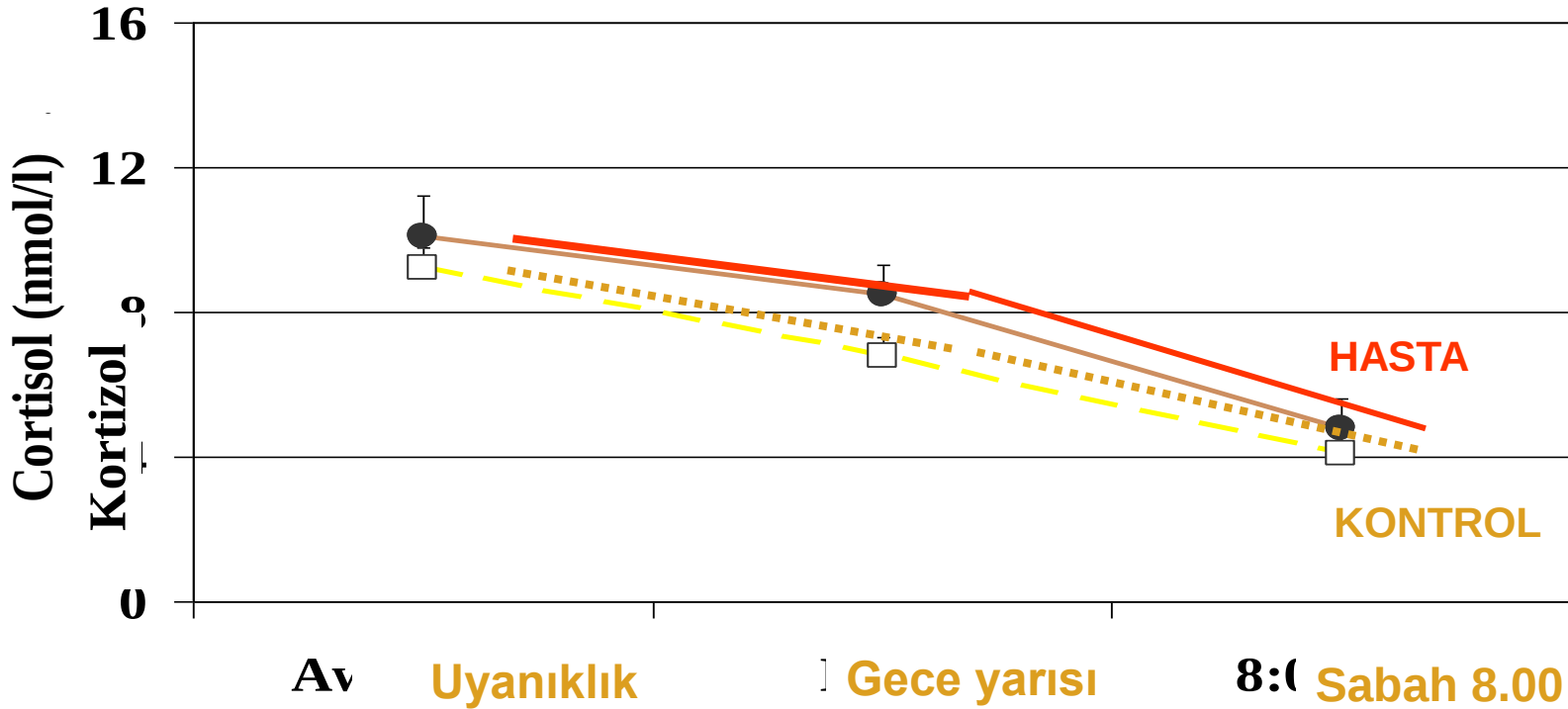
- ◆ Küçük bir fare, onu **korkutan** daha büyük bir farenin yanına konursa, **BDNF ekspresyonu** **değişir**, ve **korku dopamin salımını etkiler.**



- ◆ Yavruyken **izole edilmiş** **sıçanda amfetaminle** **dopamin artışı** daha fazladır. **İzolasyon da dopamin düzeyini etkiler.**

- ◆ **Diğer özgün olmayan etkenler:** Yaşamın tehdit edilmesi, kayıplar, aşağılanma, düşük eğitim ve IQ, toplumun kendisine karşı olduğu algısı vb.

# Hastalarda sağlıklıllara oranla gün boyu kortizol düzeyleri



Eski stresli  
yaşam olayları

+

Yeni stres  
algılaması

(Varians %17)

Çocuklukta cinsel kötüye kullanılma

(Varians %10)

Gün boyu kortizol artışı

Mondelli, Pariante ve ark.

# **Madde Kullanımı ve Şizofreni**

# Esrarın metabolitleri ve etkileri

**Tetrahidrokanna  
biol**  
**THC**  
“Psikoz yapıcı  
etki”.

**Kannabidiol**  
**CBD**  
“Antipsikotik  
etki”

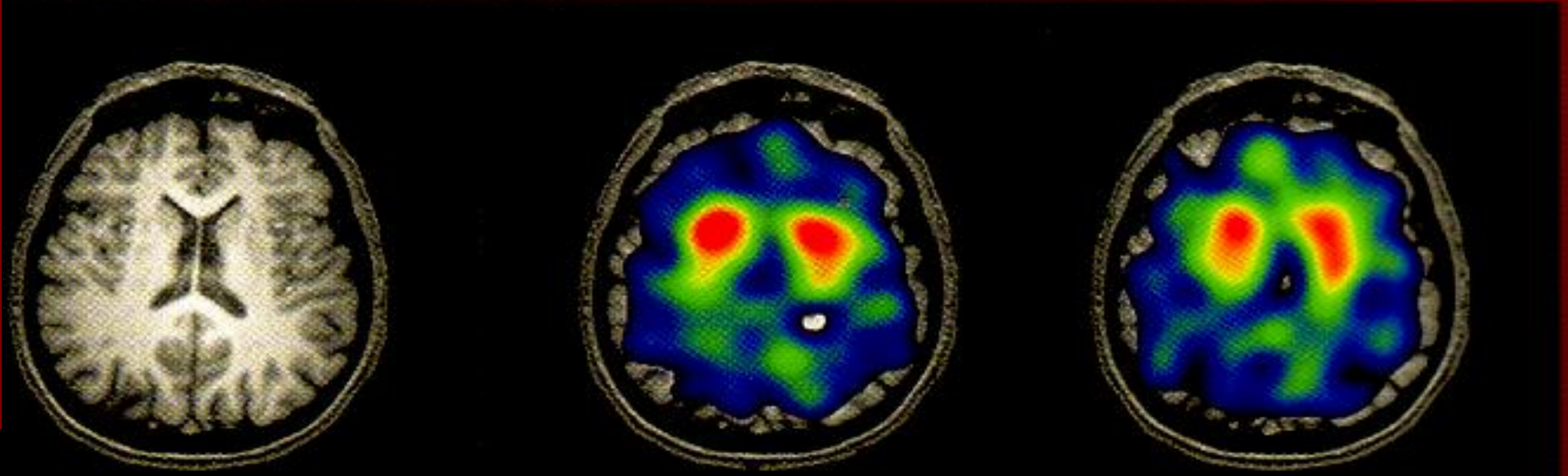
**Kannabinol**  
**(CBN)**

# Spesifik risk etkeni: Esrar kullanımı

Esrar striatal dopamini artırır. Val-val genotipi olanda risk fazladır. (ergenlikte kullanıma başlayanda risk **X4 çok**).

MRI

<sup>123</sup> IBMZ ile yapılan SPECT görünümü



Önce

Sonra (%20 artış)

