

Dopaminerjik Reseptör Aşırı Duyarlılığı, Aşırı Duyarlılık Psikozu ve Antipsikotiklerle Tedavide Etkinlik Kaybı

Dopamine Receptor Supersensitivity, Supersensitivity Psychosis and Therapeutic Failure of Antipsychotic Treatment

Vesile Altınyazar¹, Nevzat Yüksel²

¹Yrd.Doç.Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Aydın, ²Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Şizofreni farmako tedavisinde önemli sorunlardan birisi alevlenmelerdir ve her zaman nedenleri açık değildir. Olasılıklardan birisi beyin uzun süreli antipsikotik (AP) tedavisine adaptasyon göstermesi ile tolerans ve yoksunluk belirtilerinin gelişmesi ve sonucunda antipsikotiklerde terapötik etkinlik kaybının gözlenmesidir. Aşırı duyarlılık psikozu olarak tanımlanan bu durumun nörobiyolojik nedenleri arasında postsinaptik dopaminerjik reseptörlerin up-regülasyonu, dopamine karşı aşırı duyarlı hale gelmeleri ve sinaptik ileti sonrası gen ifadesinde nöroadaptif değişikliklerin bunu izlemesi sayılabilir. Klinik vakalarda dopamin aşırı duyarlılığının belirtileri olarak, anormal istemsiz hareketler, devam eden kalıntı belirtiler ve küçük yaşam olaylarına duyarlılık artışı gözlenebilir. Günlük uygulamada aşırı duyarlılık psikozu çoğunlukla hastalığın alevlenmesi olarak yorumlanmakta ve AP dozlarının artırılması yoluna gidilmektedir. Fakat bu sadece kısa süreli ve geçici bir yarar sağlamaktadır. Antipsikotik sürdürüm tedavisinin mümkün olan en düşük dozda tutulmasının aşırı duyarlılık psikozu gelişimine karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Aşırı duyarlılık psikozu gelişen olgularda farmakot tedavi yaklaşımlarında ise, farklı etki düzeneği olan ve dopaminerjik D2 reseptörlere daha düşük afinite gösteren bir antipsikotik ilaca geçmek, 2 adrenoseptör blokaj etkisi olan ilaçların tedaviye eklenmesi veya antiepileptiklerin (valproik asit, lamotrijin, topiramet) faydalı etkilerinin olduğu saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Antipsikotikler, aşırı duyarlılık psikozu, şizofreni, alevlenme.

(*Klinik Psikiyatri* 2013;16:232-243)

SUMMARY

One of the major problems in the treatment of schizophrenia is relapse, the reasons for which are not always clear. One of the possibilities is adaptation of the brain to long-term antipsychotic treatment, and the development of tolerance and withdrawal symptoms and subsequent observation of the loss of therapeutic efficacy of antipsychotics. Among the neurobiological causes of this condition, known as supersensitivity psychosis, are up-regulation of post-synaptic dopaminergic receptors, a progressive hypersensitivity to dopamine, and post-synaptic neuroadaptive changes in gene expression. Dopamine supersensitivity is observed as abnormal involuntary movements, increased sensitivity to minor life events and ongoing residual symptoms in clinical cases. In daily practice, supersensitivity psychosis is often interpreted as an exacerbation of the disorder, and is treated with increasing doses of AP. However, this only provides a short-term, temporary benefit. Keeping antipsychotic maintenance treatment at the lowest possible dose is thought to be protective against the development of supersensitivity psychosis. Among therapeutic approaches in patients who develop supersensitivity psychosis, switching to an antipsychotic drug with a different mechanism of action and a lower affinity for the D2 receptor, adding 2-adrenoceptor blocking drugs to the treatment, or treatment with antiepileptic drugs (valproic acid, lamotrigine, topiramate) were found to be of benefit.

Key Words: Antipsychotics, supersensitivity psychosis, schizophrenia, relapses.

GİRİŞ

Şizofrenide Tedavi Başarısı ve Alevlenme ile İlişkili Etkenler

Yeni başlangıçlı şizofreni hastalarında yapılan klinik izlem çalışmaları, vakaların üçte ikisinin beş yıllık izlemede alevlendiğini göstermiştir (Leff ve ark. 1992). Hastalığın her alevlenmesi, antipsikotik (AP) ilaç tedavisine yanıtın giderek azalması, hastalık dönemlerinin uzaması ve sonraki alevlenmelere yatkınlık artışı ile ilişkilendirilmektedir (Lieberman 1999). Hastalığın, hastaya ve topluma yükü her alevlenme ile giderek artmaktadır. Alevlenme öncesi sosyal ve mesleki işlevselliğe dönüş ortalama 18 ayı bulabilmekle birlikte tam remisyona ulaşma alevlenmelerin giderek artmasıyla görülemeyebilmektedir (Johnson ve ark. 1983).

Şizofrenide en sık alevlenme nedenleri arasında; hastanın tedaviye uyumsuzluğu, madde kullanımı, AP geçişleri sırasında kötü klinik yönetim ve olumsuz yaşam olayları sayılabilir (Hunt ve ark. 2002, Lambert 2007, Fallon ve Dursun 2011). Bununla birlikte terapötik dozda AP tedavisine karşın alevlenme gelişen hastaların bir kısmında olumsuz yaşam olayları ve madde kötüye kullanımı gibi alevlenme ile ilişkili faktörler mevcut değildir (Hogarty ve Ulrich 1998). Tedavi uyumunun denetlenebildiği depo AP kullanımında dahi 1-2 yıllık alevlenme oranları %18-55 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (Hogarty ve Ulrich 1998, Carpenter ve ark. 1999). Bir meta-analizde alevlenmelerin tedaviyi bıraktıktan sonraki birkaç ayda yoğunlaştığı tutarlı bir şekilde gösterilmektedir (Baldessarini ve Viguera 1995). Alevlenme oranlarının ise hızlı ilaç kesiminde yavaş ve kademeli kesilmesine oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir (Viguera ve ark. 1997). Bu alevlenmelerin büyük ölçüde aşırı duyarlılık psikoza ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Fallon ve Dursun (2011) tarafından yapılan bir çalışmada tedaviye dirençli şizofreni hastalarının %50'sinin aşırı duyarlılık psikoza (ADP) olduğunu öne sürülmektedir.

Aşırı Duyarlılık Psikoza

Yapılan çalışmalar, ilk atak şizofreni hastalarının kronik hastalara oranla daha düşük AP dozlarına yanıt verdiklerini, yan etkilere daha duyarlı olduk-

larını ve nispeten tedaviye yanıt oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir (Lieberman ve ark. 1989). Şizofrenide zamanla ilaç tedavisine olan yanıtın giderek düşmesinin olası nedenlerinden biri, bazı vakalarda altta yatan hastalığın progresyon göstermesi ve ilaca dirençli bir durumla sonuçlanmasıdır. Her alevlenme ile tedavi direncinin artması bunun bir açıklaması olabilir. Bununla birlikte diğer bir açıklama beyinin uzun süreli AP tedavisine adaptasyon göstermesi sonucunda tolerans ve yoksunluk belirtilerinin gelişmesidir (Fallon ve Dursun 2011, Chouinard ve Chouinard 2008, Seeman 2011, Remington ve Kapur 2010). Yıllarca AP tedavisi altındaki şizofreni hastalarında dopamin fonksiyonlarındaki değişiklik üzerinde çok az durulmuştur. İlaç cevabında progresif olarak düşme gözlenmesi, ilaç uyumsuzluğu ve/veya hastalığın progresyonu şeklinde rutinde daha makul açıklamalar olarak kabul edilmesine rağmen AP'lere karşı tolerans gelişmesi bir alternatif açıklama olarak düşünülebilir (Remington ve Kapur 2010).

