

Major Depresif Bozukluklu Hastalarda Geç Parsiyel Uyku Deprivasyonu ve Antidepresif İlaç Tedavisinin Bölgesel Serebral Kan Akımına Etkileri: Bir SPECT Çalışması*

Dr. Servet Ebrinç¹, Dr. Cengiz Başoğlu¹, Dr. Vedat Yılmaz¹, Dr. Mesut Çetin¹,
Dr. Yavuz Narin², Dr. Mehmet Yücel Ağargün³

ÖZET:

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUKLU HASTALARDA GEÇ PARŞİYEL UYKU DEPRİVASYONU VE ANTİDEPRESİF İLAÇ TEDAVİSİNİN BÖLGESEL SEREBRAL KAN AKIMINA ETKİLERİ: BİR SPECT ÇALIŞMASI

Amaç: Bu çalışmada major depresif bozukluk tanısı almış olgularda geç parşiyel uyku deprivasyonunun ve antidepresif ilaç (ADI) tedavisinin bölgesel serebral kan akımına (bSKA) etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: DSM-IV ölçütlerine göre major depresif bozukluk tanısı konulan gönüllü 16 erkek yatan hasta ve 5 sağlıklı erkek kontrol denek çalışmaya alınmıştır. Tüm deneklere uyku deprivasyonu (UD) öncesi ve sonrası Beck Depresyon Envanteri (BDE) ve Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği(HDDÖ) uygulandı. Yine tüm olgularda UD'ndan 1 hafta önce ve UD sonrası 99m Tc HMPAO SPECT incelemesi yapıldı. Hasta grubu olgularda UD sonrası SPECT uygulamasını takiben başlanan ADI tedavisinin 2, 4 ve 6. haftalarında HDDÖ, BDÖ ve 6. hafta sonunda SPECT tekrarlandı. Uygulanan geç parşiyel UD tekniğinde, gece 21.⁰⁰-02.⁰⁰ arası uyuması sağlanan denek; 02.⁰⁰'de uyandırılıp sabah SPECT uygulaması yapılmaya kadar uyanık tutuldu. UD'una pozitif yanıt ölçütü olarak, UD sonrası HDDÖ puanlarında en az % 30 oranında düşüş olması esas alınmıştır.

Bulgular: Hasta grubunda UD sonrası BDE ve HDDÖ puan ortalamaları, UD öncesine göre anlamlı düzeyde düşme gösterirken; kontrol grubunda anlamlı bir farklılık saptanmadı. HDDÖ puanlarındaki düşmeye göre, hasta grubunda 16 olgudan 12'si (%75) UD'ununa pozitif yanıt vermiştir. Altı haftalık ADI tedavisi sonrası UD'ununa cevap veren depresif hastalarda UD öncesi değerlere göre BDE ve HDDÖ puan ortalamalarındaki düşme anlamlı düzeyde bulunmuştur. Hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre UD öncesi bSKA oranlarında sağ anterior temporal (at.) bölgede yüksek, sağ oksipital (oks.) bölgede ise düşük değerler anlamlı düzeyde idi. Hasta grubunda UD sonrası, UD öncesine göre bSKA oranlarında anlamlı bir değişiklik bulunmazken, altı haftalık ADI tedavisi sonrası UD öncesine göre sağ parietal (par.) ve sol inferior frontal 1 (if1) ve 3 (if3)'ncü bölgelerde anlamlı düzeyde artış olduğu saptanmıştır. UD'ununa yanıt veren depresif hastalarda sağlıklı kontrollere göre, UD öncesi serebral perfüzyonda sağ at. bölgede anlamlı düzeyde daha yüksek ve sağ oks., sol talamus (tal.) ve sol oks. bölgelerde anlamlı düzeyde daha düşük oranlar saptanırken; UD sonrası sağ superior frontal 1(sf1) ve 2(sf2)'nci bölgelerde ve sol sf1'nci bölgede anlamlı düzeyde daha yüksek oranlar saptanmıştır. Yine UD'ununa yanıt veren hastalarda, UD öncesi baz değerlere göre ADI tedavisi sonrasında sol if1 ve 3, sol sf 1 ve 2, sol at. ve sağ par. bölgelerde anlamlı düzeyde perfüzyon artışı saptanırken, UD'ununa yanıt veremeyenlerde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Sonuç: Hasta grubunun dörtte üçünde UD, HDDÖ puanlarında dramatik bir azalmaya neden olurken, ADI tedavisinin aynı ölçek puanlarında daha yavaş ama daha sürekli bir azalmayı sağladığı saptanmıştır. UD'una yanıt veren depresif olgularda ADI tedavisi sonrası UD öncesi değerlere göre, özellikle sol frontal bölgelerdeki perfüzyon oranlarında artış saptanması anlamlı bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: major depresif bozukluk, geç parşiyel uyku deprivasyonu, bölgesel serebral kan akımı, SPECT

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:242-250

ABSTRACT:

THE EFFECTS OF LATE PARTIAL SLEEP DEPRIVATION AND ANTIDEPRESSIVE DRUG TREATMENT TO REGIONAL CEREBRAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A SPECT STUDY

Objective: The aim of this study is to investigate the effects of late partial sleep deprivation and antidepressive drug treatment (ADT) on regional cerebral blood flow (rCBF) in patients with major depressive disorder.

Method: Sixteen volunteer male inpatients diagnosed with major depressive disorder according to DSM-IV and 5 healthy male control subjects were enrolled into the study. All subjects were applied to Beck Depression Inventory (BDI) and the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) both before and after sleep deprivation (SD). 99mTc HMPAO SPECT was performed one week before SD and after SD in all cases.

Depressed patients were treated with an antidepressive drug right after first SPECT and were assessed by using HAM-D and BDI at second, fourth, and sixth weeks of ADT, then a second SPECT was performed after six week. In late partial SD procedure, subjects who were sleeping between 09⁰⁰ PM and 02⁰⁰ AM were awakened at 02⁰⁰ AM and were not allowed to sleep until the morning SPECT application. Positive response criterion for SD was accepted as minimum 30 % decrease in HAM-D scores.