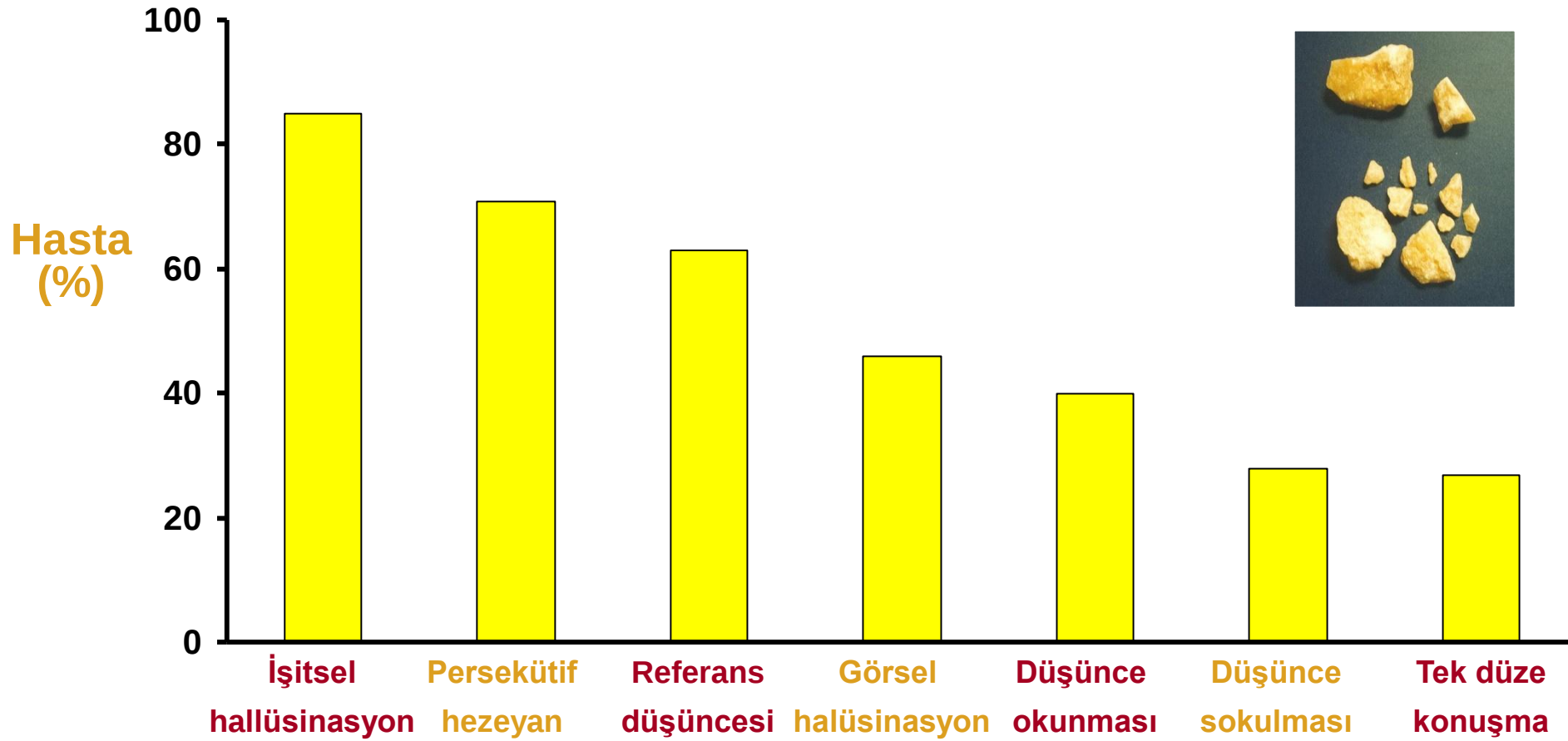
Zipursky APA<sup>56</sup> 2005



# Sorun yaşamadan kullanmış ünlüler!



# Metamfetaminle oluřan psikozlarda izlenen belirtiler



n=163

# **Şizofreni Etyolojisinde Diğer Etkenler**

# Diğer çevresel etkenler (1)

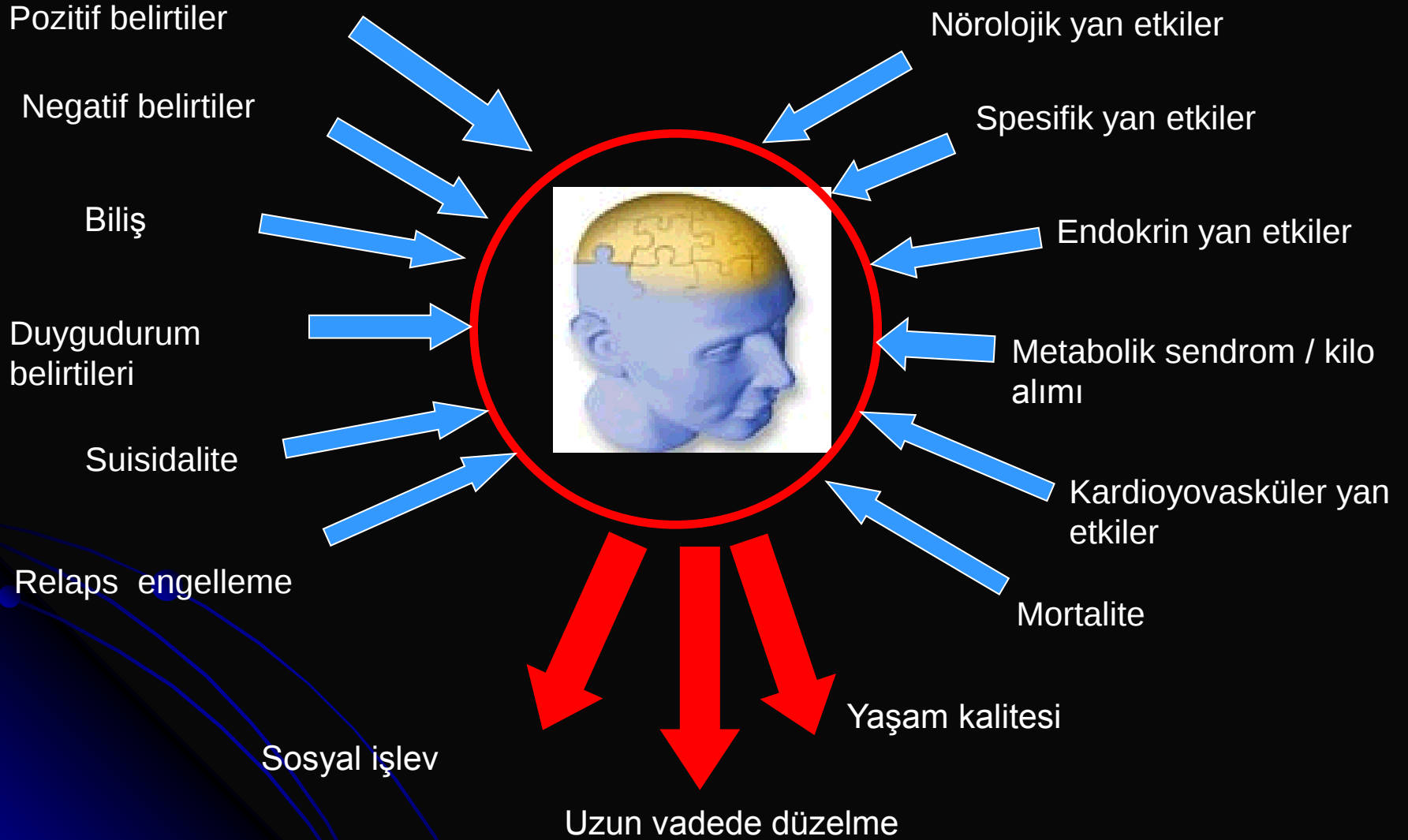
- **Göçmen olma (risk x 3-4).** Tek göç edende, aileyle edenden daha fazla izleniyor (çevre desteği)
- **Sosyal ilişkilerin az** bölgede yaşayanda risk çok.
- **Şehirlilik:** Olasılıkla sosyal streslerle şizofrenik beynin baş edememesi söz konusu olabilir.
- **Sosyal hiyerarşiler** yüksek statüye göre düzenlenmiştir. Bu hiyerarşi stabil değilse (yani rakipler varsa), amigdala ve MPFK gibi düzenleyici (regülatör) bölgelerde aktivasyon izleniyor.

# Diğer çevresel etkenler (2)

- **Sosyal dışlanma** yaşayanda risk **2,5 kat** daha fazla (çevrece kabul görme. Örn; zenci-beyaz)
- **Bekârlarda** risk **2 kat** daha fazla.
- **Arkadaşsız** olanlarda risk **8 kat** fazla.
- **Yalnız yaşayanda** risk **2 kat** daha fazla.
- **İşsiz** olanda risk **2 kat** daha fazla.
- **Bekar + işsiz** olanda risk **3 kat** fazla.
- **Hepsi** varsa risk **20 kat** daha fazla.

