

Psikotik Özellikli Depresyon

Dr. Berna ÖZEN*, Doç. Dr. E. Timuçin ORAL*

Psikotik depresyon, DSM-IV'de Major Depresif Bozukluk tanısının kesitsel gidiş tanımlayıcıları arasında şiddet göstergesi olan psikotik özelliklerin varlığı ile tanımlanır. Depresif bozukluğun şiddetine vurgu yapan düşünce bozukluğu ile karakterize olması, affektif bozukluklar arasında ciddi bir alt grup olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Araştırma tanı kriterlerine göre (RDC) (Spitzer ve ark. 1978) şizofreni birincil sıra ve Schneiderien belirtiler gibi belirli bazı psikotik semptom tipleri ile seyreden depresyonu olan hastalar şizoaffektif bozukluk olarak sınıflandırılırken, bu semptomların görülmediği depresyon psikotik major depresyon olarak sınıflandırılmıştır. Bunun dışında psikiyatrik öykünün değerlendirilmesiyle psikotik depresyonu olan hastalar, iki uçlu veya tek uçlu olarak da sınıflandırılmıştır. Bunun tersine şizoaffektif bozukluk iki uçlu veya tek uçlu olarak sınıflandırılmamıştır. DSM-III'ün psikotik major depresyon tanımlamasına baktığımızda şizofreni belirtileri olanlar ile diğer psikotik belirtileri gösterenler arasında ayırım yapılmamıştır, ama psikotik depresyonu olan hastalar sanrılarının duygudurumla uyumlu ve uyumsuz olmasına göre gruplandırılmıştır. DSM-IV'de ise bu bölümde herhangi bir değişiklik yapılmamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan epidemiyolojik alan çalışmasında (ECA) major depresyon

tanısı alanların %14'ünde psikotik özellikler saptanmıştır (Johnson ve ark. 1991). Hastaneye yatırılmış, şiddetli depresyonu olan hastaların %15-25'i psikotik depresyon kategorisinde olup, sanrı, varsanı, düşünce bozukluğu ve ciddi ölçüde uygunsuz davranışlar göstermektedirler (Coryell ve Tsuang 1984).

Psikotik özellikli depresyonla ilgili literatürler incelendiğinde, iki farklı varsayımın öne sürüldüğü dikkat çeker. İlk varsayım, psikotik depresyon dönemlerinin, major depresyonun düşük benlik değeri, ciddi işlevsellik kaybı, psikomotor retardasyon ve yüksek Hamilton Depresyon Skalası skorlarıyla karakterize şiddetli bir formu olduğu görüşüdür. Bu varsayımı destekleyen çalışmacılar, psikotik ve psikotik olmayan depresyon arasında klinik ve demografik özellikler bakımından anlamlı farklılıklar bulmamışlardır (Kocsis ve ark. 1986, Lykouras ve ark. 1986, Frangos ve ark. 1983, Kendler 1991). Diğer bir alternatif varsayım, psikotik ve psikotik olmayan depresyonun farklı antiteler olduğunu öne sürmektedir (Leckmann ve ark. 1984, Coryell ve ark. 1986). Sonraki yıllarda yapılmış fenomenolojik, nöroendokrin, aile ve izleme çalışmaları, psikotik depresyonun prognozu ve tedaviye yanıtı gibi önemli noktalarda anlamlı olacak farklı bir alt tip olarak değerlendirilmesinin gerekliliğine işaret eder. Bu çalışmalardan elde edilen veriler psikotik depresyonun, klinik bulgular ve belirtiler, biyoloji, ailesel geçiş özellikleri, hastalık seyri ve tedaviye yanıt bakımından psikotik olmayan depresyondan belirgin farklılık gösterdiğini kanıtlar niteliktedir. Psikotik depresyonun önemli özellikleri, daha şiddetli olması,

* Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Psikiyatri ve Mizaç Bozuklukları Birimi, İSTANBUL

hastalık dönemlerinin daha uzun sürmesi, daha fazla işlevsellik kaybı oluşturması ve daha düşük plasebo yanıtı olasılığıdır (Coryell 1998).

Bu antitenin farklı bir bozukluk olduğuna ilişkin kuram ilk olarak Glassman ve arkadaşlarının (1977) plazma imipramin düzeylerine baktıkları çalışmalarından elde ettikleri gözlemlerine dayanır. Bu çalışmalarda psikotik özellikler gösteren depresyon hastalarında trisiklik antidepressanlara zayıf yanıt alınması, farklı bir sendrom olduğunu kanıtlamak üzere yapılmış diğer çalışmalara öncülük etmiştir. Psikotik depresyon ile iki uçlu spektrum arasındaki ilişki de tartışılmaktadır (Taylor-Abrahams 1980, Leckman ve ark. 1984, Weissman ve ark. 1988). Psikotik depresyonu olan genç hastaların iki uçlu bozukluk gelişimi için daha fazla risk altında olduğu iddia edilmiş, bu hastaların akrabalarında da yüksek iki uçlu bozukluk oranları gösterilmiştir (Weissman 1984, 1988). Yine psikotik depresyon alt tipinde daha fazla ailesel yükünlük olduğu varsayımı ortaya atılmıştır (Coryell ve ark. 1985). Bu bulgular psikotik depresyonun iki uçlu bozukluk olarak sınıflandırılabilirliği varsayımının öne sürülmesine neden olmuştur. Psikotik depresyonu olan hastalar ile melankolik depresyonu olan hastaların klinik özellikler ve etiyoloji bakımından benzerliklerinin saptandığı bir çalışmada, psikotik depresyonun melankolik depresyonun bir alt tipi olduğu varsayımı öne sürülmüştür (Parker ve ark. 1997). Psikotik depresyonda duygudurumla uyumlu ve uyumsuz psikotik özelliklerin ayrı bir heterojenite kaynağı olduğu ileri sürülmektedir. Fakat duygudurumla uyumsuz psikotik belirtilerle seyreden depresyonun klinik seyir ve genetik özelliklerinin araştırıldığı çalışmaların sonucunda, duygudurumla uyumlu ve uyumsuz alt tipler arasında önemli sayılabilecek farklılıkların saptanmadığı bildirilmiştir (Kendler 1991). Bunu doğrular nitelikteki başka bir çalışmada da, duygudurumla uyumlu ve uyumsuz psikotik özellikler gösteren hastalar arasında anlamlı farklılıklar bulunmamış; duygudurumla uyumsuz olanların %50'sinin en az bir duygudurumla uyumlu belirti, duygudurumla uyumluların %71'inin en az bir duygudurumla uyumsuz belirti, %25 hastanın her iki tip belirtiyi gösterdiği görülmüştür. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, böyle bir alt tiplere için yeterli kanıt olmadığını göstermektedir (Burch ve ark. 1994).

