

Nörotransmitterlere Yönelik İşlevsel Beyin Görüntüleme Yöntemleri

Neşe KARABACAK*, Selahattin ŞENOL**

ÖZET

Son yıllarda tek foton emisyon tomografisi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi işlevsel görüntüleme yöntemleri ile biyokimyasal ve reseptör düzeyinde görüntüleme yapılabilmesi mümkün olmaktadır. Özellikle de santral sinir sisteminde dopamin, serotonin, histamin ve somatostatin reseptörlerine yönelik özgül ajanlarla PET ve SPECT ile görüntüleme sonucu elde edilen veriler, anatomik görüntüleme yöntemlerine kıyasla nöropsikiyatrik bozukluklarda özgül ve patofizyolojiyi aydınlatıcı bilgi verebilme açısından tanısal değeri son derece önemli testler arasına girme yolundadır. Bu yazıda nörotransmitter görüntülemesine yönelik teknikler ve psikiyatrik bozukluklarda sıklıkla gözlenen nörotransmitter değişikliklerine yönelik işlevsel sinir sistemi görüntüleme teknikleri aktarılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Nöral transmisyon sistemlerinin görüntülenmesi, SPECT, PET, nöropsikiyatrik bozukluklar.

KLİNİK PSİKİYATRİ 1999;2:143-152

SUMMARY

Functional Imaging of the Neurotransmission Systems in Brain

Functional imaging modalities such as single photon emission tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) enable imaging and the direct measurement of biochemical and receptor mediated events in central nervous system. Among the

various receptor specific ligands synthesized for imaging with PET and SPECT, mainly dopaminergic, serotonergic, cholinergic, opioidergic and histaminergic pathways have been effectively used to delineate specific information regarding the underlying pathophysiology in various neuropsychiatric disorders as opposed to limited knowledge offered by anatomic imaging modalities in this field. This paper summarizes the various functional imaging techniques using neurotransmitter specific ligands in neuropsychiatric disorders which reveal the underlying neurotransmitter abnormalities observed in these disorders.

Key Words: Imaging of the neurotransmission systems, SPECT and PET techniques, neuropsychiatric disorders.

GİRİŞ

İnsan beyninin filogenetik olarak kazanılmış, kendine özgü yapısı ve gizilgücü bulunmaktadır. Bu yapı milyonlarca yıl boyunca gelişmiş ve bugünkü düzeyine ulaşmıştır. Bu yapının en önemli özelliği neokorteksin ve özellikle prefrontal korteksin hayvanlara oranla çok gelişmiş olmasıdır. Temel yapısı filogenetik olarak kazanılmış olan insan beyninin gelişmesi her insanda kişiye özgü bir genetik kapasite ile ve epigenetik bir program çerçevesinde embriyonal gelişmenin üçüncü haftasından itibaren başlar, doğumdan sonraki ilk yıllarda da bu gelişme sürer (Öztürk 1997). Biyokimyasal çalışmalar (Goldman-Rakic ve Brown 1982) dopamin, noradrenalin ve serotonin konsantrasyonlarının, mokoğu maymunlarının kortekslerinde doğum sonrası ilk iki ayda hızla arttığını ve 5. ayda erişkin düzeyine ulaştığını ortaya koymuştur. Majör

* Yrd. Doç. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, **Doç. Dr., Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, ANKARA

nörotransmitter reseptör yerlerinin değişik kortikal alanlardaki yığılımının çalışıldığı son araştırmalar bunların da bu maymun türlerinde maksimum yoğunluğa doğumdan sonraki 2-4 aylar arasında ulaştığını göstermiştir (Lidow ve ark. 1991, Lidow ve Rakic 1992). Genellikle bu dönemi takiben yaş ile giderek azalma gösteren reseptör düzeyleri, başta dopaminerjik ve serotonerjik yolaklar olmak üzere, hem in vitro hem in vivo olarak elde edilen bulgularla desteklenmiştir (Wong ve ark. 1984).

Nöral transmisyonunda rol oynayan ilaç, kimyasal madde ve reseptörlere yönelik görüntüleme, in vitro olarak otoradyografik yöntemlerle gerçekleştirilirken in vivo olarak PET ve SPECT yöntemleri ile mümkün olabilmektedir. Radyofarmasötikler ve görüntüleme teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak bu yöntemler nöropsikiyatrik araştırmalarda giderek daha fazla oranda kullanılmaktadır. Otoradyografi mikron, PET ise milimetre düzeyinde çözünürlükte görüntü kalitesi sağlamaktadır. Girişimsel olmaması ve ayrıntılı in vivo reseptör yoğunluğunu belirleme kolaylığı PET tekniğinin temel tıp araştırmalarında kullanılmasını yaygınlaştırmıştır. Bu araştırmalarda elde edilen bulguların teşhis ve tedavinin belirlenmesi ve izlenmesi gibi klinik uygulamalara da yansımaları beklenmektedir.

Beyin dokusunda süregiden biyokimyasal ya da patofizyolojik değişimlerin in vivo olarak ölçülmesi, bir metabolik sürece katılım gösteren işaretli endojen ya da eksojen substratların kullanımını gerektirir. Beyindeki metabolik döngülerin ölçülebilmesi için elde edilen işaretli substratlar doğal metabolik yolaklar temel alınarak geliştirilmiştir. Bu tür işaretli substratların oluşturulması öncül maddelerin (glikoz, amino asit, yağ asiti, DNA vb.) kullanım hızı, enzim konsantrasyonu ya da etkinliği, nörotransmitter biyokimyası, reseptör dansitesi ya da doygunluğu gibi bazı metabolik kavramlara dayanılarak gerçekleştirilmektedir. Bu amaçla en çok kullanılan substrat oksijen ve glikoz olduğu için, bu maddeler ve birlikte değişik nörotransmitter yapısında bazı maddelerin sürekli bir sentezi söz konusu olduğu için dopamin, serotonin gibi maddelerin reseptörlerine yönelik işaretli maddeler PET ve SPECT görüntülemesi için nöroloji ve psikiyatride kullanılan radyofarmasötikleri oluştururlar. PET ile karşılaştırıldığında SPECT ajanları daha düşük radyasyon dozu içermesi açısından ve çoğu nükleer tıp merkezinde erişilebilirlikleri açısından tercih edilmektedir. Ancak reseptör araştırmalarında görüntüleme sırasında mutlak bir

şekilde attenuasyon korreksiyonu (görüntü verme düzeltilmesi) yapılamadığı için sayısal değerler söz konusu olduğunda SPECT sistemlerinin çözünürlük (rezolusyon) gücü, bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi anatomik görüntüleme yöntemleri kullanılarak görüntülerin üst üste getirilebilmesi olanağı veren ve total attenuasyon korreksiyon performansı açısından PET ile aynı düzeye ulaşamamıştır. Bu nedenle günümüzde tüm araştırmacılar tarafından PET tercih edilmektedir.