Laboratuvar hayvanlarında ve insanlarda kronik AP tedavisinin ani kesilmesi dopamin reseptörlerinde dopamine karşı aşırı duyarlılık durumunu oluşturmakta ve hayvanlarda dopaminerjik ajanlara (apomorfin, amfetamin, vb) normalden daha fazla psikomotor aktivite artışı gösterdikleri izlenmektedir (Samaha ve ark. 2007). İnsanlarda ise AP tedavinin ani kesilmesiyle psikoza yatkınlığın arttığı saptanmıştır (Moncrieff 2006). Şimdiye kadar psikotik hastalık öyküsü olmadığı halde AP kullanımının kesilmesi sonrası psikotik alevlenme geliştiren üç vaka bildirilmiştir ve bu durumun altta yatan hastalıktan bağımsız iyatrojenik bir sendrom olduğunu desteklemektedir (Kent ve Wilber 1982, Peet ve Collier 1991, Lu ve ark. 2002, Moncrieff 2006). İlk kez Chouinard ve ark. (1978) tarafından uzun süreli klasik antipsikotik tedavisini sonlandıran vakalarda, geç diskinezi (GD) ve eş zamanlı psikotik alevlenmeler gözlenmiş ve artmış dopaminerjik reseptör bağlanması ile birlikte bu durum 'aşırı duyarlılık psikoza fenomeni' olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra bu görüş birçok yazar tarafından desteklenmiştir (Lu ve ark. 2002, Moncrieff 2006). Hastaların bir kısmında ise tedavi uyumuna rağmen, devam eden bir tedavide psikotik belirtilerin tekrar ortaya çıkması, belirtileri kontrol etmek için giderek daha yüksek AP dozu-

nun kullanılmak zorunda kalındığı, yüksek doz AP'lere rağmen psikotik bulguların artarak aşırı duyarlılık psikozunun bir diğer göstergesi olarak 'ikincil gelişen psikoz sendromu' (breakthrough psychosis) ortaya çıktığı çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir (Diamond ve Borison 1986, Remington ve ark. 1997, Chouinard ve ark. 1986, Lu ve ark. 2002, Moncrieff 2006, Fallon ve Dursun 2011). AP etkinlik kaybı ve ADP, haloperidol (Kahne 1989), flufenazin enantat (Chouinard ve ark. 1982), olanzapin (Llorca ve ark. 2001), ketiapin (Margolese ve ark. 2002), risperidon (Chouinard ve ark. 1994), klozapin (Ozcan ve ark. 2012), aripiprazol (Tadokoro ve ark. 2012) gibi çok sayıda AP ile bildirilmiştir. Bu vakalarda AP dozu ve prolaktin düzeyinin yüksekliği ADP ile bağlantılı bulunmakta ve AP dozlarının hastanın sürdürüm tedavisinde düşük tutmanın ADP'yi önleyebileceği bildirilmektedir (Fallon ve ark. 2012).

Aşırı duyarlılık psikozunun nörobiyolojisi

AP etkinlik kaybının altında yatan olası düzenekleri inceleyen bir hayvan çalışmasında dopamin sisteminin pre ve post sinaptik elemanları incelenmiş, tipik ve atipik AP'lerde etkinlik kaybının deney hayvanlarında striatal dopamin D₂ reseptör blokajı düzeyi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Samaha ve ark. 2007). AP etkisizliğine sinaptaki değişikliklerin eşlik ettiği saptanmıştır ve D₂ reseptör sayısında %20-40 artış ve D₂ reseptörlerinin afinitesinde %100-160 artış olduğu saptanmıştır (Samaha ve ark. 2007). Bu durum, amfetamine bağlı dopamin salınımıyla oluşturulan lokomotor aktivitenin AP'lerle bloke edilebilme etkisinin giderek azalmasıyla gözlenebilmektedir (Samaha ve ark. 2007). Ayrıca, uzun süre aşırı aktif duruma gelen D₂ reseptörlerin aracılığıyla neostriatumda kolinerjik internöron kaybının gelişebileceği öne sürülmüştür ve bunun GD ve SSP'nin gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Miller ve Chouinard 1993, Seeman ve ark. 2006). Kullanılan AP dozunun dopaminerjik aşırı duyarlılığı tetikleme etkisini inceleyen bir çalışmada yüksek doz haloperidol tedavisi alan sıçanlarda tedavinin 12. gününden itibaren dopamin aşırı duyarlılığının geliştiği saptanmıştır. D₂ reseptör bağlama kapasitesinde ve aktivite düzeyindeki artış tedavinin erken dönemlerinde gelişmektedir. Amfetamin

verilmesi sonrası oluşan lokomotor aktivite artışının haloperidolle baskılanmasının azalması, haloperidol tedavisinin kesilmesi sonrasında reseptör işlevlerinin normale dönmemesi ve bu hayvanlarda amfetamine normalden daha fazla lokomotor aktivite cevabının gözlenmesi diğer bulgulardır (Samaha ve ark. 2007). Sıçanlara verilen düşük doz haloperidol tedavisinin; dopamin süpersensitivitesi ile sonuçlanmadığı, D₂ reseptör bağlama kapasitesini değiştirmediği, D₂ reseptörlerin afinite düzeyinde artışa neden olmadığı, zamanla AP etkinliğinde azalmayla ilişkili olmadığı ve bu olgularda ilaç kesimiyle D₂ reseptör aktivitesinin aynı kaldığı saptanmıştır (Samaha ve ark. 2007).

Bir başka çalışma AP etkinlik kaybı bakımından sürekli ve aralıklı haloperidol tedavisinin sıçanlardaki koşullu kaçınma davranışı (conditioned avoidance responding) üzerine olan etkisini incelemiştir (Samaha ve ark. 2008). Tedavinin başlangıcında her iki tedavi şekliyle de süpresyon/davranış baskılanması mevcutken 10. günden itibaren sürekli haloperidol tedavisi verilen grupta haloperidolün supresan etkisi azalmaya başlamıştır fakat aralıklı haloperidol grubunda etkinlik/ davranış baskılanması aynen devam etmiştir (Samaha ve ark. 2008).

Sıçanlarda insandaki TD'nin bir benzeri olarak kabul edilen anlamsız çığneme davranışında sürekli AP tedavisi ile artış saptanırken, aralıklı tedavide bu durum gözlenmemiştir. Sürekli AP tedavisinde striatal D₂ reseptörlerinin sayılarında ve afinitesinde artış olmakla birlikte aralıklı tedavide bu tür reseptör değişiklikleri gözlenmemiştir (Samaha ve ark. 2008). Ayrıca post sinaptik düzeydeki hücre içi ve gen ifadesi düzeyindeki değişiklikler incelendiğinde, sürekli AP uygulaması ile aralıklı AP uygulamasının farklı tedavi kinetiklerine neden olduğu saptanmıştır (Samaha ve ark. 2008). AP etkinliğinin hücresel düzeydeki bir göstergesi olan striatal bölgede c-fos m-RNA (messenger RNA) artışının sürekli tedavide giderek kaybolurken, aralıklı tedavide korunduğu saptanmıştır (Samaha ve ark. 2008).