# Şizofreni Tedavisi

# Antipsikotik Tedavinin Hedefleri

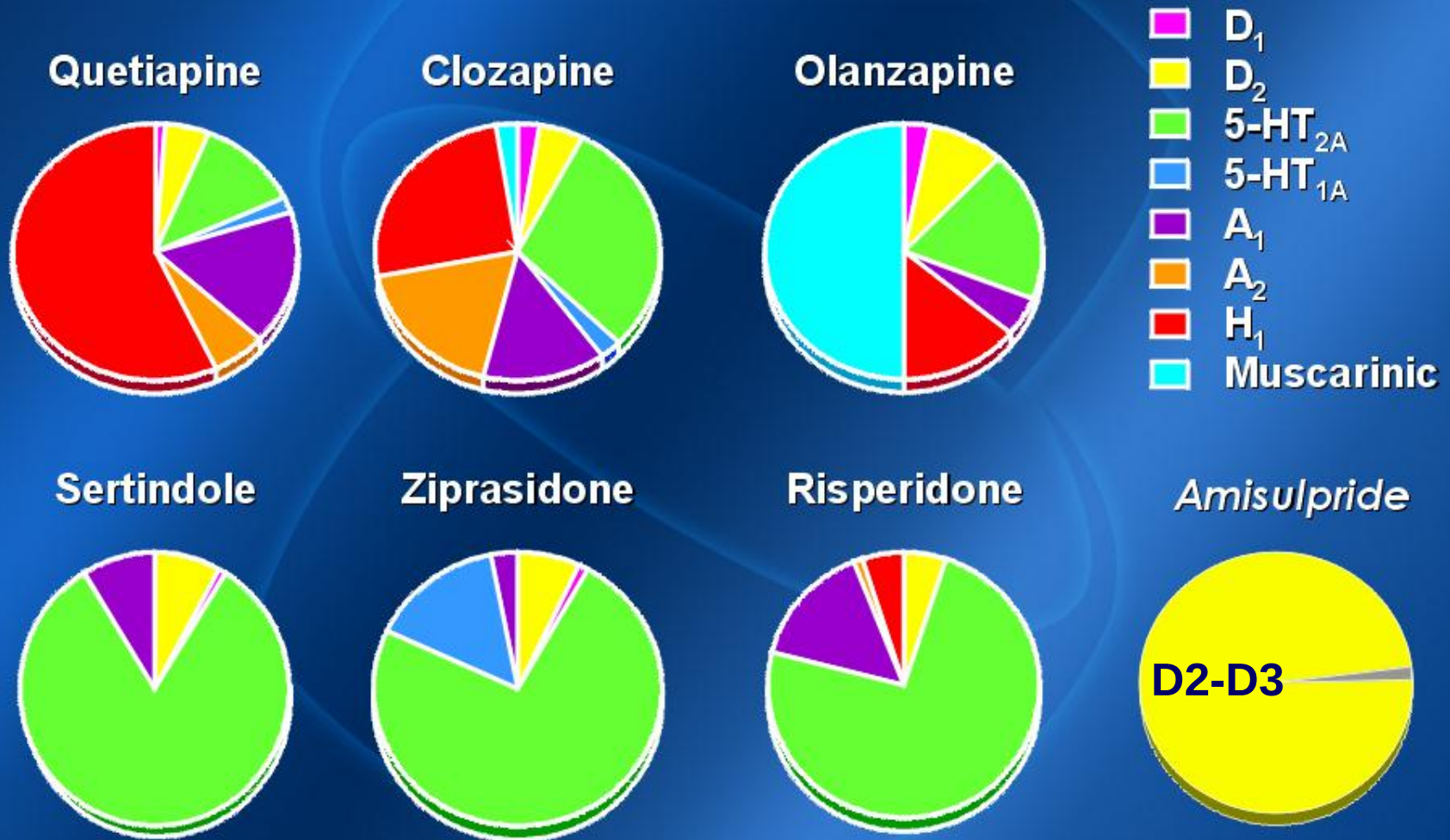


**Çift-kör, kontrollü, çalışmalar**  
**Kanıtı dayalı yaklaşım**

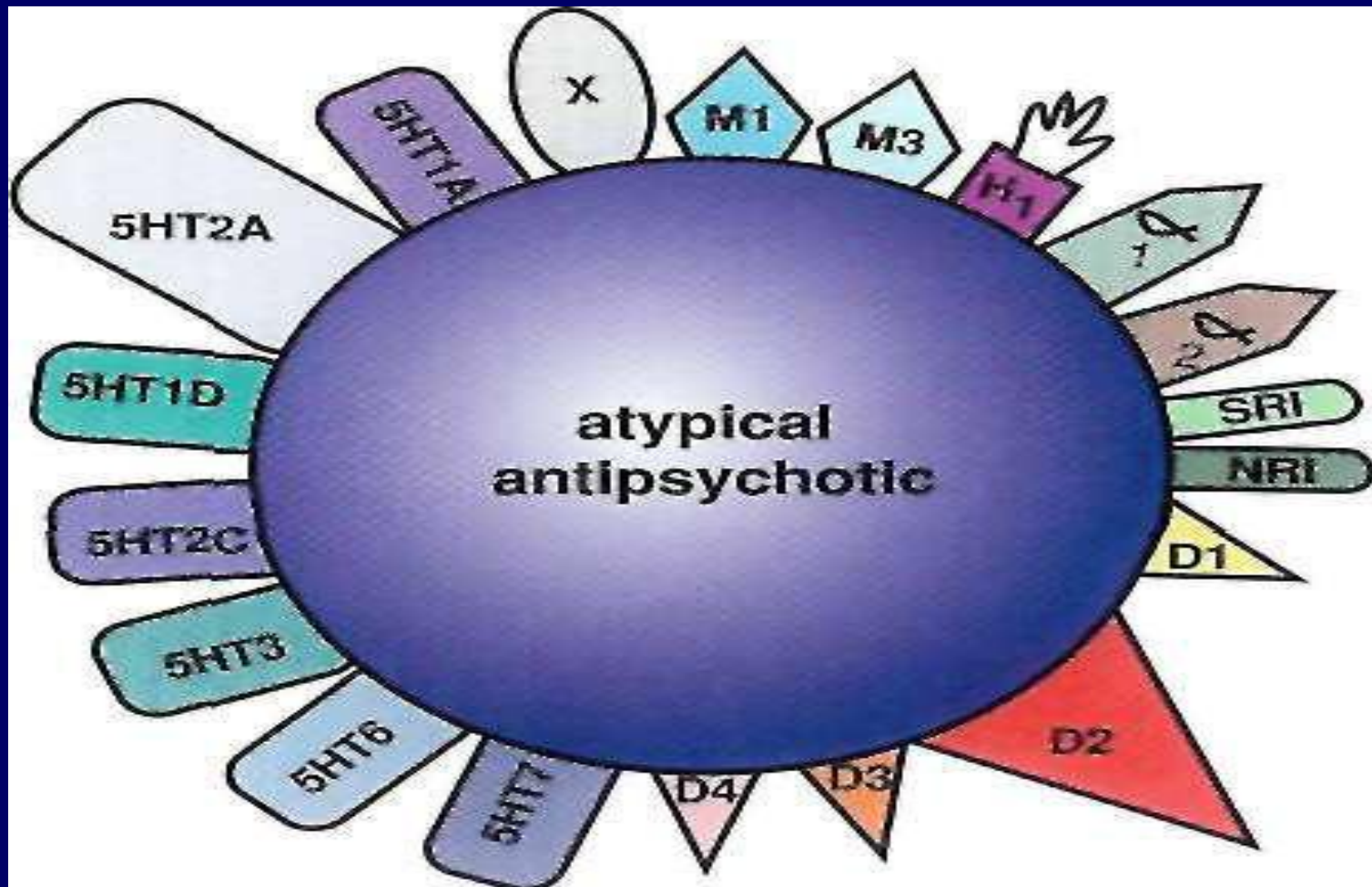
**Açık çalışmalar**  
**Gerçek yaşam**

# **Yeni Nesil Antipsikotikler**

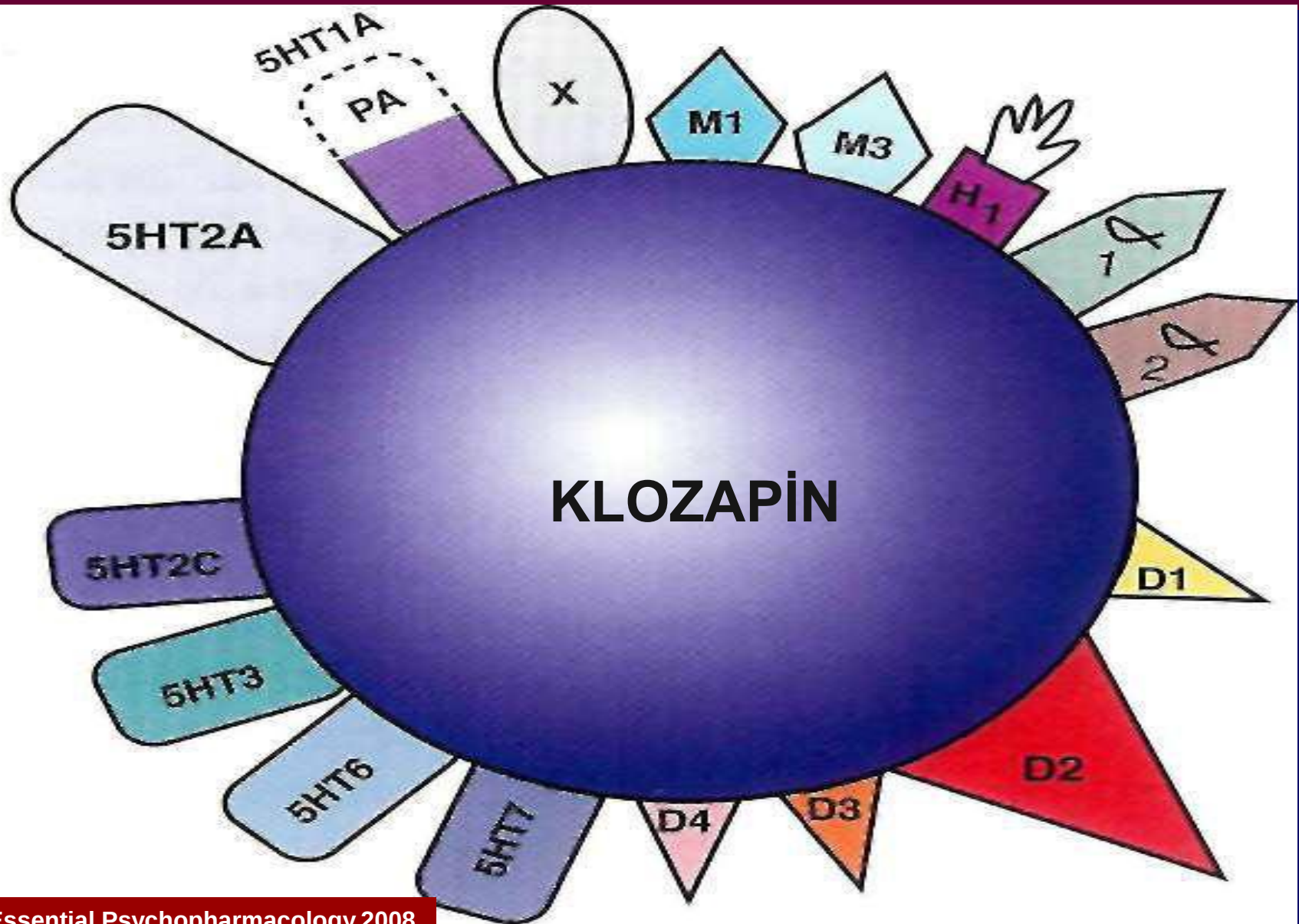
# Yeni nesil antipsikotikler tek bir reseptörü değil, çeşitli reseptörleri etkilerler =>etkileri ve yan etkileri farklıdır