BELİRTİLER

Psikotik özellikli depresyonda kliniğin özelliği depresif belirtilerin yanı sıra tabloya sanrı ve varsanılarının eşlik

ediyor olmasıdır. Klinikte depresyon tablosu ile birlikte nihilistik, suçluluk, paranoid veya bedensel sanrı ve varsanılarla gelen hastada tanı koymak zor olmaz. Ancak, psikotik depresyonu olan hastaların, şizofreni ya da mani gibi psikozların aksine bu tür normal dışı duygu ve düşüncelerini kolaylıkla gizleme eğiliminde olduklarını, ancak iyileşme dönemine girdikten sonra sanrılarını hekime anlatabildiklerini akılda tutmak gerekir (Rothschild-Schatzberg 1994). Bu nedenle psikotik depresyonun ipuçlarını arayan pek çok çalışma yapılmıştır. Bu hastalarda diğer depresyon hastalarına göre daha fazla psikomotor bozukluğa (retardasyon ya da ajitasyon), anksiyete, bilişsel bozukluklar, hipokondriazis, ümitsizlik, düşmanlık, kuşkuculuk, paranoid belirtiler ve erken ya da orta dönem uykusuzluk yakınmalarına rastlanıldığı bildirilmiştir. Bunların içinde en belirgin olanlar depresif duygudurum, psikomotor retardasyon ve paranoid belirtilerdir (Lykouras ve ark. 1986). Psikotik depresyonda klinik karakteristik özelliklerin cinsiyet açısından farklılıklarının araştırıldığı bir çalışmada kadınlarda halsizlik, psikomotor ajitasyon, sistematize ve duygudurumla uyumsuz sanrılarının daha sık, erkek hastalarda ise değersizlik düşüncelerinin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Fennig ve ark. 1993). Varsanı ve sanrılarının içeriği kişisel yetersizlik, suçluluk, günahkarlık, cezalandırılmaya layık olma, nihilizm ya da hastanın kendisini sorumlu tuttuğu büyük felaketlerle ilgiliyse bunların duygudurumla uyumlu olduğundan bahsedilir. Bu grupta duygudurumla uyumsuz tipe göre daha sık oranda melankoliye rastlanır, yine suçluluk, benlik değerinin azalması, kilo kaybı, yorgunluk daha sık gözlenen belirtilerdir. İştih ve koku varsanılarını genellikle iftira eden veya suçlayan sesler, çürüyen yayılan pislik kokusu şeklindedir. Duygudurumla uyumsuz psikotik özellikli depresyondaki temalar depresif düşünceyle doğrudan ilişkili olmayan perseküsyon sanrıları, düşünce sokulması, düşünce yayılması ve etkilenme, kontrol edilme sanrılarıdır. Psikotik depresyon atağının ortalarında, duygudurum ile uyumsuz sanrılarının ortaya çıkması, şizoaffektif bozukluk ya da şizofreni ile bir ilişkiyi düşündürmelidir (Glasman 1988). Duygudurum ile uyumsuz sanrılar gösteren depresif bozukluk, yaklaşık 80 yıldır tartışılmakta olup, bunun a) duygudurum bozukluklarının tipik formlarından ayırt edilemeyeceği; b) duygudurum bozukluğunun farklı bir alt tipi olduğu; c) şizoaffektif bozukluk olduğu; d) şizofreni formu olduğu, ileri sürülmüştür. Genç hastalarda psikotik depresyonu olanları, şizofreniden

ayırdetmek özellikle zor olabilir. Ayrıca şizofrenide psikotik bir ataktan sonra gelişen depresyonla, yani psikoz sonrası depresyonla da, ayırıcı tanı önemlidir. Bellini ve arkadaşlarının psikotik ve psikotik olmayan depresif hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında (1992) psikotik olan grupta A kümesi kişilik bozukluklarının daha sık görüldüğü sonucuna varılmış, psikotik depresyonu olan A kümesi vakalarında perseküsyon ve paranoid içeriğin diğerlerine oranla daha fazla olduğu görülmüştür. Sonuçta major depresif epizodların seyrinde sanrıların gelişimi kişilik özelliklerinden etkilenmektedir ve bunu daha geniş bir örneklem grubunda araştırmak ilginç sonuçlar doğurabilir.

ETİYOLOJİ

Psikotik depresyonda biyolojik çalışmalar daha çok hipotalamo-pitüiter-adrenal eksen (HPA), dopaminerjik ve serotonerjik aktivite üzerinde odaklanmaktadır. Bu çalışmalar psikotik ve psikotik olmayan hastalar arasında, glukokortikoid ve β -hidroksilaz etkinliğinde, dopamin ve serotonin metabolitleri düzeyinde, uyku ölçümleri ve ventrikül-beyin oranlarında farklılıklar olduğunu ortaya koymuşlardır.

HPA Eksen Aktivitesi Çalışmaları: Psikotik major depresyonu olan hastalarda HPA eksen aktivitesi artışına işaret eden çalışmalar bulunmaktadır. Psikotik ve psikotik olmayan major depresyonu olan hastalar arasında 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeylerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Psikotik major depresyonu olan hastaların 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeylerinin ve DST'de baskılanmama oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Lykouras ve ark. 1988). Mani gibi diğer affektif psikozlu hastalar da yüksek nonsupresyon oranları göstermesine rağmen, şizofreni gibi affektif olmayan psikozlu hastalar göstermemektedir. Deksametazon sonrası kortizol düzeylerinde yükselme depresif bozukluğun şiddeti ya da endojen semptomların varlığıyla ilişkili bulunmamıştır. Evans ve arkadaşları (1983), melankolik özellikler gösteren psikotik olmayan major depresyonu olan hastalar ile melankolik özellikler göstermeyen psikotik olmayan major depresyonu olan hastalar arasında postdeksametazon kortizol düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptamışlardır. Her iki grupta da deksametazon sonrası kortizol düzeyleri psikotik major depresyonu olan hastalara göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Rihmer ve arkadaşları (1984), psikotik endojen depresyonu olan yatan hastalarda, psikotik olmayan