Dopamin dışı nörotransmisyon ve aşırı duyarlılık psikozu

Serotonerjik, noradrenerjik ve glutamaterjik innervasyon dopamin reseptör süpersensitivitesini

etkileyebilmektedir (Nowak ve ark. 2009, Seeman ve ark. 2009). Metabotropik glutamat reseptörleri doğuştan itibaren silinmiş (knock-out) farelerde normal farelere oranla, dopamin reseptörlerinin süpersensitif duruma daha kolay geçtikleri saptanmıştır (Seeman ve ark. 2009). Hayvan deneylerinde serotonerjik ve noradrenerjik innervasyonların dopamin reseptörlerinin aşırı duyarlılık durumunun gelişmesini önleyici bir etki yaptıkları saptanmıştır (Nowak ve ark. 2009). Klinik çalışmalarda selektif α_2 adreno reseptör antagonistlerinin (idazoxan) tedaviye dirençli şizofrenide konvansiyonel AP'lere eklendiğinde AP etkiyi arttırdığı ve alınan sonuçların klozapine benzer nitelikte olduğu saptanmıştır (Wadenberg ve ark. 2007). α_2 adreno reseptör aktivitesi düşük olan haloperidol ve olanzapine idazoxan'un eklenmesi AP aktivite düzeyini arttırmış ve D_2 reseptör bağlanmasının azalması nedeniyle istenmeyen motor yan etkilerin azalmasına neden olmuştur (Wadenberg ve ark. 2007). Reboksetinin ek tedavi olarak olanzapine eklendiği başka bir çalışmada antipsikotik etkinliğin yanı sıra kortikal dopamin ve NMDA reseptör aracılı transmisyonun arttığı saptanmıştır (Marcus ve ark. 2010).

Şizofrenide hastalığın bir parçası olarak dopaminerjik aşırı duyarlılık

Şizofreni hastalarında amfetamin veya metamfetamin gibi dopaminerjik etkili ilaçlarla belirtilerde kötüleşme veya yeni psikotik bulguların eklenme oranının %74-78, AP tedavisi altındaki şizofreni hastalarında psikotik bulgularda kötüleşme oranının %40 ve sağlıklı bireylerde bu maddelerle psikotik bulguların görülme oranının %25 olarak saptandığı bildirilmiştir (Lieberman ve ark. 1987). Şizofreni hastaları, AP tedavi alıyor olsun olmasın, dopamin benzeri ilaçlara (ör; amfetamin, metamfetamin, kokain, apomorfin, metilfenidat vb) davranışsal bir aşırı duyarlılık göstermektedirler ve bu şizofreninin en tutarlı biyolojik belirteçlerinden biridir (Lieberman ve ark. 1987, Curran ve ark. 2004, Seeman 2011). Şizofrenide psikotik bulguların amfetaminle normal bireylerden yaklaşık 3 kat fazla tetiklenmesinin amfetaminin dopaminerjik nöron terminallerinde dopamin salınımını daha fazla arttırması, presinaptik dopamin artışı ve/veya postsinaptik dopamin reseptörlerinin aşırı

duyarlılığından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (Laruelle 2000). Ayrıca apomorfinle postsinaptik özellikle de D_2 dopamin reseptörlerinin uyarılmasıyla oluşturulan etkinin düşünce bozukluğunu arttırabilmesi, altta yatan dopaminerjik aşırı duyarlılığın şizofreninin biyolojik bir belirteci olabileceği hipotezini desteklemektedir (Zemlan ve ark. 1986, Seeman 2011).

Geç diskinezi ve aşırı duyarlılık psikozu

Şizofreni tanılı, birinci kuşak AP monoterapisi altındaki 224 ayaktan hastanın incelendiği bir çalışmada ADP prevalansı %22 olarak saptanmıştır (Chouinard ve ark. 1986). Bu çalışmada Schooler ve Kane (1982) kriterleri kullanılarak belirlenmiş GD prevalansı, ADP prevalansının iki katı (%45) olarak saptanmıştır. Hafif-orta düzeydeki vakaların da eklenmesi ile ADP prevalansı %43'e çıkmıştır (Chouinard ve ark. 1986). ADP ve GD'nin gelişimleri bakımından pek çok benzer özellik mevcuttur. Psikopatolojinin kötüleşmesi ADP'nin olduğu gibi GD'nin ortaya çıkması ile de bağlantılıdır (Tenback ve ark. 2007). Her ikisi de uzun süre AP kullanımı sonrası görülebilir, geri dönüşüz ya da geridönüşlü olabilirler, ve sorumlu AP'nin tekrar verilmesi ile kontrol edilmeleri zordur (Miller ve Chouinard 1993). Emosyonel stres her ikisini de kötüleştirir (Chouinard 1991), her ikisi de merkezi antikolinerjiklerle geçici olarak şiddetlenebilir ve kolinomimetikler ya da antikolinesterazların uygulanması ile akut iyileşebilirler (Miller ve Chouinard 1993). GD, ADP'nin iyi bir göstergesi olabilir fakat GD ve ADP aynı zaman diliminde görüleceği gibi görülmeyebilir. bununla birlikte AP'in kesilmesi sırasında GD gelişmiş ise sıklıkla ADP ile ilişkilidir (Chouinard ve Chouinard 2008). Chouinard ve ark. (1986) yaptıkları çalışmada GD ve ADP arasında doğrudan bir ilişki bulmamışlar, fakat GD'yi kötü prognozlu şizofreni ile, ADP'yi ise iyi prognozlu şizofreni ile ilişkili bulmuşlardır.

Dopamin süpersensitivitesinin kardinal bulgusu olarak GD düşünüldüğünde, atipik ve tipik AP'ler için sıra ile %15.2-32.4'e kadar yüksek oranlarda GD görülebilmektedirler (Correll ve Schenk 2008). GD gelişen vakaların; daha yaşlı, hastalık süresi daha uzun, daha yüksek AP dozuna rağmen daha fazla psikotik semptomu olan, hafif yaşam olayları-

na çok duyarlı ve neticede kolay alevlenen olgular olduğu saptanmıştır (Fallon ve Dursun 2011). Anormal istemsiz hareket göstermediği halde alevlenen ADP olguları incelendiğinde, hastaların alevlenme öncesi yüksek düzeyde endişe veren yaşam olaylarına maruz kaldıkları ve depresif belirtilerinin daha fazla olduğu saptanmıştır (Fallon ve Dursun 2011).

Yaşam olayları ve aşırı duyarlılık psikozu

Yaşam olayları geleneksel olarak bireye verdikleri stres düzeyine göre büyük (major) (ör; boşanma, işten çıkarılmak, önemli bir yakınların ölümü vs) ve küçük (minor) (trafik, gürültü, beklemek zorunda kalmak, vs) olarak sınıflandırılmaktadırlar (Monroe 1982). Alevlenme öncesi 2 ay içinde küçük yaşam olayları miktarının arttığı bildirilmiştir (Fallon 2009). Remisyonadaki psikoz hastalarında olumsuz yaşam olaylarıyla karşılaşmanın, hastaların günlük diğer küçük yaşam streslerine duyarlılıklarını (etkilenme düzeylerini) ve duygusal tepkiselliklerini arttırdığı ve bu durumun hastalığın alevlenmesine katkıda bulunduğu saptanmıştır (Myin-Germys ve ark. 2003). PET ile yapılan beyin görüntülenme çalışmalarında ise, yaşam streslerinin insanlarda dopamin salınımını arttırdığı bulunmuştur. Soliman ve ark. (2008) bu gözlemden yola çıkarak dopamin aşırı duyarlılığının yaşam olaylarına duyarlılığı arttırdığını öne sürmüşlerdir. Yaşam olaylarına maruz kalma ile tetiklenen yüksek düzeyde kaygının, dopaminerjik sistemde sensitizasyon geliştirebileceği düşünülmüş ve psikotik atakların tetiklenmesinin altında yatan sebebin bu olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca ADP veya GD gibi dopaminerjik süpersensitivitenin bulguları saptanan hastaların yaşam olaylarına duyarlılıklarının arttığı gözlenmiştir. Fallon ve Dursun (2011) tarafından yapılan bir çalışmada ADP'u saptanan ve anormal istemsiz hareketleri bulunan şizofreni hasta grubunda, anormal istemsiz hareketleri bulunmayan şizofreni hastalarına oranla alevlenme öncesi küçük yaşam olaylarının daha ciddi tehditler olarak algılanmış olduğu ve alevlenmeler ile küçük yaşam olaylarının ilişkili olduğu saptanmıştır.