Results: In depressed patients BDI and HAM-D mean scores, decreased significantly but in control group there was no significant difference before and after SD. According to the decrease in HAM-D scores 12 out of (75 %) cases in patients group were accepted as SD responders to. Decrease in mean scores of BDI and HAM-D compared to pre-SD scores was found to be significant for depressed patients responding to SD after 6 weeks of ADT. As for the pre-SD rCBF, high scores in the right anterior temporal region (at.) and low scores in right occipital region (occ.) were significant for depressed patients compared to the healthy controls. rCBF rates did not differ significantly before and after SD, however significant increase was detected in the right parietal (par.) and left inferior frontal 1st (if1) and 3rd (if3) compared opposed to pre-SD levels after 6 weeks period of ADT. In depressed patients responding to SD cerebral perfusion rates were significantly higher on right at. region significantly lower on right occ., left thalamus (thal.) and left occ. regions before SD compared to healthy controls. Additionally cerebral perfusion rates were significantly higher on 1st and 2nd regions of right superior frontal (sf) and 1st region of left sf after SD. With regard to the pre-SD basal values in patients replying SD, significant perfusion increase was found in left if1 and if3, left sf1 and sf2, left at. and left par. regions after ADT, nonetheless no significant difference was found in patients who did not respond to SD.

Conclusion: SD leads to a dramatic decline in HAM-D scores in three quarters of the depressed patients, whereas ADT presents a slower but a more continuous decline in the same scale scores. Increase perfusion rates especially on left frontal regions according to pre-SD baseline values after ADT in depressed patients responding to SD, was interpreted as an intriguing finding.

Key words: major depressive disorder, late partial sleep deprivation, regional cerebral blood flow, SPECT

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:242-250

GİRİŞ

Son on yıl içinde giderek ivme kazanan yapısal ve işlevsel görüntüleme çalışmaları psikiyatrik hasta-

lıklarda nöroanatomik değişimlerin yerleşimi, beyindeki yapısal değişimlerle klinik semptomların ve hastalığın seyri arasındaki bağlantıları ve ayrıca klinik semptomlar ile bölgesel serebral kan akımı (bSKA) a-

* 18-20 Nisan 2001 Kapadokya/Neveşehir 3. Ulusal Biyolojik Psikiyatri Kongresinde poster olarak sunulmuş ve poster ödülü almıştır.

¹GATA H.Paşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniği Kadıköy-İstanbul, ²GATA H.Paşa Eğitim Hastanesi Nükleer Tıp Servisi Kadıköy-İstanbul

³Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD - Van

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. Servet Ebrinç, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniği 81327/ Kadıköy İSTANBUL
İş tel: +90 (216) 346 26 00 /2487

Kabul tarihi: 18.09.2001

rasındaki ilişkileri ortaya koymaya yöneliktir (1, 2) Nöropsikolojik çalışmaların temel amacı, beyin işlevi ile davranış arasındaki ilişkileri göstermektir. Nöropsikolojinin psikiyatrik uygulama alanları ise, hastalarda beyin lezyonların tanımlanması, bilişsel sapmaların zaman içindeki seyrinin yorumlanması ve değişik psikiyatrik bozukluklardaki semptomların nöroanatomik yerleşimlerine ilişkin kuramların geliştirilmesidir (3).

Uyku deprivasyonu (yoksunluğu), depresyona hızlı ve farmakolojik olmayan bir müdahaledir. Total uyku deprivasyonu, uygulama sonrası ilk 24 saatte depresif semptomlarda belirgin önemli etkiler oluşturur. Uyku deprivasyonunun bir çok bipolar bozukluklu hastada depresyondan çıkmaya, hatta hipomanik ya da manik döneme girmeye neden olduğuna ilişkin gözlemler; depresyonda bu yöntemin bir tedavi aracı olarak kullanılması düşüncesini doğurmuştur (4). İlk sistemli çalışmada, Plug ve Toile bir gecelik uyku deprivasyonunu takiben depresif semptomların anlamlı düzeyde iyileştiğini bulmuşlardır (5). Wu ve Bunney tarafından gerçekleştirilen, 15 ülkeden 1702 hastanın incelendiği 61 çalışmayı içeren bir taramada, bir gece uykusuz bırakılan hastalarda bir gün sonra, uykusuzluğun hastaların %59'unda antidepresan bir etki gösterdiğini bildirmişlerdir (6). Başka bir çalışmada total ya da parsiyel uyku deprivasyonu ile endojen depresyonlarda (bipolar, unipolar) %50-70 oranında iyileşme elde edildiği bildirilmiştir (7). Antidepresif yanıtta depresyonun unipolar ve bipolar alt tiplerinde farklılık bulunmamıştır (8). Dessayer ve ark. dirençli depresyonlarda antidepresiflerle birlikte uygulanan tekrarlayıcı uyku deprivasyonlarından iyi sonuç aldıklarını bildirmişlerdir (9). Uyku deprivasyonunun benzer şekilde elektro konvülsif tedavi (EKT)'ye yanıtı kolaylaştırdığı bildirilmiştir (10).

Uyku deprivasyonunun bir geceyle sınırlı "total uyku deprivasyonu", 2 ile 14 hafta süreyle haftada bir gece 'total uyku deprivasyonu', çok sayıda ve farklı zamanlarda tek gecelik uyku deprivasyonları, 4 ile 6 hafta süreyle 'REM uykusu deprivasyonu', hastanın gecenin ikinci yarısında uyandırıldığı 'geç parsiyel uyku deprivasyonu', hastanın gecenin birinci yarısında uyanık bırakıldığı 'erken parsiyel uyku deprivasyonu' (11) gibi değişik uygulama şekilleri vardır. Gecenin ikinci yarısında uyanık tutma yoluyla uygulanan 'geç parsiyel uyku yoksunluğu' ve spesifik 'REM deprivasyonu' da 'total uyku yoksunluğu' kadar etkili görülmektedir. Gecenin birinci yarısında uygulanan 'erken uyku deprivasyonu' çok daha az etkili bulunmuştur. Total uyku deprivasyonu ile iyile-

şen ve uygulamanın ertesi günü, gündüz uyuklamalarına izin verilen hastalardan gündüz uyuklamaları REM içerenlerde relaps daha sık görülmüştür. Tüm bunlar, UD'unda önemli olanın REM dönemi deprivasyonu olduğunu ve etki mekanizmasında REM süresince ortaya çıkan süreçlerin sorumlu olduğunu göstermektedir (4).

