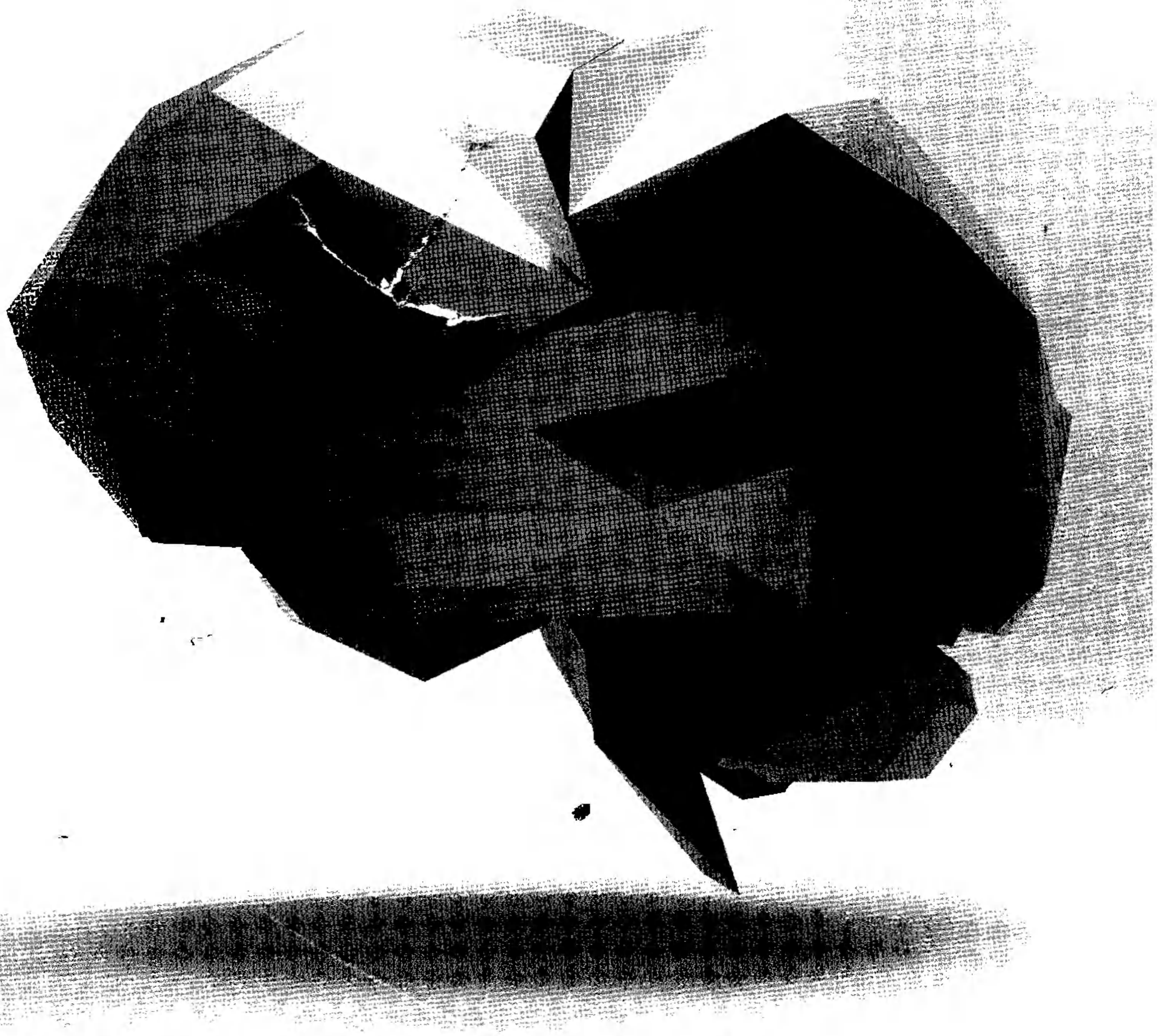
CESUR YENİ BEYİN

Genom Çağındaki Fetih: Ruh Hastalıkları



NANCY C. ANDREASEN

okuyan us

2. BASIM

Nancy C. Andreasen

CESUR YENİ BEYİN

okuyanus

okuyanus

Psikoloji/Psikiyatri - 16

Cesur Yeni Beyin
Genom Çağındaki Fetih: Ruh Hastalıkları
Nancy C. Andreasen

ISBN: 978-975-8420-83-4
Yayıncı Sertifika No. 16208
1. Baskı: İstanbul, Haziran 2003
2. Basım: İstanbul, Mart 2014

Yayın Yönetmeni: Cem Mumcu
Yayın Koordinatörü: Ayşegül Ataç
Yayıma Hazırlayan: Şenol Ayla
İngilizceden Çeviren: Yıldırım B. Doğan

Kapak Tasarımı: Ebru Demetgül
Grafik Uygulama: Zeynep Erim

Baskı ve Cilt: Pasifik Ofset Ltd. Şti., Cihangir Mah. Güvercin Cad. **No.** 3
Baha İş Merkezi A Blok Avcılar-İstanbul – Tel.: 0212 412 17 77
Matbaa Sertifika No. 12027

Orijinal Adı: *Brave New Brain – Conquering Mental Illness in the Era of the Genome*

Copyright © 2001 by Oxford University Press, Inc. New York, N.Y. U.S.A

Blue Brain Image Copyright julos,
2014 Used under license from Thinkstockphotos.com

This translation of Brave New Brain, originally published in English in 2001, is published by arrangement with Oxford University Press, Inc.
2001 yılında orijinal baskısı İngilizce olarak yayımlanan Brave New Brain kitabının bu çevirisi, Oxford University Press, Inc. ile yapılan sözleşmeye dayanarak yapılmıştır.

Eser, 60 gr kâğıt üzerine 10,5 puntoluk Palatino fontuyla dizilmiştir.

Bu eserin yayın hakları Nurcihan Kesim Telif Ajansı aracılığıyla satın alınmıştır. Yayın hakları Okuyan Us'a aittir. Her hakkı saklıdır. Tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

© Okuyan Us Yayın Eğitim Danışmanlık Tıbbi Malzeme ve Reklam Hizmetleri San. ve Tic. Ltd. Şti.

Kurucu: Cem Mumcu
Genel Müdür: Çiğdem Şentürk
Kreatif Direktör: Ebru Demetgül
Satış Müdürü: Özgür Doğan

Adres: Fulya Mah. Mehmetçik Cad. Gökkuşağı İş Merkezi No. 80 Kat: 3 Fulya, Şişli, İstanbul
Tel.: (0212) 272 20 85 - 86 Faks: (0212) 272 25 32

okuyanus@okuyanus.com.tr
www.okuyanus.com.tr

Nancy C. Andreasen

CESUR YENİ BEYİN

Genom Çağındaki Fetih: Ruh Hastalıkları

İngilizceden Çeviren:
Yıldırım B. Doğan

okuyan us

Yazar hakkında:

Nancy C. Andreasen, Iowa Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Bölümü Başkanı ve The American Journal of Psychiatry'nin baş editörüdür. DSM-III ve DSM-IV kılavuzlarını geliştiren ekibin üyesidir. Ulusal Bilim Madalyası da dâhil olmak üzere sayısız ödüle sahiptir. Ondan fazla kitabı ve yüzlerce makalesi yayımlanan Andreasen, psikiyatri bilimi dışındaki okurlara seslendiği -ve 'çok okunan' sınıfına giren- *The Broken Brain* adlı kitabı ile akıl hastalıklarının anlaşılmasında nörobiyolojinin önemine değinen ilk yazardır. Nancy C. Andreasen, hâlen Iowa'da (ABD) yaşıyor.

Çevirmen hakkında:

Yıldırım B. Doğan, ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı; profesör doktor. Bağımlılık psikiyatrisi alanında çalışıyor. Ankara Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyesi.

İçindekiler

Önsöz 11

Çeviren Onsöz Yazar mı? 15

KISIM I ***Bozuk Beyinler ve Karışık Zihinler***

Bölüm 1 Cesur Yeni Beyin 19

Bölüm 2 Uyandıran Kâbus 25

Bölüm 3 Bozuk Beyinler, Karışık Zihinler 43

KISIM II ***Zihin Molekülle Buluşuyor***

Bölüm 4 Beyin 61

Bölüm 5 Genom Haritası 115

Bölüm 6 Zihin Haritalanması 165

KISIM III ***Zihin Hastalığının Yükü***

Bölüm 7 Zihinsel Hastalıkları Anlamak 209

Bölüm 8 Şizofreni 233

Bölüm 9 Duygudurum Bozuklukları 265

Bölüm 10 Demanslar 305

Bölüm 11 Anksiyete Bozuklukları 331

KISIM IV ***Cesur Yeni Beyin***

Bölüm 12 Ey Cesur Yeni Dünya 371

Kaynaklar 401

Dizin 409

Yolculuğa başlamamda yardım etmiş olan
George'un anısına
ve sürdürmemde yardım eden Terry'ye

Önsöz

1980'lerin başında, Amerikan psikiyatrisinde baş gösteren önemli bir paradigma değişimini, psikodinamik modelden biyomedikal ve nörobiyolojik modele doğru olan hareketi anlatan bir kitap yazmıştım. *The Broken Brain: The Biological Revolution in Psychiatry* (Bozuk Beyin: Psikiyatrideki Biyolojik Devrim). Bu kitap, meslekten olmayan ve ruhsal hastalık nedeniyle acı çeken insanlar ve onların aileleri için beynin nasıl 'çalıştığını' ve hastalık sırasında nasıl 'bozulduğunu' anlasınlar diye yazılmıştı. Burada, insanda acıya yol açan sorunun, beyindeki bazı hastalıklar olduğunu açıkça belirtmek suretiyle ruh hastalığına bağlı yaftalanmayı azaltmak istedim. İstediğim, kanser veya diyabet gibi hastalıklara uğramış insanlara gösterdiğimiz şefkat ve saygının aynısının bu insanlara da gösterilmesi gerektiğinin anlaşılması idi. *The Broken Brain* genelde başarılı oldu. Hâlen basılıyor ve satılıyor; belki öngördüğü paradigma değişiminin gerçekleşmesi belki de taşıdığı toplumsal mesajın önemli olmasından...

Geçen zaman boyunca, modern psikiyatrinin bilimsel temeli gelişmesini sürdürdü. Geçtiğimiz yüzyılın, 'Beynin On Yılı' diye bilinen son on yılında o kadar çok şey oldu ki, yirmi birinci yüzyılda ruhsal hastalıklarının nedenleri ve tedavileri hakkında giderek artan bilgimizi içeren, yeni ve farklı bir kitap yazmanın vakti gelmişti: *Brave New Brain-Cesur Yeni Beyin* bu nedenle yazılmıştır.

Bugün, ruhsal hastalıkların nedenleri ve düzeneklerini pek çok düzeyde aydınlatan güçlü, teknolojik bir zenginliğe sahibiz. Moleküler genetiğin ve moleküler biyolojinin araçları, genom haritasının çıkarılması, beyin ve zihin hastalıkları da dâhil farklı türdeki hastalıkların genetik temelinin tanımlanması bu zenginliğin içinde yer alır. Ek olarak, görüntüleme teknikleri sayesinde, yaşayan beyni görselleştirip ölçebilmekteyiz. Çoğu insanın inandığının aksine, ruh hekimleri insanın zihnini okuyamazlar ama görüntüleme teknikleri sayesinde hisseden, düşünen beyni *seyredebilirler*! Genom haritasına koşut olarak beyin arazisi de haritalanmaktadır. Giderek birbirine

yaklaşan bu iki bilgi alanı, şu an tıp ve ruh sağlığı alanındaki en heyecan verici gelişmedir: Ruh hastalıklarının hem nedeni hem de tedavisi hakkında düşündüklerimiz daha şimdiden değişmiştir.

Cesur Yeni Beyin, size bu yeni öyküyü anlatmaktadır: Bir keşif gezisini, zihin ve molekül buluşması sırasında bilimcilerin ve klinisyenlerin neyi öğrendiklerini anlatan bir öyküdür bu. Beyin ve molekül buluşması sonrasındaki bilgi patlamasını izlemek isteyen meslek dışı okurlara yönelik açıklayıcı bir kitap şu an yoktur. Meslek dışı kamuoyu, bundan sonraki birkaç on yılda, katlanarak artacak olan keşifleri paylaşmak üzere hazırlanmalıdır. Kitabın adı, şu an ruhsal hastalıklarla uğraşan klinisyenlerin ve bilimcilerin yaşadığı iyimserlik ve coşkuyu yansıtmak üzere Shakespeare'in *Fırtına*'sındaki (The Tempest) ünlü dizelerden seçilmiştir: "Ey cesur insanların yaşadığı cesur yeni dünya."

Keşif seyahatleri hem tehlikeyi hem de iyimserliği içerir. *Cesur Yeni Beyin,* uyarı ve umut mesajlarını aynı anda taşımaktadır.

Uyarılardan biri, giderek bilimselleşen psikiyatrinin insan yüzünü yitirmememiz gerektiğidir. Beden-zihin, ilaç-psikoterapi, genler-çevre gibi yapay ikiliklerin taşıdığı tehlikeleri bilmeliyiz. İkincisi, halkın eğitimi açısından, ruhsal hastalığı olan insanların, uygun biçimde tedavi edildiği konusunda güven vermek üzere yapacak pek çok şeyin olduğudur. Birinci bölümde değinildiği üzere, tüm hastalıklar arasında pahası en yüksek olan ve en çok yetersizliğe neden olan hastalıklar ruhsal hastalıklardır. Depresyon gibi kimi hastalıkların görülme oranlarının yanı sıra intihar gibi sonuçları da giderek artmaktadır. Çoğu ruhsal hastalığın, kolaylıkla ve etkili biçimde tedavi edilmesi sonucu hem yaşam hem de para korunabilmekle birlikte bu alandaki sağlık hizmeti, diğer hastalıklardaki düzeyle denkleşmiş değildir. Bu soruna çare bulunmalıdır. Üçüncü uyarı, yeni ve güçlü bilimsel araçlarımızı akılcı ve iyi niyetli olarak kullanmamızdır: Yaşamın kendisine (genom) ve insanlığa ait (zihin) temelleri ustalıkla yönlendirebilmemiz, hepimize ağır bir sorumluluk yüklemektedir. Bilimin araçlarının yarattığı cesur yeni dünya; Huxley'in bilimi kötüye kullanan, baskıcı, kendine kör *Cesur Yeni Dünya*'sı değil, Shakespeare'in insancıl ve aydınlanmış yeni dünyası olmalıdır.

Kitabın taşıdığı umut mesajı daha da önemlidir. Ruhsal hastalıklar, yeryüzünde milyonlarca insanın zihnini, beynini ve ruhunu etkileyen afetlerdendir. Neticede, onlarla ilgili toplumsal algımızın Karanlık Çağlar'dan kaynaklandığı gerçeği ile kendimizi avutabili-

riz. Dahası, ruhsal hastalıklarla ilgili bilimsel çalışmalar, şimdilerde, genom çağında ve sinirbilimin altın zamanlarında gerçekleşmektedir. Moleküler genetik, moleküler biyoloji, nörobiyoloji ve görüntülemenin güçlü araçlarının ruhsal hastalıkların nedenini araştırmak üzere kullanımı son birkaç yılda olmuştur. Kitapta da yer verildiği üzere, zihin ve molekül hakkında pek çok şey öğreniyoruz ama en iyi olanın henüz uzağındayız. Alzheimer hastalığındaki gelişmeler hızlanmıştır. Yavaş ancak kararlı bir gelişme süreci -zaman zaman seyirlik hâle gelmiş patlamalarla kesintiye uğrasa da- şizofreni, duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları için de söz konusudur. Ruhsal hastalıklar araştırmasında çalışanların, kısa erimli amaçları, nedenleri bilebilmek ve böylelikle daha iyi tedavilere ulaşabilmektir. Uzun erimli amaçları ise bu hastalıklardan bir kısmını daha ortaya çıkmadan bulmak ve önlemektir. 21. yüzyılın amacı, 'Ruhsal Hastalıkların Penisilini'ni bulmaktır. Frengi ve zatürre gibi hastalıklarla mücadelemizde ne denli etkiliysek şizofreni ve bunama için de aynı ölçüde etkili olmalıyız. Şu an, paylaşılan bir acı hâline gelmiş olan ve sık rastlanılan ruhsal hastalıkların seyrekleştiği, ortaya çıkanınsa kolayca tedavi edilebildiği cesur yeni dünyayı keşfetmeyi ümit ediyoruz.

Kitap dört kısımdan oluşmuştur: İlk kısımda ana konulara yer verilmiştir; ruhsal hastalıkların yol açtığı bireysel ve ekonomik güçlük,hastalığa uğramış olanların içsel deneyimleri, yapay ikiliklerin yarattığı basitleştirmelerle oluşan yanlış anlamalar.

İkinci kısım, nörobilim ve moleküler genetik hakkında kısa bir ders niteliğinde olan üç bölümden oluşmaktadır. Okuyucu, beynin ve zihnin, DNA ve genlerin çalışması ile tanışmaktadır. Bu bölüm zor geliyorsa atlanıp, üçüncü kısım okunduktan sonra bu bölüme dönülebilir. İkinci kısım referans açısından önemli bir kaynak olup, derinleşmek ya da yüzeysel geçmek okuyucunun seçimine kalmıştır; zihin ve molekül hakkında daha çok şey öğrenmek üzere kullanılabilir. Ancak yeterince sindirememek suçluluk yaratmamalıdır çünkü bilimin içinden kişiler olarak bizler, zihin ve genomun karışıklığını anlayabilmek için birer ömür harcamış insanlarız.

Üçüncü kısım, ruhsal hastalıkların dört ana grubuna (şizofreni, bunamalar, duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları) odaklanmış olup, tanım ve gelişmeler içeren beş bölümden oluşmaktadır. İlk bölüm, ruhsal hastalıkların tarihçesi ve yapılan bilimsel çalışmaların kavramsal çerçevesini tanımlamakta, şu an durduğumuz

nokta hakkında 'durum raporu' sunmaktadır. Kalan dört bölümde ise özgül hastalıklarla ilgili ayrıntılar yer almakta olup, hasta öyküsü, belirtilerin tanımı, hastalıkların insanların yaşam sürecini nasıl etkilediğine ilişkin toplumsal ve nörobiyolojik düzenekler ile tedaviler sırasıyla anlatılmaktadır.

Tek bir bölümden oluşan son kısımda, ruhsal hastalıklar hakkında giderek gelişen bilgilerimiz, toplumsal, ahlaki ve ekonomik sonuçları açısından derinlemesine ele alınmaktadır.

***

Kitabı tamamlamamda yardım etmiş pek çok insana teşekkür etmek istiyorum. Oxford University Press'e ve zihin, beyin, genler ve ruhsal hastalıklar hakkında gerçekten öğrenmek isteyecekler için ciddi bir kitap yazma seçimime inancından ötürü özellikle Fiona Stevens'a teşekkür ederim. Yayınla ilgili önerilerinden ötürü Susan Schultz'a; yorumlarını esirgemeyen diğerlerine; Raymond Crowe, Elliott Gershon, Jack Gorman, Sergio Paradiso ve Steven Hyman'a. Metnin ve çizimlerin hazırlanmasında yardım etmiş olan Luann Godlove, Shirley Harland, Brian Wilson, Ron Pierson, Vince Magnotta ve Helen Keef'e pek çok kez teşekkür ederim. Metinde kalan her türlü yanlıştan kuşkusuz ben sorumluyum.