hastalara göre DST'de anlamlı yüksek nonsupresyon oranları bildirmişlerdir. Brown ve arkadaşları (1988), tek uçlu major depresyonu olan hastalarda postdeksametazon kortizol düzeylerinde şiddet, ajitasyon, sanrılar, melankolik alt tip, yaş ve kilo kaybını incelemek üzere basamaklı multipl regresyon analizi kullanmışlardır. Ajitasyonun %22, melankolinin %27 ve sanrı varlığının %34 oranlarında olmak üzere, sabah deksametazon sonrası kortizol düzeylerindeki değişkenliğin öngörücüsü olduğunu bildirmişlerdir. Hastalık şiddeti, yaş ve kilo kaybının anlamlı öngörücü değeri olmadığı ve diğer değişkenlerden ayrı incelendiğinde kortizol seviyelerini etkilemediği bildirilmiştir. Nelson ve Davis (1997), psikotik ve psikotik olmayan depresyonu olan hastalar arasında DST baskılanmama oranlarını karşılaştırmışlar ve psikotik grupta %64, psikotik olmayan grupta %41 olarak bulmuşlardır. Schatzberg ve Rothschild (1985), glukokortikoidlerin kan ve BOS'da dopaminerjik aktiviteyi ve homovalinik asit düzeylerini yükselttiği bilgisine dayanarak, depresyonu olan hastalarda psikoz/sanrıların hiperkortizoleminin dopaminerjik aktiviteyi artırmasına bağlı geliştiği varsayımını ileri sürmektedirler.

Dopaminerjik Aktivite Çalışmaları: Psikotik major depresyonda dopaminerjik sistem düzensizliğini bildiren bir çok çalışma vardır. Psikotik major depresyonu olan hastalarda deksametazon uygulanması öncesi ve sonrasında yüksek serbest plazma dopamin düzeyleri tespit edilmiştir. Bu hastalarda dopamin metaboliti olan homovalinik asit (HVA) ölçümleri de daha yüksek bulunmuştur. Aberg-Wistedt ve arkadaşları (1985), psikotik depresyonu olan hastalarda psikotik olmayan depresyonu olanlara göre anlamlı derecede yüksek HVA konsantrasyonları bildirmişlerdir. Bu çalışmada BOS'da 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) düzeyleri de yüksek bulunmuştur. Plazma HVA çalışmaları, psikotik major depresyonu olan hastaların psikotik olmayan depresyonu olan hastalara göre daha fazla dopaminerjik sistem aktivitesi gösterdiğini de ortaya çıkarmıştır. Devenand ve arkadaşları (1985), plazma HVA düzeylerinin psikotik depresyonu olan kadınlarda, psikotik olmayan depresyonu olan hastalara göre daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır. Mazure ve arkadaşları (1987), yaptıkları çalışmada HVA seviyelerinin psikotik major depresyonu olan hastalarda, psikotik olmayan melankolik özellikler gösteren depresyonu olanlara göre anlamlı oranda yüksek olduğunu göstermişlerdir. Son olarak, Wolkowitz ve arkadaşları

(1989) psikotik major depresyonu olan hastalarda deksametazona HVA yanıtında görece azalma eğilimi olduğunu göstermişlerdir. Bir tek çalışmada ise psikotik ve psikotik olmayan depresyonu olan hastalar arasında idrar HVA seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Genel olarak veriler, psikotik major depresyonun psikotik olmayandan, biyolojik olarak dopaminerjik aktivite ölçüm farklılıkları ile ayrıldığını göstermektedir. Her ne kadar çalışmalar şiddet belirleyicisinin olası rolü üzerinde dursa da Mazure ve arkadaşları psikotik major depresyondaki yüksek plazma HVA düzeylerinin endojen özelliklere bağlı olmadığını öne sürmüşlerdir.

Serotonerjik İşlev Ölçümleri: Psikotik ve psikotik olmayan major depresyonu olan hastalar arasında serotonerjik işlev ölçümlerinde de farklılıklar belirtilmiştir. 5-HT ile ilgili çalışmalar bu nörotransmitterin trombositlerden geri alımı ve metabolitlerinin ölçümü üzerinde odaklanmıştır. Healy ve arkadaşları (1986), psikotik depresyonu olan hastalarda trombositlerde 5-HT geri alımının psikotik olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Psikotik ve psikotik olmayan grup arasındaki farkın iyileşme sonrasında devam etmesi, bunun bir durumsal özellik olmadığını düşündürmektedir. 5-HT metaboliti 5-HIAA'nın BOS ve idrar düzeylerini inceleyen çalışmalardan bazılarında 5-HIAA düzeyleri yüksek bulunmakla beraber çalışmaların yöntemsel zayıflığı bulguların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Aberg-Wistedt ve arkadaşları psikotik major depresyonu olan hastalarda saptadıkları yüksek HVA / 5-HIAA oranlarının, dopaminerjik nörotransmisyonunda primer bir bozukluktan ve bunun serotonerjik nöronlardaki sekonder etkilerinden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. Bu durumda psikotik ve psikotik olmayan major depresyonu olan hastalar arasındaki serotonin transmisyon farklılıklarının dopaminerjik nörotransmisyondaki bozukluktan bağımsız olarak ortaya çıkıp çıkmadığına karar vermek oldukça güç olacaktır. Öte yandan 5-HT'nin HPA eksenini uyarıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Psikotik depresyonu olan hastalarda artmış olan serotonerjik aktivite hiperkortizolemiden sorumlu olabilir.

Enzim Çalışmaları: Bazı kimyasal enzim düzensizliklerinin, psikotik major depresyon gelişimine spesifik olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Geçmiş çalışmalarda, tek uçlu psikotik major depresyonda düşük serum dopamin beta hidroksilaz aktivitesi ve tek uçlu psikotik olmayan major depresyonda yüksek dopamin

beta hidroksilaz aktivitesi saptanmıştır. Yaşlı psikotik depresyonu olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise hastanede tedavi öncesi ve sonrasında aynı yaştaki psikotik olmayan depresyonu olan hastalara göre daha düşük dopamin beta hidroksilaz aktiviteleri saptanmıştır (Meyers ve ark. 1999).