Ksenonla yapılan SPECT bölgesel serebral kan akımı çalışmalarında çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Bazı çalışmalarda deprese hastalarla normal sağlıklı deneklerin bSKA'larında farklılık bulunmazken(12); Reischies ve Hedde, depresif hastalarda antidepresan tedavi alan ve almayanları dinamik SPECT ile inceleyip sağlıklı deneklerle karşılaştırdıklarında, tedavi alan hastalarda almayanlardan daha düşük bSKA oranları bulmalarına rağmen, fark kontrollere göre anlamlı düzeyde değildi(13).

Mayberg ve ark. (14) depresiflerde inferior frontal (orbital-inferior) korteks, superior frontal (lateral prefrontal) korteks, anterior temporal korteks, anterior singülat korteks ve kaudat bölgelerinde kontrollere göre bölgesel serebral kan akımı oranlarında artma saptarken; Wu ve Baney (15) ve Gillin (12) total uyku deprivasyonuna cevap veren hastalarda singülat kortekste daha yüksek aktivite olduğunu bildirmişlerdir. Volk (16) da depresif hastalarda SPECT-HMPAO ile yaptığı bir çalışmada, total uyku deprivasyonuna cevap verenlerde sol serebellar tutulumda sağa göre anlamlı ölçüde bir artış saptamış ve deprivasyonun daha ziyade temporal bölgede etkili olduğunu gözlemiştir.

Bu çalışmada yukarıdaki araştırma verilerinden yola çıkarak, major depresyon tanısı almış olgularda geç parsiyel uyku deprivasyonunun ve antidepresif ilaç tedavisinin; bSKA'na etkilerinin, sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışmada, depresif şikayetlerle GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran hastalar incelenmiştir. Çalışmaya öngörülen koşulları taşıyan ve Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı-IV (DSM-IV) ölçütlerini karşılayan major depresyon (tek veya tekrarlayan) tanısı konan 24 erkek yatan hasta ve sağlıklı 10 erkek kontrol, toplam 34 denek alınmıştır.

Deneklerin çalışmaya kabul edilme ölçütleri:

- En az ilkökul düzeyinde eğitime sahip olma,

- Çalışmaya gönüllü katılma,
- Alkol ve madde kötüye kullanım öyküsünün olmaması,
- DSM-IV tanı ölçütlerine uygun Eksen II (kişilik bozukluğu ya da mental retardasyon) bozukluğunun olmaması,
- Şizoaffektif, psikotik bozukluk ve organik ruhsal bozukluğun bulunmaması,
- En az yedi hafta süreyle psikotrop ilaç kullanımının olmaması,
- SPECT için kontraendikasyon bulunmaması,
- Daha önce EKT yapılmışsa, aradan en az altı ay geçmiş olması,
- Tıbbi muayene, laboratuvar incelemeleri ve EKG ile belirlenen tam bir fiziksel sağlık içinde olması ölçütleri esas alınmış olup; sağlıklı kontrollerde halen ve geçmişte psikiyatrik bir bozukluk öyküsü olmaması ölçütü de aranmıştır.

Çalışmadan çıkarılma ölçütleri:

- Hastanın kendi isteği,
- Ciddi ilaç yan etkileri nedeniyle çalışmaya devam edememe,
- SPECT tetkiklerini tamamlayamamadır.

24 hastadan 6'sı SPECT çekimlerini tamamlayamama, 2'si antidepresif ilaç tedavisini bırakma; kontrollerden 2'si uyku deprivasyonunu, 3'ü ise SPECT'i tamamlayamama nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışma 16 hasta ve 5 sağlıklı kontrolle tamamlandı. Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı kontroller arasında sosyodemografik özellikler açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Depresif hastaların % 75'i, kontrollerin %80'i 20-25 yaş arasında idi. Depresif hastalar ve kontrollerde ilkökul düzeyi üstünde eğitim görmüş olma sırasıyla % 62.5 ve 60 idi. Sağlıklı deneklerin hepsi bekar iken, hastaların 11 (%68,7)'i evli idi.

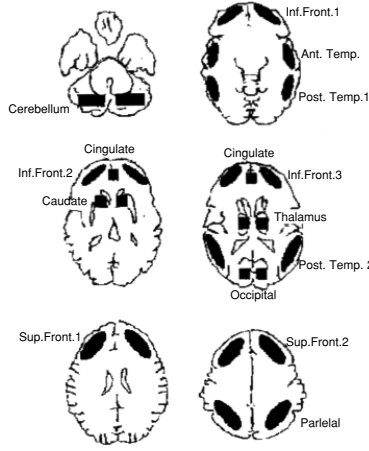
Deneklere ilk görüşmede araştırmanın amacı, uygulanacak yöntem anlatıldı ve deneklerin yazılı onayı alındı. Deneklerin fizik muayeneleri, laboratuvar incelemeleri ve EKG çekimleri yapılarak; fiziksel sağlıkları bir iç hastalıklar uzmanı tarafından değerlendirildi. Deneklerin psikiyatrik muayeneleri iki ayrı psikiyatri uzmanı tarafından yapıldı. DSM-IV ölçütlerine göre major depresif epizod tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Psikometrik değerlendirmede geçerlik ve güvenilirlik çalışması Tegin ve Hisli tarafından yapılan (17), 21 maddelik, hastanın kendini derecelendirdiği Beck Depresyon Envanteri(BDÖ) ve 17 maddelik Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ)

(18) uygulanmıştır. HDÖ, depresyonun şiddetini belirlemek için kullanılmış olup; puanlardaki %30 oranında ve daha fazla bir azalma, parsiyel uyku deprivasyonuna pozitif cevap olarak kabul edildi.

Deneklere ilk SPECT tetkiki, uyku deprivasyonundan yaklaşık bir hafta önce sabah saat 08⁰⁰'de Nükleer Tıp servisinde yapıldı. Yaklaşık bir hafta sonra sabah saat 08⁰⁰'de deneklere uyku deprivasyonu öncesi (gün 0) sabah ve uyku deprivasyonu sonrası sabah (gün 1) (HDÖ) uygulandı. Aynı deneklere, müdahale edilmeden yalnız kalmaları sağlanarak (gün 0 ve 1) (BDE) verilerek kendilerine doldurtuldu. Hasta ve kontrol grubuna geç uyku deprivasyonu uygulandı. Deneklerin gece saat 21⁰⁰ ile 02⁰⁰ arasında uyumaları sağlandı. Gece saat 02⁰⁰'de uyandırılan denek, sabah ikinci SPECT tetkiki yapılmaya kadar uyanık tutuldu. SPECT tetkikinin ardından da antidepresif tedavi (fluoksetin 20-60 mg/gün) başlandı. İki haftalık aralarla (2.,4.,6ncı haftalarda) BDE ve HDÖ'leri deneklere tekrar uygulandı. 6. hafta sonunda üçüncü SPECT tetkiki yapılarak çalışma sonlandırıldı. Sağlıklı kontrol deneklerde HDÖ, BDE ve SPECT tetkikleri sadece uyku deprivasyonu öncesi ve sonrası yapılmıştır.