Yıllar boyunca gördüğüm hastalarıma da teşekkür etmek istiyorum. Onların ruhsal hastalıklar hakkında bana öğrettikleri, herhangi bir kitabın kapsayabileceğinin çok ötesinde olmuştur. Onlardan öğrendiğim başka bir şey, çektikleri acıyla başa çıkmaya çalışanların yürekliliği ve saygınlığının yanı sıra aile üyelerinin sergilediği cesaret ve sevgi olmuştur.

Kitaptaki olgu öyküleri, gerçek kişilere ait olup adsızlığı ve mahremiyeti korumak amacıyla belirgin ayrıntılar değiştirilmiştir.

Çeviren Önsöz Yazar mı?

Okuyan Us Yayınevi, Nancy C. Andreasen'in kitabını çevirme önerisinde bulunduğu zaman ilk algıladığım şey, bunun bir öneri olmaktan öte paylaşılan bir ödev sorumluluğu olduğu idi. Ödevin içerdiği sorumluluk, yazarın taşıdığı haklı önemin yanı sıra ruh hastalıkları konusunda tüm topluma seslenen bir eserin dilimize kazandırılması amacını gütmesinden kaynaklanıyordu.

Profesyonel bir çevirmen olmadığım bir sır değil! Dolayısıyla özgün metinle bir 'okur' ilişkisi kurmadan ödevin gereğini yerine getirip getiremeyeceğimi anlamam gerekiyordu. Kitabı soluk almadan okuyup bitirdiğimde, kendi kendime, "Kendi alanımda bir kitap yazarsam böylesi bir kitap yazmalıyım," dedim. Bu dilek gerçekleşir ve kitap olarak size ulaşırsa, "Aaa, Andreasen'in kitabını taklit etmiş!" diyeceğinizden eminim. Olası bir intihal eylemi için şimdiden zemin hazırladığımı düşünebilirsiniz ancak anlatmak istediğim, okuduğum kitabın beni ne denli etkilediğidir.

Ödevi severek üstlendim.

Ruh hastalığı denilen ayrıksı insan hâli, kendi içimizde yaşadığımız zorunlu bir göçtür. Bize ait olmasına karşın hiç gitmediğimiz bir araziye donanımsız ve hazırlıksız göç ettiğimizde yaşadıklarımız 'ruh hastalığı' adını alıyor.

Beynimizi, başka bir organımızı bildiğimizden daha az bilmekteyiz. Çünkü gizem taşıdığına inandığımız tek organımız beynimizdir. Gizem, dokunulmazlığı da beraberinde getirmektedir. Dolayısıyla ruh hastalığı gibi bir başlığın barındırdığı büyüsellik adına eşlenecek tek organımız beynimizdir.

'90'lı yıllarda Dr. Andreasen'in önderliğinde gerçekleşen ve psikiyatri alanında hem yapı hem de içerik düzeyinde gerçekleşen devrim, asal olarak beyin sistemine odaklanmıştır. Konuyla ilgili araştırmalar, tüm devrimlerde olduğu üzere sadece geçmişe değil, günümüze ve geleceğe bakışımızı da etkilemiş, değiştirmiştir.

Kitap, bu sürecin dökümü ve ayrıntılı öyküsüdür. Dr. Andreasen -önder rolüne karşın- bu öyküyü anlatanlardan sadece biridir. Öyküde yer alanlar hem anlatıcı hem de öykünün gerçek kahramanlarıdır.

Aktarılan öykü, tarihsel gelişimi içinde, bugünden yarına ruh hastalıklarının öyküsüdür. Ancak doğal merakın disiplinli düşünme sonucu bilimsel bir kavrayışa dönüşmesi, aynı zamanda hayata müdahil olma işlevi anlamını da getirmektedir.

Üçüncü binyılın hemen öncesinde, bilimin söz konusu öyküye müdahil oluşunu anlatan bu kitap, aynı zamanda insan yararına olmadığı sürece bilimin değer taşımayacağına yönelik bir sav sözüdür.

Böylesi bir içerik taşıdığı için bu çeviriyi bir ödev olarak gördüm.

Bölüm başlarında yer alan şiir, özlü söz vb. ibarelerin çevirisini Bora Bozatlı yapmıştır.

Çeviren önsöz yazar mı?

Çevirenin önü sonu tek bir sözü vardır; yaptığı çeviri.

Değerli okurlar, 'söz' sizde...

Dr. Yıldırım B. Doğan

KISIM I

Bozuk Beyinler ve Karışık Zihinler

Bölüm 1
Cesur Yeni Beyin
ruhsal hastalığın yükü

Ah harika!
Ne hoş yaratıklar var burada!
İnsanoğlu ne kadar da güzelmiş! İşte cesur insanlarla dolu,
Cesur yeni dünya!

William Shakespeare
The Tempest (Fırtına), V. Perde, I. Sahne

Shakespeare'in büyüleyici son oyunu ***Fırtına***'da, Miranda'nın gözlediği üzere, insanlar eksiği olmayan, iyinin iyisi ve güzel yaratıklardır. Bu oyun, yazarın Londra sahnelerine vedasıdır. Shakespeare, oyunu kırkından sonra yazmış ve daha sonra sakin bir yaşam için başını alıp Stratford-on-Avon'a çekilmiştir. Nedenini bilmiyoruz. Yazdığı en güzel oyunlardan biri olan *Fırtına*'da, dünyaya kendi açısından önemli olduğunu düşündüğü bir mesaj vermek istemiş olmalı, tıpkı gençler için yazdığı *Romeo ve Juliet*'te olduğu gibi. *Fırtına*, erişkinler için yazılmış, kötülüğün ve cehaletin üstesinden gelmek için iyilik ve aklı imleyen, yüce ve asal temalar hakkında büyük bir oyundur. Olumlu ve akılcı temalar olan sevgi ve ümit hakkındaki bu oyun, olumlu ve akılcı bu iki temayı işlediği için benim gözde oyunumdur.

Fırtına gemiyi batırmış, sağ kalanlar güçlükle karaya ulaşmışlardır. Yukarıdaki satırlar, yaşamında ilk kez başka insanları gördüğü anda Miranda'nın söyledikleridir. Yalıtılmış bir adada yetişmiş olan Miranda'nın çevresindekiler, uçuk peri Ariel ve köle Caliban gibi insan olmayan yaratıklardır. Görüp göreceği tek insan, babası Prospero olmuştur. Kaderin cilvesine bakın ki yıllar önce Prospero'ya ihanet ederek, Milano'dan sürülmesine neden olan kardeşi Antonio da

kurtulanlar arasındadır. Miranda, kurtulanlar arasında olan yakışıklı genç Ferdinand'a âşık olur. (Neredeyse elli yaşına gelmiş olmasına karşın Shakespeare hâlâ aşkın doğasını anlamaktadır.) Miranda, tam o anda, güzel ve iyi insanlarla dolu cesur yeni bir dünyayı duyumsamaktadır. Oyun, birbirine yabancılaşmış iki kardeşin barışmasını ve Miranda ile Ferdinand arasında gelişen aşkı anlatmaktadır.

Son oyununda iyimserliği esas almakla birlikte Shakespeare, insanların çok sorunlu yaratıklar olabileceğinin de farkındadır. *Fırtına*'da, gerek içimizde olan gerekse bizi kuşatan kötülük, nefret, acımasızlık, ihanet ve yanlış anlama gibi karanlık güçlere de yer verilmektedir. Birbirimizi öldürüyoruz, başkasına yalan söylüyoruz. Sevdiklerimiz hastalanıyor, acı çekiyor ve ölüyor. Biz de hastalanıyor, acı çekip ölüyoruz. Gerçekçi ve eğitilmiş bir gözle baktığımızda oyun, bu karanlık yanımızla bizi yüzleştirirken aydınlığın bunların karşısındaki tek araç olduğunu söylemektedir. Gerçeklik üzerine temellenmiş bir iyimserlik, 'cesur yeni dünya' için tek gerçek yoldur.

Bu kitap, acıya ve ıstıraba aynen *Fırtına*'da olduğu gibi bakarken onların ancak bilgi ve aydınlanma ile alt edilebileceği, *'cesur yeni beynin'* bu yolla geliştirilebileceği inancının ifadesidir. Kitap, insan bedeninin mirasçısı olduğu, beyinde doğup zihin aracılığıyla ifade bulan bir grup hastalığı (ruhsal hastalıklar) anlatmakta ve bu hastalıkların ortaya çıktığı insanları, onların ıstırabını paylaşan akraba ve dostlarını, tedavileri ile uğraşan doktorları ve hastalığın nedenlerini, –dolayısıyla- bulunabilecek en uygun tedavileri araştıran bilim insanlarını söz konusu etmektedir. En son kertede amaçlanan, bundan sonraki on yıllar boyunca daha sağlıklı, daha iyi ve daha cesur zihinlerin oluşmasında genetik ve nörobilimin güçlü araçlarının bir araya getirilebilmesidir. Bu amaca ulaşabilmek için öncelikle hastalık gerçeğiyle, acı ve ıstırapla yüzleşmemiz gerekmektedir. *Fırtına*'da olduğu üzere, iyimserliğimiz gelip geçici duyarlılıklar değil, somut gerçeklik üzerine kurulmalıdır.

Ruhsal hastalıklar, çoğu kez görmezden gelinmiş, yanlış anlaşılmış ve yaftalanmıştır. Ciddi bir hastalıkla karşılaşmak, bizi duygusal açıdan yükler ve korkutur. Empati ya da içe bakış becerisine sahip olanlarımız için bunun anlamı, bizim de savunmasız olduğumuz, bizim ya da sevdiklerimizin aynı kaderi paylaşabileceğimizdir. Hastalık adlarından kanser, kalp krizi diyerek fısıltı ve saygıyla söz ederiz. İnsana ait pek çok hastalığın arasında en az bilineni olduğu için olasılıkla en yoğun tepkiye yol açanlar ruhsal hastalıklardır. Yolda yü-

rürken ruhsal hastalığa uğramış, kendi kendine homurdanan, dağılmış bir insanla karşılaştığımızda sezgisel olarak ilk tepkimiz başımızı başka yöne çevirmektir. Hatta hastaneye yatmış bir arkadaşımızı ziyaret etmekte bile isteksiz davranırız. (Çoğu kez bahanemiz, "Onu rahatsız etmeyeyim." ya da "Şimdi onunla ne konuşacağım?" olur.)

Ruh hastalığını görmezden gelmek! Bunu göze alamayız; bunun için pek çok önemli nedenimiz var.

Öncelikle ruh hastalıkları oldukça yaygındır. Bu kitabı eline almış okurun, bir arkadaşının ya da aile üyelerinden birinin hatta kendisinin bile böyle bir hastalık yaşamış olma olasılığı yüksektir. İnsanlığı etkileyen hastalıklar arasında en yaygın olanlarından biri de ruhsal hastalıklardır. En önemlilerini sıralarsak: Şizofreni nüfusun yüzde 1'ini, manidepresyon başka bir yüzde 1'ini, major depresyon diğer bir yüzde 10'u ila 20'sini ve Alzheimer hastalığı da yaşı 65'in üzerindeki nüfusun yüzde 15'ini etkilemektedir.

İkinci olarak, hem ekonomik açıdan hem de ruhsal açıdan paha sı inanılmayacak ölçüde yüksektir; dünya çapında ifade edecek olursak milyarlarca doları bulmaktadır. 1990 yılında, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünya genelinde tıbbi hastalığın maliyetini araştıran bir çalışma yapmıştır. Sonuçlar, *Hastalığın Küresel Yükü* (Global Burden of Disease) isimli kitapta yayımlanmıştır. Sorulsa çoğu insan maliyeti en yüksek olanların kanser veya kalp hastalığı olduğunu söyleyecektir. Yanlış! Ruhsal hastalıkların maliyeti herhangi bir grup hastalığın çok üstündedir. Hastalığın ekonomik yükünü özetlemenin pek çok yolu olmakla birlikte hepsinin ortak sonucu, topluma çok yönlü yüksek maliyeti nedeniyle ruhsal hastalıkların tedavisinin ve araştırmasının yüksek öncelik taşıdığıdır.

Tablo 1-1'de, 15-44 yaşları arasındaki nüfusta, yetersizliğe bağlı olarak ortaya çıkan maliyet rakamlarına yer verilmiştir. Maliyetlerin ifadelendirilmesinde, Hastalığın Küresel Yükü isimli kitabı yazmış olan Harvardlı araştırmacılar tarafından geliştirilmiş ve DALY (Disability-Adjusted Life Years; Yetersizlikle Uyumlu Ömür Süresi) adı verilen bir birim kullanılmıştır.

Hesaplama, erken ölümlere bağlı yitirilen zaman ile yetersizlikle geçen ömür süresine dair bileşik bir ölçüm kullanılarak yapılmıştır. Bir birim DALY kaybı, bir kişinin yitirdiği bir yıla eşdeğerdir. Hayatının en iyi zamanında depresyon geçiren insanların topluma maliyeti, başka bir hastalıktan çok daha yüksektir ve belli başlı dört ruhsal hastalık, ilk on hastalık arasında yer almaktadır. Kendine yönelik

zarar, (genellikle ruhsal hastalık sonucu oluşan intihar) gene ilk on arasındadır. Bu yaş aralığındaki ruhsal hastalıklar, üretken bir yaşamın gizil gücünün kaybı nedeniyle aslında bize milyonlarca yıla mal olmaktadır.

TABLO 1-1

Dünyada Yeti Yitiminin Bilinen On Nedeni

Yeti Yitiminin Türü	Maliyet (DALY birimi)
Unipolar major depresyon	42.972
Tüberküloz	19.673
Trafik kazaları (yolda)	19.625
Alkol kullanımı	14.848
Kendini yaralama	14.645
Manik-depresif hastalık	13.189
Savaş	13.134
Şiddet	12.955
Şizofreni	12.542
Demir eksikliği anemisi	12.511

Ruhsal hastalığın maliyeti sadece ekonomik değildir. Psikolojik açıdan maliyeti daha da acımasız olup sonuç -ne yazık ki- sıklıkla ölümcüldür. Şizofreni hastalarının yüzde 10'unda, depresyon vakalarının gene yüzde 10'unda intihar bildirilmiştir. Ulusal ve uluslararası düzeyde en değerli varlıklarımız olan çocuklarımızın oluşturduğu nüfusta, intihar oranları değişmez biçimde artmaktadır. Çocuğunu intihar sonucu yitirmek, bir insanın yaşayabileceği en acı deneyimdir. Öte yandan, şizofreninin kişiliğini ve zihinsel becerilerini istila ettiği bir ergeni gözlemlemek, gerek o ergen gerekse ailesi açısından benzer biçimde dayanılmaz bir acıya yol açmaktadır. Alzheimer hastalığı nedeniyle 'ağır çekim' ölmekte olan bir eşi ya da ebeveyni seyretmek, yüreğin kolay kaldıracağı bir yük değildir.

Aslında gerçekle dürüst bir biçimde yüzleştiğimizde ruhsal hastalıkların, taşıdığı özgüllük ve korkutuculuk nedeniyle diğer hastalıklardan farklı bir yere sahip olduğunu anlayabilmekteyiz. Bedenimizdeki en önemli organlar ve yeteneklerimiz etkilenmektedir. Beyin ve onun ürünü zihin, doğrudan etki altında olduğunda ölmediğimizi söylüyor; beynimiz öldüğünde ölmüş oluyoruz, yani sinir hücre-

lerimizin ateşlemesiyle oluşan elektriksel akımlar sona erdiğinde. Basketbol oynadığımız (hatta seyrettiğimiz), ilginç bir kitabı okuduğumuz, güzel bir müzik dinlediğimiz anlar yaşadığımızı en çok duyumsadığımız anlardır; çünkü beynimiz en etkin biçimde çalışmaktadır. Olmasından en çok korktuğumuz şey, kalp durmasıyla aniden ölmek ya da kaza sonucu felç olmak değil, ***aklımızı yitirmektir.***

Ruhsal hastalık, evimizde, dolapta saklanmış üç yüz kiloluk bir gorille karşılaşmaktan korkmaktır. Ama bunu göze almak zorundayız! Çünkü bu artık çok önemli hâle gelmiştir ve sonraki on yıllarda daha da önemli olacaktır. Tedavi biçimlerini geliştirene ve koruyucu önlemler alana kadar ya da bunlar gerçekleşmediği sürece, ruhsal hastalığın küresel yükü artmaya devam edecektir. Belli toplumsal eğilimler ve buna dair veriler, bu durumun oluşmasında belirleyicidir. İlk elde, ülkemiz giderek yaşlanmakta olup, yaşlıların sayısının artmasıyla onları en çok etkileyen hastalık da artacaktır; Alzheimer hastalığı. İkincisi, doğurgan kadınların yaş dilimi yükselmekte, bir önceki kuşakla kıyaslandığında bu özgün gruptaki depresyon ve anksiyete oldukça fazla görünmektedir. Bu grubun altmışlı yaşlara ulaşmasıyla Alzheimer hastalarının sayısı oldukça fazlalaşacaktır. Biz bir şey yapmazsak çocuklarımızın sırtına acı ve sorumluluktan oluşmuş bir yük bindireceğimiz açıktır.

Zihinsel hastalık gerçeği pek çok açıdan acı vericidir. Görmezden gelmemize şaşmamak gerek!

Fırtına'da olduğu üzere, acının gerçeğini ancak ümidin gerçeğiyle karşılayabiliriz. Yirminci yüzyılın son yirmi yılında, gerek ruh hekimleri gerekse hastalar, zihinsel hastalıkların, doğruluğu kanıtlanmış bilimsel araçlarla anlaşılabilen ve tedavi edilebilen beyin hastalıkları olduğunu kabullenmişlerdir. Yirminci yüzyılın son on yılına Kongre, 'Beynin Çağı' sanını vermiştir. Şu an, biyomedikal araştırmanın altın çağını yaşamaktayız. Bilim ve tıp tarihindeki çok önemli iki çalışmanın içindeyiz: İnsan beyninin ve insan genomunun haritasını çıkartmaktayız. Her ikisi de ürkütücü, insanın başarısızlık korkusunu artıran yükümlülüklerdir. İnsan beyninde milyarlarca sinir hücresi (nöron) vardır, yaklaşık 10^{12} olarak hesaplanmıştır. Insan genomundaki gen sayısı daha azdır; yaklaşık 80 bin. Ancak hepsi vücudun her bir yanında -örneğin, 20 ila 30 bin tanesi karaciğerde- aktif biçimde ifade bulmuyor.* Ancak beyindekiler en aktif olanlardır. Beyin hari-

---

(*) Protein yapımı ile sonlanmıyor anlamında. (ç.n.)

talanması, çok yeni teknolojiler kullanılarak gerçekleşmektedir. Bu da, olup biteni çok geniş çerçevede anlamamıza izin vermektedir. Söz konusu çerçeve, nörobilimcilerin 'sistemlerin düzeyi' adını verdikleri, zihnin bellek ve dikkat gibi işlevlerine gönderme yaptıkları bir tanımdır. Genom haritalanması ise moleküler genetik ve moleküler biyolojideki gösterişli ilerlemelerle seyretmekte olup molekül seviyesinde yapılan çalışmaların sonucudur. Bu iki çalışmayla ilgili ulaşılan noktalar, dördüncü ve altıncı bölümlerde ayrıntılı olarak yer almaktadır.