Aşırı duyarlılık psikozunun klinik görünüm ve önerilen tanısal ölçütler

Şizofreni hastalarında AP'lerin ani kesilmesiyle gelişen ADP'nin hastalığın gerçek alevlenmesinden ayırt edilmesi zordur. Bununla birlikte ADP'nin sorumlu AP'nin tekrar verilmesi ile gerçek alevlenmeden çok daha hızlı düzelmesi ayırıcıda önemli bir noktadır (Moncrieff 2006). ADP'de başlangıç genellikle günler içinde hızla olur, belirtiler tutarlı biçimde işitsel halüsinasyonlar, paranoid delüzyonlar, hostilite ve bazen görsel halüsinasyonlar, grandiyözite ve manik elevasyondan oluşur (Moncrieff 2006). Ayırıcıda ipucu olabilecek diğer noktalar arasında; ADP gelişen vakaların başlangıçta tedaviye iyi yanıt vermesinin ardından zamanla AP tedaviye terapötik tolerans göstermesi ve bu olgularda yüksek doz sürdürüm tedavisine gerek duyulması sayılabilir (Chouinard 1991). Zamanla terapötik tolerans artar, dopamin süpersensitivitesi daha fazla gelişir ve daha fazla kolinerjik nöron kaybı izlenir (Seeman ve ark. 2006). Gelişen belirtiler dopamin ve noradrenerjik sistemlerin aşırı aktivite göstermesi nedeniyle stimülanlarla gelişen psikoz belirtilerine benzemektedir (Moncrieff 2006, Huber ve ark. 2011). Klozapin gibi yarı ömrü kısa AP'lerle ADP daha hızlı başlar, fakat yarı ömrü uzun AP'lerle geliştiğinde hastalığın gerçek alevlenmesinden ayırt edilmesi oldukça zorlaşmaktadır (Moncrieff 2006). Psikotrop ilaçların kesilmesi ile şimdiye kadar üç farklı tip kesilme sendromu tanımlanmıştır ve bu sendromlarının tümü orijinal hastalığın gerçek alevlenmesi ile karışabilen psikiyatrik belirtiler üretebilmektedirler (Chouinard ve Chouinard 2008):

1) *Yoksunluk (withdrawal) ve Rebound sendromları (rebound insomnia, anksiyete vs)* (Lambert 2007, Chouinard ve Chouinard 2008, Correll 2010): Çoğunlukla benzodiazepin ve seçici serotonin geri-alım inhibitörlerinin kesilmesi sonrasında tanımlanmışlardır (Chouinard 2004, Fava ve ark. 2007), fakat yüksek kolinerjik ve histaminerjik reseptör blokajı yapan AP'lerle tedavinin ani kesilmesi veya ilaç geçişlerinin hızlı yapıldığı durumlarda kolaylıkla görülebilirler (Correll 2010). Histaminerjik blokaj etkisi güçlü AP'lere klorpromazin, klozapin, ketiyapin ve olanzapin dahildir. Histamin rebound sendromu sırasında anksiyete, ajitasyon, uykusuzluk, EPS ve huzursuzluk görülebilir. Klozapin ve ketiyapinin aynı zamanda kolinerjik blokaj etkisi de

Tablo 1. Antipsikotiklerin pKi değerlerine göre en yüksek afinite gösterdikleri reseptörlerin sıralaması (Davies ve ark.2010; Gray ve Roth 2007'den yararlanılarak düzenlenmiştir)

Haloperidol	Klozapin	Olanzapin	Ketiypin	Risperidon	Ziprasidon	Aripiprazol	Asenapin
D ₂	H ₁	H ₁	H ₁	5HT _{2A}	5HT _{2A}	5HT _{2B}	5HT _{2C}
D ₄	α _{1A}	5HT _{2A}	α _{1A}	D ₂	5HT _{1B}	D ₂	5HT _{2A}
D ₃	5HT _{2B}	5HT _{2B}	α _{1B}	α _{2C}	D ₂	D ₃	D ₂
α _{1A}	5HT _{2A}	5HT ₆	α _{2C}	α _{1A}	5HT ₇	5HT _{1A}	5HT ₆
5-HT _{2A}	5HT ₆	5HT _{2C}	5HT _{2A}	5HT ₇	D ₃	5HT ₇	D ₃
D ₁	M ₁	D ₄	5HT ₇	D ₄	α _{1B}	5HT _{2A}	D ₄
D ₅	5HT _{2C}	M ₅	D ₂	D ₃	5HT _{2C}	5HT _{2C}	D ₁
5-HT ₇	M ₄	D ₂	M ₁	α _{1B}	α _{1A}	α _{1A}	α _{1A}
M ₅	α _{2C}	D ₃	5HT _{1A}	5HT _{1B}	D ₁	H ₁	α _{2A}
5HT _{1A}	D ₄	M ₁	D ₃	H ₁	α _{2B}	α _{1B}	M ₁

güçlüdür ve kolinerjik rebound sendromunda ajitasyon, konfüzyon ve EPS görülebilir. Klozapin kesilmesi ile hızlı ve ciddi alevlenmelerin oluşmasındaki faktörlerden biri klozapinin M₄ kolinerjik agonist etkisinin olmasıdır. Klozapinle kolinerjik M₄ reseptörlere kronik agonistik etki sonrası M₄ reseptörleri down-regüle olur ve ilacın kesilmesi sonrası oluşan yoksunluk, alevlenmenin şiddetlenmesine katkıda bulunur (Chouinard ve Chouinard 2008). İlacın kesilmesiyle M₄ agonistik etkinin ortadan kalkması cAMP üretimini dramatik olarak artırır ve açık psikotik bulgularla sonuçlanır (Miller 2009). Hastalarda gelişen rebound ve yoksunluk sendromlarının tanınmasında sorumlu AP ilacın hangi reseptör sistemleri üzerinden etki ettiğinin bilinmesi önemlidir (Tablo 1 ve 2). Rebound ve yoksunluk sendromları klinik pratikte ilaç geçişleri sırasında sıklıkla oluşabilmektedir ve yoksunluk veya rebound tablolarının kolay tanınabilmesi için Gardner & Dursun (2000) tarafından 'AP ilaç geçiş kartı' önerilmiştir (Şekil 1). Kartın ilk bölümünde hastanın kullandığı ilaçlara en sol sütunda yer verilmektedir ve kullanılan ilaç dozları tabloda günlere ve haftalara göre işaretlenmektedir. Tablonun ikinci bölümünde en sol sütunda ise ilaç geçişleri sırasında rastlanabilecek yoksunluk ve rebound sendromları yer almaktadır (D₂-Psikotik Alevlenme, α₁-Baş dönmesi, D₂-Akatizi, Distoni, Parkinsonizm, D₂-Rebound Diskinezi, H₁-

Rebound Insomnia, H₁-Sedasyon, M₁-Antikolinerjik sendrom, M₁-Kolinerjik Rebound). Gelişen belirtiler, ciddiyetine göre skalada 0-3 arasında (0=Yok, 1=Minor, 2=Orta, 3=Ciddi) kodlanmaktadır.