SPECT çalışmalarında işaretleyici olarak Tc-99 HMPAO (hexamethyl propylene amine oxime) kullanıldı. Tüm deneklerden uyanık olarak, loş ışıkta ve sessiz ortamda hareketsiz yatarak SPECT görüntüleri alındı. Hastaların gözleri açıldı, böylece uyumaları engellendi. Tc-99 HMPAO IV olarak uygulandı. Görüntü alınma 30 dakika içinde başlandı. Görüntüler "Genesis" tek başlı yüksek çözünürlüklü SPECT ile alındı. 30 saniyede bir görüntü şeklinde 64 görüntü, 360 derece rotasyon yaparak elde edildi. Değerlendirme için rekonstrüksiyon yapıldı. Hamming Hann filtresi ile filtreli arka yansılar alındı. Standart 14 mm kesitler belirlendi. Çeşitli beyin alanlarında sayı oranları belirlendi. Beyin kan akımının sayı oranları ile orantılı olduğu kanısına varıldı. Çekimler sonunda bölgesel serebral kan akımları sağ ve sol hemisfer olmak üzere inferior frontal (if) 1, 2 ve 3, süperior frontal (sf) 1 ve 2, anterior temporal (at.), posterior temporal (pt) 1 ve 2, parietal (par.), talamus (tal.), oksipital (oks.), kaudat (cau.) ve singulat (sin) 1 ve 2'nci bölgelerde değerlendirilmiştir (Şekil 1).

Çalışma sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, 'SPSS for Windows, versiyon 8.0' paket programı kullanılmıştır. Gruplar arası ilişkiler "Wilcoxon Signed Ranks" testi ile, grup içi ilişkiler ise 'Mann-Whitney U' testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık sınırı % 95 (0.05) olarak alınmıştır.



Şekil 1. Bölgesel serebral kan akımının değerlendirildiği beyin bölgeleri

BULGULAR

Hasta ve kontrol grupları arasında uyku deprivasyonu öncesi (UDö) ve sonrası (UDs) BDE ve HDÖ puan ortalamalarının istatistiksel değerlendirilmesi Tablo 1'de verilmiştir. Hasta grubunda, her iki ölçek puanlarında da uyku deprivasyonu sonrası anlamlı düzeyde düşmeler gözlenmiştir.

Tablo 2'de hasta grubunda uyku deprivasyonuna cevap veren ve vermeyen deneklerin, UDö ve UDs, 2., 4. ve 6'ncı haftalardaki BDE ve HDÖ puan ortalamaları ve istatistiksel değerlendirilmesi verilmiştir. Uyku deprivasyonuna cevap veren deneklerde, vermeyenlere göre; BDE ve HDÖ puan ortalamalarında, deprivasyon sonrası anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. İkinci hafta BDE puanları arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken, HDÖ puanlarında deprivasyona cevap veren grupta vermeyen gruba göre anlamlı düzeyde azalmanın devam ettiği anlaşılmaktadır. Anti-depresif tedavinin 4. ve 6'ncı haftalarında deprivasyona cevap vermeyen grubun her iki ölçek puanlarında da anlamlı düzeyde azalmaların olmadığı saptanmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarına ait UDö ve UDs ile hasta grubunun ADİ tedavisinin 6'ncı haftası sonundaki SPECT'lerinde sağ ve sol her iki hemisfer bölgelerindeki bSKA değerleri ortalama ve standart sapma olarak Tablo 3'te; uyku deprivasyonuna cevap veren ve vermeyen hastalara ait UDö, UDs ve ADİ tedavisinin 6'ncı haftası sonundaki SPECT'lerinde sağ ve sol her iki hemisfer bölgelerindeki bSKA değerleri ortalama ve standart sapma olarak Tablo 4'te gösterilmiştir.

Uyku deprivasyonu öncesi sağ at. bölgede bSKA oranı; hastalarda ($0,92 \pm 0,06$) kontrollere ($0,86 \pm 0,03$) gö-

Tablo 1. Hasta grubunda kontrollere göre UDö ve UDs BDE ve HDÖ değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

	UDö*	UDs	İstatistiksel Analiz **	
			z	p
Hasta(n:16)				
BDE	32,18±8,58	23,68±9,69	-2.484	0.013
HDÖ	23,00±4,32	11,37±5,37	-3.412	0.001
Kontrol(n:5)				
BDE	10,80±3,96	10,20±6,34	-0.406	0.684
HDÖ	6,40±6,58	1,80±1,92	-1.826	0.068

* Ortalama ± Standart Sapma, **Wilcoxon Signed Ranks Test, p<0.05 düzeyinde anlamlı

Tablo 2. Hasta grubunda UD cevap veren ve vermeyen deneklerin UDö ve UDs, 2., 4. ve 6. haftalardaki BDE ve HDE puan ortalamaları

	UDö*	UDs	2.hafta	4.hafta	6.hafta
BDE					
UD Cevap Var (n:12)	31,41±9,14	20,58±9,02	18,69±8,34	14,33±6,22	13,63±4,90
UD Cevap Yok (n:4)	34,50±7,18	33,00±4,08	27,25±7,18	27,00±9,69	22,75±5,12
z**	-,794	-2,128	-1,529	-2,567	-2,569
p	,446	,030	,133	,008	,008
HDÖ					
UD Cevap Var (n:12)	24,16±3,56	9,50±4,50	9,27±3,32	5,19±2,34	6,27±3,47
UD Cevap Yok (n:4)	19,50±5,00	17,00±3,74	16,50±3,69	13,75±2,98	14,50±5,06
z**	1,528	-2,248	-2,692	-2,956	-2,141
p	,133	,020	,004	,001	,030