Bu iki düzeyde ulaşılan başarılar, önümüzdeki on ila yirmi yıllarda, şu veya bu biçimde bir araya gelecek ve öykü, hayranlık verici bir biçimde sonlanacaktır. Molekülleri kötüleştiğinde beynimizdeki hücrelerimizin nasıl kötüleştiğini, bu kötüleşmenin dikkat ve bellek gibi sistem düzeylerinde nasıl ifade bulduğunu ve neticede insanların, nasıl olup da depresyon, şizofreni gibi hastalıklar geliştirdiğini anlayabileceğiz.

Hastalığı önlemek mümkündür, tedavilerin gelişmesi kaçınılmazdır. Yeter ki, zihin ve molekül buluşması gerçekleşsin.

Bu kitap, geleceğe yönelik bir gezi rehberidir. Daha iyi tedavinin, hastalığı daha etkin biçimde önlemenin sağlanması veya tanımlanması merakına yardımcı olmak üzere yazılmıştır. İkinci kısım olan 'Zihinden Moleküle' (4 ve 6. bölümler), okuyucuyu modern psikiyatrinin bilimsel temelde kuruluşu ile buluşturmaktadır: Beyin, zihin, genetik ve moleküler alandaki çalışmalar yer almaktadır. Üçüncü kısım olan 'Zihinsel Hastalığın Yükü' (7 ve 11. bölümler), okuyucuya şizofreni, duygudurum bozuklukları, bunamalar ve anksiyete bozuklukları gibi dört büyük grup hastalık hakkında bugüne dek öğrendiklerimiz arasında en son ulaşılan bilgileri sunmaktadır.

Kitabın okuyucusu, yirmi birinci yüzyılın ilk on yıllarında, oturduğu yerden zihinsel hastalığın fethedilmesi ümidinin yavaş yavaş gerçeğe dönüşmesini izleyecektir. Belki de tarihte ilk kez, bir zamanlar kırbaç kadar korkutucu olan bu konuda artık iyimser olabiliriz. Heyecan verici bir çağ olacak...

Işıklar kararıyor, dramın ilk perdesi gerçek insanlar hakkında gerçek bir öyküyle başlıyor; hâlâ görmeyi ve anlamayı bekledikleri bir dünyada, kendilerini zihinsel bir hastalıkla cebelleşirken bulan insanlar.

Acı verici gerçekle başlayalım. Zihin hastalığının, sizin ve benim gibi olağan insanların yaşamını nasıl etkilediğini görelim.

Bölüm 2
Uyandıran Kâbus
zihinsel hastalık ve sıradan insanlar

Zihin, zihnin korkunç, sarp, kimsenin arşınlamadığı,
Düşülesi uçurumlarla dolu dağları
Oralarda asla dolaşamayacak olanları hafife al.
Ve bizim kısa hayatımızın bu derinlik ve kayalıklarla
uzun süre baş edemeyeceğini bil.

Gerard Manley Hopkins
No Worst, There is None

Mary kaygılıydı. On bir yıldır tanıdığı Jim'le altı yıldır evliydi. Kaya gibi sağlamdı Jim. Her zaman güvenebileceği birisiydi. Ama şimdi, aniden, görünürde hiçbir sebep yokken ondan uzaklaşıyordu. Onun 'sağlam kaya'sı göz göre göre çakıl taşı yığınına dönmüş, onu şaşırtmış ve korkutmuştu. Gözleri, korku dolu gözleri... Neler oluyor?

Dört ay önce başlamıştı.

Tanrım neler oluyor? Neyim var?

Jim, bardakta henüz suyun yüzeyine çıkmamış olan Alka Seltzer'den* çıkan kabarcıkları boş bakışlarla seyre dalmıştı.

Olmuyor, YAPAMIYORUM, bütün gün iş, sonra gece de ders... Daha fazla çalışamıyorum. Neden bu kapana kısıldım? Bensiz Mary daha iyi olacaktır. Midesindeki düğüm ağırlaşıyordu. Diş fırçasına uzandı, yere yuvarladığı Alka Seltzer bardağı paramparça olmuştu. Soğuk karo zemine doğru eğildi; eline geçirdiği düzgün bir cam parçasını, kaynadıkça yüzeye doğru yükselen kaygı dolu düşünceleri soğutmak istercesine alnına doğru götürdü. Ne zamandır bu denli kötü his-

(*) Reçetesiz satılan ve suda köpüren bir ağrı kesici. (ç.n.)

settiğini anımsamaya çalıştı. Dikkatini zehirleyen, ruhunu temelden deviren içindeki acı dolu duygu için bir neden bulmaya çalıştı; aklına hiçbir şey gelmiyordu. Karısı Mary, yaşamındaki mutluluk kaynağıydı. Onun okula dönüşünü içten bir mutlulukla desteklemişti. Böylelikle, şimdi çalıştığı inşaat işinin getirebileceğinden daha iyi bir hayatı olacaktı. Yönetim odalarının, dizüstü bilgisayarların olduğu dünyaya sadece yarım dönem kalmıştı. Gerçekleştirmek zorundaydı. Peki, neden her şey sönük ve uğursuz bir hâle gelmişti? Her sabah uyandığında, kafasına çarpan bir taş gibi, içindeki o tuhaf histen neden sıyrılamıyordu?

Doğrulup oturduğunda içindeki o hissi düşündü; okuldayken eve gitmek üzere yanlış otobüse bindiğini sandığında duydukları ile aynıydı: Panik dalgası olarak gelen, gerçek dışı 'bu işte bir yanlışlık var!' duygusu. Bu duygu, otobüste rastladığı tanıdık bir yüz ya da doğru yol olduğunun farkına varmasıyla buharlaşıp kaybolacaktı ancak bu kez tıkanmıştı. Sabahları Alka Seltzer sayesinde daha iyiydi. Gün içinde biraz azalmakla birlikte bu duygu onu asla terk etmiyordu. Uykusu haftalardır bir işkenceye dönüşmüştü, şimdi canlı bir cenaze gibi hissediyordu.

Böyle nasıl sürdürebilirim? Tüm kabahat bende; kendimi değiştirmeye kalktım. Ailedeki herkes inşaat işçisi iken başka bir şey olmaya kalkmanın bedeli bu! Benim gibiler, neredeyseler orada kalmalılar...

Şu günlerde mükemmel hissetmesi gerekiyordu. Yıllardır görmekte olduğu rüyası gerçekleşmek üzereydi. İş idaresi dalındaki yüksek lisansını bitirip, yüksek ücretle gireceği şirkette, tercihen, pazarlama ve satış bölümünde çalışacaktı. İkisi birlikte çalışmışlar, planlar yapmışlar ve çoğu şeyden vazgeçmişlerdi. Mary sekreter olarak çalıştığı işini korumak zorundaydı. Dolayısıyla Jim'in okul giderlerine yardımcı olabilecekti; bu nedenle çocuk sahibi olmayı yani bir 'aile' olmayı ertelemişlerdi. Kendisi otuz dört, Mary otuz bir yaşındaydı. Mary'nin biyolojik saatinin tik-takları iyiden iyiye duyulur hâle gelmeye başlamıştı. Daha fazla beklemeleri olanaksızdı. Taşınacaklarını bildikleri için ev almayı ertelemişler; mobilya hatta tabak çanak bile almamışlardı. Jim, yarı zamanlı olarak aile işi olan inşaatçılığa devam ediyor, çatı yapıyordu. Bu tehlikeli ve zor bir işti. Yakında o da beyaz gömlekliler arasına katılacak, tüm nimetlerinden yararlanacaktı. Elbise giyip boyun bağı takmayı ne kadar istiyordu!

Görünüşte her şey bir grip sırasında başlamıştı: Kas ağrısı ile hafif ateşi vardı ve kendini bitkin hissediyordu, iştahı da kalmamıştı. Zamanının çoğunu yatağında geçirmeye başlamış, birkaç gün boyunca okuldaki derslerini kaçırmıştı. Ateşi ve ağrıları kaybolunca hem okula hem de işe gitmeye başlamıştı. Gene de düzelen bir şey yoktu; iyi hissetmiyordu. Hatta bazı açılardan daha da kötüydü. İştah kaybı bulantıya dönmüş, sabahları kalktığında midesinde bir ağırlık hissetmeye başlamıştı. Gün içinde azalmakla birlikte yemek yemek içinden gelmiyordu. Bu 'sabah hastalığı', Mary'nin değil de Jim'in 'yolcu beklediği' biçiminde aralarında şaka konusu olmuştu. Üç kiloya yaklaşan kilo kaybı, kötü hissetmeye devam etmesi, bulantı arttığında üst üste kusmasıyla duruma uymayan şaka da sona ermiş oldu. Başka sorunlar da vardı; ertesi gün tamamlayacağı işlerin sıkıntısıyla gecenin yarısında uyanıyor, iki üç saat boyunca uykusu gelmiyordu. Ertesi gün yorgunluktan tükeniyordu. Okulla ilgili iki önemli projesini bitirip bitiremeyeceğinin derdine düşmüştü. Korkuyor ve hiç alışık olmadığı hâlde kendinden kuşku duyuyordu. Projeler konusunda kendinden emindi ve sınıfın en iyisi idi. Neden şimdi başına böyle bir şey geliyordu? Zaman zaman elleri titriyor, her şeyden huzursuz oluyordu. Mary'nin karşı yönde ikna çabalarına karşın kaybetmeye yazgılı olduğunu düşünmeye başlamıştı. Gelecek yıl iş başvurusu yapmayıp, tam gün çatı işine geri dönme kararı ile durum kriz noktasına ulaşmıştı. Okulu terk edip eğitimini yarım bırakabilirdi.

Mary'nin işi dolayısıyla ikisi de sigortalıydı. Sağlıkları yerinde olduğundan, sigortayı doğum kontrol hapları için Mary'nin jinekoloğunu yılda bir kez ziyareti dışında hemen hiç kullanmamışlardı. Jim'in belki de bir doktora gitmesi gerekiyordu; bir hastalığa yakalandığı ortadaydı.

Doktor ufak tefek, sarışın, sarkık bıyıklı, ince adaleli, genç biriydi. Giyilmesi zorunlu beyaz önlüğün içinde yakası açık bir gömlek, hâki bir pantolon ve markalı ayakkabıları vardı. Adı Dr. McNerny idi. Jim'in öyküsünü dinledi; geçirdiği grip, ardından yorgunluk, bulantı, kusma, titremeler ve uyku güçlüğü. Ardından sorular geldi; ilki Jim'in ne kadar içtiğiydi. İkisi de yatmadan önce birer bira içer; birlikte gevşeyip, konuşurken günün geride kalan olaylarını gözden geçirirlerdi. Ayda bir kez, cumartesi akşamları yemekte bir şişe şarap içerlerdi. Jim, bundan daha fazla içmediği hususunda doktoru güçlükle ikna etti. Ardından ne kadar kahve ve kafeinli içecek tükettiği konusuna gelindi; Jim hatırı sayılır ölçüde kahve içtiğini

kabullenmek zorunda kaldı. Günde beş altı kupa kahve, yanında birkaç kutu Coca-Cola veya Pepsi içiyordu. Beslenme konusu bunu izledi; mevcut sağlık kayıtları açısından ikisi de kendileriyle gurur duyuyorlardı. Jim'in babası baypas geçirdiğinden her ikisi de kalp için sağlıklı bir diyet izliyorlardı: Haftada birkaç kez et, bol miktarda meyve ve sebze, pirinç ve margarin yerine zeytinyağı. Jim, uyku öncesi atıştırmalarından, en çok da dondurmadan hoşlanmakla birlikte Mary buna neredeyse hiç izin vermiyordu. Beden alıştırması, sigara, madde kullanımı... Kayıtları tertemizdi! Zaten birbiriyle tanışmaları da düzenli olarak yaptıkları koşu ve bisiklet sürmeler sırasında olmuştu. Ne o ne de öteki, sigara ya da başka bir maddeyi kullanmıştı. Sorular arasında Jim'in annesi, babası ve diğer aile üyelerinde ne tür hastalıkların olduğu da vardı; kalp hastalığı, şeker, kanser, böbrek hastalığı ve diğer hastalıklar soruldu.

Doktor, Jim'in kalbini ve akciğerlerini dikkatle dinlemiş; dengesini ve hareketlerindeki eşgüdümü denetlemiş, gözünün içine ve ağzına bakmış, sonunda tüm bedenini gözden geçirmişti. Her şey yolundaydı. Tartıya çıktığında son altı hafta içinde Jim'in dört kilo verdiği ortaya çıktı. Doktor McNerny, bundan kaygılanmış görünüyordu. Jim'e fazla sıvı alıp almadığını ve fazla idrara çıkıp çıkmadığını sordu.

Beden muayenesini tamamladıktan sonra Dr. McNerny, kan ve idrar tetkikleri yapmak istediğini söyledi. Önemli bir kısmı olasılık dışı olmakla birlikte Jim'in sorunlarını açıklayabilecek nedenler çoktu. Tiroid bezi ile ilgili olabileceği gibi şeker hastalığı da akla gelmeliydi. Kilo kaybı akla kanseri getiriyordu. Gene de Jim'in durumuna en uygun açıklama fazlaca kafein tüketmesiydi. Bu nedenle doktor Jim'e, kafeinsiz kahvede bile bir miktar kafein olabileceği düşüncesiyle, bitkisel çaylara ya da kafeinsiz hafif içeceklere dönmesini önerdi.

Doktordan çıktıktan sonra kanser olasılığı Jim'in iyiden iyiye kaygılanmasına neden olmuştu. Birkaç gün sonra Dr. McNerny'nin asistanı tetkik sonuçlarının normal olduğunu söylemek üzere aramıştı. Jim bir şeyi olmadığını düşündü.

Doktorun kafein konusunda söylediklerine uymakla birlikte Jim'in durumu kötüye gidiyordu. Bulantı tüm güne yayılmış, sabahları kusmadan dişlerini fırçalayamaz olmuştu. Aslında haftanın üç dört günü kahvaltıyı kaldırmıştı. Berbat hissediyordu. Bir yandan yorgun ve şaşkın, bir yandan da gerilmiş bir yay gibiydi. Anksiyete

ile geçen, dikkatini toplayamadığı saatler süren dönemleri oluyor, işe ve okula âdeta kendini sürükleyerek gidiyordu. Okulu tümden bırakıp, mezuniyeti ertelemeyi düşünmeye başlamıştı. İşi tamamen gözden çıkarmanın sınırına gelmişti. Kendini toparlayıp yeniden başlamak, çıkışları kollamak ve uygulamaya koymak için enerjisi kalmamıştı. Herhangi birinin ona iş verebileceğini düşünmüyordu.

Mary, kendi başına harekete geçmeye karar verdi. Her zaman iş üstlenmeye hazır bir insandı zaten; Jim'in sorununun ne olduğunu Mary'nin araştırmasının vakti gelmişti. Sağlıkla ilgili internet sitelerinden başladı. Ilginç şeyler bulmuştu. Jim'in belirtilerinin 'Panik Bozukluk' veya 'Yaygınlaşmış Anksiyete Bozukluğu' adı verilen ve oldukça yaygın olan hastalıklara uyduğunu öğrendi. Aslında gerek yaş dilimi gerekse aile öyküsü açısından tiroid hastalığı, kanser ve şeker hastalığı ihmal edilecek ölçüde düşük olasılıklardı. Öte yandan, onun yaşındaki çoğu insanın anksiyete ile başı dertteydi. Bu durumlarda etkili olduğu söylenen çok yeni ilaçlar vardı. Amerikan Tıp Birliğinin internetteki dergisinden indirdiği bir makaleyi basıp, okuması için Jim'e verdi. Amerikan Psikiyatri Birliği (APA; American Psychiatric Association)'nin sınıflama rehberinde (DSM-Diagnostic and Statistical Manual*) yer alan 'Panik Bozukluk' veya 'Yaygınlaşmış Anksiyete Bozukluğu' tanımlarını da basmıştı. Jim, belirtileriyle tanımların birbirine ne kadar uyduğunu görünce şaşırmıştı. Mary dur durak bilmiyordu; Dr. McNerny'den yeni bir randevu alması için Jim'i ikna etmişti. Sigorta şirketi, Jim'in daha yeni biten tetkiklerinde her şey yolunda gözüktüğü için bu yeni randevu işine pek sıcak bakmıyordu. Ancak Jim, panik veya anksiyete bozukluğu için bir değerlendirme yapılması amacıyla ruh hekimine havale edilmesi konusunda onları ikna etmeyi sonunda becermişti. Bunu yapabileceğini sanmıyordu; dayanamayacağı kadar sıkıntılıydı.

Görüştüğü genç biriydi, hatta Dr. McNerny'den daha genç görünüyordu ve önlük giymiyordu. Adı Bay Morgan'dı ve doktor da değildi. Psikolojide yüksek lisans yapmıştı. Bay Morgan, sigorta şirketinde ruh hekimi bulunmadığını söyledi. Gerçekten zorunluysa hastaları başka yere havale ediyorlardı; ancak bunlar 'durumu kötü' vakalardı ve Jim de 'durumu kötü' biri gibi görünmüyordu. Bay Morgan, sigorta şirketinde, Dr. McNerny gibi doktorların denetiminde, ruhsal hastalıklara tanı koyan, tedavi eden kişiydi. Kendine güvenli

---

(*) Amerikan Psikiyatri Birliğinin Tanı ve Tarif Kitabı'nın kısaltması. (ç.n.)

ve yetkin biri gibi görünüyordu. Dolayısıyla Jim, tedavisini kuşku duymadan Bay Morgan'a emanet etti.

Bay Morgan, Dr. McNerny'deki kayıtları gözden geçirdiğini, dolayısıyla alkol, madde kullanımı vb. soruları tekrar etmeyeceğini söyledi. Jim'e okuldaki çalışması ve kariyeri ile ilgili sorular sorarak başladı. Jim, gerçek anlamda bir kriz yaşadığını söyledi. Okulu bırakmaktan, başka bir yerde daha iyi bir iş için başvuru yapma planlarından vazgeçmekten korktuğunu söyledi. Bay Morgan, sevimli bir biçimde gülümsüyordu ve hazırdaki bir listeden okuyormuşçasına peş peşe sorular soruyordu. Jim, birden, Mary'nin internetten okuması için bastığı Amerikan Psikiyatri Birliği 'Panik veya Anksiyete Bozukluğu' tanı ölçütlerini tanıyıverdi. Her ikisine de şöyle böyle uymakla birlikte hiçbiri tam olarak karşılamıyordu, gene de görev edinerek her soruya yanıt verdi. On beş dakikalık sorgulamadan sonra Bay Morgan, özür dileyerek ayrıldı ve elinde bir reçeteyle geri döndü. Adı Celexa olan bir ilaçtı ve Prozac'a benziyordu. Alacağı doz yirmi miligramdı ve aynı akşam başlayacaktı. Ancak etkinin görülebilmesi dört haftaya kadar uzayabilecekti. Jim'in yüreği duracak gibi olmuştu; o erkenden iyileşmek istiyordu. Celexa isimli ilacı hiç duymamıştı ama Prozac'ı biliyordu: İnsanı 'ehh işte!'den daha çok iyileştiriyordu. Neyse, belki işe yarayacaktı. Denemekte yarar vardı.