In vivo olarak insan beyinde belirli bir nöroreseptörün ölçülmesi amacı ile seçilen PET görüntüleme tekniği, kullanımı planlanan radyoligandın farmakolojik parametrelerinin iyi bilinmesini gerektirir. Ligandın bağlanma afinitesi ve kinetiği, selektivitesi ve spesifitesi gibi özellikleri bakımından PET görüntülemeye kullanılan radyoaktif belirleyiciler iki grupta incelenir. İlk grupta görüntüleme süresince tam denge konumuna erişmeyen ve reversibl bağlanma karakterine sahip hızlı disosiyasyonla geri ayrılan (rakloprid) tip ajanlar yer alır. İkinci grupta ise görüntüleme süresince minimal geri ayrılma gösteren irreversibl bağlanma kinetiği olan ajanlar (metilspiperon) yer alır (Wong ve ark. 1986a, 1986b). Kullanılması planlanan radyoligandın seçilimi aşamasında genellikle postmortem çalışmalarda insan beyinde elde edilen in vitro bağlanma parametrelerine dayanılarak karar verilir (Kuhar ve ark. 1978). Nörotransmitter salınımı ölçümleri, endojen nörotransmitter salınımı ile reseptör radyotarayıcılarının kompetitif inhibisyonu ve yer değiştirme mekanizmalarını kapsamaktadır. Önemli bir sorun endojen nörotransmitterlerin reseptörlere radyotarayıcılardan çok daha az düzeyde afinite göstermesidir. Örneğin; ¹¹C-raklopridin dopamin D₂ reseptörleri için inhibisyon hız sabiti (afinite ile ters ilişkilidir) K_i=1nM iken dopaminin kendisi için bu değer 1mM'dür (Seeman ve ark. 1989). Bu konuda dopamin D₂ reseptörlerine bağlanmak için ¹¹C-rakloprid ile ancak yüksek miktarlarda salındığında yarışabilecektir. Reseptöre karşı düşük afinite gösteren reversibl bağlanma karakteri olan radyoligandların endojen nörotransmitterler ile olan kompetisyondan daha yüksek düzeyde etkileneceği için bu tip ajanların kullanımı ile elde edilen sonuçlar, yüksek afinite gösteren ve reversibl bağlanma karakteri olan radyoligandların kullanımı ile elde edilen sonuçlardan doğal olarak farklı olacaktır.

Tüm reseptör görüntüleme yöntemlerinde kullanılan ajanın sayılabilmesi için kullanılan analiz yönteminin

bölgesel reseptör yoğunluğunda gözlenen değişiklikleri hassas bir biçimde saptanabilmesi için tarayıcı taşıma hareketinden (tracer transport kinetiği) doğabilecek değişimlerden en az düzeyde etkilendiğinin kesin olarak ortaya konulması gerekmektedir. Ölçümleme için seçilen yöntemin radyotarayıcı kinetiğine bağlı olarak seçilmesi gerekir. Bu özellikler de ölçümlenin yapıldığı dönemde beyindeki tüm bölgelerde maddenin denge konumuna erişip erişmediğine, ligand-reseptör ayrılmasına ve dağılım hacmi-kan akım hızı ilişkisine bağlı olarak her tarayıcı için değişiktir (Huang ve ark. 1986). Bölgesel beyin kan akımı değişikliklerine bağlı olarak reseptör açısından zengin bölgelerde tarayıcı taşıma kinetiği kan akımından etkilenmeyeceği için kullanılan analitik yöntem diğer tarayıcı kinetik yöntemleri ile doğrulanmadığı sürece konsantrasyonun o bölgelerde yanlış olarak ölçülmesine yol açabilir.

Reseptör görüntüleme ajanlarında temel olarak şu özelliklerin bulunması istenmektedir: Beyinde tutulumun yeterli olabilmesi için yüksek düzeyde lipofilik özellik, yüksek özgüllükte bağlanma oranı, özgül bir reseptöre karşı yüksek seçicilik (afinitesi), yüksek bir reseptör tipi/ alttipi seçiciliği, belirli bir bölgede yapılacak ölçümleme süreci içinde metabolik dengede olma, periferik metabolitlerle düşük düzeyde etkileşim, yüksek düzeyde özgül etkinlik. Tanımlanan bu uygun radyofarmasötik özellikler yanında reseptör seçiciliğinin ve reseptör yoğunluğunun sayısal olarak belirlenebilmesini olanaklı kılan uygun analiz yöntemlerinin geliştirilebilmesi de önemlidir. Bu yöntemler reseptörce zengin olan, özgül bağlanmanın yüksek olduğu bölgeler ile özgül olmayan bağlanma bölgelerinin oranlanmasına dayanan girişimsel olmayan yarı-sayısal yöntemler ile girişimsel olarak yapılan kompartman analizi ve kinetik yöntemlerin kullanıldığı; arteriel kan örnekleri ve karmaşık bilgisayar yöntemleri gerektiren sayısal yöntemler şeklinde iki grupta incelenebilir. Girişimsel olmaması nedeniyle genellikle yarı-sayısal yöntemler, birlikte kullanılan sayısal kinetik çalışmalar ile doğrulanarak genel kullanımda yer alacak şekilde araştırma gruplarına sunulmaktadır (Hoshi ve ark. 1993). Örneğin; dopamin reseptör yoğunluk ve seçiciliğini ölçümlemek için yarı-sayısal yöntem kullanımında reseptörlerden zengin olan nükleus kaudatus ve putamen gibi alanlara ve serebellum gibi reseptörden zengin olmayan bölgelere ilgi alanları çizilerek elde edilen sayımlar oranlanır (Seeman ve ark. 1976). Sayısal analiz için ise bağlanmayı engelleyen ajanlar verilerek ve ve-

rilmeden elde edilen bulgular (örneğin; haloperidol ile ve haloperidol verilmeden önce) kullanılarak ve birlikte metabolitleri değerlendirmek için arteriyel kan örnekleri alınarak değerlendirme yapılır (Wong ve ark. 1986b).

Reseptör dansitesini inceleme amacı ile planlanan in vivo çalışmalar önce nöroleptiklerin beyinde dağılımının aydınlatılmasına yönelik olmuş ve dopaminerjik sistemin görüntülenmesi için kullanılan ilk radyoaktif belirleyici ¹¹C-klorpromazin olmuş, ancak bu bileşik beyinde seçici bir lokalizasyon göstermediği için görüntülenememiştir. Daha sonra ilk kez 1983 yılında güçlü D₂ reseptör antagonisti özelliğine sahip ¹¹C-N-metil spiperon (¹¹C-NMSP) sentezlenerek PET ile D₂ reseptörlerinin görüntülenmesi (Wagner ve ark. 1983) ve bununla birlikte zayıf 5-HT₂ serotonin reseptörlerinin görüntülenmesi mümkün olmuştur.

DOPAMİNERJİK RESEPTÖR GÖRÜNTÜLENMESİ

Beyinde dopaminerjik sistem iyi tanımlanmış bir bölgede lokalize olduğu için (putamen, nükleus kaudatus, korpus striatum) işaretli ajanlarla tanımlanması çok kolaydır. Birçok nörolojik ve psikiyatrik bozuklukta dopaminerjik sistemin rolü bilindiği ve lokalizasyon kolaylığı olduğu için bu sistemin incelenmesine daha önce başlanmıştır.