2) *Aşırı duyarlılık sendromları*; GD ve aşırı duyarlılık psikoza (Chouinard ve Chouinard, 2008). Burada altta yatan mekanizma dopaminerjik reseptör üzerinde aşırı duyarlılığın tetiklenmesidir. Dopamin reseptörlerine yüksek afinite gösteren ilaçlara tipik AP'ler ve atipiklerden olanzapin ve risperidon dahildir. Olanzapin ve risperidonla ADP geliştiği bildirilmiş bazı vakalar bulunmaktadır (Llorca ve ark. 2001). Atipik AP'ler içinde D₂ reseptörlerinde hızlı bağlanıp-ayrılma özelliği gösterenlerle ADP daha fazla görüldükleri iddia edilmiştir (Kapur 2001).

Aşırı duyarlılık sendromları aynı GD gibi maskeli, açık (tedavi ile tetiklenen/ treatment-emergent) veya karma, geçici veya perzistan olabilir (Chouinard ve Chouinard 2008). Aşırı duyarlılık sendromları aylar ve yıllarca kalıcı olabilir fakat buna rağmen düzelebilirler bununla birlikte potansiyel olarak geri dönüşümsüzdürler (Chouinard ve Chouinard 2008). Aşırı duyarlılık belirtileri, kalıcı ve geri dönüşümsüz olduklarında orijinal belirtilerden daha ciddi olabilmeleri nedeniyle rebound belirtilerine benzerler, fakat rebound belirtilerinin

Tablo 2. AP'ler tarafından en sık bloke edilen reseptörler aracılığıyla oluşan etkiler ve blokajın kalkması durumunda en sık rastlanan rebound ve yoksunluk semptomları (Correll 2010; Lamber 2007'den değiştirilerek alınmıştır)

Reseptör	Blokajının etkisi Potansiyel D2 Antipsikotik, antimanik, antiagresyon, EPS/akathisi, geç diskinezi, prolaktin ↑	Psikoz, mani, ajitasyon, akatizi, yoksunluk (withdrawal) diskinezi
5HT _{1A}	Anksiyolitik, antidepresan, anti-EPS/akatizi	Anksiyete, EPS/akatizi
5HT _{2A}	anti-EPS/akatizi, antipsikotik?	EPS/akatizi, psikoz?
5HT _{2C}	İştah/kilo artışı	İştah azalması?
Alfa 1	Postural hipotansiyon, baş dönmesi, senkop	Taşikardi, hipertansiyon
Alfa 2	Antidepresan, uyarılmışlık artışı, kan basıncı artışı	Hipotansiyon
H ₁	Anksiyolitik, sedasyon, uyku, kilo alımı, anti EPS/akatizi	Anksiyete, ajitasyon, insomnia, huzursuzluk, EPS/akatizi
M ₁ (merkezi)	Hafıza ↓, kognisyon ↓, ağız kuruluğu, anti EPS/akathisi	Ajitasyon, konfüzyon, psikoz, anksiyete, insomnia, sialore, EPS/akatizi
M ₂₋₄ (periferik)	Görme bulanıklığı, konstipasyon, idrar retansiyonu, taşikardi, hipertansiyon	Daire, terleme, bulantı, kusma, bradikardi, hipotansiyon, senkop

tersine bu aşırı duyarlılık belirtileri kalıcıdır ve yeni psikotik belirtiler eklenebilir.

İlk kez Chouinard tarafından (1990) ADP tanısı için aşağıdaki kriterler önerilmiştir;

A. Hasta en az 3 ay antipsikotik tedavisi alıyor olmalıdır.

B. Aşağıdaki major kriterlerden en az biri olmalıdır;

1. İlaç kestikten veya dozunu azalttıktan sonraki 5 gün ile oral tedavide 6 hafta, i.m. depo tedavide 3 aylık bir zaman diliminde psikotik belirtilerin tekrar ortaya çıkması,

2. Nöroleptik tedavisi sürmesine karşın alevlenme sıklığında artma olması,

3. Antipsikotik etkinliğine tolerans (son 5 yıldır kullanılan ortalama dozun %20 veya daha fazla artması ile sonuçlanmış),

4. Aşırı tolerans: AP dozu artmasına karşın psikotik belirtilerin azalmaması,

5. Tedavi dozunun azaltılması ile ortaya çıkan psikotik belirtiler yeni şizofrenik belirtiler olabilir (daha önce hastada mevcut olmayan) veya mevcut belirtilerin ciddiyetinin artması da mümkündür;

6. Tedavinin aniden azaltılmasının (%10) ardından psikotik belirtilerin ortaya çıkması, tedavideki aynı düşüşün kademeli yapılması ile benzer değildir;

C. Hastada geçmişte ilaç toleransının varlığı önemli bir kanıttır, şu an yüksek doz nöroleptiklerle tedavi altında olması; Sadece bir major kriter mevcutsa aşağıdaki minor kriterlerden en az birinin bulunması gerekir:

1. Tardiv diskinezi (standart bir muayene kullanılmıdır),

2. Azaltılma veya kesilmesinin akabinde nöroleptik dozu artırıldığı zaman psikotik belirtilerde hızlı iyileşme;

3. Stresle psikotik belirtilerin açıkça alevlenmesi;

4. Tedavi aralıklarının sonlarında (uzun etkili intramusküler tedavi alan hastalar için) psikotik belirtilerin görülmesi;

5. Artmış prolaktin düzeyleri veya nöroleptik aktivite.

D. Dışlama kriterleri:

1. Hastalığın ilk akut fazındaki hastalar;

ANTİPSİKOTİK İLAÇ GEÇİŞ KARTI (Gardner & Dursun, 2000, APQ)																	
?LAÇ/DOZ	GÜN													HAFTA			
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	3	4	5
Antipsikotik #1																	
Antipsikotik #2																	
Antikolinerjik																	
Antidepresan																	
Diğer ilaçlar																	
Yeni Antipsikotik																	
Klinik Tarama Listesi:																	
↓ D2-Psikotik Alevlenme																	
↑ α-1-Baş dönmesi																	
↑ D2-Akatizi, Distoni, Parkinsonizm																	
↓ D2-Rebound Diskinezi																	
↓ H1-Rebound Insomnia																	
↑ H1-Sedasyon																	
↑ M1-Antikolinerjik sendrom																	
↓ M1-Kolinerjik Rebound																	
Skala: 0-3: 0 = Yok																	
1 = Minor																	
2 = Orta																	
3 = Ciddi																	

Şekil 1. Gardner ve Dursun (2000) tarafından hastalarda tedavi geçişleri sırasında oluşabilecek ilaç kaynaklı sendromların tanımlanmasını kolaylaştırmak için aşağıdaki AP geçiş kartı önerilmiştir (Yazarların izni ile Türkçe'ye çevrilerek alınmıştır).

2. Nöroleptiklere cevapsız, devamlı, ciddi derecede belirtisi olan psikotik hastalar.

E. Alt tipler:

I: Çekilme tipi (withdrawal type): geri dönüşlü (Eğer major kriterlerden sadece no.1 ve/veya no.6 varsa);

II: Geç tip (Tardive type):

IIA- Major kriterlerden sadece no.3 varsa maskeli ve çoğunlukla geri dönüşümlüdür;

IIB- Major kriterlerden sadece no.7 varsa maskeli ve çoğunlukla geri dönüşümsüzdür;

IIC- Diğer major kriterlerden herhangi biri (no.6 dışında) ile major kriterlerden no.1 varsa açık ve çoğunlukla geri dönüşümsüzdür;

III: ciddi tip: major kriterlerden no.4 varsa.