Üç hafta sonraki randevu için beklediği süre içinde, Jim'in biriken soruları uzun bir liste hâlindeydi ancak yanıt alma konusunda pek iyimser değildi.

Jim sordu:

"Benim neyim var, ne düşünüyorsunuz?"

"Haa, beyninizde meydana gelen kimyasal bir dengesizlik; muhtemelen doğduğunuzda zaten var olan bir eğilim." Bay Morgan yanıtlamıştı.

"Bu ne kadar sürecek?"

"Tüm ömrünüzce sürebilir," Bay Morgan devam etti, "Ama bunu aklınıza takmayın çünkü ilaçlar genellikle işe yarar."

"Söylemek istediğiniz, ömür boyu ilaç almak zorunda kalabileceğim mi?" Jim korkarak sormuştu. Sağlık bilinci olan ve ilaç almaktan nefret eden biriydi. Kendisine yeten bir insandı, 'ömür boyu' bir şey almak fikrinden hoşlanmamıştı.

Jim'den yaşça daha ufak görünen Bay Morgan, yanıt vermeden önce doğrulup, gözlerini ayırmadan konuştu:

"Bakın şimdi; bu şeker hastalığı olsaydı ilaç almaya karşı çıkmayacaktınız değil mi? İyi de zaten bu da şeker hastalığı gibi bir şey! Fark sadece beyinde olması!"

"İlaç yerine psikoterapiyle iyileşmez mi?"

"Belki..." diye yanıtladı Bay Morgan. "Ancak daha uzun sürer, maliyet artar ve olasılıkla fazla bir işe de yaramaz. Bu sorun ortaya çıkana dek sağlığınız mükemmeldi; nörozunuz ya da duygusal sorunlarınız yok, dolayısıyla psikoterapi gerektirecek bir şey de yok." Jim kabullenmek zorundaydı.

"Tanınız ne peki?"

"Valla, panik atak tanısına tam olarak uymuyorsunuz. Panik için 'tipik' olan ataklarınız yok! Tanımladığınız anksiyete dönemleri, beş on dakika yerine saatler sürüyor. Gene de sorunun panik olduğu fikrindeyim. Sizinki tipik olmayan ataklar. Yaygın anksiyete bozukluğu ölçütlerini karşılamıyorsunuz, belirtilerin devam süresi bunda altı aydır. Oysa siz iki üç aydır sorun bildiriyorsunuz."

Jim için o iki üç ay sonsuzluk gibiydi...

"Öte yandan takıntı-zorlantı (obsesif-kompulsif) eğiliminiz de mevcut; düzenli ve düzgünsünüz, denetim sizde olsun istiyorsunuz. Ayrıca bazı belirtileriniz depresyonu andırıyor. Celexa'yı seçme nedenlerimden biri de bu zaten. Aynı anda birden çok sorunu olanlarda çok işe yarıyor. Anksiyete, depresyon ve takıntı-zorlantının bir arada bulunduğu 'eş hastalanma' bugünlerde çok yaygın, tedavisi de oldukça zor."

Jim için hiç de güven verici değildi.

"Gerçekten en iyisi bu ilaç mı? İşe yarayacak mı?"

Bay Morgan giderek huzursuzlaşmaya başlamıştı. Jim'e ayırdığı vakit sona ermiş, bir sonraki hastanın sırası gelmişti.

"Tılsım gibi! Bu yeni ilaçlar, beyinde özgün kimyasal sistemleri hedef almaktadır. Sizde serotonin eksikliği var; Celexa, Serotonin Geri Alım Engelleyicisi'dir (SSRI). Eksik olan serotoninizi, yeterli miktarı sağlayarak düzeltecektir. Bu düzelmenin başlaması dört haftaya kadar uzayabilir ama eminim daha iyi hissedeceksiniz. Başka bir soru var mıydı?"

Son sorusu, 'yeter artık!' iletisi yerine geçiyordu.

Böylelikle Jim, elinde reçetesi, az da olsa ümitlenerek çıktı gitti. Bay Morgan'ın güvence vermeye çalışan yaklaşımını bilmesine karşın beyin hastalığı fikrinden rahatsız olmuştu. Ayrıca 'ömür boyu' cezasından da hoşlanmamıştı. Ancak ilacını alıp eve gitti; olanları

Mary'ye olduğu gibi anlatıp akşam yemeğinden sonra ilacını ilk kez aldı. Etkisini dört haftada göstereceğini bildiğinden fazla bir şey beklemiyordu.

Bay Morgan'ın yorumları, Mary'yi oldukça kaygılandırmışsa da o endişelerini kendine saklamayı yeğlemişti. Jim'in başındaki dert Jim'e yeterdi. Yüreklendirici ve ümit verici davranmak zorunda olduğunu biliyordu. Web sayfasındaki bilgilere göre yeni ilaçlar haricalar yaratıyordu.

Ancak ilacın ilk dozunu aldığından birkaç saat sonra Jim duvarları tırmalıyordu. Rahatlama belirtileri bir yana Jim'in anksiyetesi artmış, iyiden iyiye huzursuzlaşmıştı. Doktorun tarifine uymak gerektiğini bilmesine karşın, bir an önce iyi olmak isteğiyle, ertesi güne hazır olmak için o gece yatmadan ikinci dozu da almıştı. Bir felaketti! Gece boyunca uyanık kalmış, dönüp durmuş, sızlanmıştı. Aklını mı yitiriyordu? Artık hep hasta mı kalacaktı? Hastaneye yatması gerekecek miydi? Serotoninin beyninden akıp gittiğini hisseder gibiydi; iradesi, kişiliği ve zekâsı da serotoninle beraber akıp gidiyordu. Serotonin eksikliğine sebep olan neydi? O ne yapmıştı? Ne yapabilirdi? Bu denli hasta olduğunu görünce okuldaki hocalar ne diyecekti? İş görüşmesine gitmesi artık mümkün müydü? Artık sürdürebilecek miydi? Hangi şirketin eleman aradığını, hangisinin iş başvurusuna yanıt verdiğini izleyebilecek miydi? Eğer bir iş görüşmesine gitmiş olsaydı görüşmeciler becerisi olmayan bu adamın bir şarlatan olduğunu hemen anlayacaklardı. Bir ürün için model bir pazarlama planı oluşturmaya daha başlayamamıştı. Ya annesi ve babası, onlar ne düşünecekti? Onları nasıl böyle yüzüstü bırakabilirdi? Hele Mary, onu da yüzüstü bırakıyordu. Gelecekle ilgili ümitlerinden vazgeçmek zorunda kalacaklardı. Belki de onu terk etmesi en iyisiydi; ruh hastası bir eşle uğraşmak zorunda değildi. Hâlâ çok gençti; daha iyisini, yani daha iyi bir koca bulabilirdi. Gelecek bu denli karanlık olduğuna göre kendine kıyma olasılığı da vardı.

Jim, sonraki iki gün boyunca ilacını sektirmeden aldı. Her gecesi işkenceyle, uykusuz; korku, kuşku ve kaygı dolu geçti. Sürekli bulantısı vardı. Yediği her şeyi kustu. Acıya dayanıklı bir insan olmasına karşın nöbetler tarzında gözyaşlarına boğuluyor ve tesellisi mümkün olmayacak biçimde ağlıyordu. Onu bu hâliyle görmek, Mary'ye katlanılmaz derecede acı veriyordu. Çok fazla ıstırabı vardı ve ikisi de nedenini bilmiyorlardı. Sonunda Bay Morgan ve Dr. McNerny'e haber veren gene Mary olmuştu. İnternetten, bu ilaçların (SSRI) bu

tür yan etkilerinin olabileceğini ve çoğu insanda bunun pek sorun olmadığını öğrenmişti. Nüfusun neredeyse yarısı SSRI almaktaydı. Jim'in durumu bir istisna olmalıydı. Anksiyete üzerine etkili Xanax gibi başka ilaçların olduğu, daha hızlı etki edip, anında iyileşme sağladığı konusundaki bilgiler dikkatini çekti. Bay Morgan, öyküyü dinledikten sonra onu arayanın Jim olması gerektiğini söyledi. Başka bir şey daha söyledi; son kararı Dr. McNerny verecekti çünkü Xanax ve benzeri yatıştırıcıların alışkanlık yapma özelliği vardı. (Peki, Celexa işine ne demeli; ömür boyu alındığında alışkanlık yapmış olmuyor muydu?) Mary, Jim'in hasta ama gerçekten çok hasta olduğunu, kendisinin de korktuğunu, gerçekten çok korktuğunu açıklamak zorunda kaldı. On bir yıldır tanıdığı bu insanı hiç böyle bir durumda görmemişti.

Dr. McNerny'den gelecek telefonu beklerken Jim'le uzun bir konuşma yaptı. Her ikisi de bu ilacın onu kötü etkilediğini, beklenmeyen ve istenmeyen bir sonuca yol açtığını bilmekteydi. Mary'nin, kocasının tıbbi bakımında söz sahibi olmak gibi bir iddiası olamazdı ama onun daha iyi hissetmesi için yardım etmek üzere ümitsizce çabalıyordu. İsteyebileceği tek şey, yatıştırıcılardan birinin biraz da olsa iyilik sağlayacağı, hiç olmazsa bir parça uyuyabileceği, boğazından birkaç lokmanın geçeceği idi. Daha sonra olanları bir araya getirip, sonraki adımın ne olabileceğini araştırabilirlerdi.

Dr. McNerny aradığında onunla Jim konuştu; hâlinin ne kadar kötü olduğunu söyledi. Gözyaşlarına ramak kalmıştı, olasılıkla Dr. McNerny de anlamıştı bunu. Xanax'a onay verdiğini ve sonraki hafta Jim'i göreceğini söylemek için telefon etmişti. Jim'e gerçek anlamda 'ciddi' bir şeyinin olmadığı yolunda güvence verdi. Umutsuzluk, kusma, anksiyete ve uykusuzluk gerçekten 'ciddi' değildi demek.

Jim ve Mary için sorun yeterince ciddiydi; dostlardan ve aileden yardım istemeye karar verdiler. O güne dek hiç kimseyle Jim'e ait bir sorunu tartışmamışlardı ancak şimdi çok yalnız hissediyor ve yardım arıyorlardı.

Farklı insanlardan farklı öneriler gelmesi onları şaşırttı.

Jim'in danışmanı ve okulda en sevdiği hocası olan Profesör Ernst Vogel, gerçekten çok nazikti. Jim'in eski Jim olmadığını anlamış ve nesi olduğunu sormuştu. Madde kullanmak, çok içmek ya da evlilik sorunları gibi olasılıkların dışında Jim'in sorununun kuşku ve anksiyeteden ibaret olması görünüşte onu çok rahatlatmıştı. Jim ve Mary, onun gördüğü en mutlu çiftti, onların kopmuş olduğu düşüncesin-

den nefret ediyordu. Dahası, Jim o güne dek gördüğü en iyi öğrencilerindendi ve gelecekte daha da ilerleyeceği belliydi. Sevimli, nazik, içten, dürüst, yaratıcı ve çalışkan biriydi Jim; ideal evlat! Profesör Vogel, kendi alanında tanınmış biri olduğu için tavsiyesiyle Jim'in çok iyi bir iş bulabilmesinde yardımcı olabileceğini biliyordu. Jim'in iş görüşmeleriyle ilgili olarak panik yaşadığını, açık işleri izlemekten ve başvuru yapmaktan vazgeçtiğini öğrenmek onu çok şaşırtmıştı. Profesör Vogel'a göre Jim'in bir psikoterapistle görüşmesi gerekiyordu; böylelikle soruna neden olan her neyse ele alınabilirdi. Anksiyete ve depresyon, karısının yaşamında sorunlara yol açmış ve psikoterapiden çok yararlanmıştı. İlaca ihtiyaç duyulmamıştı. Tedavi altı ay sürmüştü ve karısı o günden bu yana çok iyiydi. Bütün bunlar Jim'in kulağına hoş gelmişti. Terapistin adını ve telefonunu hemen yazmıştı. Dost Ernst, hiç kimsenin yapamadığını yapmıştı; ilk kez kendisini rahat hissediyordu. Sorun belki de tamamen ortadan kalkacaktı. Denetimini yeniden kazanacak ve eski hâline dönebilecekti. Terapi bunun nasıl yapılacağını gösterecekti.

Jim'in anne ve babası olan Max ve Helen'la da görüştüler. Mary'ninkiler öldüğü için anne ve baba olarak sadece onlar vardı. Her ikisi de çok yakın davrandılar. Mary, rahatlıkla içini dökebileceğini hissediyordu. Helen, yaşamı boyunca çalışmış ve güncel olanla ilişkisini ve ilgisini asla yitirmemiş bir kadındı. Oldukça muhafazakâr ve mantık düzeyinde yaklaşan bir kadındı: Bu nedenle, Mary, Bay Mükemmel olan oğlunun geldiği hâli öğrenince Helen'ın tepkisinin ne olacağını bilemiyordu. Bunu Bay Morgan'ın dışında kimse ona açıklayamazdı.

Mary'nin anlattıklarını kahve içerken ilgiyle dinledi. Daha sonra uzanıp, Mary'nin elini tutarak, "Bugüne dek söylemeyi asla düşünmediğim bir şeyi seninle paylaşmak istiyorum; şu an bunu bilmen gerekiyor. Jim'i doğurduğum sıralarda benim de benzer bir deneyimim olmuştu," dedi.

Helen, yirmili yaşlarının sonuna doğru tüm duygularının ayaklandığı bir dönemden bahsederek, yaşadığı anksiyete ve derin ümitsizlikten söz etti. Belirtiler tutuyordu ama tanı farklıydı. Gittiği ruh hekimi, endojen depresyon geçirdiğini söylemiş ve onu bir trisiklik antidepresan olan nortriptilin ile tedavi etmişti. İlaç anında sakinleştirmiş ve iki hafta içinde depresyonu ortadan kalkmıştı. Denetimini yitirme korkusunu atlatmış, eski hâline dönmüştü. Bir mucize gibiydi sanki. Altı ay içinde azaltarak ilacını kesmişti. Jim'in kız kardeşi

doğduğunda yeni bir atak geçirmiş ve yine başarılı biçimde tedavi edilmişti. Bu iki atağın dışında hep iyi olarak kalmıştı. Böylesi sorunlar yaşamış olmaktan ötürü biraz utanmış olduğundan çocuklarına bundan hiç söz etmemişti. Depresyon aileden geliyordu, dolayısıyla Jim'in yaşadıkları da bununla ilgiliydi. Eğer öyleyse aynı tedavi aynı sonucu verebilirdi.

Öne doğru eğilen Helen, sakin bir sesle, "Bilirsin, depresyonu olanlarda bazen intihar görülebilir. Jim'e bunu düşünmüş olup olmadığını sor. Biliyorum, oldukça zor ama bilmek zorundasın. Panik bozukluk ya da anksiyete bozukluğu değil de depresyonu varsa yaşamsal riski var demektir. Seni üzmek istemiyorum ama bunu fark etmek zorundasın. Depresyonu varsa ona göre tedavi edilmeli. Çoğu insanda depresyonun tedavisinde yardımcı olan Celexa, belli ki Jim'de geri tepmiş, işe yaramamış. Kendi deneyimimden ötürü son yıllarda depresyonla ilgili pek çok kitap okudum. Eski ilaçların bazıları serotoninin yanı sıra başka kimyasal sistemler üzerinde de etkili olabiliyor. Dolayısıyla benim yaşamış olduğum ve eskiden endojen depresyon dedikleri, Jim'inki gibi görünür bir neden olmaksızın ortaya çıkan ciddi depresyonlarda belki bu tür ilaçlar daha etkili olabilir. Hepimiz bunun üzerinde durmalıyız, kuşkusuz hepimiz Jim'in iyileşmesini, tekrar kendisi olmasını istiyoruz," dedi.

Mary'yi kucaklayarak bağrına basan Helen, "Üzülme! Onu geri getireceğiz. Bunu yapabileceğimizi biliyorum," dedi. İkisi de gözyaşları içindeydiler.

Mary, internete bile bakmadan kitaplardan ve kendi yaşadıklarından ötürü Helen'in durumu kavradığını biliyordu. Hem de nasıl!

Eve dönen Mary, zihinsel anlamda iyiden iyiye doymuştu. Jim eve gelmeden önce internetteki DSM adresini inceledi: BİNGO! İşte buydu! Majör depresyona tam tamına uyuyordu, intihar düşüncesinin olup olmadığını bilmiyordu ama diğer belirtiler uyuyordu: Çökkün ruh hâli, enerji azalması, kilo kaybı, uykusuzluk, bedensel huzursuzluk, yorgunluk, ajitasyon, düşünebilme ve zihinsel yoğunlaşmada güçlük. Olayı çok iyi bir noktadan yakaladığından emindi ve Jim kapıdan içeri girdiğinde kendisini hazır hissediyordu. Tekrar sigorta şirketine başvuracaklar, depresyon tedavisinde uzmanlaşmış, eldeki tüm ilaçları tanıyan bir ruh hekimine sevk edilmelerini isteyeceklerdi. Salata için marulu yıkayıp, güneşte kurutulmuş domatesten yaptığı sosu salataya dökerken Beatles'in 'Yellow Submari-

ne- Sarı Denizaltı' şarkısını mırıldanıyor ve sigorta şirketine yapacağı atağı kurguluyordu.

Jim yemekte, "Psikoterapiste gidip sorunlarımın kökenine inmem gerek," diyerek söze başladı. Görünüşte üç ay süren kuşkudan, yıkılmışlıktan, kararsızlıktan kurtulmuş ve bir yolda karar kılmıştı. Mary ne söyleyebileceğini bilemiyordu. Onun vardığı sonuç farklı ve bambaşkaydı. Soruyu sordu:

"Bu karara nasıl vardın?"

Hayranı olduğu Prof. Vogel'la yaptığı konuşmayı anlattı Jim. Yüksek lisans yaptığı son üç yıl süresince, hocası ona bir öğrenciden daha çok oğlu gibi davranmıştı. Mary, Prof. Vogel'ın fikrine katılmıyor değildi ancak 'kökenine' kadar inince eline geçecek şeyin ne olduğunu anlayamamıştı. Jim genellikle normal ve uyumlu bir insandı. Ancak insan zihniyle ilgili bilmediği çok şey vardı; belki psikoterapi yardımcı olabilirdi. Ona iyi gelen her şeyin başının üstünde yeri vardı. Gene de Helen'ın anlattıklarından kazandığı yenilikleri paylaşmaya ihtiyacı vardı.

"Psikoterapi iyi bir fikir..." dedi ve ekledi, "Kendine güveninin gelmesine yardım edecek ve eskisi gibi olacaksın. Randevu almaya bakalım. Annenle konuştum, gerçekten çok yararlı fikirler edindim." Helen'la olan konuşmasını anlatmaya koyuldu. İntiharı soruşturunca, bundan birkaç ay önce Jim'in aklına bu olasılığın geldiğini ve spor malzemeleri satan dükkâna giderek tabanca almayı düşündüğünü öğrendi.

"Bunu bir daha yapma Jim. Lütfen! Seni çok seviyorum, kaybetmeye dayanamam. Lütfen, sana ihtiyacım var. Hayatımız normale dönsün istiyorum." Taşkın, coşkun ve kaya gibi sağlam kocası, sessizce ağlamaya başladı. Değersiz olduğunu, ona uygun olmadığını mırıldanıyordu.