Postsinaptik mekanizmaların incelenmesinin gerektiği durumlarda D₂'ye özgül ajanlar kullanılarak hem PET hem de SPECT ile postsinaptik dopaminerjik sistem görüntülenebilir. Örneğin; SPECT için kullanılan I¹²³ ile işaretli IBZM, lipofilik özgül bir dopamin D₂ reseptör bileşimidir ve dopamin reseptör antagonisti olan benzamid derivelerinden elde edilir. Beyinde maksimum tutulumun enjeksiyonu izleyen 10-20 dakika içinde ortaya çıktığı ve in vivo olarak bu maddenin D₂ reseptör blokajı oluşturduğu gösterilmiştir (Verhoeff ve ark. 1993). Birçok araştırmacı aralığa ne kadar dopamin salındığı sorusuna yanıt aramıştır ve kemirgenlerde yapılan in vivo işaretleme araştırmalarında istirahat durumundaki dopamin düzeyleri ve eşzamanlı uyarılmış dopamin salınımı sonuçları ile yeterli D₂ reseptörü bulunması durumunda radyotarayıcının reseptörden uzaklaştırılmasının ölçülebilirliği yolunda bulgular sağlanmıştır (Ross 1991, Ross ve Jackson 1989, Young ve ark. 1991). Daha önceki PET ve SPECT D₂ reseptör görüntüleme araştırmalarının desteklediği görüş, bu yöntemin dopamin salınımının sayısal ölçümüne olanak

sağlayabileceği şeklindedir (Dewey ve ark. 1991, Innis ve ark. 1992). Son yıllarda presinaptik dopaminerjik nöronların görüntülenmesi, ¹¹C-kokain, ¹¹C-WIN ve ¹⁸F-GBR gibi ajanlar kullanılarak PET ile; 123-RTI ve 123-B-CIT kullanılarak da SPECT ile mümkün olabilmektedir ve presinaptik dopaminerjik nöronların işlevlerini değerlendirme amacıyla dopamin taşıyıcı proteine yönelik radyotarıyıcılar geliştirilerek hasta ve kontrol gruplarında görüntüleme araştırmaları yapılmıştır (Innis ve ark. 1992, Frost ve ark. 1993, İlgin ve ark. 1999).

Dopamin ilk olarak kan-beyin engelini geçmek zorunda olan aminoasit öncülü tirozinden sentezlenir. L-tirozin öncelikle tirozin hidroksilaz enzimi ile katekol bileşiği olan hidroksifenilalanine (L-dopa) hidroksillenir. L-dopa ise daha sonra L-aromatik aminoasit dekarboksilaz enzimi ile dopamine dönüştürülür. Ardından L-dopa adrenerjik nöronda ya dopamin-β-hidroksilaz ile norepinefrine ya da ardından feniletanolamin-N-metiltransferaz enzimi ile epinefrine dönüşür. Beynin farklı bölgelerindeki dopamin düzeyleri nörotransmitter olarak görev yapan ve norepinefrin-epinefrin sentezinde ara ürün olarak rol alan dopamini içermektedir.

Dopamin sentez hızı, öncülü olan tirozinin yoğunluğunun artırılması ile değiştirilemez. Buna karşın sentez, tirozin hidroksilaz enziminin kendi yoğunluğundaki ve seçiciliğindeki değişiklikler ile düzenlenir. Tirozin hidroksilaz etkinliği, dopaminin nöronal uyarı ve geribildirim inhibisyon hızı ile saptanır. Postsinaptik nöronal sonlanımlarda tirozin hidroksilaz fosforilasyonunun sonucu olarak dopamin düzeylerinin azalması (yüksek enzim seçiciliği durumu) dopamin sentez hızını artırır.

Dopamin sinaptik aralığa salındıktan sonra dopamin reseptörüne bağlanır. Sinaps aralığındaki dopamin, gerialım ile sinaptik nörona döner, artan dopamin katekol-O-metil-transferaz (COMT) ve monoamin oksidaz (MAO) ile homovalinik asit (HVA) ve dihidrofenil asetikasit (DOPAC) şekline metabolize edilir. İnsan ve diğer primatlarda HVA majör metabolittir. L-dopa analogu ¹⁸F-florodopamin sentezlenmesi ile presinaptik dopaminerjik işlevlerin incelenmesi mümkün olmuştur. İlk kez Garnett ve arkadaşları (1983) tarafından yüksek dopamin içeren anatomik yapılarda özgül bağlanma olduğu gösterilmiş ve daha sonra dopaminerjik işlev bozukluklarının incelenmesinde bu işlevsel görüntüleme yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. ¹⁸F-florodopa nigrostriatal

dopaminerjik sistem nöron sonlanımları tarafından alınarak ¹⁸F-florodopamin ve metabolitlerine dönüştürülür (Doudet ve ark. 1991). Aslında striatal ¹⁸F-dopa tutulumu aromatikaminoasit dekarboksilaz etkinliğine bağlıdır ve endojen dopamin düzeylerinin belirlenmesi için hassas bir radyoligand değildir. İn vivo ve in vitro olarak dopamin metabolizması ve sentez hızının ölçülmesindeki stratejiler tarayıcı moleküllerinin yapısı nedeniyle oldukça karmaşıktır. Örneğin; radyoaktif işaretli tirozin, birçok farklı biyokimyasal yollar sonucunda uzaklaştırılabileceği için, birden çok radyoaktif işaretli metabolik ürünler oluşturmaya uygundur. Radyoaktif işaretli tirozin; radyoaktif işaretli dopa, dopamin, HVA, DOPAC ve tirozin aminoasitine bağlı yeni sentezlenmiş proteinler gibi birçok metabolik ürüne yıkılır. Başarılı in vivo stratejilerden biri, sentez yolundaki enzimlerden birini bloke ederek doğrudan öncül maddenin birikiminin ölçülmesidir. Örneğin; 6-18F-L-3,4 florodihidroksifenilalanin (¹⁸F-dopa) bağlanmasının, insan ve hayvan araştırmalarında dopaminerjik presinaptik nöron belirleyicisi olabileceği gösterilmiştir (Calne ve ark. 1985, Garnett ve ark. 1983). Örneğin; ortamda L-aromatik aminoasit dekarboksilaz enzim inhibitörünün bulunması durumunda tirozin, işaretli L-dopaya dönüşür ve bu dönüşümün hızı ortamdaki tirozin hidroksilaz enzim etkinliğini yansıtır. Bu in vitro stratejinin, in vivo görüntüleme araştırmalarında kullanımını enzim inhibitörlerinin kan-beyin engelini geçmedeki başarısızlığı sınırlamaktadır. Dahası bu maddeler potansiyel olarak toksiktirler.

Şizofreni başta olmak üzere tüm psikotik bozukluklarda dopaminerjik sistemin patogeneze rol oynadığı bilinmektedir. Şizofreni ve bipolar affektif bozuklukta D₂ reseptör antagonistlerinin belirtileri hafifletmedeki başarısı nedeniyle temel patolojinin D₂ reseptörlerinde olabileceği ileri sürülerek postmortem araştırmalarında bu reseptör düzeyleri incelenmiştir (Seeman ve Niznik 1990). Bu olgularda artmış D₂ reseptör düzeyleri olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda bu bulguların uzun süreli nöroleptik tedavisine ikincil olabileceği ileri sürülmekle (Mc Kay ve ark. 1980) birlikte hiç ilaç almamış olgularda da aynı bulgulara rastlanmış olması, günümüzde de D₂ reseptör düzeyinde bir bozukluk olduğu şeklindeki görüşlerin sürmesine neden olmuştur.

⁷⁷Br bromospiperon ile yapılan bir araştırmada (Crawley ve ark. 1986) şizofreni olgularının normal kontrollerden yüksek kaudat/serebellum bağlanma

oranları olduğu gösterilmiş, ancak C-N-metilsiperon ($^{11}\text{C-N-MSP}$) ile yapılan bir PET araştırmasında bu bulgular desteklenmemiştir (Wong ve ark. 1985). Daha sonra bunu izleyen diğer ^{76}Br bromosiperon araştırmaları da hasta ve kontrol denekleri arasında belirgin bir farklılık göstermemiştir (Martinot ve ark. 1990).