* Ortalama ± Standart Sapma, **Mann-Whitney U Test, p<0.05 düzeyinde anlamlı

Tablo 3. Hasta (n=16) ve kontrol (n=5) gruplarının UDö ve UD's ile hasta grubunun 6. hafta SPECT'lerine göre bölgesel serebral kan akımı oranları*

	if1	if2	if3	sf1	sf2	at.	pt1	pt2	par.	oks.	tal.	cau.	sin1	sin2
Hasta Sağ Hemisfer														
UDö	,802±,09	,867±,07	,881±,06	,892±,05	,899±,04	,925±,05	,851±,07	,848±,05	,852±,05	,958±,12	,729±,09	,791±,05	,953±,06	,972±,04
UD's	,817±,09	,863±,08	,889±,04	,886±,04	,904±,04	,935±,04	,861±,04	,858±,05	,851±,05	,938±,06	,721±,08	,803±,07	,972±,05	,982±,04
6.hafta	,834±,08	,883±,07	,925±,05	,903±,05	,912±,04	,934±,04	,865±,04	,866±,04	,914±,10	,855±,04	,741±,07	,802±,05	,987±,04	1,001±,02
Hasta Sol Hemisfer														
UDö	,757±,07	,819±,01	,838±,06	,865±,05	,871±,05	,872±,06	,826±,04	,823±,09	,833±,05	,948±,06	,732±,05	,834±,06		
UD's	,781±,07	,826±,07	,850±,05	,869±,05	,875±,05	,890±,05	,815±,04	,815±,06	,841±,05	,953±,06	,752±,07	,834±,06		
6.hafta	,813±,05	,845±,06	,892±,05	,881±,04	,892±,04	,887±,06	,833±,04	,843±,05	,855±,04	,947±,055	,765±,07	,836±,03		
Kontrol Sağ Hemisfer														
UDö	,794±,04	,856±,02	,908±,09	,876±,04	,882±,04	,868±,02	,852±,05	,840±,10	,909±,13	1,058±,05	,820±,07	,784±,04	,944±,02	,960±,02
UD's	,778±,07	,822±,06	,844±,03	,842±,06	,878±,01	,898±,05	,864±,05	,880±,03	,858±,02	,990±,08	,716±,06	,784±,10	,956±,04	,970±,07
Kontrol Sol Hemisfer														
UDö	,754±,07	,794±,07	,840±,04	,832±,04	,842±,04	,818±,03	,812±,04	,814±,06	,834±,04	1,001±,06	,784±,04	,808±,05		
UD's	,790±,05	,800±,05	,838±,04	,836±,02	,844±,02	,876±,04	,824±,05	,820±,05	,816±,02	,975±,06	,720±,02	,798±,09		

*: bSKA ortalama değer ve standart sapmaları

Tablo 4. UD'na cevap veren (n=12) ve vermeyen (n=4) hastaların UDö, UD's ve 6. hafta SPECT'lerine göre bölgesel serebral kan akımı oranları*

	if1	if2	if3	sf1	sf2	at.	pt1	pt2	par.	oks.	tal.	cau.	sin1	sin2
UD Cevap Veren Sağ Hemisfer														
UDö	,779±,09	,847±,07	,869±,06	,889±,03	,899±,03	,921±,04	,856±,07	,854±,04	,850±,03	,924±,08	,730±,10	,782±,05	,940±,06	,972±,04
UD's	,811±,10	,851±,08	,885±,04	,890±,04	,911±,04	,935±,03	,863±,04	,854±,04	,855±,04	,931±,07	,703±,07	,805±,07	,970±,06	,991±,04
6.hafta	,844±,09	,894±,07	,925±,05	,910±,05	,919±,03	,941±,03	,869±,04	,865±,03	,904±,08	,937±,05	,726±,06	,798±,04	,980±,04	,995±,03
UD Cevap Veren Sol Hemisfer														
UDö	,746±,06	,822±,11	,836±,06	,863±,03	,862±,04	,868±,05	,827±,04	,827±,07	,820±,03	,944±,07	,714±,04	,845±,05		
UD's	,784±,08	,817±,08	,847±,05	,874±,04	,880±,05	,896±,04	,823±,03	,817±,06	,835±,04	,946±,07	,744±,07	,845±,05		
6.hafta	,809±,05	,844±,06	,894±,05	,894±,04	,900±,03	,905±,03	,844±,04	,853±,04	,850±,04	,938±,04	,760±,08	,837±,03		
UD Cevap Vermeyen Sağ Hemisfer														
UDö	,867±,08	,924±,07	,919±,06	,900±,07	,900±,06	,939±,08	,836±,07	,867±,09	,856±,09	1,060±,17	,727±,06	,817±,05	1,007±,05	,973±,05
UD's	,835±,02	,897±,06	,902±,02	,875±,06	,882±,02	,932±,07	,855±,07	,870±,08	,837±,06	,960±,02	,775±,07	,797±,07	,977±,03	,955±,03
6.hafta	,802±,04	,850±,06	,922±,04	,880±,03	,892±,04	,912±,06	,852±,04	,870±,06	,946±,14	,975±,05	,785±,06	,989±,05	,973±,05	1,017±,07
UD Cevap Vermeyen Sol Hemisfer														
UDö	,790±,08	,807±,07	,843±,05	,873±,09	,900±,07	,883±,09	,822±,05	,811±,15	,869±,09	,960±,04	,784±,04	,800±,07		
UD's	,772±,06	,855±,04	,857±,05	,855±,07	,860±,06	,872±,05	,790±,04	,810±,05	,860±,07	,975±,01	,777±,04	,800±,07		
6.hafta	,827±,05	,847±,09	,887±,06	,845±,04	,867±,05	,832±,09	,800±,03	,812±,08	,872±,05	,962±,02	,780±,03	,835±,05		

*: bSKA ortalama değer ve standart sapmaları

re anlamlı düzeyde daha yüksekti ($z:2,149$, $p:0,032$). Sağ oks. bölgede ise bSKA oranı, hastalarda kontrollerle göre anlamlı düzeyde düşüktü. Bunun dışında uyku deprivasyonu öncesi ve sonrası hasta ve kontroller arasında bSKA oranlarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 5).

Depresif hastaların bSKA oranlarında uyku deprivasyonu öncesi değerlere göre, deprivasyon sonrasında anlamlı düzeyde bir değişim olmazken; antidepresif tedavinin 6'ncı haftasında sağ par., sol if 1 ve 3'ncü bölgelerde anlamlı düzeyde artış olduğu saptanmıştır (Tablo 6).