Mary, Helen'ın öyküsünü olduğu gibi anlattı. Jim çok şaşırmıştı. Kendisine benzeyen, kaya gibi sağlam annesi! Aynı zamanda biraz da teselli olmuştu. Eğer annesi iki tane depresyon geçirmiş ama şimdiki hâliyle iyi görünüyor ve iyi hissediyorsa belki o da atlatabilirdi. Mary, "Ne silah ne de intihar," diyerek Jim'in söz vermesini istedi. Jim söz verdi. İyi bir iş, güzel bir ev ve çocuk için yıllarca beklemişlerdi; Jim ve Mary, onlar beraberdiler. İlaç almaktan -hele alışkanlık yapanlardan- hoşlanmamakla birlikte Xanax'la biraz iyi hissettiğine göre iyi olma olasılığı vardı, iki cephede olmak üzere hastalıkla savaşmaya karar verdiler: Hem ilaç hem de psikoterapi. Daha çok

vakti olduğundan ve sağlık bürokrasisiyle uğraşacak kadar sabırlı olduğundan randevuları ayarlama işini Mary üstlendi.

Mary, pazartesi günü öğle yemeği saatinde sigorta şirketini aradı. Defalarca yapılan sonuçsuz telefon konuşmaları oldu ama intihardan söz edince birileri korkmuş olmalıydı ki şirket ruh hekimine havaleye izin verdi. Ancak psikoterapiyi kabul etmemişlerdi. Psikoterapiyi 'boşa giden bir para' olarak görüyorlardı ancak haftada on beş dakikalık sürelerde Bay Morgan'ı görmeyi kabullenebilirdi; üstelik Bay Morgan da bunu kabul ediyordu. Karşılayabilecekleri tek şey, altı seanslık kısa psikoterapiydi. Sigortanın yetkilendirdiği ruh hekimiyle görüşüp iki hafta sonrasına randevu aldı. Bitmeyecek iki uzun hafta daha. Telefonu kapattıktan sonra Mary'nin aklına geldi, tekrar telefon edip Jim'in intihar düşüncelerinden söz edince sekreterin tavrı değişmiş, daha sıcak davranmıştı. Sonuçta, aynı hafta, cuma günü öğle sonu için acil randevu alabilmişti.

Mary daha sonra Prof. Vogel'ın önerdiği terapiste ulaştı. Sekreter, üç psikoloğun, bir de ruh hekiminin olduğu özel bir grup terapisinden söz etti. Jim, o ruh hekimi ile bir kez de olsa görüşmeliydi; daha sonra psikologlardan biri haftada bir defa olmak üzere psikoterapiyi sürdürecekti. Prof. Vogel'ın önermiş olduğu Dr. Emily Brill, çarşamba günü öğleden sonra bir açılışa gideceği için Jim'i ilk olarak daha sonra görecekti. Bu görüşme için iki yüz, seansların her biri için de yüz dolar ödeyecekti. Mary derin bir soluk aldı. Zaman içinde ödeyecekleri toplam miktar, alacakları evin peşinatı düzeyine ulaşacaktı. Ama Jim'in istediği buydu. Mary de Jim'in iyi olmasını istiyordu. Çarşamba randevusunu ayarladı.

Jim, Dr. Brill'i çarşamba günü gördü: Elli yaşlarında, saçları kırlaşmış, koyu tenli, koyu, delici bakışları olan bir kadındı. Görünüşte annesine benzememekle birlikte onun gibi düzgün bir kadındı. Onu hemen sevmişti. Uykusuz geceler, bulantı, kusma, anksiyete ve depresyon derken öyküyü bir kere de o dinledi. İlaçların yol açtığı etkilerden söz ederken doktor onu dikkatle dinlemişti; SSRI felaketi, Xanax'la bir miktar iyileşme görülmüştü. Bir saate yakın konuşmuşlar ve doktor -bu kez- farklı sorular sormuştu: Anne ve babası, Mary, çocukluğu, ergenliği, değişimlere tepkisi, arkadaşları ve üstleriyle nasıl geçindiği, gelecekle ilgili ümitleri vb... Sonunda, "Bütün bunlar yakın gelecekte yaşamınla ilgili yapacağın değişikliklerle yani beyaz yakalılar dünyasında yeni bir iş, aileyi ve dostları bırakıp yeni bir kente göç, çocuklu bir aile hâline gelmek gibi değişikliklerle günde-

me oturan durumsal anksiyete ve depresyon. Aynı anda o kadar çok şey var ki... Bu değişimler, seni düşündüğünden daha çok etkilemişe benziyor. Daha kesin konuşabilmem için sanırım seni birkaç kez daha görmem gerekiyor. Şu an olanları anlayabilmende yardımcı olmak istiyorum, tekrar olmasını engellemek ve gelecekte büyük bir değişiklikle karşılaştığında bunların olmaması için ne yapılacağını bilmek önemli."

Duydukları çok hoşuna gitmişti. Ancak pahası aklını kurcalıyordu. Bundan söz etti. Doktor, "Sağlığına yönelik uzun vadeli bir yatırım gibi düşün." diyerek yanıt verdi, "Sağlığın, elindeki tek şey, gereken özeni göstermelisin!"

Akla uygun diye düşündü Jim. Neticede bu da bir işti. Fiyat fahiş olmakla birlikte bu böyleydi! Belki grup terapisti olmadan sadece Dr. Brill'le terapiyi sürdürebilirdi. Çünkü ödeyeceği para, grupla neredeyse ikiye katlanıyordu. Zaten sigorta şirketinin önerdiği doktorla da görüşmesi gerekiyordu.

"Özür dilerim, olmaz," dedi Dr. Brill. Üzüntülüydü. "Grubumuzun bağlı kaldığı bir akit var; beni görüyorsanız grup terapistini de görmek zorundasınız. Tedavinin sürekliliği açısından bu bir zorunluluk. Ben psikoterapiyi üstlenirken ruh hekimi de ilaçlarınızı düzenleyecek. Böylelikle takım olarak çalışmış olacağız."

Jim köşeye sıkışmış gibi hissetmeye başladı; muhtemelen sigorta şirketindeki ruh hekimini görecek, onun da farklı önerileri olacaktı. Dr. Brill'in Celexa, Xanax ve annesinin ilacı nortriptilin konusunda ne düşündüğünü merak ediyordu.

Dr. Brill gülümseyerek, "Ne düşündüğümü söyleyeyim: İlaçlar koltuk değneği gibidir. Zor zamanlarında yardım ederler, dolayısıyla bir süre daha onlara ihtiyacın olacak. Önünde sonunda onlarsız ayakta durup, yürümeyi öğreneceksin. Bunu nasıl yapacağını psikoterapi öğretecek. Aldığın ilaçlara gelince onlar hakkında bir şey bilmiyorum. Kararı ruh hekimimiz Dr. Hauptman verecek. Buradan çıkarken sekreter hem benimle hem de Dr. Hauptman ile olan randevularını düzenleyecek. Bu arada sen de sigorta şirketinin senin için sağladığı imkânlar hakkında değerlendirmeni yaparsın."

Çıkışta sekreterin masasına uğradı: Dr. Brill'le bundan sonraki randevusu iki hafta sonraydı. Bu randevudan sonra her hafta onunla görüşecekti. Ancak üç haftadan önce Dr. Hauptman'ı görmesi mümkün değildi. Jim sıkışmıştı; ne yapacağına tam olarak karar verebilmek için biraz zaman mı kazansaydı? Neyi olduğu, nasıl tedavi edi-

leceği konusunda farklı görüşler vardı. Nasıl tedavi olacaktı, parasını nasıl karşılayacaktı, bilemiyordu. Kafası gerçekten karışıktı üstelik eğitim düzeyi düşük insanların, sorunları için nasıl olup da yardım alabildiklerine şaşırıyordu.

Şirketin önerdiği ruh hekimi olan Dr. Walker'ı cuma günü gördü. O da ellili yaşlarında, saçları kırlaşmış, zeki, canlı ve gerçek bir profesyonel gibi davranan biriydi. Masasındaki *Amerikan Psikiyatri Dergisi, New England Tıp Dergisi* gibi dergilerin en son sayılarına gömülmüş okuyordu: Güncel olanı izliyor olduğu belliydi! Yaklaşık bir saat görüştüler, önceden ulaştırılan kayıtları gözden geçirdiği için Jim hakkında bir şeyler biliyordu.

"Zor günler yaşamışsınız," diyerek başladığı konuşmasını, "Kendinizde saptadığınız ilk belirtiden başlayarak, kendi sözcüklerinizle, beş on dakika içinde özetleyiverin." diye sürdürdü.

Artık yorulmuş olan Jim, gene de olup biteni bir kez daha toparladı. Bu kez annesinin öyküsünden, ilaca yanıtından ve intiharla ilgili kendi düşüncelerinden söz ederek öyküyü zenginleştirdi. Aslında intiharla ilgili konuşmaktan nefret ediyordu ama Mary bildirmesi gerektiğini söylemişti. Mary'nin DSM'deki depresyon ölçütlerine baktığını, o belirtilerin kendi belirtilerine tam olarak uyduğunu ve kendisinin bunu kabul etmek durumunda kalışını anlattı. Ne uyum ama!

"Evliliğiniz mükemmel bir uyum sergiliyor." Dr. Walker gözleminden söz ediyordu. "Böylesine nazik ve destekleyici bir karınız olduğu için şanslısınız. Birbirinize ihtiyacınız olduğunu söylerken haklı. Bana, yaşamını koruyacağına söz ver! Bu noktaya yaklaşırsan beni hemen ara!"

"Ciddi bir depresyonunuz olduğu fikrine katılıyorum." diye sürdürdü Dr. Walker. "Annenizin söylediği de doğru; geçirdiği depresyon, bir zamanlar 'endojen depresyon' dediğimiz, dış kaynaklı bir sebebe bağlı olarak değil de içten gelişen bir depresyon. Bu durumda şanslı olduğumuzu düşünebiliriz çünkü annenizin trisiklik antidepresanlara iyi yanıt vermiş olması gibi bir veriye sahibiz. Ben de bu tür bir ilaç yazacağım, Xanax'la beraber, önümüzdeki birkaç hafta boyunca tedavide bir destek olacak. Trisiklikler eski moda ilaçlardır, yan etkileri nedeniyle bugünlerde daha az yazılıyor ama sizinkilere benzer sorunları olanlarda denenmiş ve yararı kanıtlanmış ilaçlardır. Üstelik bu koşullarda, yaşınızın gençliğine ve sağlıklı olduğunuza bakarak, yan etkilerinin lehinize olduğunu bile söyleyebilirim. Çün-

kü az da olsa yatıştırıcı yan etkileri vardır; uykusuzluk ve anksiyete üzerine anında etki ederler. Birkaç hafta içinde de depresyonun esas belirtilerinin dumanını attırırlar! Jim, bu süre içinde kullanacağın koltuk değnekleri için tasa etme. İlaçlara bağımlı olacağını düşünme, zamanı geldiğinde azaltarak keseceğiz ve kendini iyi hissedeceksin. Bugünkünden daha iyi olmak bir yana, iyileşeceksin. Senin gibi vergili bir insan için bu yeterince iyi bir sonuç!"

"Psikoterapi aracılığıyla sorunun kökünе inmeye ne diyorsunuz?" Jim sormuştu.

"Psikoterapi pek çok insana iyi gelir," diye yanıtladı Dr. Walker. "Ama senin buna ihtiyacın olduğunu düşünmüyorum. Sana tuhaf gelebilir çünkü şu an kendini berbat hissediyorsun. Ancak öte yandan, oldukça normal bir insansın ve ruhsal açıdan sağlıklısın. Güzel bir evliliğin var; seni seven arkadaşların, dostların, ailenle ilişkilerin son derece yakın; Prof. Vogel gibi üstündeki insanlarla gayet iyi geçiniyorsun, özellikle senin yaşındaki bir insan için. Sana önerim, şu birkaç hafta içinde nasıl hissedeceğine bir bak ve kararını o zaman ver. İstediğin takdirde terapiyi Dr. Brill ve grubu ile sürdürürsün ki onlar gayet iyidirler. Dr. Hauptman ve ben, biz de başka şeyler üzerinde dururuz. İstersen sigortanın önerdiği programda kalırsın; psikoterapinin gerekli olduğunu düşünürsem bir şeyler sağlayabileceğimi düşünüyorum. Ancak önce seni perişan eden şu depresyonu halledelim. Sonrasında daha fazlasına ihtiyacın olup olmadığına karar verebilecek kadar iyi durumda olacaksın."

* * *

Jim ve Mary çok talihliydiler. Uyandıkları kâbus artık bitiyordu. Sonraki haftalarda Jim, giderek iyileşti. Daha iyi uyumaya başlamıştı. İştahı düzelmişti, hatta eski kilosuna dönmüştü. Üç hafta sonra Jim neredeyse eski hâline dönmüştü. Çok şaşırtıcıydı; özellikle daha bir ay önce içinde bulunduğu durum ve hissettikleri düşünülünce. İlaç kullanıyordu; bunlar geçici de olsa ihtiyaç duyduğu koltuk değnekleriydi. Aslında ilaçtan hoşlanmıyordu ama işe yarıyordu. Çok hoşlanmış olmasına karşın Dr. Brill'le olan görüşmesini iptal etmeye karar verdi. Ek bir yardıma ihtiyacı olmadığını düşünüyordu. Mary, annesi, babası ve Prof. Vogel ihtiyacı olan desteği yeterince veriyorlardı. Derslerini tamamladı, iş başvurusu yapıp görüşmelere gitti ve sonuçta beş altı yerden iş teklifi aldı. Pazarlama alanında rüya gibi

bir iş buldu; 3M'de işe girdi. İş Minneapolis'teydi, Batı Illinois'teki ailesine yakındı ve böylelikle akrabalarının da torunları görmeleri kolaylaşacaktı. Altı ay sonra azaltarak ilaçlarını kesti.

Beş yıl sonra, başka bir depresyon atağı geçirmeksizin yaşamını sürüyordu.

Bölüm 3
Bozuk Beyinler, Karışık Zihinler
yapay ikilemlerin yol açtığı körleşme

Sen kestane ağacı, kökleri heybetli çiçek bahçesi
Yaprak mısın, çiçek misin yoksa gövde mi?
Müzikle salınan vücudun, o parlak bakış
Dansçıyla dansı nasıl ayırt edebiliriz?

William Butler Yeats
Among School Children

Zihnin rehberliğinde, yaşamın içine doğru yönlendiğimizde nereden geldik, neredeyiz, nereye gideceğiz gibi sorulara yanıt ararken iki temel yaklaşımımız vardır: Birisi analiz, diğeri ise sentezdir.

Bir şeyi analiz ettiğimiz zaman onu -kelimenin tam anlamıyla- parçalarına ayırırız (ana=aşağı, ayrı; liz=kırmak, bozmak). Koca Ozan Yeats, yolu çocuklarla dolu bir okula düştüğünde tüm insanlar gibi onların da bir geçmişinin ve bir geleceğinin olduğunu düşünür. Yaşamın sürekliliği ve süreksizliği üzerine yoğunlaşan düşünceleri, kestane ağacı üzerine yapılan analiz ile son bulur. Nerede başlar ve nerede sonlanır? Hangi kısmı özüdür: Büyüdüğü ve her yıl baharın yeni doğumu ile fışkırıveren dalların çıktığı gövde mi yoksa tohumu ürettikten sonra yaşamı sona eren, geçici ömürlü, kokulu, güzel çiçek mi? Belki de yapraktır; ağaç için soluk alıp veren ve ona yaşamını sürdürmesi için enerji sağlayan yeşil şemsiye? Bunlardan hiçbiri tek başına öz değildir ama hepsi bir arada özü teşkil eder.

Analiz güçlü bir araçtır. Biz insanlar, açık bilinçle analiz yapabilen tek canlı türüyüz. Analizi 'şeylerin' yapısını ve bu yapıya katılan unsurları görmek için kullanırız. Zamanın sürekliliğini de parçalara ayrıştırıp geçmiş, şimdi ve gelecek gibi kavramlar yaratabilmekte-

yiz. Kendimizle 'ötekiler' arasında kalan ara yüzleri tanımlayıp aile, kabile, ulus gibi fikirler geliştirebilmekteyiz. Evreni, yeryüzünü bölümleyip, bölgelerin ve sınırların olduğu haritalar oluşturup Yeryüzü, Merkür isimlerini verebilmekteyiz. Nesnelerin ağırlığını, boyunu ölçebilmek için onları ufak parçalara ayırıp birimler (metre, mil, dakika) oluşturmaktayız. Gördüğümüz ve ölçtüğümüz şeylere değerler yükleriz; nadir olup olmadıkları (altın gibi), güzellikleri (sanat), yararlılıkları (yiyecek ve içecek) gibi...

Ne kadar çok analiz edersek o kadar anladığımızı hissederiz. Analiz ettiğimiz sürece denetleyebildiğimizi düşünürüz. Megabaytların, milimetrelerin, binlerin gerçek bir anlam taşımadıklarını ve bizim keşfimiz olduğunu unutuveririz. Her şeyi anlayabilmek adına o denli yoğun uğraşırız ki sonunda bir şey anlamadığımız ortaya çıkar. O kadar çok ve o kadar iyi analiz ederiz ki şeyleri parçalarına ayırırken onların yaşamsal özünü ve anlamını da bozabiliriz.

Sentez karşı yaklaşımdır. Pek sık kullandığımız söylenemez. Sentez, parçaları yerine koymak suretiyle nesnenin bütünlüğünün onarılmasıdır (sen=ile, beraber; tez=fikirler, kavramlar). Nesnelerin -analitik beynimiz onları bozup parçalamadan önceki- saf ve sağlıklı hâlini görmemize katkıda bulunur. Sentetik düşünce becerisi kazanmamız (ki bu, analitik düşünceden daha zordur), nesneleri olduğu gibi görebilmemiz anlamına gelmektedir. Sentez, nesneleri sınırlardan/bölümlemelerden ve engellerden bağımsız bir hâlde, doğal dünyada var oldukları hâliyle, kutsal bir yaratıcının yarattığı biçimiyle görmek demektir. Ozanın dediği gibi, 'dansı bilmemiz dansçıyı bildiğimiz' anlamına gelmez. Ve bazen parçalar yerine, bütüne hak ettiği değeri vermek zorundayız.

* * *

Ruhsal hastalıklarla ilgili anlayışımız, analize olan düşkünlüğümüz nedeniyle oldukça sakattır. Yıllar boyunca geçici kategoriler, yapay ikilemler keşfetmişizdir. Analiz yaparken ve düşünürken bize yardımcı olabilecek basit bir yapı yaratmak adına ikilemler işe yarayabilir. Ancak bir süre sonra kemikleşen bu ikilemler, duru algının önünde ciddi bir engel oluşturur. Ruhsal hastalıklarla ilgili olarak yapılan tartışmalarda en sık kullanılan ikilemler Zihin ve Beyin, İlaç ve Psikoterapi, Gen ve Çevre olarak özetlenebilir. Analize yönelik 'in-

sani sevgimiz' bunları 'ya biri ya diğeri' biçiminde algılamamıza yol açarken doğru yanıt aslında çoğu zaman 'her ikisi de' şeklindedir.