Görüntüleme Çalışmaları: Çalışmalar, psikotik ve psikotik olmayan major depresyonu olan hastaların BT incelemelerindeki farklılıkları ortaya koymuştur. Targum ve arkadaşları melankolik özellikler gösteren depresyonu olan (tek uçlu ve iki uçlu) hastalarda yaptıkları çalışmada ventrikül beyin oranının (VBO) psikotik hastalarda psikotik olmayanlara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgu sadece bir tek çalışmada doğrulanmamış olup, takip eden diğer çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Rothschild ve arkadaşları (1992), psikotik depresyonu olan hastalarda inferior parietal atrofi, daha geniş anterior pol ve sella media saptamışlardır. Ventrikül beyin oranında artış ve inferior parietal atrofi nöropsikolojik testlerdeki bozuk performansla da uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmada ilginç olan, genişlemiş ventrikül beyin oranının plazma kortizol düzeyleriyle de ilişkili olduğunun bulunmasıdır. Genel olarak veriler tek uçlu major depresyonda, psikotik semptomlarla geniş VBO arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Bu, sanrı ve varsanılıların görüldüğü psikoz ve şizofreni hastalarında saptanan küçük ventrikül oranlarına ters düşmektedir. Major depresyonu olan yaşlı hastalarda yapılan manyetik rezonans multispektral analiz ölçümlerinde, psikotik alt grupta sanrıların en güçlü öngörücüsü olarak diensefalik atrofi, retiküler aktive edici sistem lezyonları, beyin sapı atrofisi ve sol frontotemporal atrofi gösterilmiştir. Bu hastaların nöropsikolojik test performansları frontal lob işlevi ve mental işlem hızı açısından zayıflama göstermektedir (Simpson ve ark. 1999). Şu ana kadar yapılmış görüntüleme teknikleri ile major depresyonda saptanan anormal prefrontal-singulat-dorsal-striatal aktivitenin psikotik depresyonda da görülüp görülmediği araştırılmıştır. Şizofreni gibi primer psikotik bozukluklarda sanrı ve varsanılıların varlığı ile limbik medial temporal korteks ve ventral striatum hiperaktivitesi arasında ilişki bilinmektedir (Epstein ve ark. 1999). Depresif bozukluk ve şizofrenide ortak semptomların varlığı görüntüleme profillerinde de benzerlik olabileceğini düşündürmüş ve temporolimbik-ventral-striatal yolaktaki anormalliklerin depresyonda görülen psikotik semptomlara yol açabileceği öne sürülmüştür. Psikotik depresyonu olan hastaların

SPECT incelemelerinde, psikotik olmayan depresyonu olan hastalara göre subgenual, singulat ve insular kortekste bölgesel serebral kan akımında azalma bulunmuştur (Skaf ve ark. 2000). Bu bulgular major depresyonda görülen psikotik semptomların, daha önce duyudurumun düzenlenmesi ve depresyonla ilişkisi gösterilmiş olan ventral paralimbik bölgelerdeki işlevsel anormallikler nedeniyle ortaya çıkabileceğini gösteren öncül kanıtları oluşturmıştır.

EEG Uyku Profilleri: Psikotik ve psikotik olmayan major depresyonu olan hastalar karşılaştırıldığında EEG uyku profillerinde farklılıklar gözlenmiştir. Psikotik major depresyonu olan hastalarda psikotik olmayanlara oranla kısalmış yavaş dalga uykusu, uyku kalitesinde daha fazla bozulma, REM uykusunun süresinde azalma, 1. evre uykusunun oranında artış, uykudan uyanabilirlikte artış ve REM aktivitesinde azalma saptanmıştır (Thase ve ark. 1986, 1988). EEG analizinin kullanıldığı daha spesifik çalışmalarda psikotik hastalarda daha yüksek geniş bantlar ya da mikro uyanışlar gösterilmiştir. Aynı zamanda psikotik hastalarda psikotik olmayanlara oranla daha kısa REM latansları bildirilmiştir. Ayrıca, hiperkortizolizm, TRH'ye azalmış TSH yanıtı gibi karakteristik özelliklerin yanı sıra artmış uyanabilirlik, azalmış REM latansı saptanmıştır. Bu sonuçlardan hiperkortizolemi, azalmış TSH yanıtı ve artmış uyanabilirliğin hastalığın şiddetini yansıttığı, fakat kısalmış REM latansının hastalığın şiddetinden bağımsız olarak daha çok psikotik ve depresif semptomların bir arada bulunmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Psikotik depresyonda kısalmış REM latansının biyolojik bir marker olduğu öne sürülmüştür. Psikotik depresyonda görülen azalmış REM uykusu santral dopaminerjik sistemlerin işlevsel hiperaktivitesini gösteriyor olabilir. Çünkü dopaminerjik agonistlerin normal bireylere uygulanması artmış uyanabilirliğe ve REM uykusunun baskılanmasına neden olmaktadır. Yine bununla ilişkili olarak 1 mg deksametazon uygulanmasının psikotik olmayan hastalarda REM uykusunda azalmaya neden olması önemlidir. Bu nedenlerle psikotik depresyonu olan hastalarda görülen azalmış REM uykusunun kortikosteroid/dopamin etkileşimlerine ikincil geliştiği öne sürülebilir. Özet olarak, HPA eksen çalışmaları, enzim çalışmaları, BT ve MR görüntüleme incelemeleri, EEG uyku profilleri ve serotonerjik işlev ölçümleri psikotik depresyonun psikotik olmayan depresyona göre farklı biyolojik anormallikler gösterdiğine işaret eder. Bu sonuçlar psikotik ve psikotik olmayan major depres-

yon arasındaki biyolojik farklılıkların "endojenlikteki" farklılıklara bağlı olmadığını göstermiştir.