Ancak haloperidol ile blokaj yapılan şizofreni olgularında $^{11}\text{C-N-MSP}$ ile yapılan PET araştırmalarında hiç ilaç almamış olan ve ilaç kullanan olgularda kontrol deneklerine oranla belirgin derecede artmış D_2 reseptör dansitesi gözlenmiştir (Wong ve ark. 1986). Ancak Farde ve arkadaşları (1990) tarafından $^{11}\text{C-rakloprid}$ ile yapılan diğer araştırmalarda aynı bulgular desteklenmemiştir.

Araştırmalarda kullanılan yöntemler, hasta grupları, kullanılan radyoaktif ajanların kinetiği ve farmakolojisi birbirinden farklı olduğu için bu konuda elde edilen sonuçlar doğal olarak farklı olmaktadır. $^{11}\text{C-N-MSP}$ ve $^{11}\text{C-rakloprid}$, bağlanma özellikleri açısından farklılıklar gösterirler. $^{11}\text{C-N-MSP}$ geri dönüşümsüz olarak bağlanırken, $^{11}\text{C-rakloprid}$ geri dönüşümlü olarak bağlanmaktadır. Bu iki farmakolojik ajan ayrıca reseptör içe alımı ve dopamin reseptör alttiplerine bağlanma açısından da farklı özellikler gösterirler (Chugani ve ark. 1988, Seeman ve ark. 1989, Young ve ark. 1991). Her ne kadar bu iki teknik D_2 reseptör grubunu değerlendirme açısından birbiri ile iyi bir ilişki gösterse de rakloprid, her zaman için NMSF ile karşılaştırıldığında daha yüksek D_2 reseptör düzeyi bulguları vermektedir. Yeni ligandlar olan $^{11}\text{C-epidiprid}$ (Kessler ve ark. 1991) ve I^{125} IBZM (Verhoeff ve ark. 1993) gibi ajanlarla D_2 reseptör düzeyleri de saptanabileceğinden, özellikle SPECT ile bu konuda daha geniş merkezli araştırmalar yapmak mümkün olabilecektir. Bunun yanında son yıllarda sentezlenen D_1 reseptör antagonisti olan SCH 23390 ve SCH 39166 gibi ajanlar da klozapin gibi antipsikotik ilaçların etkinliklerini değerlendirmede yararlı olabilir ve kullanıma girebilir.

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ilk kez bebeklik, çocuk ve ergenlik döneminde karşılaşılan bozukluklardandır. Hiperaktivite, dikkat eksikliği ve ataklık belirtileri için kullanılan psikostimülan ilaçların dopaminerjik yolları etkilemesi nedeniyle DEHB özellikle dopaminerjik yolların görüntülediği nöroreseptör araştırmalarında yer alması gereken bir diğer bozukluktur. Daha önce yapılan SPECT araştırmalarında nükleus kaudatus ve periventriküler bölgede perfüzyon bozukluğu izlen-

mekle birlikte dopaminerjik sistemin görüntülenmesine yönelik araştırmalar çok sınırlıdır (İlgin ve ark. 1998). DEHB için hayvan modellerinde nörotransmisyonunda temel bozukluğa ilişkin bilgiler dopaminerjik eksiklik, noradrenerjik fazlalık olduğu yolunda bulgularla sınırlı olduğundan (Kostrzewa ve ark. 1994) bu iki sistemin birlikte değerlendirilmesi patofizyolojiyi aydınlatılabilir.

Alkol ve psikoaktif madde kullananlarda DEHB bulgularının daha sık gözlenmesi üzerine Carrol ve Rounsaville'nin (1993) kokain kullanıcılarında yaptıkları araştırmalarında tedavi arayışı içinde olan kokain kullanıcılarının %34.6'sının çocukluk döneminde DEHB tanı ölçütlerini karşıladığı belirlenmiştir. Bu oran tedavi arayışı içinde olmayan gruba göre oldukça farklı bir sonuçtur. Çocukluk çağında DEHB belirtileri olan kokain kullanıcılarının kendi çabaları ile DEHB'yi tedavi etme girişimleri olarak değerlendirilebilecek bu sonuç; DEHB olgularında dopaminerjik yollarda presinaptik ya da postsinaptik bir patoloji olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Nitekim dopamin taşıyıcı proteinin dopamin gerialımını ve dolayısı ile kokain metabolizmasını etkileyen bir presinaptik yapı olarak DEHB ile ilişkisinin olduğunu ileri süren bir araştırma (Cook ve ark. 1995) ile D_2 reseptörlerinin DEHB'de normal olgulardan farklılık gösterdiğini ileri süren, metilfenidat tedavisi öncesi normale oranla artmış, tedavi sonrasında ise normal sınırlarda gözlenen D_2 reseptör araştırması (İlgin ve ark. 1998) bu tanı grubunda daha ayrıntılı PET ve SPECT araştırmalarının gereğini ve hem presinaptik, hem de postsinaptik dopaminerjik görüntüleme ajanlarıyla yeni araştırmaların yapılması gereğini ortaya koymaktadır.

Bipolar affektif bozukluğun tedavisinde psikotik belirtilerin giderilmesi amacıyla en sık D_2 agonistleri kullanılır. C-NMSP ile D_2 reseptör dansitesi çalışmaları psikotik bipolar afektif bozukluk olgularında psikotik olmayan bipolar afektif bozukluk olguları ile karşılaştırıldığında artmış D_2 reseptör düzeyleri olduğu belirlenmiştir (Pearlson ve ark. 1989, Wong ve ark. 1989). Bu araştırmalarda reseptör dansitesi ile psikozun derecesi arasında da aynı yönde bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Tourette sendromunda da düşük dozda nöroleptik tedavisinin birçok hastada belirtileri giderdiği gözününe alınarak patogenezinde dopaminerjik sistemin rol oynayabileceği düşünülmüştür. Postmortem araştırmalarda presinaptik dopaminerjik sistemde dopamin taşıyıcı proteinle ilgili anormallikler bildirilmekle bir-

likte (Singer ve ark. 1990) yapılan araştırmalar pediatrik hasta grubundan çok yetişkinler ile yapılmış ve bazı olgularda D₂ reseptör dansitesi normallere kıyasla daha yüksek düzeylerde bulunmuştur (Wong ve ark.1992).

SEROTONİN RESEPTÖR GÖRÜNTÜLENMESİ

Serotonin, triptofandan triptofan hidroksilaz (hız sınırlı) ve aminoasit dekarboksilaz enzimlerini içeren ardışık iki basamakta sentezlenir. Serotonin MAO tarafından katalizlenen deaminasyon reaksiyonu ile metabolize edilmektedir. Sentetik öncülü olan ¹¹C-alfa metil triptofan, ¹¹C-alfa metil serotonine dönüştürüldükten sonra MAO ile metabolize edilmemesi nedeniyle yaygın olarak serotonerjik nöronlarda birikir. Bu nedenle nöronda tutulan ve ölçüm işlemi süresince metabolize edilmeyen ¹¹C-alfa metil triptofan serotonin sentez hızının ölçümünde kullanılabilir (Diksic ve ark. 1990, Nagahiro ve ark. 1990). Son yıllarda kokain analogu olan RTI-55 adlı yeni bir SPECT görüntüleme ajanının sentezi gerçekleştirilmiş ve 5-HT₂ reseptör gerialım bölgelerine özgül bağlanma incelenmeye başlanmıştır (Scheffel ve ark. 1992). Postmortem çalışmalarda şizofrenik hastaların beyinlerinde düşük düzeyde serotonin reseptörü olduğu rapor edilmiş (Bennett ve ark. 1979) ancak in vivo görüntüleme yöntemleri ile bu görüş ilaç kullanmamış olgularda tam olarak belirlenmemiştir. Özellikle depresyon tedavisinin izleminde bu görüntüleme yönteminin ilginç sonuçlar ortaya koyacağı söylenebilir.