Zihin Beyin'e Karşı

Birisi 'anksiyete hissi'nden bir belirti olarak söz ettiğinde çoğu insanın ilk sorusu, "Gerçek mi yoksa *psikolojik* mi?" olduğudur. Soru, "Zihinsel mi, bedensel mi?" diye tercüme edilebilir... "Bedene mi, ruha mı bağlı?", "Zihne mi, beyne mi bağlı?" şeklindeki sorular da aynı anlama gelmektedir. İlk ikilem 'beden' 'beyin' karşıtlığına dayanır ki yapay bir ikilemdir. Çünkü beyin zaten bedenin bir parçasıdır. Hatalı olan bu ayrım, gene de çoğu insanın zihnini işgal etmektedir. Jim'e tanı koyulurken diyabet, tiroid hastalığı gibi 'bedensel' nedenlerin dışlanması, sürecin ilk adımları olmuştu. Jim'in anksiyetesi, bu hastalıklarla ilgili görünür, bedensel bir nedene dayanmıyordu. Belirtilerin (kusma, kilo kaybı) çoğunun olası kaynağı beden olmasına karşın hastalığın kaynağı olarak 'beden' değerlendirme dışı kalmıştı. Sigorta şirketi, laboratuvar sonuçları 'fiziksel neden' bildirmediği için bedensel açıdan 'sağlam' raporu düzenlemişti. Jim'in, çok gereksindiği hâlde, zihni/beyni için ek bir yardım alması bu nedenle oldukça zor görünüyordu.

Bay Morgan'ı görmeye gittiğinde Jim'in karşılaştığı ikinci ikilem, zihin-beyin ikilemiydi. Bu, ilkinden daha aldatıcı ve yanıltıcı bir ikilemdi; ikilemin 'bedensel' tarafına kolayca kayan Bay Morgan, ancak ilaçlarla tedavi edilebilecek bir 'beyin hastalığı' olduğuna Jim'i ikna etmişti. Jim, Mary, Prof. Vogel ve diğerleri, Jim'in sorununun zihninde mi yoksa beyninde mi olduğu sorusuyla cebelleşmek zorunda kalmışlardı. Böylelikle uygulanacak tedavi farklılaşacaktı. (Sigorta şirketinin dışında kimsenin, belirtiler 'gerçek mi' diye düşünmemiş olması iyi olan tek şeydi.)

Zihin ve beyin arasındaki fark, kullandığımız gündelik dilde gömülü biçimde mevcuttur. 'Beyin' bedensel bir organken 'zihin' soyut bir kavramdır. Dokunulabilir olmadığı için zihin çoğu kez daha az 'gerçek' olarak kabul edilir. Öte yandan, sadece 'bedensel' olduğu için beyin, bazen daha az ilgi çekici ve daha az önemli görülür. Ancak dans edenle dans nasıl ayrılmazsa beyinle zihin de o denli ayrılmazdır. Aynı anlamı ve eylemliliği barındıran iki ayrı sözcüktür sadece. Yaşayan insan için biri olmadan diğeri var olamaz. Zihin dediğimiz şey beyinde moleküler, hücresel ve anatomik düzeyde ortaya çıkan eylemliliğin ürünüdür.

İnsanoğlu, neolitik çağdan bu yana beyin ve zihin arasındaki bağlantının farkındadır. O çağlardan bugünlere, kafatası delinmiş veya açılmış insan iskeletleri mevcuttur. Bu işlemlerin, insanda ruh hastalığı veya saraya neden olduğu inanışıyla, şeytanı çıkarmak amacıyla yapıldığını düşünmekteyiz. Hipokrat şöyle söylemiştir:

"Bilmemiz gereken şudur ki; haz, coşku, kahkaha ve davranışlar, aynen keder, acı, yas ve korku gibi beyinden, sadece beyinden kaynaklanmaktadır. Onun aracılığıyla işitir, görür ve düşünürüz..."

Zihin ve beyin arasındaki ikilem, insanların yanlış anlaşılıp, yanlış tedavi edilmesine yol açtığı için mevcut ikilemlerin en kötüsüdür; hastalığı 'zihinsel' ve 'bedensel' veya 'nörolojik' olmak üzere iki karşıtlığa ayrıştırmaktadır. İlki yaftalanırken ikincisi belli bir saygı ile ele alınmaktadır. Daha sonra bu yafta, sosyal ve ekonomik ayrımcılık hâline gelmektedir. İşe, okula başvuru yapan insanlardan soru kâğıtlarında tamamlamaları istenen sorulardan biri de zihinsel bir hastalık geçirip geçirmedikleridir. Aynı soru, sürücü ehliyeti alırken, orduya başvurulduğunda ve sigorta işlemleri sırasında da sorulmaktadır. Bu örneklerde sağlık hakkında bilgi derlenmesi elbette gerekmektedir. Sorun, tamamen zararsız ruhsal bir hastalık nedeniyle insanların dışlanmasına yol açabilecek, yapay nitelikli zihin ve beden ikiliğidir. Bir zamanlar, bir tıp fakültesi dekanının, başvuranlara, sadece kendilerinin geçirmiş oldukları depresyonun değil, ailelerinde depresyon öyküsü varlığının bile başvuru reddi için yeterli olacağını söylemiş olduğunu duymuştum. Kolayca harcanabilecek değerde o kadar çok iş varmış gibi! Çoğu sigorta şirketi, ruhsal hastalığı büyük harflerle ilk sayfaya yazarlar ya da Mary ve Jim'in anladıkları üzere, ruhsal hastalık nedeniyle hizmet almak oldukça zordur. Zihin ve beyin arasındaki ayrım, ruhsal hastalık için de yardım alabilme eşitliğinin yadsınmasına yol açmaktadır.

Yaftalama ve ayrımcılık göz önüne alındığında, ruhsal hastalığı olanların üzerine basa basa 'beyin' hastalığına sahip olduklarını söylemelerine şaşmamak gerekir. Acılarına meşruiyet kazandıran bu ibare, layıkıyla tedavi görme şanslarını artıracaktır. Nörobilim ilerledikçe bu konum giderek desteklenmektedir. Şizofreni, manik-depresif hastalık (iki uçlu veya tek uçlu duygudurum bozuklukları), muhtelif bunamalar ve anksiyete bozukluklarının çoğu gerek nörobilimin gerekse moleküler biyolojinin modern araçlarıyla araştırılmakta olup, 'fiziksel' bir nedenin veya unsurun rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bu gelişimdeki en önemli sakınca, bu düşüncenin ula-

şabileceği uç sınırlardır; 'banyo suyunu yıkadığımız bebekle birlikte atmak' deyimindeki hataya düşmektir. Yani sadece beyin üzerine odaklanarak zihni tamamen unutmaktır.

Ruhsal hastalıklarda fiziksel bir unsurun varlığı, *ruhsal* olmadıkları anlamına gelmez. Zaten tanım itibarıyla beyinden kaynaklanan ama zihni etkileyen hastalıklar olarak bilinmektedirler. İnsanların anımsama, konuşma, düşünme, duyumsama, bilgi işleme, toplumsallaşma, zorluklardan uzak durma gibi becerilerini etkilerler. Ruhsal hastalıklarda *zihnin* önemini yadsımak ya da azımsamak, bu hastalıkların yanlış anlaşılması ve yanlış tedavi edilmesinin sağlama bağlanması anlamına gelmektedir. Yalnızca bir beyin hastalığı olarak görülmeleri, insan özünün yadsınması sakıncasını da beraberinde getirecektir. Dolayısıyla ruhsal hastalığı olanlar, belli bir şablon içine yerleşerek, her boya uyan tek tip bir elbise anlayışı ile ele alınacaklardır. Bedenleri bir şablona uyarak tedavi etmek mümkünken zihnin bireysel ve 'yegâne' olduğu unutulmamalıdır. Ruhsal hastalığı olan her birey, belirtilerinin onun kendi kişisel, ekonomik bağlamı ve entelektüel kaynakları çerçevesinde ele alınıp, tedavi edilmesi ihtiyacı içindedir.

Kısaca, ruhsal hastalık dediğimiz zaman tümleşik bir biçimde beyin/zihin hastalığını anlamalıyız. Beyinsiz biçimde zihne yönelmek ne ise zihinsiz biçimde beyne yönelmek de aynı şeydir.

İlaçlar Psikoterapiye Karşı

Ruhsal hastalığı 'beyin hastalıkları' ve 'zihin hastalıkları' diye bölmek (bazen 'biyolojik' ve 'psikolojik' olarak da kullanılmaktadır), başka bir yapay ikileme kapı açmaktadır. Bu ikilem, ruhsal hastalıkların nasıl tedavi edileceği tartışmasında sıklıkla karışıklığa yol açmaktadır.

Muhakeme edilme biçimi şöyledir: Bu hastalıklar ruhsal ise zihnin tedavisinde psikoterapi gerekir. Fiziksel olması hâlinde ise, yani 'beyinde ise', ilaçlar gibi beyin üzerinde etkili fiziksel tedaviler kullanılmalıdır.

Bu muhakeme biçimiyle ilgili ilk sorun, temel önermede yatmaktadır. Bu, zihin-beyin karşıtlığını içeren ikiliktir. Zihin-beyin karşıtlığı (ya da zihinsel olanla bedensel olan, biyolojik olanla psikolojik olan da denilebilir), kökü derinlerde olan bir ikiliktir. Dolayısıyla ikilemin yapaylığına işaret etmek; ilaçlar-psikoterapi gibi aptalca bir karşıtlık konusunda insanları caydırmaya olasılıkla yeterli olmayacaktır.

Özellik taşıyan bu karşıtlıkla ilgili ikinci bir sorun, başka hastalıklarda kullanmayıp ruhsal hastalıklarda kullandığımız ve sadece ruhsal hastalıkların tedavisinde geçerliliği olan aşırı yalınlaştırmadır. Kişinin diyabeti varsa, "Bu insan sadece ilaç mı kullanmalı yoksa aynı zamanda danışmanlık alıp sağlıklı bir yaşam biçimini sürdürmeli mi?" sorusunu asla sormayız. Diyabet ilaçlarla tedavi edilir ancak yanı sıra diyet ve egzersiz ile, ideal olarak, yaşam tarzına uyum amacıyla ruhsal destek de gerekmektedir. Psikososyal destek özellikle diyabeti olan genç insanlarda gereklidir; düzenli olarak yapılan insülin iğneleri, arkadaşlarının yutarcasına yediklerinden çok az tüketebilmesi, sık ve düzenli yenilen yemekler fiziksel hastalığın kabulü anlamına gelmektedir. Koroner hastalığı taşıyan hatta ailesinde de bu hastalığı olan insanlar, psikososyal biçimde ele alınmaktadır: Diyet, egzersiz, stresin önlenmesi gibi unsurlar, ilaçlara ek olarak ihtiyaç duyulan unsurlardır. Yüksek kan basıncının tedavisinde ilk elde yapılacak olan şey, diyette tuz kısıtlamasına alışmak ve bu yapılmazsa ilaçların işe yaramayacağını öğrenmektir. Sırt ağrısını azaltmak için gevşemenin yanı sıra kas güçlendirmeyi ve ağrı kesiciyi sadece ihtiyaç duyulduğunda almayı da öğreniriz. Başka hastalıklarda kullanılan bileşik tedavilerin sayılamayacak çoklukta örneği vardır. Üstelik hekimler ilaçları başka türlü tedavilerle bitiştirmeyi önerdiğinde yapay ikilikleri kaldırmakta bir an bile tereddüt etmeyiz. Peki, ruhsal hastalıklar psikoterapiyle mi yoksa ilaçlarla mı tedavi edilsin diye neden sormaktayız?

Andığımız uslamlamanın taşıdığı üçüncü sorun, ilaçların zihni, psikoterapinin beyni etkilediğini bilme eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Bu noktalar güç bela dile gelmekte, buna bağlı olarak da ikilik inatçı biçimde var olmayı sürdürmektedir.

İlaçların zihni olduğu kadar beyni de etkilediği, çoğu insanın bildiği bir şeydir. Bilmiyorsa alerji ya da ağrı gidermek için verilen ilaç şişelerinin üzerine devlet zoruyla yazılmış olan, "Bu ilaçlar müsekkin etkili olduğundan araba veya makine kullanmak tehlikelidir!" ibaresi öğretir. Zihinsel işlevler dikkat, uyanıklık, uyarılma, bellek ve mizaç olarak bilinmektedir. Ruhsal hastalıklarda ve çoğu diğer hastalıkta (örneğin, burun akmasında kullanılan antihistaminikler) kullanılan ilaçlar, zihinsel işlevleri etkilemektedirler. Esrar, kokain gibi yasa dışı maddeler, kişilerin belli doğrultuda bekledikleri etki özelliğine sahip olduğu için kullanılmaktadırlar. Yasa dışı kullanıma sahip ilaçlardan böylesi etkiye sahip olmayanı hemen hemen yok gibidir.

İnsanlar neden hâlâ ilaçlar=beyin -zihin değil- yanlışını yapmaktadırlar? Ruhsal hastalıkları ilaçlarla tedavi etme konusundaki kaygılarımız neden hâlâ sürmektedir? Neden Dr. Brill, Jim'e ilaçları koltuk değneği gibi düşünmesini, bu işten yakasını sıyırmak için psikoterapi gerektiğini söylüyordu? 'Zihin etkili' kimi ilaçların yasa dışı olması, reçetelendirilen ilaçların bazen kötüye kullanılabilmesi, ruhsal hastalık tedavisinde ilaç kullanımının bir tabu hâline gelmesinin görünürdeki en önemli sebeplerindendir. Bu ilaçların işlerini 'çok iyi' görmesi, paradoksal olarak başka bir yanlışa daha yol açmaktadır. Daha sonraki bölümlerde göreceğimiz üzere, geçtiğimiz elli yıl içinde yaşadığımız en önemli erişimlerden biri de üç grup ruh hastalığında, belirtileri giderebilen ya da azaltan etkili ilaçların geliştirilmesi olmuştur. Bu hastalıklar şizofreni, duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozukluklarıdır. Sofu tarafımızla kendimize reva gördüğümüz eza; insan ıstırabının o kadar da kısa sürede dindirilmemesi gerektiğini düşünmemizdir. Bu, özellikle ruhsal hastalıklar için böyledir. Gerek Jim'in gerekse annesinin hastalığında antidepresif ilaçların yarattığı mucize, havalara sıçramamıza yetmeli; bunun antibiyotikle iyileşmiş bir enfeksiyondan ne farkı var ki? Ama bunun yerine ruhsal hastalık bu kadar kolay iyileşmemeli diyerek, huysuzlanıp üzülüyoruz.

Zihin karşısında o denli saygılıyız ki zihnin hastalığının, psikoterapi gibi doğrudan zihin ve onun anılar, duygular gibi işlevleri üzerine etkili *'derin'* tekniklerle iyileşebileceği inancını taşırız. Zihnin tedavisinde psikoterapinin kullanılması tercihinde görünür bir yanlış yoktur. Yeter ki, ilacın gerçek yararlılığı hor görülmesin. Çoğu insan, destek ve danışma hizmetinden yarar sağlarken bazıları için yoğun psikoterapi gerekmektedir. Sorun, psikoterapinin kullanımında değil, etkisinin hem zihinsel hem de fiziksel olduğunun bilinmemesindedir. Psikoterapi hem beyne hem de zihne etkilidir. Aslında beynin nasıl çalıştığını ve yaşantıya tepki olarak nasıl değiştiğini öğrendikçe, psikoterapinin, sinir hücreleri arasındaki bağlantı ve iletişime dayanan 'beyin işlevleri' üzerindeki etkisi sonucu, duygu ve bellek gibi 'zihin işlevleri'ni değiştirdiğini anlıyoruz.

Dördüncü bölümde, 'Beyin Esnekliği*' kavramı derinlemesine ele alınıp tartışılmaktadır. Kavram, zihin ve beyin konusundaki mo-

(*) Esneklik, 'plastic, plasticity' sözcüklerini karşılamak üzere kullanılmıştır; biçim ve işlev değişebilirliği gibi anlaşılması uygundur. (ç.n.)

dern anlayışın temelini teşkil etmektedir. Beynimiz, süreklilik taşıyan dinamik bir değişim sergiler. Beyin esnekliği, zihinsel işlev ve durumların yaşantıdan etkilenmesi sonucu oluştuğunu vurgular. Psikoterapi, öğrenme, bellek ve duygulanım gibi özgül zihin/beyin sistemleri üzerinde etkilidir. Nörobilimin altın çağını sürmekte olduğumuz günümüzde, nasıl öğrenebildiğimizi, beynin bilgiyi toplayıp gerektiğinde çağırmak üzere kendi yapısını ve kimyasını nasıl değiştirebildiğini, duygusal yüklülüğü olan uyaranlara nasıl yanıt verdiğini ve hep değişmekte olan bir dünyaya nasıl uyum sağladığını öğreniyoruz. Psikoterapinin esası, insanlara duygu, düşünce ve davranışlarını değiştirmek üzere yardımda bulunmaktır. Günümüzde uygulanmakta olan çok çeşitli psikoterapi teknikleri (bilişsel, psikodinamik, psikososyal, davranışsal) aracılığıyla bu yardım gerçekleşmektedir. Bu teknikler etkili olduğu için 'esnek beyin' de değişim sağlamaktadır. Yeni bir biçimde tepki verme gündeme gelmiş, beyin bunu öğrenmiş ve kendini buna uydurmuştur. Bunun anlamı bireyin hissedişi, düşüncesi ve davranışının değişmiş olduğudur. Psikoterapi sadece bir 'konuşma' olarak görülüp küçümsenmiş ve karalanmıştır. İlacın kullanımı ne kadar 'biyolojik' ise psikoterapinin kullanımı da kendine özgü etki biçimiyle o denli biyolojiktir.

1950'li yıllarda, psikoz, depresyon ve anksiyete, psikoaktif ilaçlarla tedavi edilmeye başlandığında aralarında ruh hekimlerinin de bulunduğu çoğu insan, sorunun 'köküne' inmesi açısından psikoterapinin 'daha iyi' olduğunu tartışmaktaydı. İlaçların aşikâr biçimde son derece etkili olmasına bağlı olarak, bu muhakeme biçimini savunmak giderek zorlaşıyordu. 1980'lere gelindiğinde ruh hekimlerinin neredeyse tamamına yakını ve bir kısım psikolog, ruhsal hastalıkların tedavisinde ilaçların taşıdığı önem konusunda fikir birliği içindeydiler. 2001 yılı ve sonraki yıllar için tartışılan konular ise her hastalık, her insan için ilaç ve psikoterapi arasında doğru dengenin bulunması, hastaya ve hastalığa en uygun düşecek daha iyi ilaçlar ve daha etkili psikoterapiler için araştırmayı sürdürmek olarak özetlenebilir.

İlaç ve psikoterapi kutuplaşması, olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. Birbirine zıt önerilerle karşılaşan hastalar, kuşku ve şaşkınlıkla yalnız bırakılmaktadırlar. Psikoterapiye ihtiyaçları olmasına karşın sadece ilaçla yetinmekte ya da ilaç tamamen reddedildiği için sadece psikoterapi görmektedirler. En iyi öneri 'biri ya da öteki' değil, duyulan ihtiyaca göre 'birinden biri veya her ikisi' biçiminde ol-

malıdır. Tedavi ne olursa olsun, etki düzeneği aynıdır. Her ikisi de beyin işlevlerini değiştirmek suretiyle zihin üzerinde etkilidir.