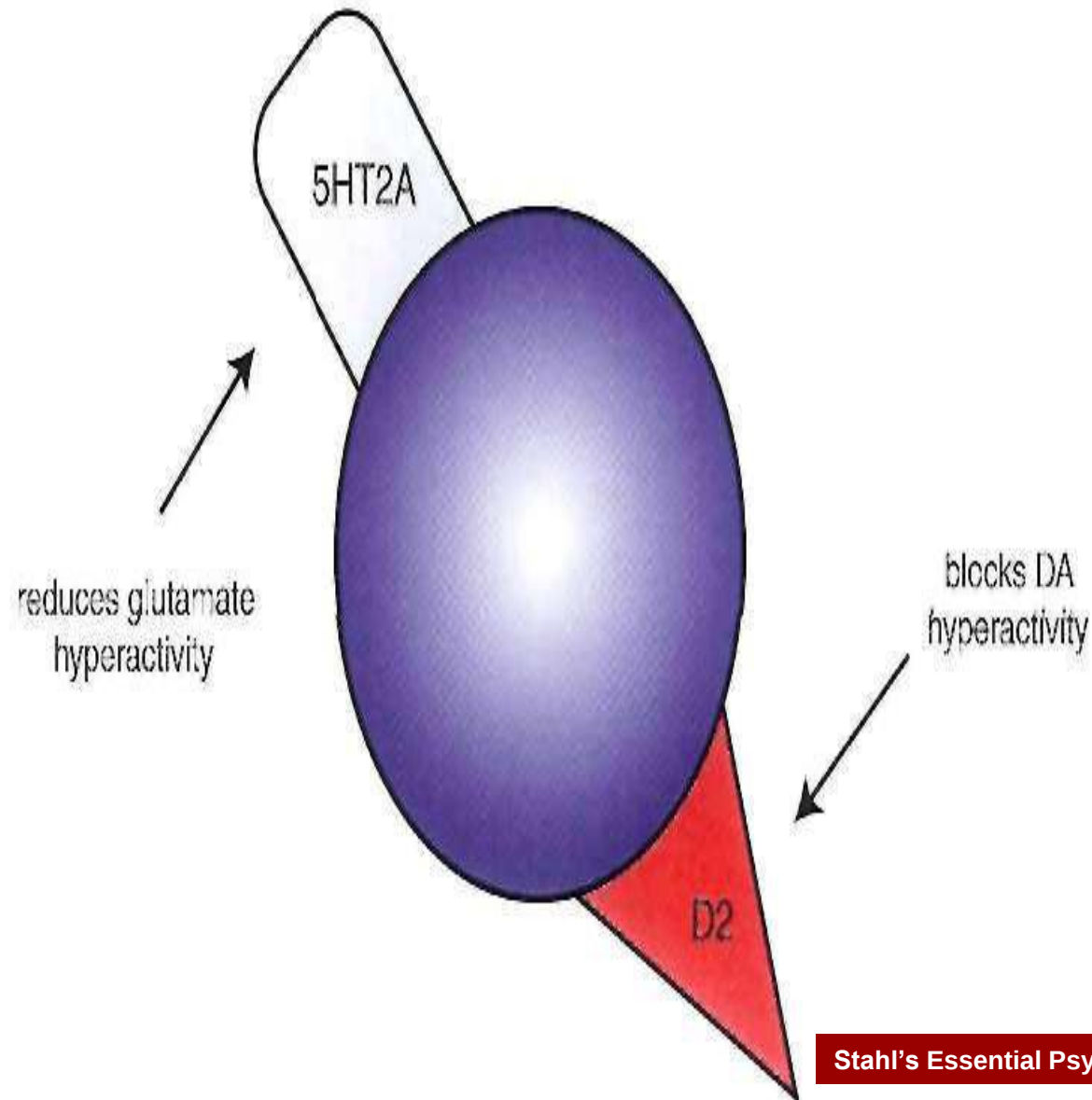
# Atipik Antipsikotikler



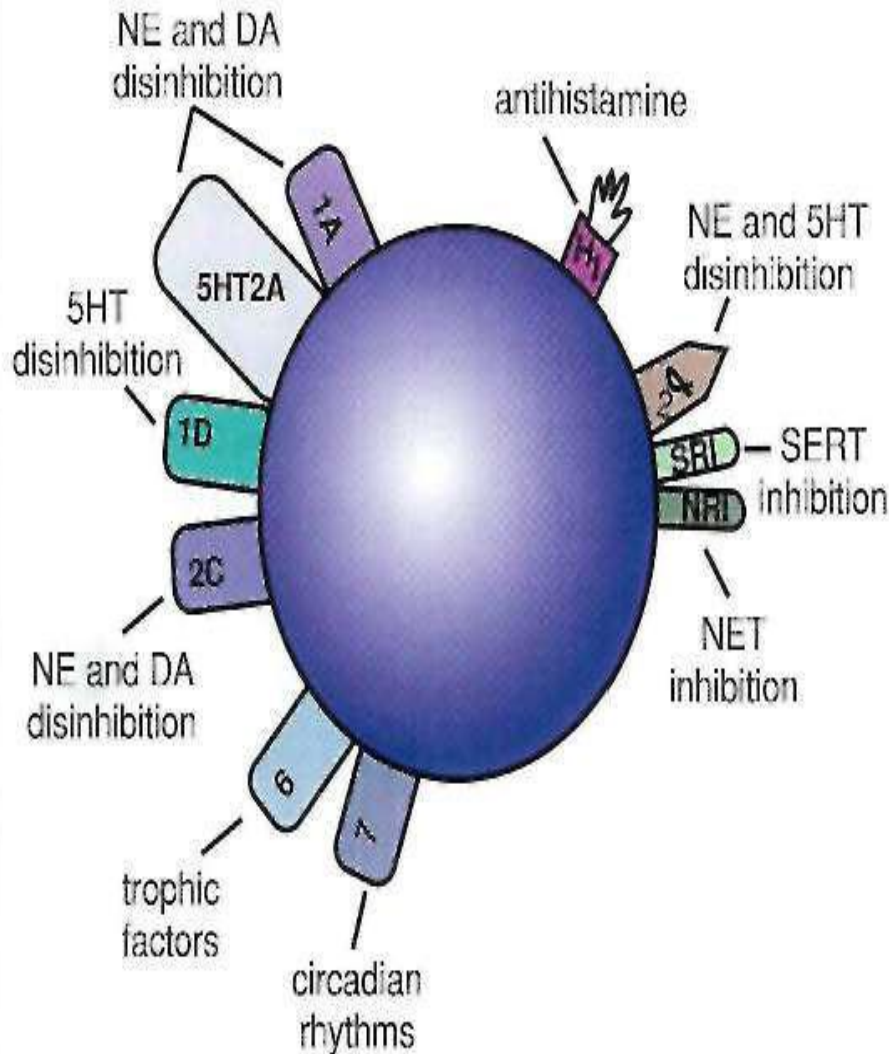
# Klozapin: Gold Standard



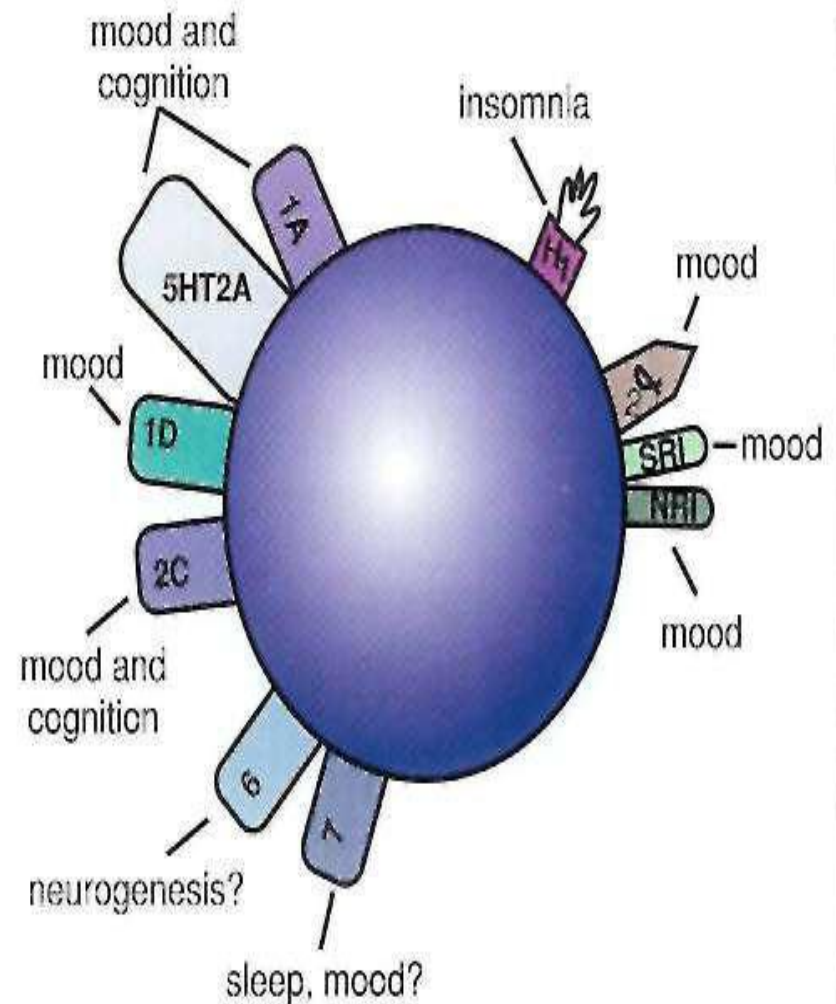
# Atypical Antipsychotic Actions in Psychotic and Nonpsychotic Mania



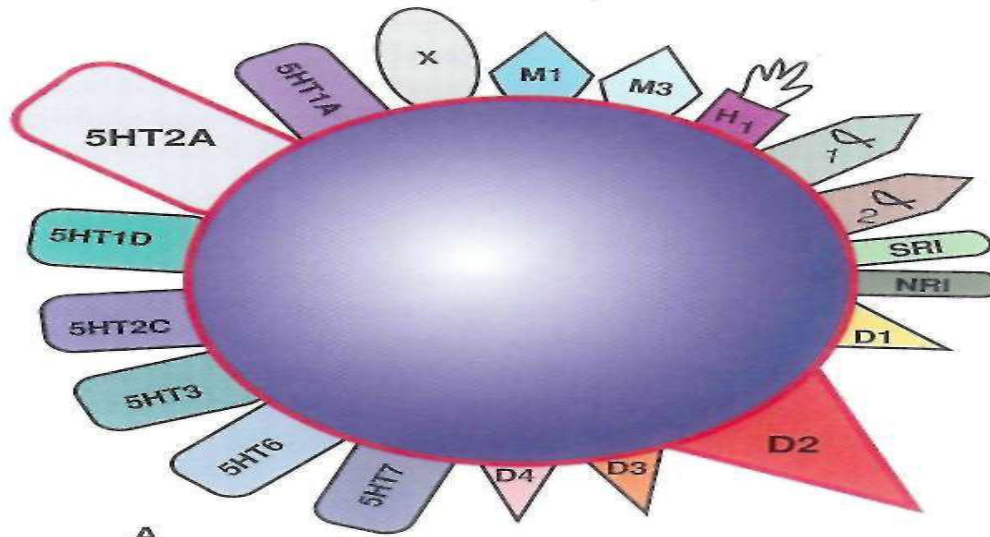
## Farmakolojik eylemler



## Klinik Etkiler

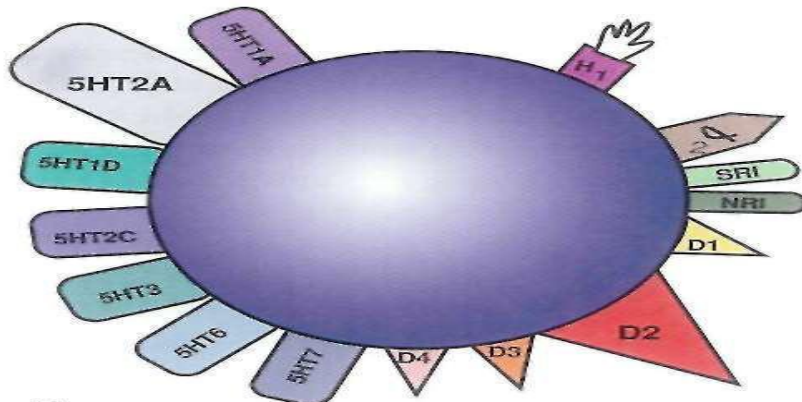


# Antipsychotic Binding Properties



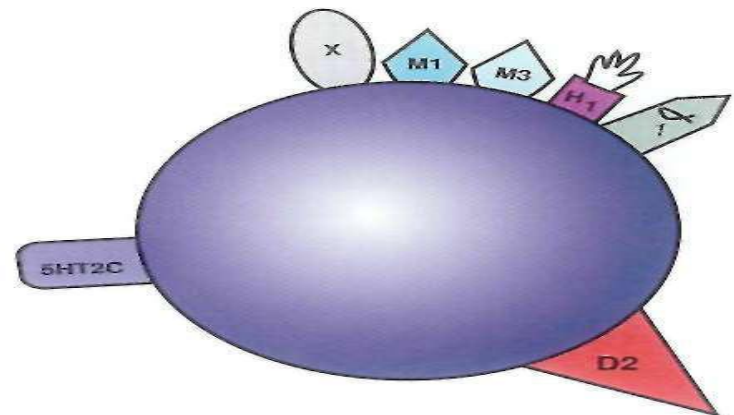
A

Hypothetical Mediations of  
Therapeutic Actions

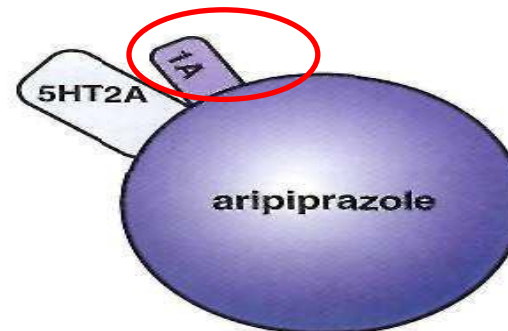
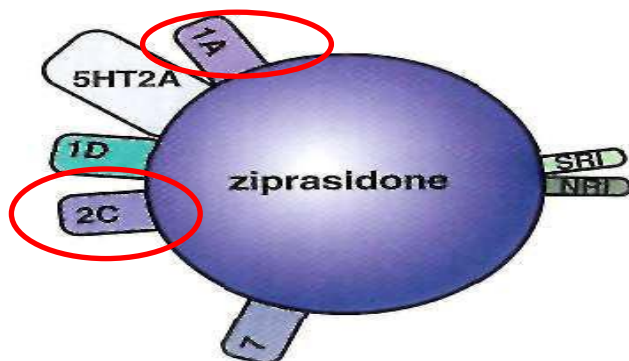
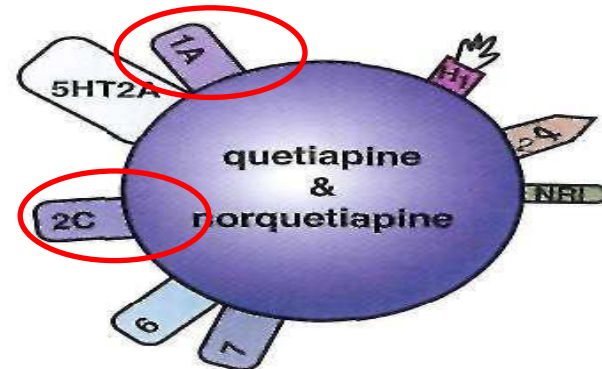
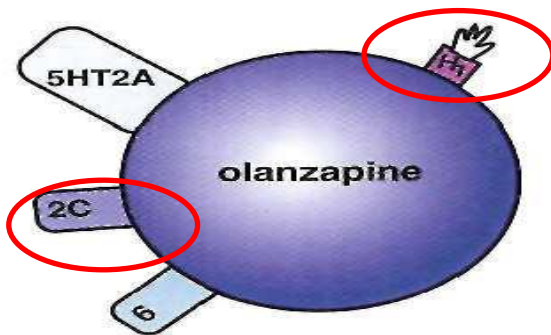
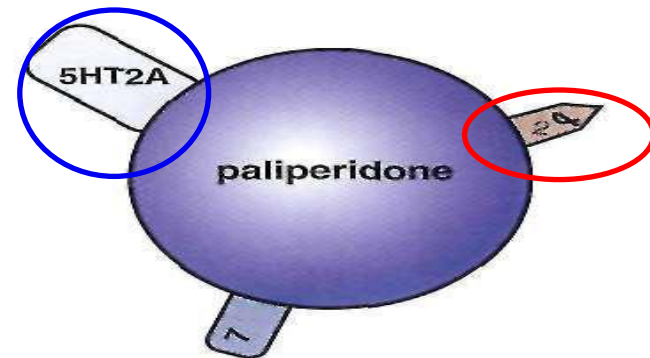
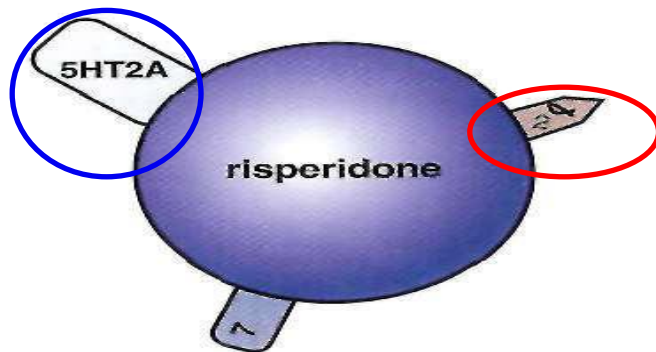