Uyku deprivasyonuna cevap veren hastaların bSKA oranlarının kontrollere göre, UD öncesinde an-

Tablo 5. Hasta grubunda UDö ve UD's bSKA ortalama değerlerinin kontrollere göre istatistiksel olarak karşılaştırılması*

	if1	if2	if3	sf1	sf2	at.	pt1	pt2	par.	oks.	tal.	cau.	sin1	sin2
UD Öncesi														
Sağ Hem. z	,206	,372	-,083	,581	,579	2,149	-,124	,207	-,538	-2,402	-1,737	,249	,746	,538
p	,842	,719	,968	,603	,603	,032*	,905	,842	,603	,015*	,968	,842	,495	,603
Sol Hem. z	,124	,207	-,207	1,241	,953	1,906	,621	,539	-,413	-1,983	-1,739	,785		
p	,905	,842	,842	,240	,354	,062	,548	,603	,719	,050	,091	,445		
UD Sonrası														
Sağ Hem. z	,475	,425	1,098	,500	,488	,350	-,138	-,188	-,250	-1,451	,250	,488	,288	,213
p	,356	,497	,179	,297	,326	,739	,983	,326	,971	,147	,971	,326	,991	,990
Sol Hem. z	-,213	,500	,438	,550	,500	,275	-,275	-,150	,438	-,150	,500	,275		
p	,990	,297	,459	,199	,297	,936	,936	1,000	,459	,739	,297	,936		

* Mann-Whitney U Test, P<0.05 düzeyinde anlamlı

Tablo 6. Depresif grupta UDö ve UD's , UDö ve 6. hafta bSKA ortalama değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması*

	if1	if2	if3	sf1	sf2	at.	pt1	pt2	par.	oks.	tal.	cau.	sin1	sin2
UD Sonrası UD Öncesine Göre														
Sağ Hem. z	,672	-,114	,398	-,181	,388	1,165	,751	,785	-,094	-,341	-,341	,881	1,1388	,699
p	,501	,910	,691	,856	,698	,244	,452	,433	,925	,733	,733	,378	,2551	,484
Sol Hem. z	1,364	1,733	1,251	,597	,199	1,476	-,942	-,207	,621	,828	,931	,000		
p	,173	,083	,211	,551	,842	,140	,346	,836	,535	,408	,352	1,000		
6. Hafta UD Öncesine Göre														
Sağ Hem. z	,672	,103	1,792	,563	1,424	,683	,751	,802	2,148	-,341	,682	,909	1,785	1,762
p	,501	,918	,073	,570	,154	,495	,452	,422	,032*	,733	,495	,363	,074	,078
Sol Hem. z	2,387	1,112	2,509	1,475	1,791	1,051	,802	,750	1,539	-,052	1,397	,142		
p	,017*	,266	,012*	,140	,073	,293	,422	,453	,124	,959	,162	,887		

*Wilcoxon Signed Ranks Test, P<0.05 düzeyinde anlamlı

Tablo 7. UD cevap veren hastalarda UDö ve UD's bSKA ortalama değerlerinin kontrollere göre istatistiksel olarak karşılaştırılması*

	if1	if2	if3	sf1	sf2	at.	pt1	pt2	par.	oks.	tal.	cau.	sin1	sin2
UD Öncesi														
Sağ Hem. z	-,369	-,159	-,159	-,639	-,741	2,218	,264	,476	-,477	-2,804	-1,530	-,319	-,106	,741
p	,721	,879	,879	,574	,506	,027*	,799	,646	,646	,002*	,130	,799	,959	,506
Sol Hem. z	-,475	,264	-,053	1,322	,741	1,907	,687	,425	-,739	-2,005	-2,272	1,266		
p	,646	,799	,959	,195	,506	,064	,506	,721	,506	,048*	,019*	,234		
UD Sonrası														
Sağ Hem. z	,687	1,165	1,752	2,030	2,072	1,221	-,318	-1,482	-,106	-1,426	-,106	,686	,897	,371
p	,506	,279	,082	,048*	,037*	,234	,799	,160	,959	,160	,959	,506	,383	,721
Sol Hem. z	-,106	-,741	,477	2,064	1,270	,845	-,318	-,106	,956	-,846	,370	1,005		
p	,959	,506	,646	,037*	,234	,442	,799	,959	,383	,442	,721	,328		

* Wilcoxon Signed Ranks Test, P<0.05 düzeyinde anlamlı

lamlı düzeylerde olmak üzere sağ at. bölgede daha yüksek, sağ ve sol oks. ile sol tal. bölgelerinde daha düşük; UD sonrasında sağ ve sol sf1 ile sağ sf2'nci bölgelerde daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 7).

Uyku deprivasyonuna cevap veren ve vermeyen

hastaların UD's bSKA değerlerinde, UDö değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişme saptanmamıştır (Tablo 8). Uyku deprivasyonuna cevap veren hastalarda altı haftalık ADT sonundaki bSKA değerleri UDö baz değerlerine göre sağ par. bölgede ve

Tablo 8. UD cevap veren ve vermeyen hastalarda UD's bSKA değerlerinin UDö değerlerine göre istatistiksel olarak karşılaştırılması*

	if1	if2	if3	sf1	sf2	at.	pt1	pt2	par.	oks.	tal.	cau.	sin1	sin2
UD Cevap Veren														
Sağ Hem. z	1,020	,314	,847	,039	,747	1,375	,314	1,156	,153	,356	-,236	1,112	1,471	,299
p	,308	,753	,397	,969	,455	,169	,753	,248	,878	,722	,814	,266	,141	,194
Sol Hem. z	1,735	-1,023	,785	,712	,889	1,887	-,133	-,039	,944	,471	1,177	,000		
p	,083*	,306	,432	,477	,374	,059	,894	,969	,345	,637	,239	1,000		
UD Cevap Vermeyen														
Sağ Hem. z	-,365	-,000	-,730	-,365	-,365	-,365	1,095	-,000	-,730	-1,461	1,069	-,730	-,365	-,730
p	,715	1,000	,465	,715	,715	,715	,273	1,000	,465	,144	,285	,465	,715	,465
Sol Hem. z	-1,095	1,461	1,604	-,000	-1,095	,736	-1,604	-,000	-,365	,730	-,730	-,000		
p	,273	,144	,109	1,000	,273	,461	,109	1,000	,715	,465	,465	1,000		