Agresyon, şiddet ve tepkisel davranışlar ile BOS'taki düşük 5-HIAA seviyeleri arasında ilişki olduğunu gösteren birçok araştırma vardır (Mehlman ve ark. 1994). Paraklorfenilalanin, 5-7 dihidroksitriptamin, triptofandan yoksun diyet uygulanması ve santral serotonin içeren nöronların lezyonları hayvan beynindeki serotonin miktarını azaltarak şiddet davranışı ortaya çıkarmaktadır. Beyindeki serotonin etkinliğinin bir göstergesi olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeyleri antisosyal kişilik bozukluğu olan erkeklerin, sık suç işlemeye belirli 47XXY sendromlu kişilerin ve davranış bozukluğu gösteren çocukların beyin omurilik sıvısında düşük olarak bulunmuştur. Serotonin metabolizmasında rolü olan triptofanın beyindeki alımını arttıran lityum; insan, kedi ve sıçanlarda agresif davranışı azaltmaktadır (Trimble 1997). Son yıllarda bulguların serotonin üzerinde yoğunlaşması nedeniyle serotonin reseptörleri ile bu olgularda

görüntüleme çalışmalarının yapılması değerli sonuçlar verebilir.

BENZODIAZEPİN RESEPTÖR GÖRÜNTÜLENMESİ

I¹²³ RO 16-0154 iomazenil, güçlü bir benzodiazepin antagonisti olarak görüntüleme amacıyla kullanılmış ve özellikle epileptik olgular ve Alzheimer hastalığında çalışılmıştır. Elde edilen ilk veriler normal beyinde benzodiazepin reseptörlerinin dağılımı açısından en yüksek tutulumun medial oksipital kortekste olduğunu göstermiştir. Epileptik olguların değerlendirilmelerinde fokal odağın belirlenebilmesi açısından perfüzyon görüntülemesi %92 oranında belirleyici olurken iomazenil ile görüntüleme bu değer %100 olduğu saptanmıştır (van Huffelen ve ark. 1990). Benzodiazepin reseptörleri hem PET hem de SPECT ile görüntülenebilir. Özellikle ¹¹C-flumazenil geliştirilerek PET ile görüntüleme kullanılmıştır. Ardından ¹²³I-iomazenil de SPECT görüntülemesi için sentezlenerek (Beer ve ark. 1990, Innis ve ark. 1991, Johnson ve ark. 1990) santral sinir sisteminde benzodiazepin reseptörlerinin görüntülemesi yapılmıştır.

Bu alanda yapılan ilk araştırmalar epilepside azalmış sayıda benzodiazepin reseptör düzeyi olduğu yolunda sonuçlar vermiştir (Savic ve ark.1990) ve bu bölgelerin EEG ile saptanan anormal deşarj alanları ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Son yıllarda da epilepsi odağı tarafında yer alan hipokampusta özellikle benzodiazepin reseptör sayısında en fazla azalmanın olduğu belirlenmiştir (Henry ve ark. 1993) ve metabolik görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırmalı PET araştırmalarında ¹¹C-flumazenil ile epilepsi odağının daha başarılı bir şekilde lokalize edilebildiği gösterilmiştir (Savic ve ark. 1993). SPECT araştırmalarında ise ¹²³I-iomazenil ile yapılan tekniğin daha düşük düzeyde çözünürlükte olması ve çalışılan epilepsi gruplarının daha geniş yelpazede olması nedeniyle elde edilen sonuçlar daha değişken olmuştur (Cordes ve ark. 1992, Bartenstein ve ark. 1991, Ferstl ve ark. 1991, Haldemann ve ark. 1992, van Huffelen ve ark. 1990). Bu nedenle daha yüksek rezolüsyonlu SPECT ile daha homojen hasta gruplarını içeren araştırmalar yol gösterici olacaktır. ¹²³I-iododeksetimid ile yapılan SPECT araştırmalarında epilepsi odağının bulunduğu taraftaki hipokampus, karşı taraf hipokampusu ile karşılaştırıldığında %40 kadar özgül bağlanmada azalma saptanmıştır (Müller ve Gärtner 1992) ve bu bulgunun perfüzyonda o bölgede izlenen azalmadan daha yüksek düzeyde olduğu dikkati çekmiştir. Gelecekte PET kullanımı için sentezlenen ¹¹C-CP-

126,998 gibi yeni ajanların kullanımı ile ilginç sonuçların elde edilmesi umulmaktadır.

OPİOİD RESEPTÖR GÖRÜNTÜLENMESİ

Güçlü bir opioid antagonisti olan diprenorfinin santral sinir sisteminde yer alan özgül bağlanma bölgelerinin belirlenmesinden sonra ^{11}C ve ^{125}I ile işaretli diprenorfin ile yapılan PET araştırmalarında özellikle talamus, nükleus kaudatus, temporal, frontal ve parietal kortekste yüksek düzeyde reseptör bağlanması olduğu gösterilmiş ve bu bölgelerde postmortem araştırmalarda yüksek düzeyde opioid reseptör yoğunluğu saptanmıştır (Frost ve ark. 1989). Son yıllarda özellikle bu opioid reseptörlere özgül bir ajan olan ^{11}C -karfentanil ile yapılan kokain ve alkol bağımlılığı konusundaki araştırmalar yoğunlaşmıştır.

Endojen opioidlerin epilepside antikonvülzan etkileri olduğu gözlenmesi ve deneysel epilepsi modellerinde epilepsiyi baskılayıcı etkileri (Tortella 1988) nedeniyle opioid reseptörlerinin epilepside önemli rolü olabileceği düşünülmüş ve araştırmalar başlatılmıştır. Nalokson infüzyonunun ise opioid peptidlerin bu inhibisyon etkisini ortadan kaldırdığı (Molaie ve Kadzielawa 1989) ve opioid reseptörlerinin deneysel epilepsi oluşumu sonrasında belirgin düzeyde değişiklikler gösterdiği (Lee ve ark. 1986, Nakata ve ark. 1985, Weiss ve ark. 1985) gözlenmiştir. Bu bulgular ışığında in vivo olarak mü opioid reseptörlerinin görüntülenmesini sağlayan ^{11}C -karfentanil ve PET kullanılarak, idiyatik tek taraflı temporal lob epilepsisinde epilepsi odağının bulunduğu taraftaki temporal kortekste mü opioid reseptör düzeyinde belirgin artış olduğu gösterilmiştir (Frost ve ark. 1988). Karşı taraf temporal lob ile karşılaştırıldığında mü opioid reseptör düzeyinde %35 artış gözlenmiş; MRI yapılarak sürdürülen araştırmalarda bu lokalizasyonda amigdalada önemli ölçüde azalmış aktivite tutulumu olduğu ortaya konmuştur (Meltzer ve ark. 1990, Mayberg ve ark. 1991). Bu değişikliğin amigdalada ortaya çıkan epilepsiye ikincil hücresel kayba mı, yoksa anormal düzenleme mekanizmalarına ikincil mi olduğu konusu henüz açıklığa kavuşmamıştır. Ancak epileptik odak tarafındaki temporal lobda gözlenen reseptör düzeyi değişikliğinin deşarjların sürmemesine yönelik kompensasyon mekanizmasına ikincil olduğu öne sürülmektedir.