B

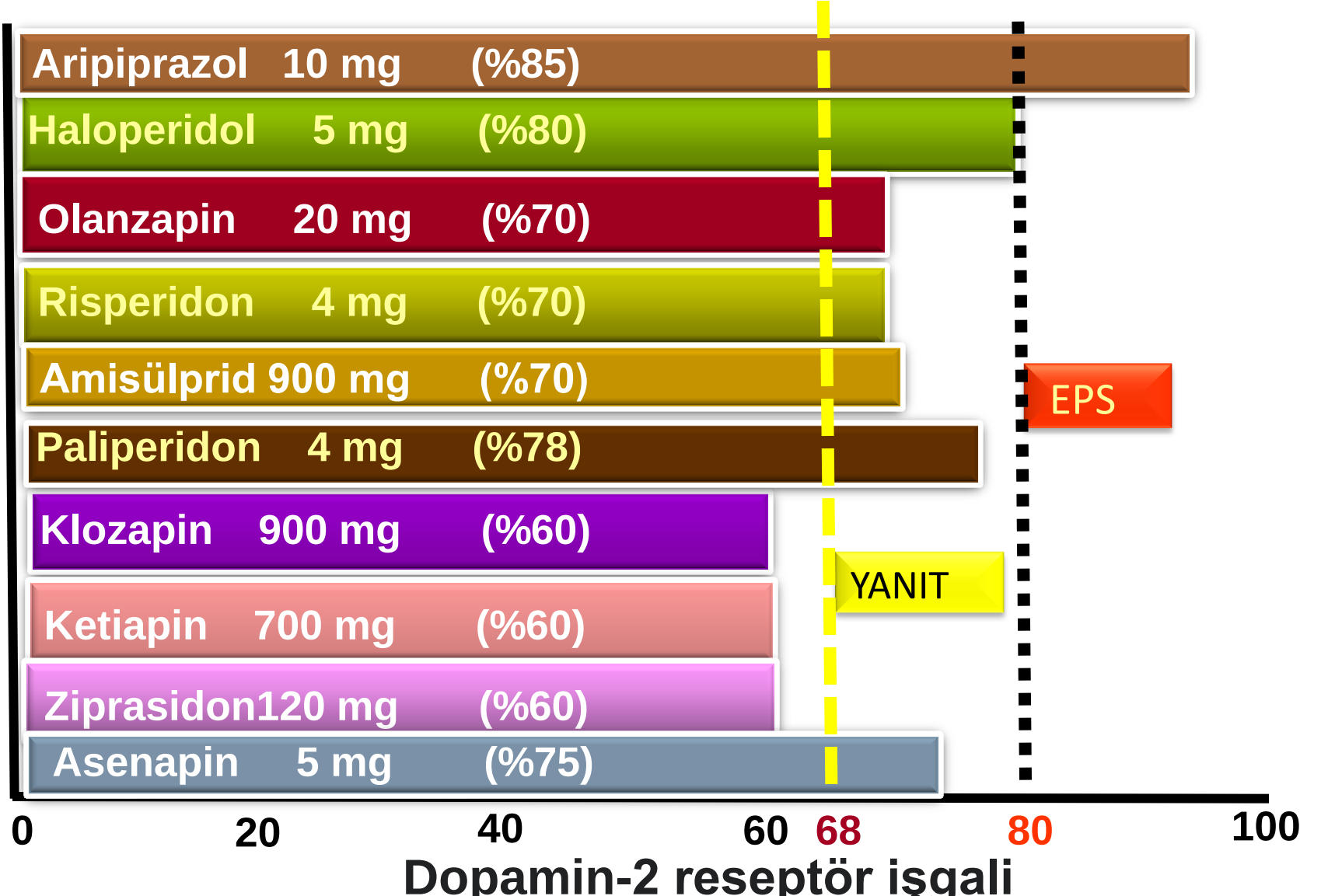
Hypothetical Mediations of  
Side Effects



## Are Antidepressant Actions of All Atypical Antipsychotics in Bipolar Disorder the Same?



**Pozitif belirtiler için %68 üstü D-2 reseptör blokajı gerekir.**  
*(%80 üstü blokaj EPS)*



# İlk atak sonrası gidiş

Tekrarlama riski, antipsikotik tedaviyi durduran hastalarda yaklaşık 5 kat daha yüksektir.

**Şizofreninin 1. epizodunu takip eden uzun dönem sonuçlar (207 haftalık takip);**

**Tekrarlama oranları:**

- 1. tekrarlama için kümülatif oran: %82
- 2. tekrarlama için kümülatif oran: %78
- 3. tekrarlama için kümülatif oran: %68

İlaç kullanırken ya da ilaç kesimi sonrası , remisyon dönemi süresini bilmek olası değildir.

**Belirtiler yatışınca, kullanılan ilaç dozu en az 6 ay sürdürülmelidir.**

# Sürdürüm dönemi

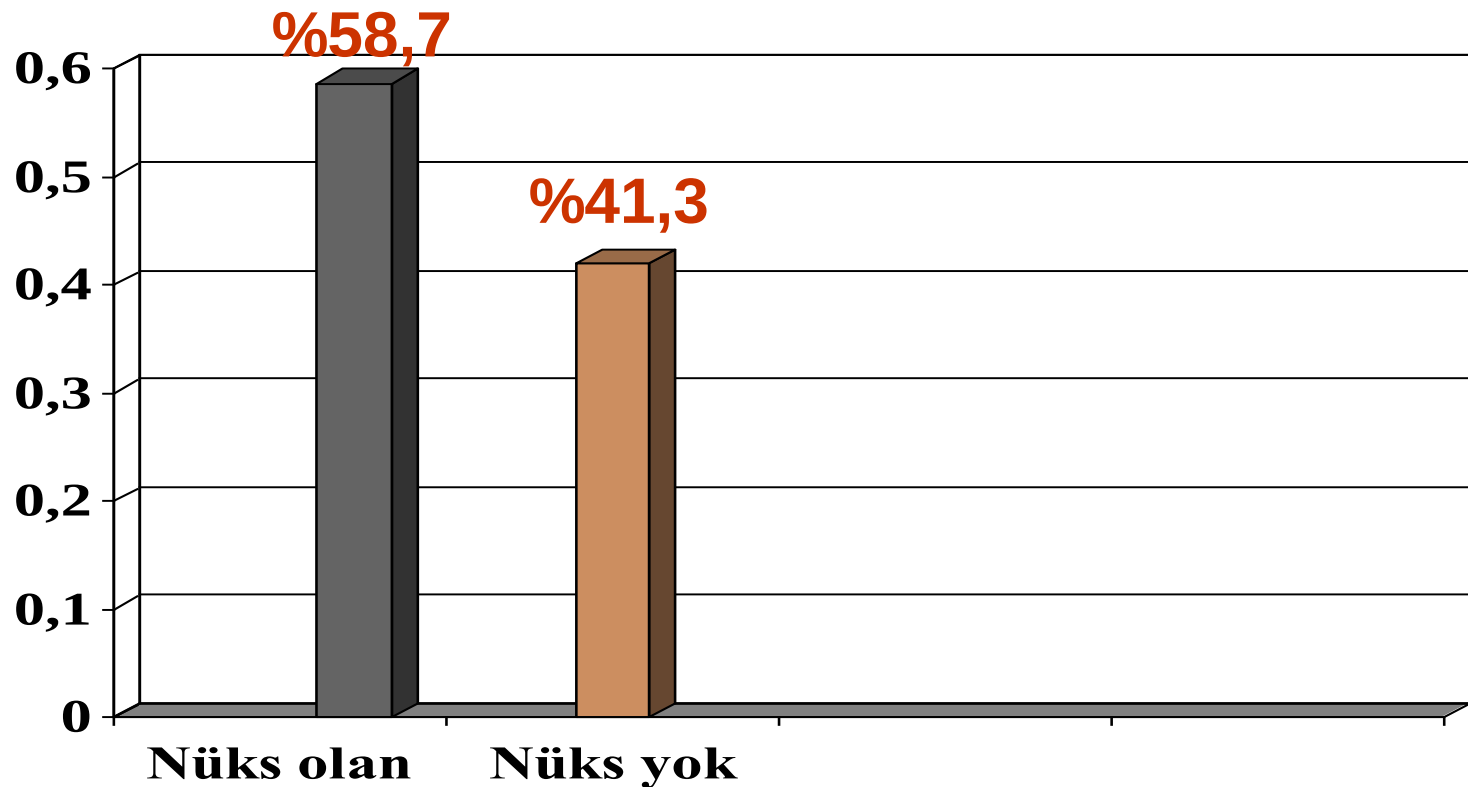
Hasta stabil hale geldikten sonra sürdürüm dönemi tedavisine geçilir.

- 1 atak geçirende 2 yıl,
- Birden çok atak geçirenlerde ise 5 yıl - ömür boyu sürelerle ilaç önerilmektedir.

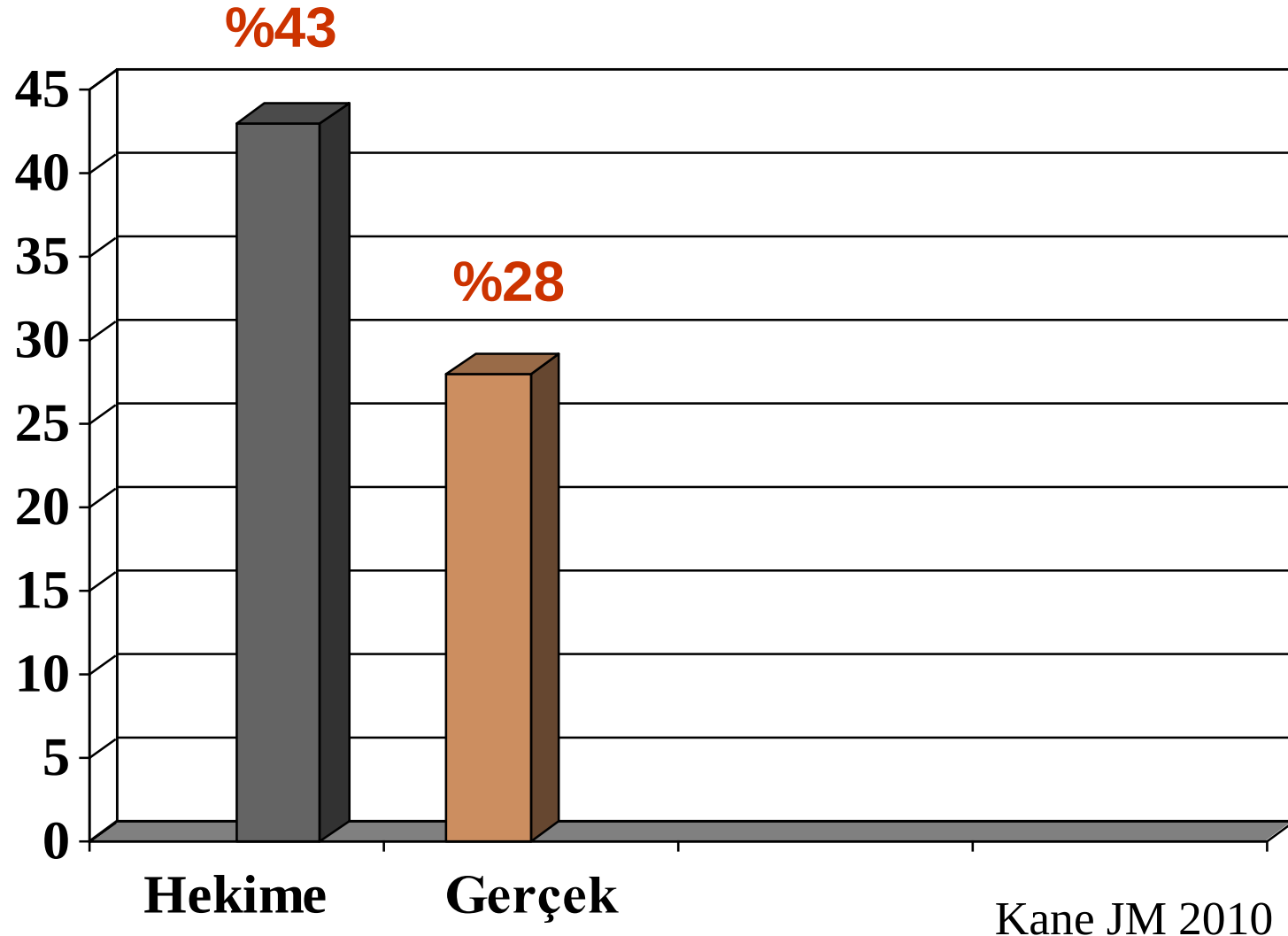
**Şiddet, agresyon** sürüyorsa, **suisid** riski varsa, tedavi gerektiğinde **ömür boyu** sürdürülmelidir.