Aile Çalışmaları: Psikotik depresyonu olan hastaların birinci derece akrabalarında psikotik olmayan depresyonu olan hastaların aile üyelerine göre daha yüksek oranlarda depresyon ve psikotik depresyon alt tipi saptanmıştır (Leckman-Weissman 1984). Ayrıca psikotik major depresyonu olan hastaların akrabalarında psikotik olmayanlarınkine göre iki uçlu bozukluk bulunma riskinin 6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Weissman ve ark. 1984). Duyudurumla uyumlu olmayan psikotik özellikler gösteren depresif hastaların akrabalarında, duyudurumla uyumlu olanlarınkine göre yaşam boyu iki uçlu olmayan depresyon geliştirme oranının belirgin olarak daha düşük, şizofreni geliştirme oranının ise daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Coryell ve arkadaşları da benzer şekilde, fakat daha açık farklılıklar bulmuşlardır. Bu da onları duyudurumla uyumsuz psikotik özellikler gösteren hastaların, duyudurumla uyumlu olanlardan farklı olarak genotipik açıdan şizofrenik olabileceği hipotezine yönlendirmiştir. Duyudurumla uyumsuz hastalarda görülen depresif semptomların daha atipik seyretmesi de bu olasılığı desteklemektedir.

GİDİŞ ÖZELLİKLERİ

Major depresyona psikotik belirtiler eşlik ettiği zaman mortalite ve morbidite yükselmektedir. Bunda psikotik depresyonu olanlarda intihar girişimine sık rastlanması ve hastaların daha ağır yöntemler kullanmasının rolü vardır. Aynı zamanda girişim olmaksızın intihar düşüncesinin varlığı da psikotik depresyonu olanlarda daha sık görülmektedir (Nelson ve ark. 1984). Psikotik depresyon atağının daha yavaş iyileştiği de bilinmektedir. Altıncı ayda yapılan değerlendirmede şizofrenidekine benzer yavaş bir iyileşme oranı saptanırken, 18. ayda psikotik depresyonu olanlarla diğer depresyonu olanlar arasında fark kalmadığı görülmüştür (Coryell ve ark. 1987).

Psikotik depresyonun seyir ve prognoz özellikleri ile ilgili çalışmalar psikotik olmayan depresyondan farklılıklar gösterdiğini belirtmektedir. Robinson ve Spiker (1985) psikotik depresyonu olan hastalarda yatarak tedavi sonrası 1 yıllık izlemlerinde daha yüksek oranda ve 9 aydan daha uzun süren epizodların görüldüğünü saptamışlardır. Bu hastaların 1 yıl içinde major depresif epizod geçirmeye ve daha sık hospitalize edilmeye meyilli oldukları bildirilmiştir. ECA çalış-

masından alınan son veriler psikotik depresyonu olan hastaların çok sayıda epizod yaşama riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu hastaların daha fazla ekonomik güçlük yaşadığı ve daha fazla sosyal yardım aldığı bildirilmiştir. Bu hastaların yaşam boyu psikiyatrik hospitalizasyon oranının daha yüksek olduğu da bildirilmiştir. Psikotik depresyonu olan hastaların psikotik olmayan depresyonu olanlara göre daha ciddi bir seyri olduğu, relaps riskinin daha yüksek olduğu, 1 yıldan daha uzun sürebildiği, özkıym girişimi, hospitalizasyon, komorbidite ve finansal güçlüklerin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Bu farklılıkların demografik özellikleri ve semptom şiddetindeki farklılıklar ile açıklanamayacağı bu nedenle psikotik depresyonun ayrı bir alt tip olarak değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmüştür (Weissmann-Johnson 1991).

Başlangıçtaki temel düşünce bozukluğunun relaps için güçlü bir öngörücü olduğu ortaya konmuştur. Temel düşünce bozukluğu olan psikotik depresyonu olan hastalar, depresyonu olan diğer hastalarla karşılaştırıldığında, 7 yıllık bir dönemde relaps geliştirme oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (Wilcox ve ark. 2000). Coryell ve Tsuang'ın (1982) psikotik ve psikotik olmayan depresif hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında, ilk atakta sanrıların varlığının 2-5 yıl gibi kısa bir dönem izlemede olumsuz sonuçlara yol açtığı saptanırken, 40 yıl gibi uzun bir dönem izlemede belirti düzeyi, evlilik ya da işlevsellikleriyle ilgili olarak tutarlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur.

Murphy (1983) de bir yıl süresince izlenen, yaşlı ve psikotik depresyonu olan hastalarda psikotik olmayan hastalara göre, sonuçların oldukça kötü olduğunu bildirmiştir. Kettering ve arkadaşları (1987), psikotik depresyonu olan hastaların belirtilerinin seyrinde psikotik olmayan hastalara göre farklılıklar bildirmiştir. Psikotik hastalarda duygulanım ve kaygı belirtileri, bütün klinik görünümüne oranla daha önemsiz görünmektedir. Schatzberg ve Rothschild (1992) bir yıllık izleme çalışmalarında depresyon, anksiyete ve psikoz belirtilerinde bir farklılık saptamamışlardır. Fakat psikotik depresyonu olan hastaların sosyal uyum skala puanlarının daha kötü olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlarla yüksek serbest üriner kortizol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Psikotik ve psikotik olmayan tek uçlu depresyonu olan hastaların demografik özellikleri ve psikiyatrik hastalık seyrininin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalış-

mada hastaların %15'inin en az bir psikotik depresyon atağı geçirdiği, psikotik olmayanlarla karşılaştırıldığında psikotik hastaların daha çok kadın ve uzun süredir hasta oldukları, daha fazla sayıda atak geçirdikleri saptanmıştır (Leyton ve ark. 1995).

Psikotik depresyonu olan hastaların 10 yıl içinde 6 ayda bir yapılan görüşmelerinde minimal semptomlarla seyreden haftaların sayısının az olduğu ve hem 5 hem de 10 yıl sonundaki psikososyal bozulmanın psikotik olmayan depresyonu olan hastalara göre daha fazla olduğu görülmüştür. Psikotik epizodların psikotik olmayan epizodlardan daha uzun sürdüğü ve epizodlar arası sürelerin psikotik hastalarda çok daha kısa olduğu bildirilmiştir (Coryell ve ark. 1996). Bu uzun süreli izleme çalışmasından elde edilen genel sonuç, depresyonda psikotik özelliklerin yaşam boyu sürebilecek şiddetli bir hastalığa işaret ettiği ve psikotik belirtilerin daha çok şiddetli epizodların seyrinde ortaya çıkıyor olabileceğidir. Akiskal ve arkadaşları (1983) erken yaşta ve ani başlayan bir psikotik depresyonun iki uçlu duygudurum bozukluğunun ilk atağı olma olasılığının yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Özellikle ailede iki uçlu bozukluk öyküsü varsa bu hastaların ileride mani atağı geçirme riski artmaktadır. Strober ve Carlson (1982), depresyonu olan ergenlerde iki uçlu bozukluk görülmesinin önbelirleyicileri olarak duygudurumla uyumlu psikotik özellikler, hızlı belirti başlangıcı ve psikomotor retardasyondan oluşan semptom örüntüsünü belirtmişlerdir. Bu veriler de genç erişkinde görülen psikotik major depresyonun sıklıkla iki uçlu bozukluğun ilk epizodu olabileceğini göstermektedir.