Fallon ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmalarda aşırı duyarlılık psikozunun gelişmesi için her zaman AP tedavinin kesilmesinin şart olmadığı ve devam eden tedavide de ADP'nin bir diğer göstergesi olan 'ikincil gelişen psikoz sendromu' (break-through psychosis) gözlenebileceği saptanmıştır. Fallon ve ark. (2012) tarafından ADP'nin tanı kriterleri yeniden düzenlenmiş ve aşağıdaki şekilde önerilmiştir:

Kriter Tanımlama

A. Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması'na (ICD-10) göre şizofreni veya şizoaffektif psikoz tanısı alma. Antipsikotiklerle tedavi süresi en az 1 yıl mı olmalıdır (klozapin ve ketiyapin hariç). Antipsikotik tedavi kullanımına uyum bulunması.

B. Aşağıdaki listedeki pozitif psikotik belirtilerin

tekrar ortaya çıkması veya artması: Halusinasyonlar, sözel olmayan işitsel (nonverbal auditory), sözel işitsel (verbal auditory) halusinasyonlar, işlevsel (functional) halusinasyonlar (dış bir uyarının etkisi ile başlayan halusinasyonlar), görsel halusinasyonlar ve koku halusinasyonları dahil;

Delüzyonlar, yanlış yorumlama (misinterpretation), yanlış tanıma (misidentification), kötülük görme, komplo delüzyonları, dini delüzyonlar ve grandiyöz yetenek delüzyonları dahil;

Düşünce bozuklukları, düşünce okunması, işitilen düşünceler, düşünce ekosu, düşünce yayılması ve düşünce sokulması dahildir.

C. Anormal istemsiz hareketler dil, yüz, çene, dudak ve gövdeyi etkileyebilir, uzuvlarda yazma hareketleri veya amaçsız çekilmeler (Parkinsoniyan tremor, rijidite ve ilişkili akatizi hariç)

D. Yaşam olayları muhtemelen yoktur veya en düşük derecede tehdit oluşturur.

E. B ve C kriterlerinde yer alan belirtiler klinik olarak sosyal ve/veya mesleki işlevlerin bozulmasına neden olacak bir ciddiyettedir.

F. Belirtiler herhangi bir organik beyin hasarı, İngiliz Tıp Derneği (British Medical Association) Kılavuzunda (1995) tarif edildiği şekilde alkol alımının olması mantıklı içme alkol kılavuzu, kadınlar için haftada 14 ünite, erkekler için haftada 21 ünite); anlamlı düzeyde yasadışı ilaç kullanımı olmamalı.

Antiepileptikler ve aşırı duyarlılık psikozu

Antiepileptiklerin (valproik asit, lamotrijin, gabapentin) ADP'de AP etkinliğini %50'ye kadar arttırabildiği saptanmıştır (Chouinard 1991, Chouinard ve Chouinard 2008). Valproik asit ve lamotrijinin tutuşturma düzeneğini baskılayıcı etkisi mevcuttur ve düşük dozlarda şizofrenide ilaç toleransını önleyebildiği bazı çalışmalarla saptanmıştır (Chouinard ve Chouinard 2008, Chouinard ve Sultan 1990, Kremer ve ark. 2004). Ayrıca valproik asitin kalsiyum bağımlı süreçlerdeki etkinliğinin de AP ilaç toleransı gelişmesini önleyici işlevlerine katkı sağlayabileceği ileri sürülmüştür (Miller ve Chouinard 1993). Çeşitli çalışmalarla antikonvülzanların minimal terapötik dozlarda

olanzapin gibi metabolik yan etkileri yüksek AP'lere eklenmesinin ADP gelişmesini önlemenin yanı sıra metabolik yan etkilerde de anlamlı iyileşmeler sağladığını göstermiştir (Chouinard ve Chouinard 2008). 1994-2001 yılları arasında şizofreni tanısı ile izlenen hastaların (şizoaffektif bozukluk tanısı alan hastalar dışlanmıştır) geriye dönük olarak incelendiği bir çalışmada hastaların %35'inin valproik asit, %10'unun gabapentin aldığı saptanmıştır ve antikonvülzanların hastaların stabilizasyonu için etkinliği vurgulanmıştır (Citrome ve ark. 2002). Ciddi şizofreni hastalarında valproik asit veya lamotrijinin AP etkinliğe karşı tolerans gelişimini önlemesi nedeniyle tercih edilebileceği belirtilmektedir (Dursun ve ark. 1999, Citrome ve ark. 2002). Gabapentinin bu konudaki etkinliği valproik asit veya lamotrijinden daha düşük olmasına rağmen anksiyeteyi azaltmada daha üstün olduğu saptanmıştır (Chouinard ve ark. 1998). Ayrıca lamotrijin ve gabapentinin kognitif yan etkilerinin diğer antikonvülzanlardan daha düşük olduğu ve lamotrijinin AP ilaçlarla oluşan hareket bozukluklarında faydalı etkilerinin olabileceği çeşitli çalışmalarda saptanmıştır (Goldberg ve Burdick 2001). Lamotrijinin tedaviye dirençli ilk epizot şizofreni hastalarında AP monoterapisini güçlendirici etkisinin olduğu da gösterilmiştir (Kolivakis ve ark. 2004).

Aşırı duyarlılık psikozu ile başa çıkma yaklaşımı olarak farklı AP doz uygulamaları

Beyin görüntüleme çalışmalarında AP etkinlik için önerilen D₂ reseptör blokajı aralığının %60-70 olduğu saptanmıştır ve artan blokaj oranları etki-den çok yan etkilerle bağlantılı görülmektedir (Kapur ve ark. 2000). 24 saatlik aralıklarla yapılan beyin görüntüleme çalışmaları, D₂ blokajı düzeyinin, en azından bazı oral AP'ler ve depo AP'ler için, tedavi etkisinde bir azalma olmaksızın, önerilen aralığın altında olabildiğini göstermiştir (Uchida ve ark. 2011) Bu bulgular devamlı ve yüksek düzeyde D₂ blokajının her zaman gerekmeye-bileceğini düşündürmektedir (Remington ve Kapur 2010). Sürekli olmayan AP kullanımının, AP ilaçların etkinlik kaybı ve geri dönüşümsüz GD gibi yan etkilerin önüne geçmek için bir çözüm olup olamayacağı nerdeyse 40 yıl öncesine giden bazı çalışmalarda incelenmiştir. İlk çalışma Prien ve ark.