# İlaç kesimi sonrası nüks

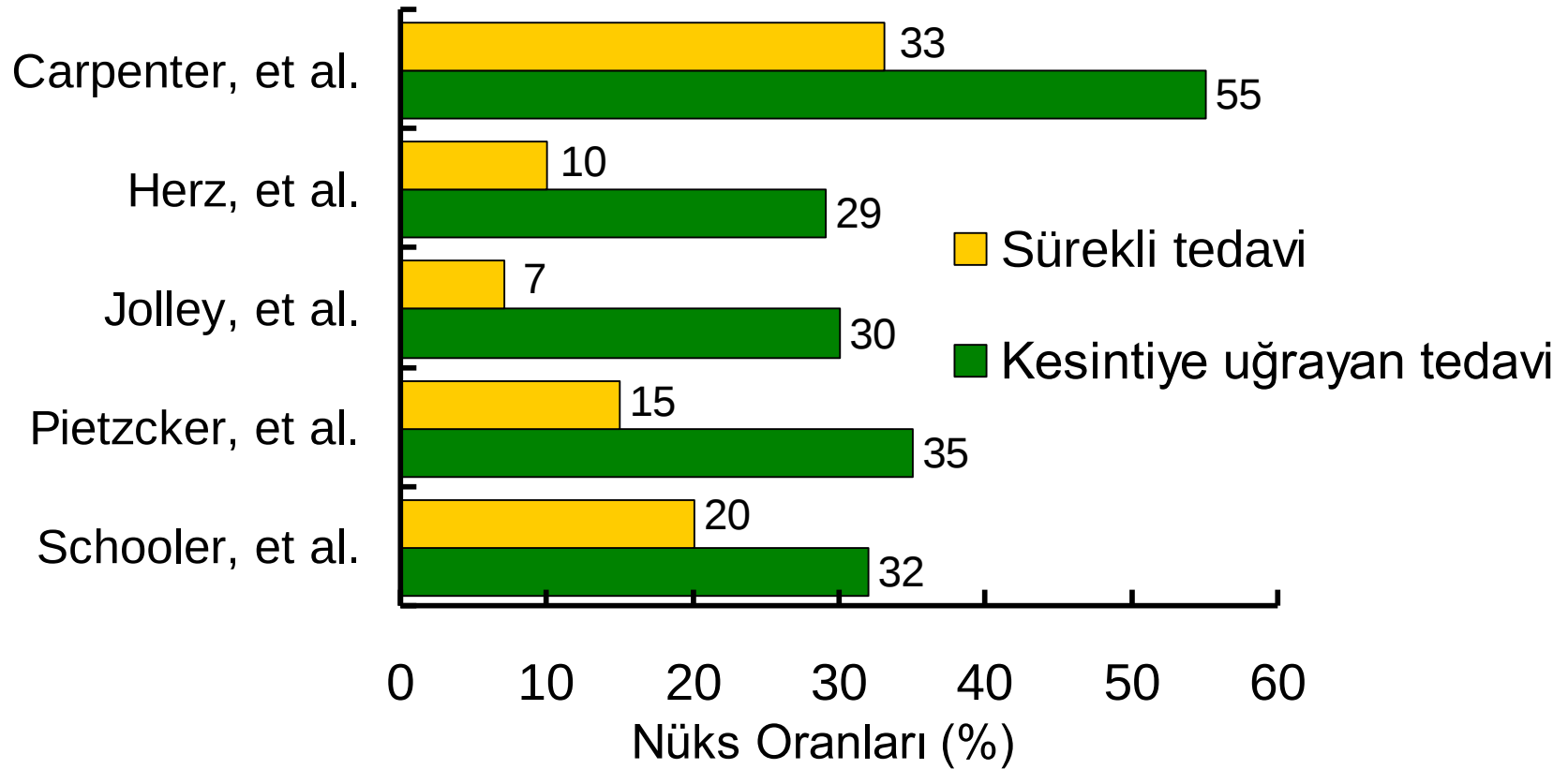
İlaç kesimi sonrası 18 aylık sürede nüks oranı



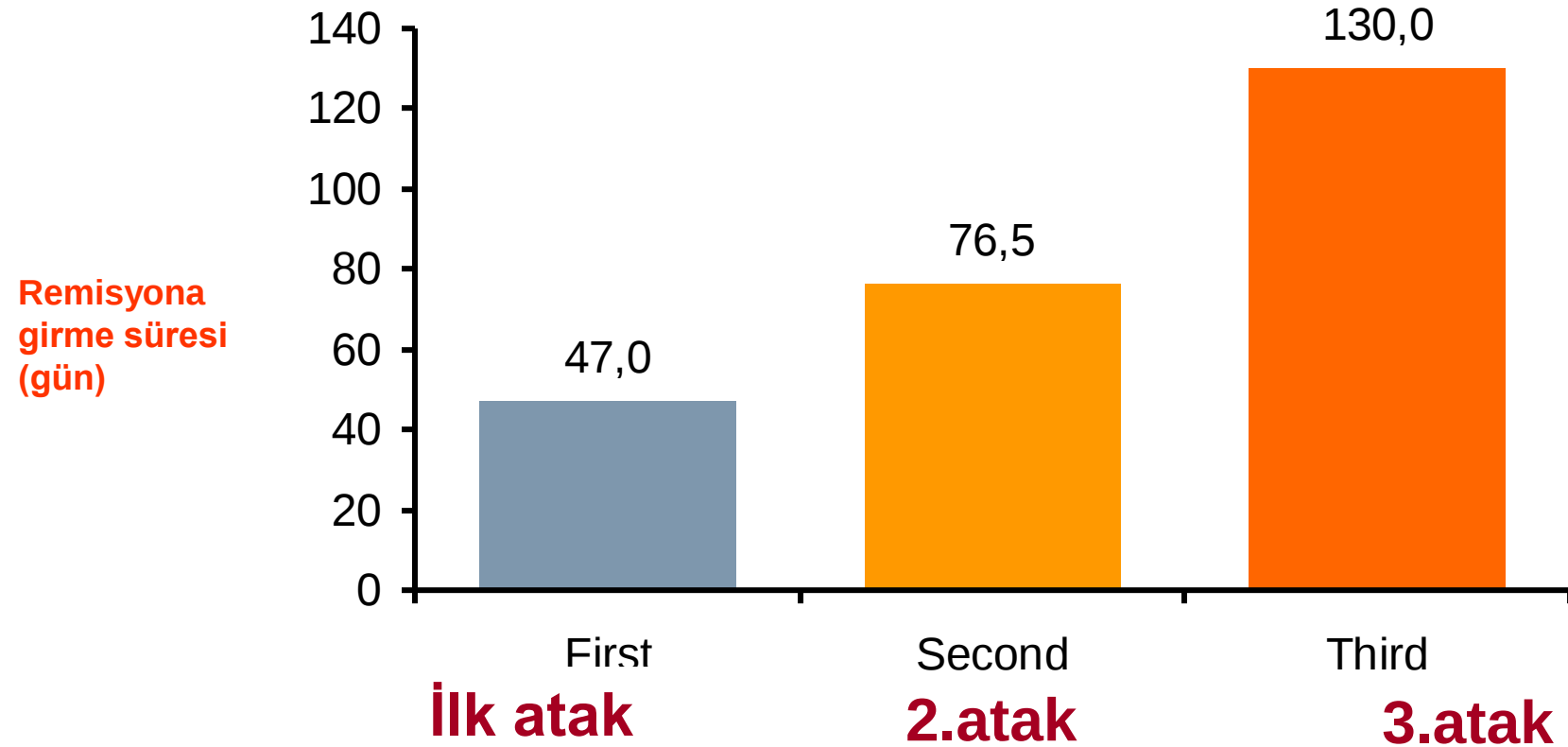
# İlaca uyum: Hekime göre / gerçek uyum



# Sürekli / kesintiye uğrayan tedavilerde 1 yıllık nüks oranları



# Nüks sayısı arttıkça, atakların remisyona girme süreleri de artar



# İlaç uyumunu kolaylaştırıcı yöntemler

1. Günde tek doz,
2. Ağızda çözünen veya sıvı formlar,
3. Depo formlar: flufenazin, haloperidol ,zuklopentiksol,flupentiksol ,risperidon consta depo ampul vb. gibi),
4. **LEAP** (Listen-Empathize-Agree-Partner) *I am not sick, I Don't Need Help* Dr.Amador

# Antipsikotiklerin karşılaştırmalı yan etkileri

|              | QTc<br>uzaması | Sedatif | Kilo<br>artışı | Diyabet<br>riski | EPS | Ach'erjik<br>etki | Prolaktin<br>artışı |
|--------------|----------------|---------|----------------|------------------|-----|-------------------|---------------------|
| Amisulpirid  | +              | -       | +              | +                | +   | -                 | +++                 |
| Aripiprazol  | -              | -       | +/-            | -                | +   | -                 | -                   |
| Asenapin     | +              | +       | +/-            | -                | +   | -                 | +/-                 |
| Klorpromazin | ++             | +++     | ++             | ++               | ++  | ++                | ++                  |
| Klozapin     | +              | +++     | +++            | +++              | -   | +++               | -                   |
| Haloperidol  | +              | +       | +              | +                | +++ | -                 | +++                 |
| Olanzapin    | +              | ++      | +++            | +++              | +/- | +                 | +                   |
| Ketiapin     | ++             | ++      | ++             | ++               | -   | -                 | -                   |
| Risperidon   | +              | +       | ++             | ++               | +   | +                 | +++                 |
| Sulpirid     | +              | -       | +              | +                | +   | -                 | +++                 |
| Ziprasidon   | ++             | +       | +/-            | -                | +/- | -                 | +/-                 |

+++ Yüksek insidans/şiddet  
 ++ Orta insidans/şiddet  
 + Düşük insidans/şiddet  
 Çok düşük insidans/şiddet

Bishara, Taylor (2009) Neuropsychiatric  
 Disease and Treatment, 5; 483-90

# Sonuçlar

- **Şizofrenide beyin hastalığı ilerleyicidir.**
- **Klinik seyir etkin tedavi ve tedavi uyumuna bağlıdır.**
- **Tedavi uyumu, yan etkisi az, yaşam kalitesini, bilişsel işlevleri bozmayan, ama etkili ilaçlarla artırılabilir.**
- **Psikofarmakoloji ve biyolojik psikiyatri bilgileri çabuk yenilenmekte ve dolayısıyla sık güncellenmesi gereken bilgilerdir.**

**Bilgileriniz ne kadar güncel !?**

**mTOR nedir biliyor musunuz?**

# mTOR yolağı !?

["mammalian target of  
rapamycin" mTOR  
signaling pathway ?