Çalışmalar psikotik major depresyonu olan hastalardaki klinik görünümün zaman içinde dikkat çekici bir tutarlılık gösterdiğini belirtmektedir. Charney ve Nelson (1981) psikotik ve psikotik olmayan tek uçlu major depresyonu olan hastaları değerlendirmiş, psikotik depresyonu olanların önceki epizodlarının %89'unun, psikotik olmayanların ise %12'sinin psikotik özellikler taşıdığını göstermişlerdir. Psikotik depresyonu olan hastaların önceki depresif epizodları incelendiğinde bu hastaların sanrıların genellikle benzer form ve içerikte olduğu gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada ise tek uçlu psikotik depresyonu olan 14 hastada her hastadaki depresif epizodun benzer semptomlarla karakterize olduğu bildirilmiştir (Nelson 1978).

TEDAVİ

Psikotik depresyon, depresyonun alt tipleri içinde özel

bir tedavi gerektirmesi ile de ayrılmaktadır. Buna karşın son zamanlarda yapılan bir çalışmada psikotik depresyonu olan hastaların %93'üne verilen ilaç tedavisinin yetersiz olduğu, %41'ine hiç antipsikotik verilmediği saptanmıştır (Mulsant ve ark. 1997). 12 çalışmada 1000'den fazla hastada saptanan veriler tek başına verilen antidepresanların bu hastaların ancak %35'inde etkili olduğunu göstermektedir. Psikotik olmayan depresyonu olan hastalarda ise bu oran %67 olarak bulunmuştur (Chan ve ark. 1987). Sadece antipsikotiklerle yapılan tedavide başarı şansı yaklaşık %20'dir (Rothschild-Schatzberg 1994). Psikotik depresyon tedavisindeki seçeneklerden biri antidepresanlarla antipsikotikleri birlikte kullanmaktır. Bu konudaki çalışmaların çoğunda trisiklik ilaçların kullanıldığını görüyoruz. Rothschild ve arkadaşlarının perfenazin ve fluoksetin kombinasyonunu etkili buldukları çalışma istisnalardan biridir (1993). Gatti ve arkadaşları 1996'da yayınladıkları çalışmalarında 300 mg fluvoksamin ile psikotik depresyonu olan hastaların %84'ünün iyileştiği bildirilmiştir. Genel ilke olarak, tedavide gerek antidepresan, gerekse antipsikotik ilacın tam doz verilmesi uygundur (Parker ve ark. 1992). Yanıt hakkında kesin kaniye varmak için tedavi, en az 6 hafta sürdürülmelidir. Rothschild ve arkadaşları (1994) tedaviye antipsikotik ilaçla başlayıp birkaç gün sonra antidepresanın eklenmesini önermektedir.

Psikotik depresyonda elektrokonvulsif terapinin (EKT) en etkin ikinci tedavi olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin depresyon tedavi rehberinde ise EKT ilk seçenek tedavi olarak bildirilmiştir. Psikotik özellikli depresyonda diğer depresyon tiplerinde de olduğu gibi, EKT ile hızlı bir iyileşme görüldüğü bilinmektedir. Bu nedenle özellikle gıda reddi, depresif stupor gibi hastaya ağız yoluyla tedavi uygulanmasının zor olduğu ve beslenmenin de bozulduğu durumlarda EKT ilk seçenek tedavi olabilir. İntihar riski olan hastalar da EKT endikasyonları içinde yer alır. Parker ve arkadaşlarının (1992) retrospektif çalışması EKT'nin ilaç tedavisine hafifçe üstün olduğunu telkin etmekle beraber, bu iki yöntem arasında büyük bir etkinlik farkı olmadığını göstermektedir (Johnson ve ark. 1991). Burada hekim ve hastanın tercihi kadar, ciddi intihar riski, beslenmeyi reddetme gibi özelliklerin varlığı belirleyici olacaktır. Psikotik-psikotik olmayan depresyonda EKT'nin etkinliğini karşılaştıran 7 çalışmada yer alan 260 hastanın %78'inin bu tedaviden yararlandığı görülmektedir (Nelson ve ark. 1995). Paykel (1992), psikotik belirti-