MUSKARİNİK RESEPTÖR GÖRÜNTÜLENMESİ

Özellikle muskarinik kolinerjik reseptörlerin kaybı ile seyreden Huntington Kore ve Alzheimer tipi demans

gibi çeşitli nöropatolojik durumlarda muskarinik yolakların değerlendirilmesi, erken dönemde hastalığın tanınması ve tedaviyi yönlendirmede önemli rol oynayacak bir tanı yöntemidir. In vivo olarak muskarinik postsinaptik reseptörlerin incelenmesi için kullanılan ajanlar ^{11}C -skopolamin (Frey ve ark. 1987), ^{125}I -4-iododeksetimid (Müller-Gärtner ve ark. 1992, Wilson ve ark. 1989), N- ^{11}C -metil-benzotropin (Dewey ve ark. 1990) neositriatum ve neokortekse bağlanarak M_1 reseptör alttıplerinin baskın olduğu alanlarda ve talamus-serebellum gibi M_2 tipi reseptör alttıplerinin gözlendiği alanlarda tutulum gösterir.

Alzheimer tipi demansta yapılan postmortem araştırmaların çoğunda presinaptik kolinerjik belirleyicilerin düzeyinde azalma bildirilirken (Bowen ve ark. 1983, Perry ve ark. 1977, Reisine ve ark. 1978, White ve ark. 1977), postsinaptik muskarinik yollarda belirgin bir örüntü izlenmemiştir. Bazı araştırmalarda artma, bazılarında ise azalma gözlenmiştir (Bowen ve ark. 1983, Nordberg ve ark. 1983, London ve Waller 1986, Reisine ve ark. 1978, Nordberg ve ark. 1987). Alzheimer tipi demans için öncelikle kolinerjik uyarının bozuk olduğu yolunda varsayımlar ileri sürülmekle birlikte daha sonra asetilkolin, noradrenalin, serotonin ve dopamin reseptörlerinin normal düzeyde olduğu ancak glutamat reseptörlerinde artma, GABA reseptörlerinde ise azalma ile uyumlu bulgular olduğu ortaya konmuştur. PET ve SPECT ile bu özgül yollara ilişkin araştırmalar sınırlı sayıda olduğu için in vivo olarak elde edilen bulgular da henüz tartışmalıdır. Bir araştırmada Alzheimer hastalarının 2/3'ünde frontal ve posterior temporal kortekste lokalize olanlarda azalmış postsinaptik muskarinik reseptör düzeyi olduğu gözlenmiş (Weinberger ve ark. 1991) ancak bu azalmanın reseptör sayısındaki azalmaya mı yoksa seçiciliğindeki azalmaya mı ikincil olduğu aydınlatılamamıştır.

HİSTAMİNİK RESEPTÖR GÖRÜNTÜLENMESİ

Histamin reseptörleri, uyku uyanıklık durumu, vestibüler ve ısı düzenleyici sistemlerin kontrolü, nöroendokrin ve kardiyovasküler işlevler, yeme-içme davranışı ve stres reaksiyonu gibi bazı davranışları düzenlemede önemli rolü olan reseptör tipidir. ^{11}C ile işaretli pirlamin ile yapılan PET görüntülenmesinde damar içi enjeksiyonu izleyen yirminci dakikada beyinde özgül olmayan bağlanma ve yetmişinci dakikada özellikle frontal ve temporal kortekste daha belirgin olmak üzere özgül bağlanma gözlenmiştir. Difenhidramin verilerek geri dönüşümlü olarak santral histamin reseptör-

lerin yüksek düzeyde bloke edilebildiği ve bağlanmanın baskılandığı gözlenmiştir (Villemagne ve ark. 1991).

Epilepsi nöbetinin sonlanmasında endojen opioidlerde olduğu gibi histaminin de rolü olduğunun ileri sürülmesi (Yokoyama ve ark. 1992) üzerine ¹¹C-doksepin ile yapılan bir ön çalışmada PET ile epilepsi odağı tarafında serebral kortikal histamin (H₁) reseptörlerinde %10-15 düzeyinde bir artış olduğu gözlenmiştir. Bu araştırmada ve ¹¹C-karfentanil araştırmasında da ipsilateral tarafta gözlenen reseptör değişikliğinin ¹⁸F-FDG ile yapılan PET araştırmasında karşılık gelen azalmış metabolizma gösteren alanlarla uyumlu olduğu dikkati çekmiştir (Linuma ve ark. 1993).

PET ile nöropsikiyatri alanında gözlenebilecek en önemli katkılar, hastalığın patofizyolojik temelini aydınlatmak ve yeni tedavi edici ajanların geliştirilmesi ve tedavide yararını ortaya koymaya yönelik adımlardır. Buna ek olarak kullanılan ilaç dozunun reseptör doygunluğu ile korelasyonu yapılarak kullanılan ilaçların terapötik doz seviyeleri konusunda bilgi edinilebilir ve gözlenen klinik etki ile ilacın bağlanma pro-

fili karşılaştırılarak etki mekanizması konusunda bazı anlaşılmayan yönler aydınlatılabilir. Buna göre gelecekte nöropsikiyatrik bozukluklar için özgül nöroli-gandlar kullanılarak yapılacak görüntülemeler, belirli bir klinik yanıtın gözlenmesi için gerekli optimum ilaç dozunun hesaplanması gibi konularda olacak ve daha çok ilaç etkilerinin karşılaştırılması amacıyla kullanılabilir. Özellikle dopaminerjik ve serotonerjik sistemlere yönelik ajanların işlevsel görüntüleme kullanılmasıyla birlikte özgül sinir sistemi görüntüleme yöntemlerinin gelecekte pekçok nörolojik ve psikiyatrik bozukluğun değişik klinik görünümünde ailesel, genetik ve çevresel belirteçlerin beyindeki etkilerinin araştırılmasında önemini giderek artacağı ve önemli sonuçların elde edileceği umulmaktadır. Moleküler biyoloji ve farmakolojideki gelişmeler sonucunda pekçok yeni radyofarmasötik geliştirilerek özgül radyoligandlar ile sinapslarda gerilim bölgeleri, iyon kanalları, enzim etkinlikleri ve ikincil haberci sistemler de görüntülenerek moleküler görüntüleme yöntemlerine doğru aşama kaydedileceği umudu, psikiyatri ve nükleer tıp dallarını daha da yakınlaştıracaktır.