# Beyond The Glutamate N-methyl D-aspartate Receptor in Major Depressive Disorder: The mTOR Signaling Pathway

Beata Karolewicz<sup>1</sup>, Mesut Cetin<sup>2</sup>, Feyza Aricioglu<sup>3</sup>

# Klinik PSİKOFARMAKOLOJİ Bülteni

Bulletin of Clinical  
PSYCHOPHARMACOLOGY



ISSN: 1017 - 7833

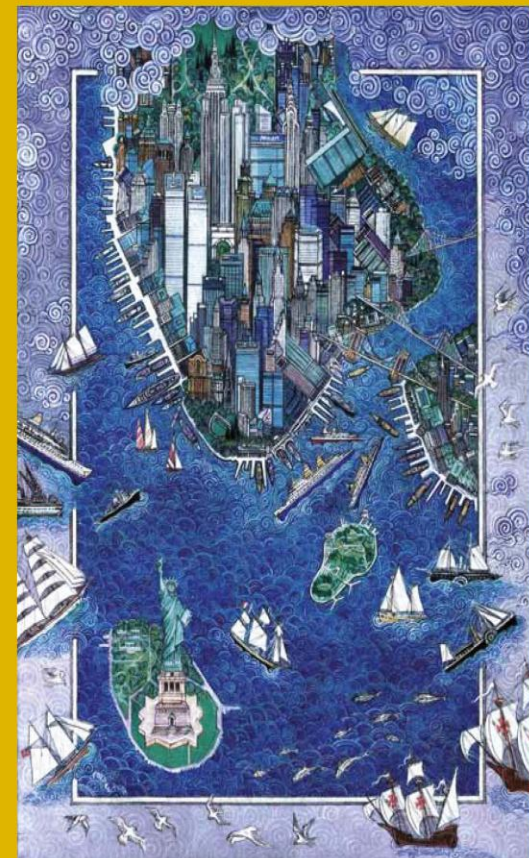
CİLT 21, SAYI 1, MART 2011 / VOLUME 21, NUMBER 1, MARCH 2011

Beyond the glutamate N-methyl D-aspartate receptor in major depressive disorder: the mTOR signaling pathway  
**Karolewicz B., Cetin M., Aricioglu F.**

Depression and cardiovascular disease: the need for improved case definition  
**Perez-Parada J.**

The effects of reboxetine and venlafaxine on ECG variables in depressed patients  
**Eker S. S., Akkaya C., Cangur S., Yuvanc U., Sarandol A., Kırli S**

Trace amines and their relevance to psychiatry and neurology: a brief overview  
**Narang D., Tomlinson S., Holt A., Mousseau D. D., Baker G. B.**



Nusret Çolpan "New York"

# Majör depresif bozuklukta NMDA reseptörlerinin ötesi: **mTOR sinyal yolağı**

Beata Karolewicz, Mesut Cetin, Feyza Aricioglu

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21:1-6**

- Yale Üniversitesi'nde yapılan ve Science dergisinin 20 Ağustos 2010 sayısında yayınlanan bir çalışmada **ketaminin tek doz uygulanmasıyla 4-6 saat içerisinde başlayan ve uzun süren antidepresan etki** sağladığı gösterilmiştir.
- Ketaminin etki mekanizması olarak ketaminin sinirlerde sinyal iletimini sağlayan bir çok yoldan biri olan “**rapamisinin memelilerdeki hedefi**” diye adlandırılabilen [“**mammalian target of rapamycin**” (**mTOR**)] yolağı hızla aktive ettiğini göstermişlerdir.



# Science

**20 August 2010:**

Vol. 329 no. 5994 pp. 959-964

DOI: 10.1126/science.1190287

•Report

## **mTOR-Dependent Synapse Formation Underlies the **Rapid Antidepressant Effects of NMDA Antagonists****

Nanxin Li, Boyoung Lee, Rong-Jian Liu, Mounira Banasr, Jason M. Dwyer, Masaaki Iwata, Xiao-Yuan Li, George Aghajanian and Ronald S. Duman\*

Sci. Signal., 24 August 2010

Vol. 3, Issue 136, p. ec259

[DOI: 10.1126/scisignal.3136ec259]

## EDITORS' CHOICE

- **Neuroscience Antidepressant Action of Ketamine**
- Peter R. Stern
- *Science*, AAAS, Cambridge CB2 1LQ, UK
- In contrast to the weeks or months of treatment required for standard antidepressant medication, **ketamine administration produces an antidepressant response within 4 to 6 hours in depressed patients**. What lies behind the rapid actions of ketamine? Li *et al.* (see the Perspective by Cryan and O'Leary) found that ketamine administration resulted in fast activation of mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling and increased levels of synaptic proteins in the rat prefrontal cortex. **Ketamine rapidly increased the density and function of the dendritic spines of layer V pyramidal neurons in the prefrontal cortex**. Thus, the behavioral actions of ketamine in models of depression and antidepressant response are dependent on mTOR signaling.

**mTOR (mammalian target for rapamycin)** bir serin/threonin protein kinazdır. **mTOR, hücre gelişimi, proliferasyonu, motilitesi, survivali, protein sentezi ve transkripsiyonu düzenler.** mTOR, hücrelerde iki kompleks şekilde bulunur:

***mTOR kompleks I :***

- Raptor** protein içerir
- Rapamisine duyarlıdır
- Ribozom üretimini ve protein sentezini arttırarak, protein haraplanmasını inhibe ederek ve besin alınımını ve metabolizmayı uyararak hücre gelişimini uyarır.

***mTOR kompleks II:***

- Rictor** protein içerir
- Rapamisine duyarlı değildir.
- Akt'nin aktivasyonuna yardımcı olur
- Rho ailesine ait GTPazlar aracılığı ile aktin sitoskeletonunu düzenler.

**Rapamycin:** kinaz aktivitesini durduran ve organ transplantasyonu reddi tedavisinde ve kanserde kullanılan bir immunosupressan bakteriyel toksin.

- mTOR kompleks I çeşitli kaynaklardan (örneğin büyüme faktörü gibi ekstrasellüler sinyalleme proteinleri ve amino asit gibi besinler) sinyalleri alarak aktive olur.
- Büyüme faktörleri PI3 Kinaz-Akt yolu üzerinden mTOR'u aktive eder.
- Akt mTOR kompleks I'i indirekt olarak fosforilleyerek ve Tsc2 adı verilen bir GAP'ı inhibe ederek aktive eder.
- Tsc2 Rheb adı verilen monomerik bir Ras ile ilişkili GTPaz üzerine etki eder.
- Rheb-GTP formu mTOR'u aktive eder.
- Sonuç olarak, Akt mTOR'u aktive eder ve hücre gelişimini arttırır.

(A) WITHOUT GROWTH FACTOR

active Tsc2  
|  
inactive Rheb (Rheb-GDP)

inactive mTOR  
(in complex 1)