Gen Çevreye Karşı

Ruhsal hastalıklar tartışmasında kolayca düşülen yapay nitelikli diğer bir ikilik, çevrenin mi yoksa genlerin mi neden olduğudur. Aslında bu, diğerleriyle bağlantılı bir ikiliktir. Genlerin neden olduğu bir durumsa fizikseldir, biyolojiktir, yani 'gerçek' bir hastalıktır; daha az yaftalanır çünkü insanın elinde değildir. Çevresel nitelikli ise zihinseldir, ruhsaldır; daha az gerçektir, kolayca eleştirilir, hatta ahlaki bir zayıflıkla bile ilişkilendirilebilir; üstesinden gelinememesi beceri eksikliğidir.

Bu ikilikle ilgili en temel sorun, ister normal ister normal dışı olsun, insan yaşamında sadece genetik veya sadece genetik olmayan etmenlerle açıklanabilecek çok az şeyin olduğudur. Genler ve zihin/beyin ilişkisinin ele alındığı dördüncü ve beşinci bölümlerde göreceğimiz üzere, aynı genleri taşıyan tek yumurta ikizleri bile genetik olmayan etmenlere bağlı olarak birbirinden farklı özelliklere sahiptirler. Tamamen genetik nitelikli olup, çevreden hiç etkilenmemiş çok az hastalık vardır. Bunlar, çocuklukta ortaya çıkan ölümcül hastalıklardır; Tay Sachs hastalığı otozomal dominant bir hastalık olup yaşamın ilk yıllarında ölümle sonuçlanır. Bununla birlikte genetik özellikli bazı hastalıkların (örneğin, akciğeri tutan kistik fibrozis hastalığı) gidişi, ilaçlar ve yaşam tarzına uyum gibi genetik olmayan etmenlerle ılımlı hâle gelebilmektedir. Kistik fibrozis ölümcül olma özelliğini hâlâ korumaktadır ancak çevresel girişimler sonucu hastalar bugün hem daha uzun hem de daha iyi koşullarda yaşayabilmektedirler.

Ruhsal hastalıkların da içinde olduğu çoğu hastalık, genetik ve çevresel etmenlerin bir arada etkileşmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bilim insanları ve doktorlar, bu hastalıkları 'çok etmenli' olarak nitelemektedirler. Örneğin, koroner damar hastalığı gibi adı duyulmuş pek çok hastalık, ailesel nitelikli olup kısmen genetiktir. Babası elli altmış yaşlarında, kalp durmasından ölmüş biri için aynı talihsizliğin yaşanması riski yüksektir. Öte yandan koroner damar hastalığının, yüksek kolesterollü beslenme gibi bilinen çevresel bir nedeni daha vardır. Üstelik hepimizin bildiği bir gerçek şudur; balık etinin kırmızı etin yerine geçtiği, sütün temel protein kaynağı olduğu Japon-

ya gibi yerlerde hastalığa yakalanma oranları düşmektedir. Stresin koroner damar hastalığı ve kalp krizi riskini artırdığı, düzenli hareketin ise riski azalttığı bildiğimiz diğer şeyler arasındadır. Amfizem ve akciğer kanseri gibi tütün içmeye bağlı hastalıklarda çevresel etki oldukça belirgindir. Öyle hastalıklar vardır ki tamamen çevreseldir; kırmızı ışıkta geçen dikkatsiz bir sürücünün yayaya çarparak yol açtığı bacak kırığı örneğinde olduğu gibi. Kırılmış kemik bedensel bir sorundur ve kişinin denetiminin dışında oluşmuş, çevresel nitelikli 'gerçek' bir hastalıktır.

Genetik sözcüğü ile 'gerçek' sözcüğü arasındaki eşitlenme ya da 'insanın denetiminin dışında' olması, hem hastalığın doğasının hem de moral sorumluluk rolünün yanlış algılanmasına yol açarak kafa karıştırmaktadır. Ailesinde kalp hastalığı öyküsü olan biri, patates tava ve köfteye yumulduğu zaman davranışı moral sorumluluğu açısından uygunsuzdur ancak buna işaret edecek olanlar sadece karısı ve çocuklarıdır. Sigara için akciğer kanseri olan bir insanı paylayamayacağımız gibi ruh hastalığı olan insanı 'moral zayıflık'la suçlayamayız. Motosikletin çarptığı talihsiz insanı eleştiremeyiz, tıpkı araba kazası ya da kayak kazası geçirmiş insanı suçlayamayacağımız gibi...

Ruhsal hastalıklar da çok etmenli hastalıklar grubuna girer. Sadece Huntington hastalığı genetiktir. Şizofreni ve otizm gibi hastalıklar, kısmen genlere ancak aynı zamanda genetik olmayan etkenlere bağlı olarak oluşan hastalıklardır. Duygudurum ve anksiyete bozuklukları gibi diğer hastalıklarda ise stres ve yaşam olayları önemli role sahip olduğundan çevresel etmenler açısından bir denge hâli söz konusudur. Genlerin ve genetik olmayan etmenlerin katkısını konuşurken tek yumurta ikizleri ile çift yumurta ikizlerini 'konkordans' (eş hastalanma) açısından kıyaslarız. Bunun nedeni, tek yumurta ikizlerinin aynı genleri taşıyor olmalarına karşın çift yumurta ikizlerinin yüzde 50 oranında ortak gen taşımalarıdır. İlişki, eş hastalanma oranlarının kıyaslanmasına bağlı olarak kurulmaktadır. Tablo 3-1, ruhsal ve ruhsal olmayan kimi hastalıklarda bu ilişkiyi göstermektedir.

TABLO 3-1

İkizlerdeki Konkordans Hızı

Hastalığın tipi	Tek Yumurta İkizleri	Çift Yumurta İkizleri
Otizm	% 60	% 5
Şizofreni, iki uçlu boz., koroner damar hast.	% 40	% 10
Depresyon	% 50	% 15
Meme kanseri	% 30	% 10

Tablodan anlaşılacağı üzere, tek yumurta ikizlerinde yüzde 60, çift yumurta ikizlerinde yüzde 5 olmak üzere en yüksek konkordans hızına sahip hastalık, bir diğer anlamıyla en çok 'genetik' olan hastalık, otizmdir. Şizofreni, iki uçlu duygudurum bozukluğu (manik-depresif) ve koroner damar hastalığı aynı oranla temsil edilmektedir. Depresyon her iki grupta da yüksek bir konkordansa sahiptir. Meme kanseri tek yumurta ikizlerinde yüzde 30, çift yumurta ikizlerinde yüzde 10'luk bir orana sahiptir. Tabloya göre, genler bu hastalıkların ortaya çıkışında önemli bir katılıma sahip görünmektedir. Ancak bu durum, gene de öykünün tamamını açıklamaya yetmiyor. Çünkü aynı genleri taşıyan insanlar, özdeş olarak özgül bir hastalığa her zaman yakalanmıyorlar. Genetik olmayan etmenler, bu hastalıkların ortaya çıkışında daha fazla rol oynuyor izlenimini vermektedir.

Çoğu insan, gen davranışını ve doğayı anlamadığı için genler ve çevre (beşinci bölümde ayrıntılı olarak anlatılacaktır) arasında yapay bir ikilik oluşturmuştur. Sorun, çoğu kez kullandığımız dildedir. Konuşmaya 'genetik' ve 'genetik olmayan' diye başladığımızda -hiç de gerekli olmadığı hâlde- araya 'karşı' sözcüğünü eklemekteyiz. 'Çevre' sözcüğü, belirsizlik taşıyan bir sözcüktür. Bu sözcük, geniş bir açılım içinde neredeyse her anlama gelmektedir: Rahimdeki cenini etkileyen unsurlardan (annenin sigara içmesi, beslenme biçimi) virüs enfeksiyonlarına, eğitimin zihinsel uyarıcılığından sevilen bir insanın kaybı ile yaşanan bireysel acıya kadar hepsi çevre sözcüğü içinde yer alabilmektedir. En iyisi konuya hücre ve gen açısından yaklaşmaktır. Genin içinde beden işlevlerinin nasıl yerine getirileceğini belirleyen bir bilgi (şifre) vardır: Hücrenin bölünmeye başlamasıyla devamında organlar arasındaki karışık etkileşim, beden ve onu kuşatan dış dünya arasındaki iletişim, bu bilgi doğrultusunda sürmektedir. Gen

açısından *kendinden başka* her şey 'genetik olmayan'dır ve belki de bu bakış açısıyla tek doğru da budur. Çevresindeki ısıdan hücre içi beslenmeye varana dek gen, her şeyden etkilenir; onu taşıyan sahibinin içtiği tek şişe bira bile geni etkilemeye yetmektedir.

Dahası, gen de beyin gibi 'esnek'tir. Genler 'çevre'nin etkisi altındadır ve çevre etkisiyle davranışları değişebilmektedir. Genetik kod, çoğu insanın sandığı üzere tek başına belirleyiciliği olan bir diktatör olmayıp, genin taşıdığı bilgiler durağan ve değişmezlik özelliği taşıyan bilgiler değildir. Üstelik kendi 'çevresinden' gelen uyarılara ya da 'genetik olmayan' deneyimlere tepki verirler. Dolayısıyla beden üzerindeki etkileri değişebilirlik özelliği taşır. Örneğin, hücrenin besin temininde bir azalma söz konusu olduğunda daha çok besin üretmek için 'düğmeye basan' genin kendisidir. Bedene bir ilacın girmesiyle hücre zarı üzerine yerleşmiş olan sinir hücresi reseptörlerinin (almaçlarının) kapandığını görünce, yeni reseptörler üretip var olanı artırmak suretiyle hücrenin dinleme sistemini 'ayarlayarak', dış kaynaklı müdahalenin yol açtığı engellemeyi ortadan kaldırmaya çalışırlar. Baktılar ki komşu hücre giderek çoğalıyor, fazlalığı ortadan kaldırma emrini anında verirler. Hatta kendi çoğalmalarındaki yanlışı bile aynı biçimde düzeltebilirler.

Beynin esnek olma özelliğini (zihinsel yaşantıların beyinde yol açtığı değişmeler) kabullenmek zor geliyorsa genlerin esnek olduğunu ve çevreden etkilendiğini kabullenmek daha da zor gelecektir. Ama genler esnektir. Gen esnekliği, bizi genetik değişmezlik anlayışından yani genetik determinizmden kurtarmaktadır. Bu da bizi günün birinde gerek ruhsal, gerekse başka hastalıklara yol açan gen emirlerini değiştirmeyi öğrenebileceğimiz yolunda umutlandırmaktadır.

Ruhsal Hastalıklar ve Sentetik Bir Model

Dünyamızdaki süreklilikleri geçici sınırlarla bölmeyip bundan kaynaklanan karışık düşüncelerle baş edebildiğimizde, yapay ikilikleri bir kenara bırakabildiğimizde yaşamın işleyiş biçimini daha iyi kavrayacağımız mutlaktır. Aslında dünya, beyin-zihin, gen-çevre gibi siyah-beyaz ikiliklerin dışında çok daha zengin ve çok daha renkli bir dünyadır ve bu hâliyle çok daha gerçektir.

Ruhsal hastalıkları çözümleme (analiz) değil de tümleştirme (sentez) yöntemiyle ele aldığımızda ortaya Şekil 3-1'de görülene benzer bir durum çıkmaktadır. (Not: Model, zihin ve beyin bölümlemesi ya-

parken amacına ulaşmak üzere çözümlemeyi kullanmak durumundadır.)

Şekil 3-1

Ruhsal Hastalıkların Gelişimi ve Sentetik Bir Model

Nedenler

Etkileşim içindeki unsurlar (Çok etmenli)

Genler Gen ifadesi Virüsler Toksinler Beslenme Doğum travması Kişisel deneyim

↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Beyin Yapısı ve İşlevi

(Örn. beynin gelişmesi ve yapı bozukluğu, deneyimle ortaya çıkan esnek değişmeler, beyin kimyası, ilaçlar sonucunda ortaya çıkan değişmeler, psikoterapiye bağlı değişmeler)

↓ ↑

Zihnin İşlevleri

(Örn. bellek, duygu, dil, dikkat, uyarılma, bilinç)

↓ ↑

Tekil Birey ve Onun Özgül Toplumsal Dünyası

(Örn. özgül kişisel ve toplumsal çevrede bireysel tepki ve davranış)

↓ ↑

Özgül Nitelikli Ruhsal Bir Hastalık

(Örn. şizofreni, duygudurum bozuklukları, bunamalar, anksiyete bozuklukları)

Ruhsal hastalık nasıl ortaya çıkar? Örnek olarak Jim'i alalım: Neden depresyona girdi? Depresyonun onu etkileme biçimi neye bağlı? Depresyonun şiddeti ne? Nasıl tedavi edilmeli?

Ruhsal hastalıklar, çoğunu yeterince bilemediğimiz pek çok etmenin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Genetik olandan genetik olmayana pek çok etki söz konusudur. Ve bunlar kendi arasında *etkileşmektedir.* Biri diğerini etkilerken sonuçta ortaya çıkan tümleşik etki beyne yönelmektedir. Büyük bir olasılıkla Jim, annesinden doğru, depresyona yönelik genetik bir yatkınlık taşımaktaydı. Böylesi bir yatkınlık 'endojen' (içten, içeriden) olduğu için daha ciddi bir durumdur ve yaşam olayları sonucu değildir. Görünüşte her şey yolunda gittiği için depresyonu tetikleyen bir neden yoktu. Öte yandan daha 'örtük' nedenler söz konusuydu. Örneğin, bedeni (beyni de dâhil) grip nedeniyle zordaydı. Belki de beyin işlevlerini üstlenmiş hücreleri etkileyen bir virüs söz konusuydu. (Virüslerin beyin hüc-

relerine özel bir ilgisi vardır.) Belki beden ateşi, sinir hücresi çevresinde yol açtığı etki nedeniyle genetik ifadelendirmeyi değiştirmişti. Gribin getirdiği halsizlik ve uyku bozukluğu hormonları etkilemiş, neticede beyin de bundan nasibini almıştı. Ya da iki işte birden çalışmanın yol açtığı gerginlik, stres hormonlarını etkilediği için beyin bu durumdaydı.

İster genetik ister genetik olmayan etmenler, nasıl bir araya gelirlerse gelsinler, birbirleriyle mutlak surette etkileşime girerler. Bunlardan kimi grip gibi 'bedensel' kimi de yaşam olayları gibi 'ruhsal'dır. Hepsi onun beynini, eylemini ve beyin işlevlerini, kısaca zihnini etkilemektedir. Bu değişmelere yönelik tepkisi ise 'Jim'in Kendisi' tarafından etkilenmektedir. (Jim'in Kendisi, aslında, o beyinde/zihinde yatmaktadır.) Jim, otuz dört yaşında, kendi zihinsel gücü ve zaafı ile tekil bir kişi olarak kendine ait toplumsal bir dünyada yaşamaktaydı. Çoğu insanın da bildiği üzere, Jim şanslı bir insandı çünkü dünyasından hoşnuttu. Onu seven, ondan hoşlanan, ona her an yardıma hazır insanlarla kuşatılmıştı. Mali durumu iyiydi ve sağlık güvencesi vardı. Doğal uyum becerisi, en iyisini yapma, kendini en iyi hâle getirme amaçlarına odaklanmıştı. Bu nedenle, beyni/zihni çökkünleşip huzursuzlandığında sanıldığı kadar kötü bir 'vaka' değildi ve tedavi çok etkili olmuştu.

Aldığı ilaçlar taşkın bir etki yaratmış, etkileşerek depresyonu tersine çevirmişti. İlaçların beyinde kimyasal olarak yol açtığı değişiklikler, zihinsel işlevlerini de değiştirmişti. Yoğunlaşma becerisi gelişmiş, çökkün mizacı yükselmiş, uyarılmış hâli dinginleşmişti. Bu etkiler ortaya çıkarken profesyonel ve kişisel nitelikli psikososyal ve destek terapisi çok etkili olmuştu. Annesi başta olmak üzere, Mary ve Dr. Walker intihar düşüncelerinin tehlikeli bir biçim almasını engellemişlerdi. Dr. Walker, destek tedavisine daha ilk görüşmede başlamıştı. Hasta olan insan, onu yüreklendiren (ya da tersi), kendini ve durumunu nasıl algılayacağı üzerinde derin etkisi olan ibarelerin neler olduğunu bilir. Jim, ilaçlara ek olarak yoğun bir psikoterapiyi istemedi. Aslında gerekli de değildi. Aile ve çevre desteği olmamış olsaydı, sorunlarla başa çıkma becerisi geliştirmemiş olsaydı psikoterapiye ihtiyacı şimdikinden fazla olacaktı.

Jim, kendine has, kendi yaşam deneyimleri olan, özgül bir ruh hastalığına yakalanmış bir insandır. Ruhsal hastalığa uğramış her insan böyledir; tekildir. Her biri için etkileşen unsurlar

karmaşık da olsa onlara özgüdür. Dolayısıyla her birinin ayrı bir öyküsü vardır. Bazı öyküler bilinenden daha da iç burkucudur.

Jim ve onun gibi olan insanlara yardım edebilmek için taşıyabileceğimiz tek umut, kendimize sürekli olarak 'hiçbir şey, hep o şey değildir'i anımsatmak olacaktır. Bilim insanları, etmenlerin karmaşık etkileşimini kabullenmezlerse onlardan herhangi birini bulmaları zorlaşacak, belki de bir tekini bile bulamayacaklardır. Toplum, zihin ve beyni ayrı ayrı düşünürse, ruhsal hastalıkların 'farklı' ve 'kötü' olduğuna inanırsa yanlış anlama, yanlış tedavi ve yaftalama kalıcı hâle gelecektir; insanları şizofren, depresif gibi sınıflarsak onları insan gibi gördüğümüz söylenemez.

KISIM II

Zihin Molekülle Buluşuyor

Bölüm 4
Beyin
zihnin dinamik orkestrası

Beynim, sevdiğim ikinci organımdır.
Woody Allen
Sleeper filminde

Bizi insanoğlu diye tanımlayan şeyin esası beyindir. Yapısını, nasıl çalıştığını anlamak aslında kendimizi anlamaktır. Normal, sağlıklı insan beyni, karışık, hayranlık uyandırıcı ve zekice düzenlenmiş bir organdır. Sanatın, müziğin, bilimin, mimarinin, mühendisliğin, siyasi örgütlenmelerin ve ekonomik yapının gizlerine onun sayesinde ulaşırız. Her birimizin, sadece bize ait olmak üzere, bize bağışlanmış ve özellikli becerilere sahip bir beyni var; öğrenme ve üretme yoluyla zenginleştirebileceğimiz gibi, sağlıksız yaşam alışkanlıkları ve entelektüel olmayan eylemlilikle boşa da harcayabiliriz. Beynimizi köprüler yapmak, hastalıkları iyileştirmek gibi iyi amaçlar için kullanabileceğimiz gibi, birbirimizi yok etmek ve zarar vermek üzere çok yeni yollar bulmak için de kullanabiliriz.

Beyin, pek çok biçimde 'bozulmuş' olabilir, bu bozukluk ruhsal bir hastalıkla sonuçlanabilir. 'Bozuk bir beyin'e yol açan etmenlerin çoğu -sonuçlarıyla baş etme kararı bireyin 'özgür iradesi' içinde olmakla birlikte- bireyin denetimi dışında etki gösterir. Beynin bozukluğunun nasıl olup da zihin bozukluğuna yol açtığını anlamak için; beynin örgütlenişi ve düşünce, duygu ve kişisel kimlik gibi olguları nasıl doğurduğu hakkında bazı kök bilgilere ihtiyaç vardır.