KAYNAKLAR

- Bartenstein P, Ludolph A, Schober O ve ark. (1991) Benzodiazepine receptors and blood flow in partial epilepsy. *Eur J Nucl Med*, 18:111-118.
- Beer HF, Blauenstein PA, Hasler PA ve ark. (1990) In vitro and in vivo evaluation of iodine-123-Ro16-0154: A new imaging agent for SPECT investigations of benzodiazepine receptors. *J Nucl Med*, 31:1007-1014.
- Bennett JR, Enna SJ, Bylund DB ve ark. (1979) Neurotransmitter receptors in the frontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 36:927-934.
- Bowen DM, Allen SJ, Benton JS ve ark. (1983) Biochemical assessment of serotonergic and cholinergic dysfunction and cerebral atrophy in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 41:266-272.
- Calne DB, Langston JW, Martin WRW ve ark. (1985) Positron emission tomography after MPTP: Observations relating to the cause of Parkinson's disease. *Nature*, 317:246-248.
- Chugani DC, Ackermann RF, Phelps ME (1988) In vivo [³H] spiperone binding: Evidence for accumulation in corpus striatum by agonist-mediated receptor internalization. *J Cereb Blood Flow Metab*, 8:291-303.
- Cook EJ, Stein MA, Krasowski MD ve ark. (1995) Association of attention deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Gen*, 56:993-998.
- Cordes M, Henkes H, Ferstl F ve ark. (1992) Evaluation of focal epilepsy: A SPECT scanning comparison of ¹²³I-iodazepam versus HM-PAO. *AJNR*, 13:249-253.
- Carroll KM, Rounsaville BJ (1993) History and significance of childhood ADHD in treatment seeking cocaine abusers. *Compr Psychiatry*, 34:75-82.
- Crawley JCW, Crow TJ, Johnstone EC ve ark. (1986) Dopamine D₂ receptors in schizophrenia studied in vivo. *Lancet* ii, 224-225.
- Dewey SL, Mac Gregor RR, Brodie JD ve ark. (1990) Mapping muscarinic receptors in human and baboon brain using [¹¹C-methyl]-benztropine. *Synapse*, 5:213-223.
- Dewey SL, Logan J, Wolf AP ve ark. (1991) Amphetamine induced decreases in (18F)-N-methylspiperidol binding in the baboon brain using positron emission tomography (PET). *Synapse*, 7:324-327.
- Diksic M, Nagahiro S, Sourkes TL ve ark. (1990) A new method to measure brain serotonin synthesis in vivo. 1. Theory and basic data for a biological model. *J Cereb Blood Flow Metab*, 10:1-12.
- Doudet DJ, McLellan CA, Carson R, ve ark. (1991) Distribution and kinetics of 3-O-methyl-6-fluoro-L-DOPA in the rhesus monkey brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 11:726-734.
- Farde L, Wiesel FA, Stone-Elander S ve ark. (1990) D₂ dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 47:213-219.
- Ferstl FJ, Cordes M, Cordes I ve ark. (1991) ¹²³I-iodazepam-SPECT in patients with focal epilepsies: A comparative study with ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT, CT and MR. *Neuroreceptor Mechanisms in Brain*, S Kito ve ark. (Ed), New York, Plenum Press, s.405-412.

- Frey KA, Koeppe RA, Jewett DM ve ark. (1987) The in vivo distribution of [¹¹C] scopolamine in human brain determined by positron emission tomography. Seventeenth Annual Meeting of Society for Neuroscience, 13. Cilt, s.1658.
- Frost JJ, Rosier AJ, Reich SG ve ark. (1993) Positron emission tomographic imaging of the dopamine transporter with ¹¹C-WIN 35,428 reveals marked declines in mild Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 34:423-424.
- Frost JJ, Mayberg HS, Fisher RS ve ark. (1988) Mu-opiate receptors measured by positron emission tomography are increased in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 23:231-237.
- Frost JJ, Douglas KH, Mayberg HS ve ark. (1989) Multicompartmental analysis of ¹¹C-carfentanil binding to opioid receptors in humans measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*, 9:398-409.
- Garnett ES, Firnau G, Nahmias C (1983) Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature*, 305:137-138.
- Goldman-Rakic PS, Brown RM (1982) Postnatal development of monoamine content and synthesis in the cerebral cortex of rhesus monkeys. *Dev Brain Res*, 4:339-349.
- Haldemann RC, Bicik I, Pfeiffer A ve ark. (1992) 123I-iodazepam: A quantitative study of the central benzodiazepine receptor distribution. *Nuklearmedizin*, 31:91-97.
- Henry TR, Frey KA, Sackellares JC ve ark. (1993) In vivo cerebral metabolism and central benzodiazepine receptor binding in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 43:1998-2006.
- Hoshi H, Kuwabara H, Leger G ve ark. (1993) 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa metabolism in living human brain: a comparison of six analytical methods. *J Cereb Blood Flow Metab*, 13:57-69.
- Huang SC, Barrio JR, Phelps ME (1986) Neuroreceptor assay with positron emission tomography: equilibrium versus dynamic approaches. *J Cereb Blood Flow Metab*, 6:515-522.
- Iinuma K, Yokoyama H, Otsuki T ve ark. (1993) Histamine H₁ receptors in complex partial seizures. *Lancet*, 341:238.
- Innis RB, Al-Tikriti MS, Zoghbi S ve ark. (1991) SPECT imaging of the benzodiazepine receptor: Feasibility of in vivo potency measurements from stepwise displacement curves. *J Nucl Med*, 32:1754-1761.
- Innis RB, Malison RT, Al-Tikriti M ve ark. (1992) Amphetamine-stimulated dopamine release competes in vivo for [¹²³I] IBZM binding to the D₂ receptor in nonhuman primates. *Synapse*, 10:177-184.
- İlgin N, Zubieta JK, Reich SG ve ark. (1999) Differential diagnosis of Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy with ¹¹C-WIN 35248 PET imaging of the dopamine transporter. *Neurology*, 52:1221-1226.
- İlgin N, Gökçora N, Atavcı S ve ark. (1998) D₂ Receptor Imaging With ¹²³I-IBZM Brain SPECT in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Joint Congress of EANM and World Federation of 38. Nuclear Medicine and Biology, Berlin, Germany.
- Johnson EW, Woods SW, Zoghbi S ve ark. (1990) Receptor binding characterization of the benzodiazepine radioligand ¹²³I-Ro16-0154: Potential probe for SPECT brain imaging. *Life Sci*, 47:1535-1546.
- Kessler RM, Whetsell WO, Ansari MS ve ark. (1991) Post mortem studies and in vivo imaging of extrastriatal dopamine D₂ receptors in man (abstr). *J Nucl Med*, 32:961.
- Kostrzewa RM, Brus R, Kolbfließ JH ve ark. (1994) Proposed animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Res Bull*, 34:161-167.
- Kuhar MJ, Murrin LC, Malouf AT ve ark. (1978) Dopamine binding in vivo; the feasibility of autoradiographic studies. *Life Sci*, 22:203-210.
- Lee BI, Markand ON, Siddiqui AR ve ark. (1986) Single photon emission computed tomography (SPECT) brain imaging using N,N,N'-trimethyl-N'-(2 hydroxy-3-methyl-5-¹²³I-iodobenzyl)-1,3-propanediamine 2 HCl (HIPDM): Intractable complex partial seizures. *Neurology*, 36:1471-1477.
- Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Rakic P (1991) Synchronized overproduction of neurotransmitter receptors in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci*, 88:10218-10221.
- Lidow MS, Rakic P (1992) Postnatal development of monoaminergic neurotransmitter receptors with primate neocortex. *Cereb Cortex*, 2:401-415.
- London ED, Waller SB (1986) Relationships between choline acetyltransferase and muscarinic binding in aging rodent brain and Alzheimer's disease. *Dynamics of Cholinergic Function*, I Manin (Ed), New York, Plenum Publishing, s.215-224.
- Martinet JL, Peron-Magnan P, Huret JD ve ark. (1990) Striatal D₂ dopaminergic receptors assessed with positron emission tomography and [⁷⁶Br] bromospiperone in untreated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 147:44-50.
- Mayberg HS, Sadzot B, Meltzer CC ve ark. (1991) Quantification of mu and non-mu opiate receptors in temporal lobe epilepsy using positron emission tomography. *Ann Neurol*, 30:3-11.
- Mc Kay AVP, Bird EC, Spokes EG (1980) Dopamine receptors and schizophrenia: Drug effect or illness? *Lancet* ii, 915-916.
- Mehlman PT, Higley JD, Faucher I ve ark. (1994) Low CSF 5-HIAA concentrations and severe aggression and impaired impulse control in nonhuman primates. *Am J Psychiatry*, 151:1485-1491.
- Meltzer CC, Leal JP, Mayberg HS ve ark. (1990) Correction of PET data for partial volume effects in human cerebral cortex by MR imaging. *J Comput Assist Tomogr*, 14:561-570.
- Molaie M, Kadzielawa K (1989) Effect of naloxone infusion on the rate of epileptiform discharges in patients with complex partial seizures. *Epilepsia*, 30:194-200.
- Müller-Gärtner HW, Wilson AA, Dannals RF ve ark. (1992) Imaging muscarinic cholinergic receptors in human brain in vivo with SPECT, [¹²³I]-4-iododexetimide, and [¹²³I]-4-iodolevetimide. *J Cereb Blood Flow Metab*, 12:562-570.
- Nagahiro S, Takada A, Diksic M ve ark. (1990) A new method to measure brain serotonin synthesis in vivo. 2. A practical autoradiographic method tested in normal and lithium-treated rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 10:13-21.
- Nakata Y, Chang KJ, Mitchell CL ve ark. (1985) Repeated electroconvulsive shock down-regulates the opioid receptors in rat brain. *Brain Res*, 346:160-163.