NO CELL GROWTH

(B) WITH GROWTH FACTOR

active PI 3-kinase

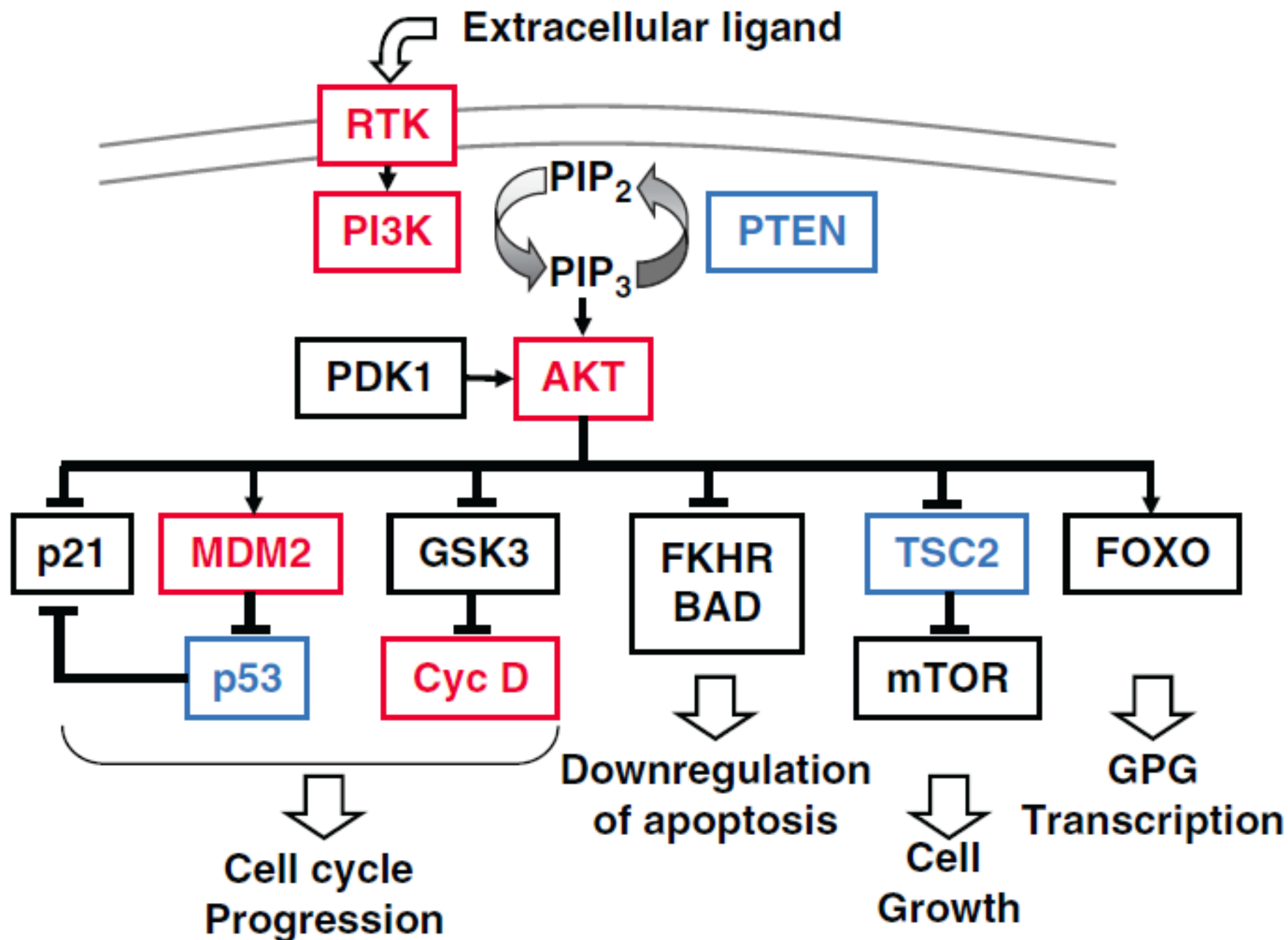
active Akt

inactive Tsc2

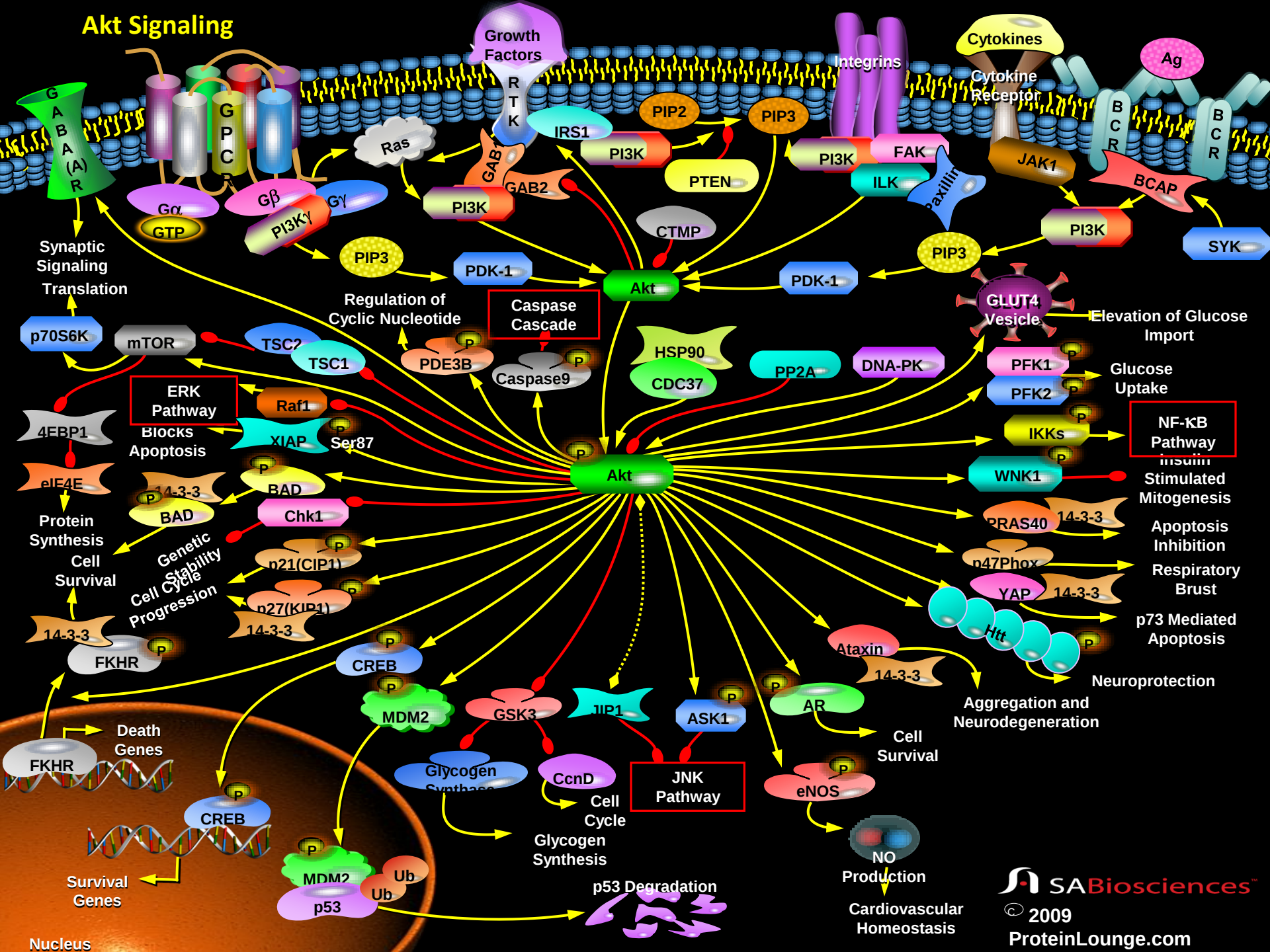
active Rheb (Rheb-GTP)

active mTOR  
(in complex 1)

CELL GROWTH



## Akt Signaling



*"Innovations and continuity in psychiatry & psychopharmacology: better care for better health."*



*"Psikiyatri ve psikofarmakolojide yenilikler ve süreklilik: daha iyi sağlık için daha iyi bakım"*



**PD Uluslararası Katılımlı**

# **4. Ulusal Psikofarmakoloji Kongresi**

*"Psikiyatri ve psikofarmakolojide yeni fikirler ve süreklilik: daha iyi sağlık için daha iyi bakım"*

**23-27 Kasım 2011**

**Rixos Sungate Hotel Kemer, Antalya - TÜRKİYE**

**[www.psikofarmakoloji2011.org](http://www.psikofarmakoloji2011.org)**

**Turkish Association for Psychopharmacology**

# **4<sup>th</sup> International Congress on Psychopharmacology**

*"Innovations and continuity in psychiatry & psychopharmacology: better care for better health"*

**November 23-27, 2011**

**Rixos Sungate Hotel Kemer, Antalya - TURKEY**

**[www.psychopharmacology2011.org](http://www.psychopharmacology2011.org)**

## ORTAK SEMPOZYUM YAPACAK KURULUŞLAR / JOINT SYMPOSIUMS WITH INTERNATIONAL PARTNER SOCIETIES



Canadian College of Neuropsychopharmacology (CCNP)



Czech NeuroPsychopharmacological Society (CNPS)



Egyptian Society of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery



Estonian Society of Pharmacology

Hellenic Society for the Advancement of Psychiatry and Related Sciences



Indian Psychiatric Society



International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR)



Kognitif ve Davranış Terapileri Derneği



Malaysian Psychiatric Association



## DAVET EDİLEN ULUSLARARASI KONUŞMACILAR / INVITED INTERNATIONAL SPEAKERS

|                         |                    |                              |                          |
|-------------------------|--------------------|------------------------------|--------------------------|
| Abdulkadir Bin Abubakar | Serdar Güner       | Adrián Llerena               | Umi Adzlin Silim         |
| Marwa Farghaly Ahmed    | Sherif Hamdy       | Peter R. Martin              | Constantin R. Soldatos   |
| Ian Anderson            | Jaanus Harro       | Pavel Mohr                   | A. Shyam Sundar          |
| Kandasamy Arun          | Stefan Hofman      | Mona Nada                    | Tahir Tellioglu          |
| Glen Baker              | Jiri Horacek       | Tomas Palenicek              | Manickam Thirunavukarasu |
| Ingolf Cascorbi         | Cyril Hoschl       | Thomas J. Paparrigopoulos    | Tonis Timmusk            |
| C. Robert Cloninger     | Alan Leslie Hudson | Antigone S. Papavasiliou     | Manfred Uhr              |
| Alican Dalkılıç         | Nikolaos Kazantzis | Anthony Phillips             | Vallo Volke              |
| Rasim Somer Diler       | Irving Kirsch      | Rusdi Abd. Rashid            | Hazli Zakaria            |
| Serdar Dursun           | Samet Köse         | Hatem Samir Mohammed Shehata | Alexander Zharkovsky     |
|                         |                    |                              | Joseph Zohar             |

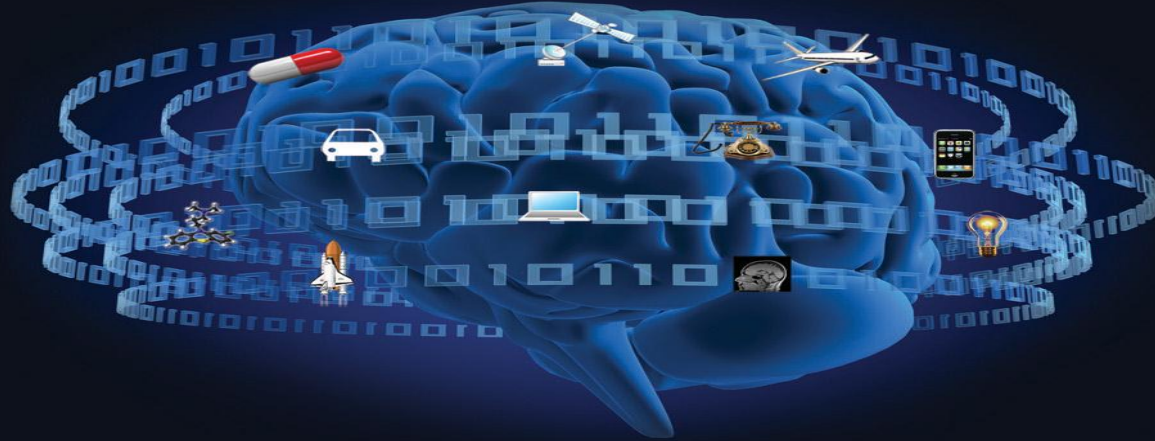
# 4. Ulusal Psikofarmakoloji Kongresi

*"Psikiyatri ve psikofarmakolojide yeni fikirler ve süreklilik:  
daha iyi sağlık için daha iyi bakım"*

**23-27 Kasım 2011**

**Rixos Sungate Hotel Kemer, Antalya - TÜRKİYE**

**www.psikofarmakoloji2011.org**



## ORTAK SEMPOZYUM YAPACAK KURULUŞLAR



Canadian College of Neuropsychopharmacology (CCNP)



Czech NeuroPsychopharmacological Society (CNPS)



Egyptian Society of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery



Estonian Society of Pharmacology

Hellenic Society for the Advancement of Psychiatry and Related Sciences

Indian Psychiatric Society

International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR)

Kognitif ve Davranış Terapileri Derneği

Malaysian Psychiatric Association

## DAVET EDİLEN ULUSLARARASI KONUŞMACILAR

Abdulkadir Bin Abubakar  
Marwa Farghaly Ahmed  
Ian Anderson  
Kandasamy Arun  
Glen Baker  
Ingolf Cascorbi  
C. Robert Cloninger  
Alican Dalkılıç

Rasim Somer Diler  
Serdar Dursun  
Serdar Güner  
Sherif Hamdy  
Jaanus Harro  
Stefan Hofman  
Jiri Horacek  
Cyril Hoschl

Alan Leslie Hudson  
Nikolaos Kazantzis  
Irving Kirsch  
Samet Köse  
Adrián Llerena  
Peter R. Martin  
Pavel Mohr  
Mona Nada

Tomas Palenicek  
Thomas J. Paparrigopoulos  
Antigone S. Papavasiliou  
Anthony Phillips  
Rusdi Abd. Rashid  
Hatem Samir Mohammed Shehata  
Umi Adzlin Silim  
Constantin R. Soldatos

A. Shyam Sun  
Tahir Tellio  
Manickam Thiruna  
Tonis Timm  
Manfred U  
Vallo Volk  
96 Hazli Zakar  
Alexander Zhar  
Joseph Zoh

# 4.UPFK 23-27 Kasım 2011-Antalya

## Hepinizi Bekliyoruz!

97



# Primum non nocere

Hippocrates MÖ 4.yy



Teşekkürler