lerin yanı sıra retardasyon gösteren hastaların EKT'den en çok yararlanan grubu oluşturduğunu bildirmiştir. Duygudurumla uyumlu ve uyumsuz tipler arasında EKT'ye yanıt sırasıyla %48 ve %52 bulunmuştur. EKT psikotik depresyonda çok etkin bir tedavi yoludur ancak, tedavi sonrasında depresyonun yineleme riski yüksek olarak bulunmuştur. EKT ile tedavi edilen olgularda depresyonun yineleme riski, antidepresan ilaçlar ile tedavi edilen olgulara göre çok daha yüksektir. Bu nedenle EKT sonrası antidepresan ilaçlar ile sürdürme ve koruyucu tedavi yapılmasında yarar olduğu bildirilmiştir. Antipsikotik bir ilaç olan loksapinin metaboliti amoksapinin psikotik depresyon tedavisindeki önemi yakın zamanda ortaya konmuştur. Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü'nün 1995 yılı raporunda psikotik depresyon tedavisinde üçüncü seçenek olarak amoksapin kullanımı önerilmektedir. Amoksapin diğer antidepresanlardan farklı olarak antipsikotik ilaçlar ile kombine etmeye gerek kalmaksızın tek başına psikotik depresyon tedavisinde kullanılmakta ve etkili olmaktadır (Anton-Burch 1990). Tedavide en anlamlı sonuçlar trisiklik antidepresan ve antipsikotik kombinasyonu ile elde edilmiştir. Antidepresan ve antipsikotik ilaç kombinasyonu ile psikotik depresyon tedavisinde yanıt alındıktan sonra antidepresan ilaçlar hemen kesilmemelidir. Bu ilaçların iyileşme sonrası tüm depresyonlarda olduğu gibi uzun süre kullanılması gerekmektedir, çünkü psikotik depresyonların iyileşme süresi psikotik olmayan depresyona göre daha geç olmaktadır. Yaklaşık bir yıl sonunda her iki tip depresyonda iyileşme oranı eşitlenmektedir. Bu nedenle daha uzun süreli kullanım ile hastalığın relaps oranı daha düşük olabilir. Psikotik belirtiler iyileştikten sonra antipsikotik ilaç kesilebilir. Böylece ortaya çıkabilecek olan ekstrapiramidal yan etki ve uzun dönemde görülebilecek tardif diskinezi riski de azaltılır. Antidepresan ve antipsikotik ilaç kombinasyonuna lityum eklenmesi ile daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Özellikle iki uçlu depresif olgularda lityumun etkinliği daha yüksektir. Duygudurumla uyumsuz psikotik iki uçlu depresyonu olan hastalarda lityuma yanıt, duygudurumla uyumlu psikotik depresyonu olanlara ve psikotik olmayan iki uçlu hastalara göre daha az bulunmuştur (Maj ve ark. 1995). Duygudurumla uyumsuz psikotik depresyonu olan hastaların lityuma yanıtının şizoaffektif bozukluğa göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (Minter-Mandel 1979). Lityumla güçlendirme tedavisinin dirençli iki uçlu psikotik depresyonu olan hastalarda

gerçekçi bir tedavi olduğu düşünülürken, aynı şeyi tek uçlu psikotik depresyonu olan hastalar için söylemek zordur (Nelson ve Mazure 1986). Son yıllarda tedavide atipik antipsikotiklerin tek başına veya antidepresanlarla beraber kullanımı ile ilgili yapılmış çalışmalar vardır. Bu ilaçların hem etkinlik hem de yan etki azlığı nedeniyle tipik antipsikotiklere üstünlüğü bilinmektedir. Klozapinle 4-6 yıl içinde relapsların gözlenmediği vaka serileri bildirilmiştir. Klozapin, EKT veya tipik antipsikotik-trisiklik antidepresan kombinasyon tedavisine yanıt alınmayan dirençli olgularda tercih edilebilir. Aynı zamanda tardif diskinezi ve distoni riskini azaltması nedeniyle sürdürüm tedavisinde kullanımı önerilmektedir. Risperidon ve olanzapin ile tedavisi başarıyla sürdürülen vaka serileri bildirilmiştir. Özetle psikotik depresyonun somatik tedavisi ile

ilgili literatüre genel olarak bakıldığında anlamlı birkaç nokta ön plana çıkmaktadır: a) Psikotik major depresyonu olan hastalar plaseboya zayıf yanıt verirler. Plaseboya yanıtın psikotik olmayan major depresyonda daha yüksek olduğu görülmektedir, b) Psikotik olmayan major depresyonu olan hastaların tersine, psikotik depresyonu olan hastalar tek başına trisiklik antidepresanlar kullanıldığında tedaviye iyi yanıt vermezler, c) Trisiklik antidepresana yanıt vermeyen psikotik major depresyonu olan hastalar EKT'den fayda görürler, fakat EKT psikotik olmayan major depresyonda olduğu kadar etkili olmayabilir, d) Psikotik major depresyonu olan hastalar trisiklik antidepresan ve antipsikotik kombinasyonuna, tek başına trisiklik antidepresan kullanımından daha iyi yanıt verirler.

KAYNAKLAR

- Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR ve ark. (1983) Bipolar outcome in the course of depressive illness: phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord*, 5:115-128.
- Alexander H, Glassman MD, Shepard J ve ark. (1975) Depression, delusions and drug response. *Am J Psychiatry*, 132:716-719.
- American Psychiatric Association (1993) Practice guideline for major depressive disorder in adults. *Am J Psychiatry*, (Suppl 150):1-26.
- Anton RF, Burch EA (1990) Amoxapine versus amitriptyline combined with perfenazine in the treatment of psychotic depression. *Am J Psychiatry*, 147:1203-1208.
- Anton RF Jr, Burch EA Jr (1993) Response of psychotic depression subtypes to pharmacotherapy. *J Affect Disord*, 28:125-131.
- Bellini L, Gatti F, Gasperini M ve ark. (1992) A comparison between delusional and non-delusional depressives. *J Affect Disord*, 25:129-138.
- Benazzi F (1999) Bipolar versus unipolar outpatient depression. *J Affect Disord*, 55:63-66.
- Breslau N, Meltzer HY (1988) Validity of subtyping psychotic depression: examination of phenomenology and demographic characteristics. *Am J Psychiatry*, 145:35-40.
- Brujin JA, Moleman P, Mulder PG ve ark. (2001) Treatment of mood-congruent psychotic depression with imipramine. *J Affect Disord*, 66:165-174.
- Burch EA Jr, Anton RF, Carson WH (1994) Mood congruent and incongruent psychotic depressions: are they the same? *J Affect Disord*, 31:275-280.
- Chan CH, Janicak PG, Davis JM (1987) Response of psychotic and nonpsychotic depressed patients to tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 48:197-200.
- Coryell W, Endicott J, Andreasen NC ve ark. (1985) Phenomenology and family history in unipolar psychotic depression. *J Affect Disord*, 9:13-18.
- Coryell W, Endicott J, Keller M (1987) The importance of psychotic features to major depression: course and outcome during a 2-year follow up. *Acta Psychiatr Scand*, 75:78-85.
- Coryell W, Tsuang MT, McDaniel J (1982) Psychotic features in major depression. Is mood congruence important? *J Affect Disord*, 4:227-236.
- Coryell W, Tsuang MT, McDaniel (1985) Major depression with mood-congruent or mood-incongruent psychotic features: outcome after 40 years. *Am J Psychiatry*, 142:479-482.
- Coryell W, Tsuang MT (1984) Primer unipolar depression and the prognostic importance of delusions. *Arch Gen Psychiatry*, 39:1181-1184.
- Coryell W, Winokur G, Akiskal H ve ark. (1996) Importance of psychotic features to long-term course in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 153:483-489.
- Coryell W (1996) Psychotic depression. *J Clin Psychiatry*, (Suppl 57);3:27-31.
- Coryell W (1998) The treatment of psychotic depression. *J Clin Psychiatry*, 56(Suppl 1):22-27.
- Coryell W (1998) The treatment of psychotic depression. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 1):22-27.
- Dennis S, Charney MD, Nelson JC (1981) Delusional and non-delusional unipolar depression: further evidence for distinct subtypes. *Am J Psychiatry*, 138:328-333.
- Fennig S, Bromet E, Jandorf L (1993) Gender differences in clinical characteristics of first-admission psychotic depression. *Am J Psychiatry*, 150:1734-1736.
- Gatti F, Bellini L, Mariangela G ve ark. (1996) Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry*, 153:414-416.