- Nordberg A, Larsson C, Adolffson R ve ark. (1983) Muscarinic receptor compensation in hippocampus of Alzheimer's patients. *J Neural Transm*, 56:13-19.
- Nordberg A, Nyberg P, Adolffson R ve ark. (1987) Cholinergic topography in Alzheimer brains: A comparison with changes in the monoaminergic profile. *J Neural Transm*, 69:19-32.
- Öztürk MO (1997) Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 7. Basım, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, s.27.
- Pearlson GD, Wong DF, Ross CA ve ark. (1989) D₂ dopamine receptors increased in psychotic, but not nonpsychotic affective disorder. *Schizophrenia Res*, 2:113.
- Perry EK, Perry RH, Blessed G ve ark. (1977) Necropsy evidence of central cholinergic deficits in senile dementia. *Lancet*, 1:189.
- Reisine TD, Yamamura HI, Bird ED ve ark. (1978) Presynaptic and postsynaptic neurochemical alterations in Alzheimer's disease. *Brain Res*, 159:477-481.
- Ross SB, Jackson DM (1989) Kinetic properties of the in vivo accumulation of 3H-(-)-N-n-propylnorapomorphine in mouse brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 340:13-20.
- Ross SB (1991) Synaptic concentration of dopamine in the mouse striatum in relationship to the kinetic properties of the dopamine receptors and uptake mechanism. *J Neurochem*, 56:22-29.
- Savic I, Widen L, Thorell JO ve ark. (1990) Cortical benzodiazepine receptor binding in patients with generalized and partial epilepsy. *Epilepsia*, 31:724-730.
- Savic I, Ingvar M, Stone-Elander S ve ark. (1993) Comparison of [11C] flumazenil and [18F] FDG as PET markers of epileptic foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56:615-621.
- Scheffel U, Dannals R, Cline E (1992) Iodine-123 RTI-55: an in vivo label for the serotonin transporter. *Synapse* 11:134-139.
- Seeman P, Lee T, Chau-Wong M ve ark. (1976) Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*, 261:717-718.
- Seeman P, Guan HC, Niznik HB (1989) Endogenous dopamine lowers the dopamine D₂ receptor density as measured by [3H] raclopride: Implications for positron emission tomography. *Synapse*, 3:96-97.
- Seeman P, Niznik HB (1990) Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia. *FASEB J* 4:2737-2744.
- Singer HS, Hahn IH, Krowiak E ve ark. (1990) Tourette's syndrome: A neurochemical of postmortem cortical brain tissue. *Ann Neurol*, 27:443-446.
- Tortella FC (1988) Endogenous opioid peptides and epilepsy: Quieting the seizing brain. *Trends Pharmacol Sci*, 9:366-372.
- Trimble MR (1997) *Biological Psychiatry*. 2. Baskı, John Wiley&Sons, Inc., New York, NY 10158-0012, USA, s.109-378.
- van Huffelen AC, van Isselt JW, van Veelen CWM ve ark. (1990) Identification of the side of the epileptic focus with 123I-iodoamphetamine SPECT. *Acta Neurochir*, 50 (Suppl):95-99.
- Verhoeff N, VanRoyen E, Ell P ve ark. (1993) Benzodiazepine receptor density in human brain measured in vivo with 123I-iodoamphetamine SPECT. *Nuclear medicine in the state of art of nuclear medicine in Europe*.
- Villemagne VL, Dannals RF, Sanchez P ve ark. (1991) Imaging histamine receptors in the living human brain with 11C-pyridylamine. *J Nucl Med*, 32:308-311.
- Wagner HN, Burns HD, Dannals RF ve ark. (1983) Imaging dopamine receptors in the human brain by positron emission tomography. *Science*, 221:1264-1266.
- Weinberger DR, Gibson R, Coppola R ve ark. (1991) The distribution of cerebral muscarinic acetylcholine receptors in vivo in patients with dementia. *Arch Neurol*, 48:169-176.
- Weiss S, Seeger TF, Ostrowski N ve ark. (1985) Alterations in opiate receptor occupancy following amygdaloid kindling. *Soc Neurosci Abstr*, II:1068.
- White P, Hiley CR, Goodhardt MJ ve ark. (1977) Neocortical cholinergic neurons in elderly people. *Lancet*, 1:668-671.
- Wilson AA, Dannals RF, Ravert HT ve ark. (1989) Synthesis and biological evaluation of [125I]- and [123I]-4-iododexetimide, a potent muscarinic cholinergic receptor antagonist. *J Med Chem*, 32:1057-1062.
- Wong DF, Wagner HN, Pearlson G ve ark. (1984) Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron emission tomography in the living human brain. *Science*, 226:1393-1396.
- Wong DF, Wagner HN, Pearlson G ve ark. (1985) Dopamine receptor binding of C-11-3-methylspiperone in the caudate in schizophrenia a bipolar disorder: A preliminary report. *Psychopharmacol Bull*, 21:595-598.
- Wong DF, Gjedde A, Wagner HN ve ark. (1986a) Quantification of neuroreceptors in the living human brain, I. Irreversible binding of ligands. *J Cereb Blood flow Metab*, 6:137-146.
- Wong DF, Gjedde A, Wagner HN ve ark. (1986b) Quantification of neuroreceptors in the living human brain, I. Inhibition studies of receptor density and affinity. *J Cereb Blood Flow Metab*, 6:147-153.
- Wong DF, Wagner HN Jr, Tune LE ve ark. (1986) Positron emission tomography reveals elevated D₂ receptors in drug-naive schizophrenics. *Science*, 234:1558-1563.
- Wong DF, Young LT, Pearlson G ve ark. (1989) D₂ dopamine receptors densities measured by PET are elevated in several neuropsychiatric disorders (abst). *J Nucl Med*, 30:731.
- Wong DF, Singer H, Shaya E ve ark. (1992) D₂ dopamine receptors densities measured by C-11 NMSF PET in Tourette syndrome. *J Nucl Med*, 33:848.
- Yokoyama H, Onodera H, Maeyama K ve ark. (1992) Histamine levels and maximal electroshock seizure in mice: The effects of an α -fluoromethylhistidine and metoprine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 346:40-45.
- Young LT, Wong DF, Goldman S ve ark. (1991) Effects of endogenous dopamine on kinetics of [3H] N-methylspiperone and [3H] raclopride binding in the rat brain. *Synapse*, 9:188-194.