(1973) tarafından yapılmış ve gün aşırından iki aya kadar aralıkta ilaç tedavisinde düzenli boşluklar bırakılmasını incelemiş ve kronik şizofreni hastalarında ilaçsız günlerin haftada 4'den az olması gerektiği göstermiştir (Prien ve ark. 1973). Başka bir çalışmada aralıklı veya hedefe yönelik AP tedavisi olarak isimlendirilen, psikotik alevlenmenin ilk belirtilerinde AP tedavisi uygulayıp epizod aralarında ilaç kesimi uygulamasının etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada haftalar veya aylar süren ilaç kesilmesinin alevlenme ve hospitalizasyon oranlarında artmaya neden olduğu saptanmıştır (Gaebel 1994). Alevlenmenin erken bulgularının efektif olarak saptanamaması bu stratejinin önemli bir sınırlılığı olduğu kabul edilmektedir. İki doz arasının açılması (Extended Antipsychotic Dosing) yaklaşımı ise sabit ve belirli aralıklarla uygulanan dozların klinik cevabı bozmayabileceği prensibine dayanır. Pilot bir çalışmada stabil şizofreni hastalarında 48-72 saatlik doz aralıkları ile AP tedavi uygulanmış, bir çift kör klinik çalışmada ise 6 ay boyunca gün aşırı AP tedavi uygulanmıştır (Remington ve ark. 2005, 2011, Samaha ve ark. 2008). Bu çalışmalarda klinik kötüleşme gözlenmemiş ve yan etkilerde azalma bildirilmiştir. Bu doz yaklaşımları henüz çok yeni olmakla birlikte, atipik AP'lerin kilo alımı ve metabolik sorunlar gibi yan etkilerle ilgili baş etme konusunda avantajları olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak sürekli özellikle yüksek dozlarda AP kullanımı ile oluşan D₂ reseptör blokajı nöroadaptasyonu indüklemekte ve AP etkinliğinin kaybına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar davranışsal aşırı duyarlılığın sadece AP kesilmesi sonrası belirgin hale gelmediğini, AP kullanımının erken

dönemlerinde gelişmeye başlayarak AP tedavisi boyunca devam ettiğini ve AP tedavinin etkinliğini önemli ölçüde zayıflattığını göstermektedir (Seeman ve ark. 2006). Etki farmakokinetik ve periferik faktörler nedeniyle değildir, uzun süreli antipsikotik ilaç tedavisinin zaman içinde nöronlarda oluşturduğu nörobiyolojik değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Klinik vakalarda dopamin süpersensitivitesi, anormal istemsiz hareketler, küçük yaşam olaylarına karşı aşırı hassasiyet ve devam eden kalıntı belirtiler olarak gözlenebilir. Günlük pratikte aşırı duyarlılık psikoza, çoğunlukla hastalığın alevlenmesi olarak yorumlanarak AP dozları arttırılmakta ve bu durumda sadece kısa süreli etkinlik gözlenmekte, ardından etki yine kaybolmaktadır. AP sürdürüm tedavisinin mümkün olan en düşük dozda tutulmasının ADP'ye karşı koruyucu olduğu saptanmıştır. ADP gelişen olgulara farmakot tedavi yaklaşımlarında ise farklı etki düzeneği ve daha düşük D₂ afinitesi olan bir AP ilaca geçmek, α₂ adrenoseptör antagonisti etkisi olan ilaçların veya antiepileptiklerin (valproik asit, lamotrijin, topiramet) tedaviye eklenmesinin faydalı etkilerinin olduğu saptanmıştır. Remisyonadaki şizofreni hastalarında ADP gelişimini önlemek için AP tedavide düzenli ilaç tatilleri veya AP tedavide doz aralarının açılması (örneğin gün aşırı) ile ilgili araştırmalar henüz çok yenidir ve bu konu üzerinde henüz tedavi kılavuzlarına girebilecek düzeyde bir görüş birliği oluşmamıştır.

Yazışma adresi: Dr. Vesile Altınyazar, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Aydın, valtinyazar2000@yahoo.com

KAYNAKLAR

- Baldessarini RJ, Viguera AC (1995) Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 52:189-192.
- Carpenter WT Jr, Buchanan RW, Kirkpatrick B ve ark. (1999) Comparative effectiveness of fluphenazine decanoate injections every 2 weeks versus every 6 weeks. *Am J Psychiatry*, 156:412-418.
- Citrome L, Jaffe A, Levine J ve ark. (2002) Use of mood stabilizers among patients with schizophrenia, 1994-2001. *Psychiatr Serv*, 53:1212.
- Chouinard G, Jones BD, Annable L (1978) Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Am J Psychiatry*, 135:1409-1410.
- Chouinard G, Jones BD (1980) Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. *Am J Psychiatry*, 137:16-21.
- Chouinard G, Creese I, Boisvert D ve ark. (1982) High neuroleptic plasma levels in patients manifesting supersensitivity psychosis. *Biol Psychiatry*, 17:849-852.
- Chouinard G, Annable L, Ross-Chouinard A (1986) Supersensitivity psychosis and tardive dyskinesia: a survey in schizophrenic outpatients. *Psychopharmacol Bull*, 22:891-896.
- Chouinard G, Sultan S (1990) Treatment of supersensitivity psychosis with antiepileptic drugs: report of a series of 43 cases. *Psychopharmacol Bull*, 26:337-341.
- Chouinard G (1991) Severe cases of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Diagnostic criteria for the disorder and its treatment. *Schizophr Res*, 5:21-33.

- Chouinard G, Vainer JL, Bélanger MC ve ark. (1994) Risperidone and clozapine in the treatment of drug-resistant schizophrenia and neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 18:1129-1141.
- Chouinard G, Beauclair L, Belanger MC (1998) Gabapentin: long-term antianxiety and hypnotic effects in psychiatric patients with comorbid anxiety-related disorders. *Can J Psychiatry*, 43:305.
- Chouinard G (2004) Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *J Clin Psychiatry*, 65:7-12.
- Chouinard G, Chouinard VA (2008) Atypical antipsychotics: CATIE study, drug-induced movement disorder and resulting iatrogenic psychiatric-like symptoms, supersensitivity rebound psychosis and withdrawal discontinuation syndromes. *Psychother Psychosom*, 77:69-77.
- Correll CU, Schenk EM (2008) Tardif diskinezi ve yeni antipsikotikler. *Current Opinion in Psychiatry*, 21:151-156.
- Curran C, Byrappa N, McBride A (2004) Stimulant psychosis: Systematic review. *Brit J Psychiatry*, 185:196-204.
- Davies MA, Conley Y, Puskar K (2010) Incorporating evidence from pharmacologic and pharmacogenetic studies of atypical antipsychotic drugs into advanced psychiatric nursing practice. *Perspect Psychiatr Care*, 46:98-107.
- Diamond BI, Borison RL (1986) Basic and clinical studies of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis and dyskinesia. *Psychopharmacol Bull*, 22:900-905.
- Dursun SM, McIntosh D, Milliken H (1999) Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56:950.
- Eklblom B, Eriksson K, Lindstrom LH (1984) Supersensitivity psychosis in schizophrenic patients after sudden clozapine withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)*, 83:293-294.
- Fallon P (2009) The role of intrusive and other recent life events on symptomatology in relapses of schizophrenia: a community nursing investigation. *J Psychiatr Ment Health Nurs*, 16:685-693.
- Fallon P, Dursun SM (2011) A naturalistic controlled study of relapsing schizophrenic patients with tardive dyskinesia and supersensitivity psychosis. *J Psychopharmacol*, 25:755-762.
- Fallon P, Dursun S, Deakin B (2012) Drug-induced supersensitivity psychosis revisited: characteristics of relapse in treatment-compliant patients. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2:13-22.
- Fava GA, Bernardi M, Tomba E ve ark. (2007) Effects of gradual discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors in panic disorder with agoraphobia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 10:835-838.
- Gaebel W (1994) Intermittent medication-an alternative? *Acta Psychiatr Scand*, 89:33-38.
- Gray JA, Roth BL (2007) The pipeline and future of drug development in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 12:904-922.
- Hogarty GE, Ulrich RF (1998) The limitations of antipsychotic medication on schizophrenia relapse and adjustment and the contribution of psychosocial treatment. *J Psychiatr Res*, 32: 243-250.
- Gardner DM, Dursun SM (2000) Antipsychotic switching Chart. *Atlantic Psychopharmacology Quarterly*.
- Goldberg JF, Burdick KE (2001) Cognitive side effects of anti-convulsants. *J Clin Psychiatry*, 62:27-33.
- Hunt GE, Bergen J, Bashir M (2002) Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophr Res*, 54:253-264.
- Huber R, Panksepp JB, Nathaniel T ve ark. (2011) Drug-sensitive reward in crayfish: an invertebrate model system for the study of SEEKING, reward, addiction, and withdrawal. *Neurosci Biobehav Rev*, 35:1847-1853.
- Johnson DAW, Pasterski G, Ludlow JM ve ark. (1983) The discontinuance of maintenance neuroleptic therapy in chronic schizophrenic patients: drug and social consequences. *Acta Psychiatr Scand*, 67: 339-352.
- Kahne GJ (1989) Rebound psychoses following the discontinuation of a high potency neuroleptic. *Can J Psychiatry*, 34:227-229.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C ve ark. (2000) Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157:514-520.
- Kapur S, Seeman P (2001) Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry*, 158:360-369.
- Kent TA, Wilber RD (1982) Reserpine withdrawal psychosis: the possible role of denervation supersensitivity of receptors. *J Nerv Ment Dis*, 170:502-504.
- Kremer I, Vass A, Gorelik I ve ark. (2004) Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 56:441-446.
- Kolivakis TT, Beauclair L, Margolese HC ve ark. (2004) Long-term lamotrigine adjunctive to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: further evidence. *Can J Psychiatry*, 49:280.
- Lambert TJ (2007) Switching antipsychotic therapy: what to expect and clinical strategies for improving therapeutic outcomes. *J Clin Psychiatry*, 68: 10-13.
- Laruelle M (2000) Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition techniques: A critical review. *J Cereb Blood Flow Metab*, 20:423-451.
- Leff J, Sartorius N, Jablensky A ve ark. (1992) The international pilot study of schizophrenia: five-year follow-up findings. *Psychol Med*, 22:131-145.
- Lieberman JA, Kane JM, Alvir J (1987) Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 91:415-433.
- Lieberman J, Jody D, Geisler S ve ark. (1989) Treatment outcome of first episode schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*, 25: 92-96.
- Lieberman JA (1999) Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry*, 46: 729-739.
- Llorca PM, Vaiva G, Lancon C (2001) Supersensitivity psychosis