- Healy D, O'Halloran A, Carney PA ve ark. (1986) Platelet 5-HT uptake in delusional and nondelusional depressions. *J Affect Disord*, 10:233-239.
- Jeste DV, Heaton SC, Paulsen JS ve ark. (1996) Clinical and neuropsychological comparison of psychotic depression with nonpsychotic depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153:490-496.
- Johnson J, Horwath E, Weissman MM (1991) The validity of major depression with psychotic features based on a community study. *Arch Gen Psychiatry*, 48:1075-1081.
- Kocsis JH, Croughan JL, Katz MM ve ark. (1990) Response to treatment with antidepressants of patients with severe or moderate nonpsychotic depression and of patients with psychotic depression. *Am J Psychiatry*, 147:621-624.
- Leyton M, Corin E, Martial J ve ark. (1995) Psychotic symptoms and vulnerability to recurrent major depression. *J Affect Disord*, 21:33:107-115.
- Lykouras E, Christodoulou GN, Malliaras D (1985) Type and content of delusions in unipolar psychotic depression. *J Affect Disord*, 9:249-252.
- Lykouras E, Markianos M, Malliaras D ve ark. (1988) Neurochemical variables in delusional depression. *Am J Psychiatry*, 145:214-217.
- Meyers BS, Alexopoulos GS, Kakuma T ve ark. (1999) Decreased dopamine beta-hydroxylase activity in unipolar geriatric delusional depression. *Biol Psychiatry*, 15;45:448-452.
- Miodownik C, Lerner V (2000) Risperidone in the treatment of psychotic depression. *Clin Neuropharmacol*, 23:335-337.
- Mulsant BH, Haskett RF, Prudic J ve ark. (1997) Low dose neuroleptic drugs in the treatment of psychotic major depression. *Am J Psychiatry*, 154:559-561.
- Nelson JC, Davis JM (1997) DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 154:1497-1503.
- Nelson JC, Mazure CM (1986) Lithium augmentation in psychotic depression refractory to combined drug treatment. *Am J Psychiatry*, 143:363-366.
- Parker G, Roussos J, Mitchell P ve ark. (1997) Distinguishing psychotic depression from melancholia. *J Affect Disord*, 46:309.
- Parker G, Roy K, Hadzi-Pavlovic D ve ark. (1992) Psychotic (delusional) depression: a meta-analysis of physical treatments. *J Affect Disord*, 24:17-24.
- Ranjan R, Meltzer HY (1996) Acute and long-term effectiveness of clozapine in treatment-resistant psychotic depression. *Biol Psychiatry*, 15;40:253-258.
- Rothschild AJ, Bates KS, Boehringer KL ve ark. (1999) Olanzapine response in psychotic depression. *J Clin Psychiatry*, 60:116-118.
- Rothschild AJ, Samson JA, Besette MP ve ark. (1993) Efficacy of combination of fluoxetine and piperphenazine in the psychotic depression. *J Clin Psychiatry*, 54:338-342.
- Rudorfer MV, Hwu HG, Clayton PJ (1982) Dexamethasone suppression test in primary depression: significance of family history and psychosis. *Biol Psychiatry*, 17:41-48.
- Sands JR, Harrow M (1994) Psychotic unipolar depression at follow-up: factors related to psychosis in the affective disorders. *Am J Psychiatry*, 151:995-1000.
- Schatzberg AF, Rothschild AJ, Langlais PJ ve ark. (1985) A corticosteroid/dopamine hypothesis for psychotic depression and related states. *J Psychiatr Res*, 19:57-64.
- Schatzberg AF, Rothschild AJ (1992) Psychotic (delusional) major depression: should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV? *Am J Psychiatry*, 149:733-745.
- Schatzberg AF, Rothschild AJ (1992) Serotonin activity in psychotic (delusional) major depression. *J Clin Psychiatry*, 53:52-55.
- Simpson S, Baldwin RC, Jackson A ve ark. (1999) The differentiation of DSM-III-R psychotic depression in later life from nonpsychotic depression: comparisons of brain changes measured by multispectral analysis of magnetic resonance brain images, neuropsychological findings, and clinical features. *Biol Psychiatry*, 15;45:193-204.
- Skaf CR, Yamada A, Garrido GE ve ark. (2002) Psychotic symptoms in major depressive disorder are associated with reduced regional cerebral blood flow in the subgenual anterior cingulate cortex: a voxel-based single photon emission computed tomography (SPECT) study. *J Affect Disord*, 68:295-305.
- Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS ve ark. (1985) The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry*, 142:430-436.
- Stefos G, Staner L, Kerkhofs M ve ark. (1988) Shortened REM latency as a psychobiological marker for psychotic depression? An age-, gender-, and polarity-controlled study. *Biol Psychiatry*, 15;44:1314-1320.
- Thase ME, Kupfer DJ, Ulrich RF (1986) Electroencephalographic sleep in psychotic depression. A valid subtype? *Arch Gen Psychiatry*, 43:886-893.
- Kettering RL, Harrow M, Grossman L ve ark. (1987) The prognostic relevance of delusions in depression: a follow-up study (1987) *Am J Psychiatry*, 144:1154-1160.
- Tsuang D, Coryell W (1993) An 8-year follow-up of patients with DSM-III-R psychotic depression, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 150:1182-1188.
- Wilcox JA, Ramirez AL, Baida-Fragoso N (2000) The prognostic value of thought disorder in psychotic depression. *Ann Clin Psychiatry*, 12:1-4.