*Wilcoxon Signed Ranks Test, P<0.05 düzeyinde anlamlı

Tablo 9. UD cevap veren ve vermeyen hastalarda 6.hafta bSKA değerlerinin UDö değerlerine göre istatistiksel olarak karşılaştırılması*

	if1	if2	if3	sf1	sf2	at.	pt1	pt2	par.	oks.	tal.	cau.	sin1	sin2
UD Cevap Veren														
Sağ Hem. z	1,490	1,098	1,784	1,159	1,652	1,471	,667	,824	2,122	,222	-,089	,863	1,570	,713
p	,136	,272	,075	,247	,099	,141	,505	,410	,034*	,824	,929	,388	,117	,476
Sol Hem. z	2,601	,746	2,002	2,278	2,868	2,360	1,492	,863	1,734	-,157	1,532	-,624		
p	,009*	,456	,045*	,023*	,004*	,018*	,136	,388	,083	,875	,126	,533		
UD Cevap Vermeyen														
Sağ Hem. z	-1,461	-1,826	,552	-,730	-,000	-,730	,730	,368	,730	-1,095	1,826	,000	-1,461	1,826
p	,144	,068	,581	,465	1,000	,465	,465	,713	,465	,273	,068	1,000	,144	,068
Sol Hem. z	,406	,730	1,826	-,730	-1,604	-1,826	-1,095	,000	-,000	,365	-,365	1,461		
p	,594	,465	,068	,465	,109	,068	,273	1,000	1,000	,715	,715	,144		

*Wilcoxon Signed Ranks Test, P<0.05 düzeyinde anlamlı

sol if1 ve if3, sol sf1 ve sf2 ve sol at. bölgelerde anlamlı düzeyde arttığı saptanırken; uyku deprivasyonuna cevap vermeyen hastalarda böyle bir artış gözlenmemiştir (Tablo 9).

TARTIŞMA

Biz bu çalışmada; major depresyonda antidepresif olarak kullanılan parsiyel uyku deprivasyonunun ve antidepresif ilaç tedavisinin bölgesel serebral kan akımına etkilerini saptamaya çalıştık. Bu amaçla parsiyel uyku deprivasyonu öncesi ve sonrası ve 6 hafta antidepresif ilaç kullandıktan sonra, depresif hastaların bölgesel serebral kan akımındaki değişikliklerini sağlıklı deneklerle karşılaştırdık.

Gruplar arasında sosyodemografik özellikler yönünden anlamlı düzeyde farklılıklar olmaması, tüm çalışma grubunun homojenliğini arttırmıştır. Zira yaş ve cinsiyetin, alınan ilaçların, SPECT çekimi sırasında ortamdaki görsel-işitsel uyarıların bölgesel

serebral kan akımını değiştirdiği ileri sürülmüştür (6).

Çalışmada HDÖ'ndeki uyku ile ilgili sorular çıkarılmıştır. Uyku deprivasyonu öncesi ve sonrası HDÖ puanlarında %30 düşüş "uyku deprivasyonuna cevap" olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya aldığımız 16 depresif hastadan 12'si (% 75) geç parsiyel uyku deprivasyonuna cevap verirken, 4'ü (%25) cevap vermemiştir. Wu ve Banney 1702 depresif hasta üzerinde yaptıkları araştırmada bir gün uykusuz bırakmanın, hastaların %59'unda antidepresif etki yaptığını sonucuna varmışlardır (6). Gillin bir çalışmasında total yada parsiyel uyku yoksunluğunun endojen depresyonlarda (bipolar, unipolar) %50-70 oranında antidepresif etki yaptığını bildirmiştir (12). Çalışmamızda uyku deprivasyonuna cevap vermede bulduğumuz %75 oranı literatürle uyumludur. Ayrıca uyku deprivasyonuna cevap vermeyen grubun depresyon puanlarında 6 haftalık antidepresif ilaç tedavisine rağmen, cevap verenlere oranla yeterli düzeyde azalma olmaması; deprivasyona cevabın, ilaç tedavisine cevap al-

mada bir ön belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Deprivasyon öncesi sağ anterior temporal bölgedeki bSKA oranı, hastalarda kontrollere göre anlamlı düzeyde daha yüksek; sağ oksipital bölgede ise daha düşük saptanmıştır. Uyku deprivasyonuna cevap veren depresif hastalarda kontrollere göre, deprivasyon öncesi bölgesel serebral kan akımının sağ anterior temporal bölgede anlamlı derecede daha yüksek; sağ ve sol oksipital ve sol talamus bölgelerinde ise anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Mayberg ve arkadaşlarının SPECT-HMPAO kullanarak yaptıkları bir çalışmada depresiflerde, kontrollere göre tüm bölgelerde bölgesel serebral kan akımı oranları azalmış olarak bulunurken, en belirgin azalmanın paralimbik kortekste (inferior frontal korteks, anterior singülat girus ve anterior temporal korteks) olduğu saptanmıştır. Ayrıca süperior frontal korteks, striatum ve talamusta da düşmeler olduğu ve posterior temporal korteks, parietal korteks, oksipital kortekste ise bir değişikliğin olmadığı bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda hastaların bSKA'nda daha çok artma görülmüştü ve sağ anterior temporal bölgede bu artış anlamlı düzeyde idi. Ancak sol talamustaki bulgular Mayberg'in bulgularıyla uyumlu bulunmuştur.

Ebert ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; uyku deprivasyonuna cevap veren ve vermeyen depresif hastalarda deprivasyon öncesi ve sonrasında sol alt anterolateral prefrontal korteks'te rölatif bir hipoperfüzyon tesbit etmiştir. Ayrıca uyku deprivasyonuna cevap veren depresiflerde, deprivasyon öncesi üst anterolateral prefrontal kortekste de hipoperfüzyon olduğu gözlenmiştir (19). Çalışmamızda deprivasyon öncesi, deprivasyona cevap veren ve vermeyen depresif hastalarla kontrol deneklerinin inferior ve süperior frontal bölgelerini karşılaştırdığımızda, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Deprivasyon sonrası ise deprivasyona cevap veren hastalarda sağ süperior frontal 1 ve 2 ile sol süperior frontal 1'nci bölgelerde kontrollere göre anlamlı düzeyde daha yüksek değerler saptadık. Ogura ve ark. Tc-

HMPAO kullanarak yaptıkları bir çalışmada, depresif hastaların kontrollere göre sol süperior frontal, bilateral parietal ve sağ lateral temporal bölgelerde bSKA oranlarının düşük olduğunu saptamışlardır (20). Ogura'nın bulgularının aksine çalışmamızda, sağ anterior temporal bölgede bSKA'nda artış saptarken; sol süperior frontal bölgede hipoperfüzyon saptamadık.