- in patients with schizophrenia after sudden olanzapine withdrawal. *Can J Psychiatry*, 46:87-88.
- Lu ML, Pan JJ, Teng HW ve ark. (2002) WW Metoclopramide-induced supersensitivity psychosis. *Ann Pharmacother*, 36:1387-1390.
- Marcus MM, Jardemark K, Malmerfelt A ve ark. (2010) Risperidone enhances the olanzapine-induced antipsychotic-like effect, cortical dopamine outflow and NMDA receptor-mediated transmission. *Neuropsychopharmacology*, 35:1952-1961.
- Margolese HC, Chouinard G, Beauclair L ve ark. (2002) Therapeutic tolerance and rebound psychosis during quetiapine maintenance monotherapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 22:347-352.
- Miller R, Chouinard G (1993) Loss of striatal cholinergic neurons as a basis for tardive and L-dopa-induced dyskinesias, neuroleptic-induced supersensitivity psychosis and refractory schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 34:713-738.
- Miller R (2009) Mechanisms of action of antipsychotic drugs of different classes, refractoriness to therapeutic effects of classical neuroleptics, and individual variation in sensitivity to their actions: Part I. *Curr Neuropharmacol*, 7:302-314.
- Moncrieff J (2006) Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand*, 114:3-13.
- Monroe SM (1983) Major and minor life events as predictors of psychological distress: further issues and findings. *J Behav Med*, 6:189-205.
- Myin-Germeys L, Krabbendam PA, Delespaul AE ve ark. (2003) Do life events have their effect on psychosis by influencing the emotional reactivity to daily life stress? *Psychol Med*, 33:327-333.
- Nowak P, Nitka D, Kwicinski A ve ark. (2009) Neonatal colic by DSP-4 and 5,7-DHT produces adulthood behavioral sensitization to dopamine D(2) receptor agonists. *Pharmacol Rep*, 61:311-318.
- Ozcan S, Soydan A, Tamam L (2012) Supersensitivity psychosis in a case with clozapine tolerance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 4:70-73.
- Peet M (1991) Supersensitivity psychosis. *J Clin Psychiatry*, 52:90.
- Prien RF, Gillis RD, Caffey EM (1973) Intermittent pharmacotherapy in chronic schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry*, 24:317-322.
- Remington G, Seeman P, Shammi C ve ark. (2005) "Extended" antipsychotic dosing: rationale and pilot data. *J Clin Psychopharmacol*, 25:611-613.
- Remington G, Kapur S (2010) Antipsychotic dosing: how much but also how often? *Schizophr Bull*, 36:900-903.
- Remington G, Seeman P, Feingold A ve ark. (2011) "Extended" antipsychotic dosing in the maintenance treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 72:1042-1048.
- Samaha AN, Seeman P, Stewart J ve ark. (2007) "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. *J Neurosci*, 27:2979-2986.
- Samaha AN, Reckless GE, Seeman P ve ark. (2008) Less is more: antipsychotic drug effects are greater with transient rather than continuous delivery. *Biol Psychiatry*, 64:145-152.
- Seeman P (2011) All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D2 (high) receptors. *CNS Neurosci Ther*, 17:118-132.
- Seeman P, Weinschenker D, Quirion R ve ark. (2005) Dopamine supersensitivity correlates with D2 high states, implying many paths to psychosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102:3513-3518.
- Seeman P, Schwarz J, Chen JF ve ark. (2006) Psychosis pathways converge via D2 high dopamine receptors. *Synapse*, 60:319-346.
- Soliman A, O'Driscoll GA, Pruessner J ve ark. (2008) Stress-induced dopamine release in humans at risk of psychosis: a [¹¹C]raclopride PET study. *Neuropsychopharmacology*, 33:2033-2041.
- Schooler NR, Kane JM (1982) Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry*, 39:486-487.
- Tadokoro S, Okamura N, Sekine Y ve ark. (2012) Chronic treatment with aripiprazole prevents development of dopamine supersensitivity and potentially supersensitivity psychosis. *Schizophr Bull*, 38:1012-1020.
- Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ ve ark. (2007) SOHO Study Group. Worsening of psychosis in schizophrenia is longitudinally associated with tardive dyskinesia in the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study. *Compr Psychiatry*, 48:436-440.
- Tollefson GD, Dellva MA, Mattler CA ve ark. (1999) Controlled, double-blind investigation of the clozapine discontinuation symptoms with conversion to either olanzapine or placebo. The Collaborative Crossover Study Group. *J Clin Psychopharmacol*, 19:435-443.
- Uchida H, Takeuchi H, Graff-Guerrero A ve ark. (2011) Dopamine D2 receptor occupancy and clinical effects: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Psychopharmacol*, 31:497-502.
- Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD ve ark. (1997) Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 54:49-55.
- Zemlan FP, Hirschowitz J, Garver DL (1986) Relation of clinical symptoms to apomorphine-stimulated growth hormone release in mood-incongruent psychotic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 43:1162-1167.
- Wadenberg ML, Wiker C, Svensson TH (2007) Enhanced efficacy of both typical and atypical antipsychotic drugs by adjunctive alpha2 adrenoceptor blockade: experimental evidence. *Int J Neuropsychopharmacol*, 10:191-202.