Depresif hastaların, antidepresif tedavi sonrası bSKA oranlarının uyku deprivasyonu öncesine göre; sol inferior frontal 1 ve 2 ile sağ parietal bölgelerde anlamlı düzeyde artmış olduğunu saptadık. Uyku deprivasyonuna cevap veren depresif hastalarda da antidepresif tedavi sonrası bSKA oranları deprivasyon öncesine göre; solda inferior frontal 1 ve 3, süperior frontal 1 ve 2 ve anterior temporal bölgeler ile sağda parietal bölgede anlamlı düzeylerde artmıştı. Uyku deprivasyonuna cevap vermeyen depresif hastalarda antidepresif tedavi sonrası bölgesel bSKA oranları, deprivasyon öncesine göre anlamlı bir değişiklik göstermemişti. Ogura ve ark. depresif hastalarda 11 haftalık antidepresan ilaç tedavisi öncesi sol süperior frontal, bilateral parietal ve sağ lateral temporal bölgelerde düşük olan bSKA oranlarının tedavi sonrası arttığını bildirmişlerdir (20). Marinot, depresif hastalarda antidepresan tedavi sonrası kaudat ve frontal korteks metabolizmasında artma saptamıştır (21). Antidepresif ilaç tedavisi sonrası sol frontal bölgelerdeki bSKA oranlarında saptadığımız artmayı, bu çalışma sonuçlarıyla uyumlu bulduk.

Günümüzde depresyonun biyolojik nedenleri hakkındaki bilgilerimiz her geçen gün değişmektedir. Bölgesel serebral kan akımları, uyku deprivasyonunun beyin perfüzyonuna etkisi, beyin perfüzyonu ile nörotransmitterler arasındaki ilişkiler hakkında yapılan çalışmalarda henüz bir birlikteliğe varılamamıştır. Çalışmaların çeşitlendirilmeye, geniş örnekli gruplarda tekrarlanmaya ihtiyacı vardır. Araştırma sonuçlarının birbirine yaklaşması, güvenilirliğini artıracaktır. Çalışmamızda vardığımız sonuçların, daha büyük örneklemli gruplarda yapılacak araştırmalarla irdelenmesinin uygun olacağı görüşündeyiz.

Kaynaklar:

1. Andreasen NC. Neuroimaging. Teaching and learning about schizophrenia. Module 1994; 2:10-19.
2. Zec RF, Wainberg DR. Brain areas implicated in schizophrenia: a selective overview. Handbook of Schizophrenia. 1986, Vol 1; 8:175-206.

3. Keefe RS. The contribution of neuropsychology to psychiatry. *Am J Psychiatry* 1995; 152:6-15
4. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Goodwin FK. Sleep and biological rhythms in bipolar illness in. *Review of Psychiatry* Vol:6, Eds: Hales RE, Frances AJ. Washington DC, American Psychiatric Press 1987:61-80.
5. Pflug B, Tolle R. Disturbance of the 24-hour rhythm in endogenous depression and the treatment of endogenous depression sleep deprivation. *Int Pharmacopsychiatry* 1971; 6:187-196.
6. Gur RE, Skolnick BE, Gur RC ve ark. Brain function in psychiatric disorders. II. Regional cerebral blood flow in medicated unipolar depressives. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:695-9.
7. Gillin JC. Sleep and Dreams in Psychiatry. Eds: Michels R, Cavenar JO, Brodie HKH, et al. Philadelphia, Lippincott Company. Revised Ed. 1989; 3:60.
8. Van den Hofdacker RH, Beersma DG, Bouhuysal. Effects of total sleep deprivation on mood and chronophsiolgy in depression. *Proceedings of 4 th World Congress of Biological Psychiatry, Philadelphia, 1985.*
9. Dessauer M, Goetze U, Tolle R. Periodic sleep devrivation in drug-refractory depression. *Neuropsychobiology* 1985; 13:111-6.
10. Kvist J, Kinkegaard C. Effect of repeated sleep deprivation on clinical symptoms and the TRH in endogenous depression. *Acta Psychiatry Scandinavica* 1980; 62:494-502.
11. Lesse S. Psychiatric Therapies. In: Karasu BT, editor. *Other somatic therapies.* Washington DC: American Psychiatric Association, 1984:277-315.
12. Gillin JC, Buchsbaum MS, Dupont R, Wu J. Localized cerebral metabolism in man: effects of sleep and sleep deprivation. 10th Congress of the European Sleep Research Society. Abstract Book, strasbourg May 20-25, 1990.
13. Reischien FM, Hedde JP. Verlaufsunter suchungen der Hirndurchblutung bei depression iminvolution salter und senium. Berkmann H, Lang. *Biologische Pschiatrie, Synopsis, Berlin 1988:1986-7.*
14. Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HN Jr. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *J Nucl Med* 1994; 35:929-34.
15. Wu JC, Bunney WE. Sleep deprivation and relapse. *American Journal of Psychiat* 1990; 147:14-21.
16. Volk S, Kaendler SH, Weber R ve ark. Evaluation of the effects of total sleep deprivation on cerebral blood flow using single photon emission computerized tomography. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86:478-83.
17. Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliği üzerine bir çalışma, *Psikoloji Dergisi*, 1988; 6:118-126.
18. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.
19. Ebert D, Feistel H, Barocka A, Kaschka W. Increased limbic blood flow and total sleep deprivation in major depression with melancholia. *Psychiatry Res* 1994; 55:101-9.
20. Ogura A, Marinobu S, Kawakatsu S. Changes in regional brain activity in major depression after successful treatment with antidepressant drugs. *Acta Psychiatry Scand* 1998; 98:54-59.
21. Martinot JL, Hardy P, Feline A ve ark. Left prerontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation. *Am J Psychiatry* 1990; 147:1313-7.