Beyin: Temel Bilgiler

İnsan beyni bir mühendislik şaheseridir. Yaşadığımız sürece omuzlarımızın üzerinde taşıdığımız, az yer kaplayan, özlü, güçlü ve sürekli değişebilen, güncelleyebilen, milyarlarca bilgiyi aynı anda işleyebilme becerisine sahip yaşayan bir 'bilgisayar'dır. Ağırlığı bir kilo civarındadır. Her birimizde bir tane bulunur. Dolayısıyla onu oluşturan unsurları, nasıl çalıştığını, nasıl korunacağını, nasıl güncellenip, en az arıza ve aksama ile düzgün bir biçimde çalışmasını nasıl sağlayacağımızı bilmek zorundayız.

İnsan beyni üç tip dokudan oluşmuştur: Gri cevher, beyaz cevher ve beyin-omurilik sıvısı (BOS). Bu üç tip beyin dokusu arasındaki

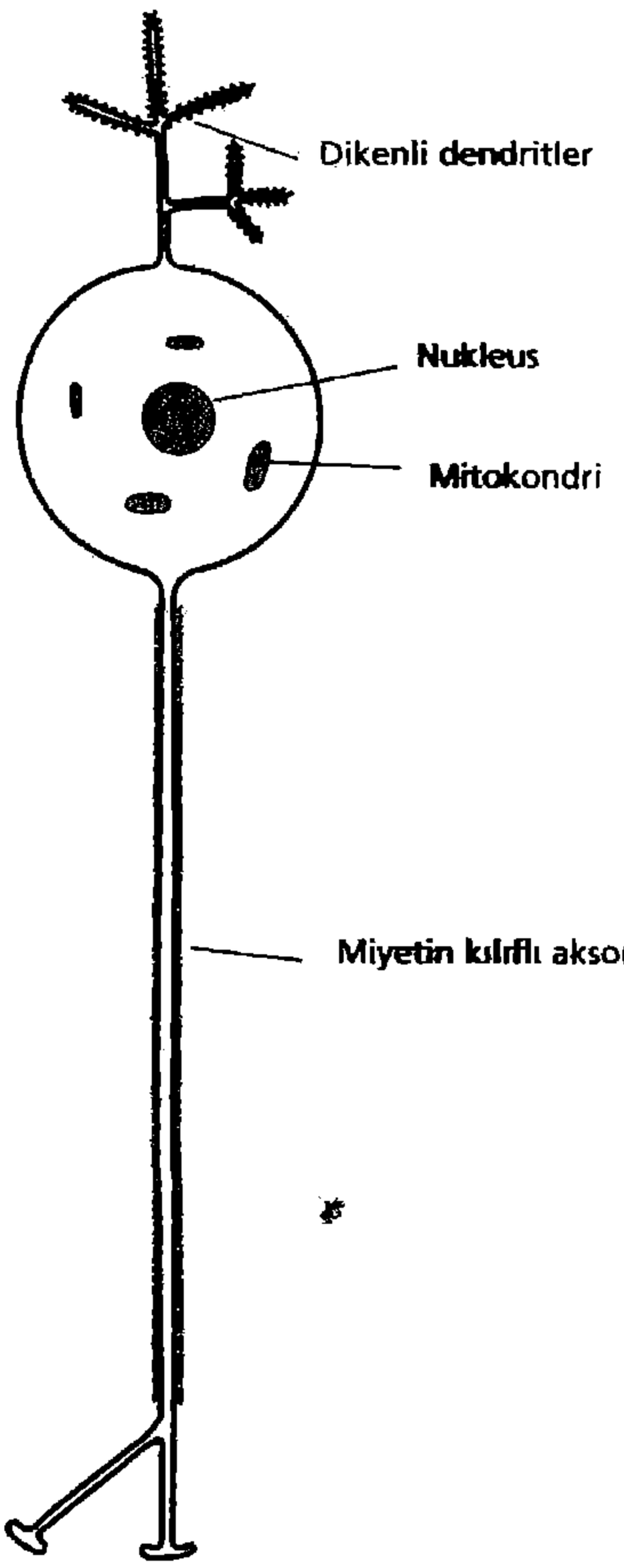


Şekil 4-1: İnsan beynindeki doku tipleri. Üstteki şekil bilinen MR taramasıdır. Alttaki ise beynin gri cevher, beyaz cevher ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) olmak üzere sınıflanmış dokusal bileşimini göstermektedir.

farklılıklar, manyetik rezonanslı (MR) beyin taraması ile Şekil 4-1'de, üstte gösterilmiştir. Altta ise bilgisayar programı eklenmesiyle bu üç tipe ayrılmış dokular görülmektedir.

Gri cevhere bu adın verilmesinin nedeni, kadavradan yapılan anatomik kesitlerde daha koyu bir renge sahip olmasıdır. Rengin koyuluğu, sinir hücreleri gövdelerinin yoğun ve sıkışmış bir biçimde bir arada bulunmasındandır. Şekil 4-2'de ise bir sinir hücresinin şematik çizimine yer verilmiştir.

Sinir hücresinin gövdesi, beynimizdeki temel 'emir işlevleri'nden sorumludur. Bu hücrelerden beynimizde yaklaşık 10^{11} tane bulunmaktadır. Bu sayı, en iyi zamanlarımıza aittir; normal yaşlanma sü-



Şekil 4-2: Sınır hücresinin (nöron) yapısı.

reci boyunca bu hücreleri yavaş yavaş kaybetmekteyiz. Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi sinir dokuyu yozlaştıran hastalıklar sırasında bu kayıp daha hızlı gelişmektedir. Hücrenin çekirdeği DNA'dan oluşur (DNA, deoksiribonükleik asit sözcüğünün kısaltılmışı olup genetik bilginin kaynağıdır; bölüm 5'te anlatılacaktır) ve sinir hücresinin gövdesinde yer alır. Hücrenin 'enerji birimleri' olup, hücrenin metabolik görevi için enerji sağlayan ve mitokondri adı verilen yapılar da gövdede yer alır. Hücre çekirdeği, enzimler (hücre işleyiş sürecine katılan, hızlandıran ya da yavaşlatan yapılar), proteinler, nörotransmitterler (sinir hücreleri arasında kimyasal yolla ileti sağlayan yapılar) gibi düzeneklerin oluştuğu yerdir. Bunların hepsi beyindeki iletişimi, çevre düzenini sağlayan işlevlerden sorumludur. Hücrelerin haberleşmesini sağlayan kimyasalların üretimi, hücre enerji düzeyinin korunması, atık ürünlerin elenmesi işlevleri bu düzenekler sayesinde gerçekleşmektedir. Sinir hücresi gövdesi ufak, çok dallı uzantılarla ('dendrit' ya da ağaç dalları denir) kuşatılmış olup, bir yandan kısa mesafede sinir hücrelerinin birbirleriyle konuşmasını sağlarken bir yandan da sayılamayacak çoklukta ileti alırlar.

Sinir hücrelerinin en yoğun bulunduğu yer beyin yüzeyi olup, bu yoğunluk, beyin sanki bir kabukla kaplanmış görüntüsü verir. Zaten bu dış kısım, 'beyin kabuğu' (serebral korteks) adını almaktadır. Beynin daha iç kısımlarında, derinde sinir hücresi adacıkları yer almakta olup buralara korteksaltı (subkortikal -kabukaltı-) bölgeler adı verilmektedir.

Beyaz cevher, 'beyaz' adını hem kadavra kesitlerinde hem de MR (manyetik rezonans) görüntülerinde gri cevherden daha açık renkte olduğu için alır. Sinir hücreleri, birbirleriyle hücreden çıkan ve 'akson' adı verilen 'uzun teller' aracılığıyla haberleşirler. Tek bir hücrenin, görece uzun bir mesafe içinde diğer bir sinir hücresine ileti gönderip, ondan ileti alması bu yolla olmaktadır. Sinir hücresi gövdesi, hücrenin yürütücü işlevlerinin çoğunu üstlenmiş olmasına karşın hücre toplam hacminin yüzde 90'ı aksonda yoğunlaşmıştır. Aksonları kılıf gibi kaplayan yağsı yapı 'miyelin' adını alırken beyaz görünmesi buna bağlıdır. Kılıfın kalınlığı, hücrenin sürdürdüğü işleve göre değişir. Kılıfı hafif-ince olan hücreler (örneğin, ağrı duyusunu iletenler), iletileri kılıfı kalın-ağır olanlara göre daha hızlı iletirler. Çoğu beyin hastalığı komuta merkeziyle (hücre gövdesi) ilgili iken bir kısmı beyaz cevher üzerinde etkilidir ve yozlaşmaya yol açar. Bu hastalıklar miyelini yok edici (demiyelinize edici) hastalıklar olarak

bilinir; Multipl Skleroz (MS), Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS veya Lou Gehrig hastalığı) gibi. Beyaz cevher hastalıkları, sinir hücrelerinin birbirleriyle konuşmasını sağlayan 'telleri kesen' hastalıklardır.

Beyin hem içeride hem dışarıda BOS içinde yüzmektedir. Bu sıvı, beyin eylemliliğini besleyen ve bu eylemlilik sonucu oluşan yan ürünlerin bulunduğu bir sıvıdır. Beynin içinde bu sıvıyı içeren bölgeler 'karıncık' adını almaktadır. Sağlıklı ve genç beyinlerdeki BOS, gerek yüzeyde gerekse karıncıklarda az miktardadır. Beyin hasarının ya da yıkımının olup olmadığını anlamak üzere, bir yöntem olarak, uzun yıllar boyunca beynin içinde ve yüzeyindeki sıvının ölçülmesi esas alınmıştır. Karıncıkların genişleyip, beyin yüzeyindeki BOS miktarının artması, beyindeki dokuların azaldığı ve bazı şeylerin yolunda gitmediği anlamına gelmekteydi. Çünkü doku kaybı arttıkça yerini dolduran sıvının miktarı da artmaktaydı.

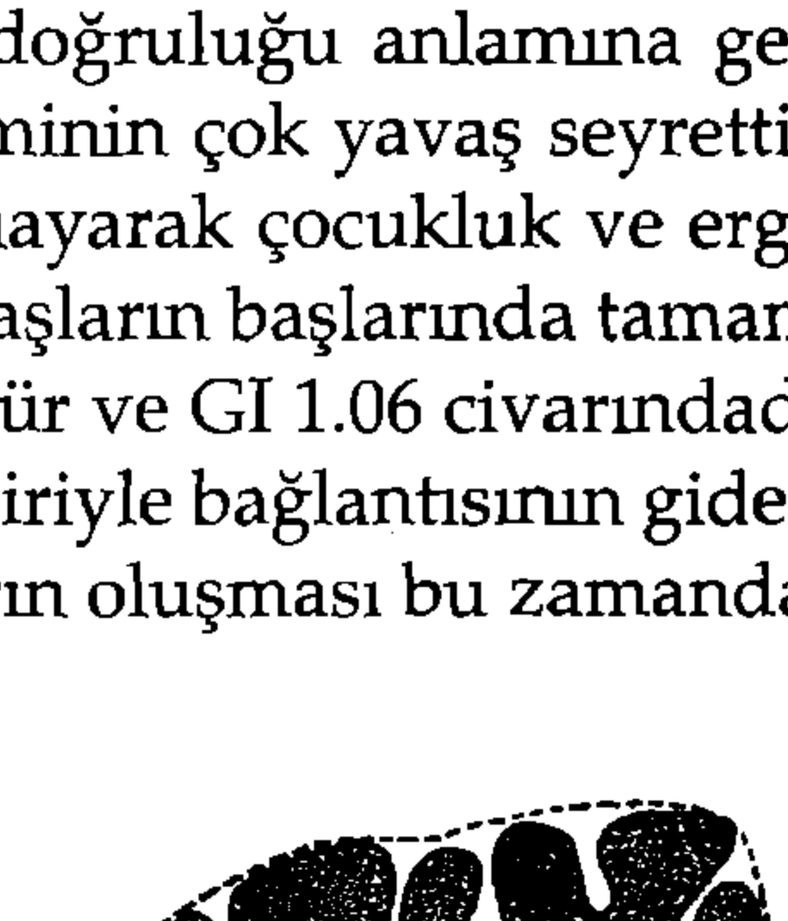
Beynin yüzeyi, türlerin evrimleşmesi açısından ulaşılan olgunluğu, insan zihninin 'en gelişmiş' olduğunu yansıtacak biçimde kıvrımlıdır. Şekil 4-3'te, insan beyin yüzeyinin MR taraması sonucu elde edilmiş bir resmi yer almaktadır. Tüm yüzey sıra sıra girinti ve çıkıntılarla kaplıdır. Çıkıntılar 'kıvrım' (girus), girintiler 'oluk' (sulkus) adını almaktadır. Başka canlılarla kıyasladığımızda insandaki kıvrımlaşma çok daha yoğundur. Kıvrımlaşma olgusu başka türlerle kıyaslanmıştır. Örneğin, tavşanların beyni neredeyse dümdüzdür. İnsan beyni katlanmış ve kıvrılmıştır. Beynimizin kırışmışlığı, kıvrımlı hâli, mühendislik tekniği açısından doğanın getirdiği bir çözümdür:



Şekil 4-3: İnsan beyninin yüzeyi.

Oldukça karmaşık hâle gelen bir dünyada kalım kavgası verirken, kafamızı omuzlarımızın üzerinde taşımak adına, onca sinir hücresini kafatasımızın içine başka türlü nasıl yerleştirebilirdik? Dengeleyici düzenekler olmamış olsaydı gri cevher o kadar artardı ki giderek büyüyen kafamız omuzlarımızın üzerine devriliverirdi. Oysa kafamızın büyüklüğü değişmez; beynimiz kıvrılıp katlanmak suretiyle kıvrımları ve olukları oluşturmaktadır. Alman sinirbilimcisi Karl Zilles, 'kıvrımlaşma ölçüsü' (gyrification index; GI) adını verdiği bir yöntemle bunu ölçmüştür. Şekil 4-4'te görüldüğü üzere GI, beynin dış yüzeyinin çepeçevre mesafesinin iç yüzeye (en derin oluklar da dâhil) oranından ibarettir. Sağlıklı bir erişkinde GI 2.6 civarındadır. (GI 1.0 demek, beyin düzleşmiş anlamına gelmektedir.)

GI ölçümü, beynin evrimleşmesini ve sinir gelişimini anlamakta önemli bir araçtır. İnsanın gelişmişliği, eski dünyanın şempanzelerinden ve maymunlarından farklılaşması, sadece GI'nın artması değil, aynı zamanda, "Bireyin gelişmişliği, türün gelişmişliği anlamına gelir," ibaresinin de doğruluğu anlamına gelmektedir. GI ölçümü, insan beyninin gelişiminin çok yavaş seyrettiğine işaret etmektedir. Doğumla birlikte başlayarak çocukluk ve ergenlik boyunca bu gelişim sürer ve yirmili yaşların başlarında tamamlanır. Cenin altı aylıkken insan beyni düzdür ve GI 1.06 civarındadır. Beyin kabuğundaki sinir hücrelerinin birbiriyle bağlantısının giderek artması sonucu büyük kıvrım ve olukların oluşması bu zamanda başlamaktadır.



Şekil 4-4: Beyin yüzeyi ölçümü: Girinslaşma (kıvrımlaşma) indeksi.

Doğumda insan beyni henüz olgunlaşmamıştır. Herkesin bildiği sinir anatomisi nitelikli bu gerçek, yeni doğmuş insan yavrusunun dört beş yaşlarına dek başkasının yardımı olmadan yaşayamayacak kadar çaresiz olduğunu anlatmaktadır. İnsan beyni olgunlaşırken GI değişimini sürdürür, yirmili yaşlarda normal erişkin düzeyine ulaşır. Sinir anatomisi açısından ortaya çıkan bu ikinci gerçek, daha az belirgin olmakla birlikte ergen davranışını gözleyen biri için hemen anlaşılabilir. Dürtü denetimi ve toplumsal sorumluluktaki düzenli değişmeler, ergenin yetişkine doğru gelişimini anlatmaktadır.

Evrimleşmenin taşıdığı gerçeklik, toplumsal açıdan devrim niteliğinde bir mesajdır.

İnsan beyninin gelişme süreci yirmili yaşlara kadar devam eder. İyi ya da kötü unsurlar, çocuklarımız ve gelecek kuşaklar açısından, insan beyninin olgunlaşması üzerinde iyi ya da kötü etki özelliğine sahiptir.

Beyin Nasıl Büyür: Mucizevî Süreç

Beynin büyümesi (sinir gelişimi), mucizevî bir süreçtir. Sinir hücreleri kütleleri ve onlardan çıkan akson ve dendrit adını alan uzantılar, bir biçimde, biri diğerine bağlanmak suretiyle doğru iletileri alarak doğru yerlere gönderir; kimini saklarken kimini atar, iletiyi yansıtır ya da ona uygun davranış gösterir.

Sinir gelişiminin evreleri tablo 4-1'de gösterilmiştir.

TABLO-4-1

Sinir Gelişiminin Evreleri

Sinir hücresi oluşumu
Sinir hücresi göçü
Dendritlerin ve dikenlerin çoğalması
Sinaps oluşumu*
Miyelin kılıfın oluşumu
Budanma
Programlanmış ölüm (Apoptosis)

Süreç, ceninin oluşumunun birkaç ay sonrasında başlar. DNA'mızda kodlanmış olan bilgi (vücudumuzdaki tüm hücrelerde aynıdır),

(*) Sinir hücrelerinin dar bir aralıkla teması. (ç.n.)

bazı hücrelere, sinir hücrelerine dönüşmeleri yönünde emirler göndermeye başlar. Bu arada ceninin ufacık bedeninde karaciğer, kalp vs. hücresine farklılaşmakta olan başka hücreler de vardır. Beynin tam ortasında ufacık, mikroskobik sinir hücresi oluşmaya başlar. Bunlar yeterli sayıya ulaştıktan sonra hareketlenirler. Bu seyahat, göçmen kuşların seyahatinden çok daha büyüleyici ve gizemlidir. Sinir hücresi göçü adı verilen bu süreç, Yale Üniversitesi'nden Pasko Rakic tarafından tanımlanmıştır. Sinir hücrelerinin hareket yönü dışa doğrudur ve bu seyahatte onlara 'glia' (zamk) adı verilen hücreler kılavuzluk etmektedir. En sonunda, ulaştıkları yeni yerlerde, kendi kolonilerini kurmaya başlarlar. Artık beyin kabuğu ve kabuğun altındaki gri cevher bölgelerinin oluşma zamanı gelmiştir.

Göçten sonraki ilk iş, bağlantıların kurulmasıdır; aksonlarını, beynin uzun tellerini* oluştururlar. Beyin, çok kısa sürede, sağ ve sol yarım küreler olmak üzere iki ana parçaya ayrılır. İki yarım küre, birbiriyle haberleşmek ve konuşmak için karşılıklı olarak aksonlarını gönderirler. Böylelikle ikisinin arasında korpus kallosum (corpus callosum; sağlam kütle) adı verilen yapı meydana gelir. Sıraya giren hücreler, kendilerini katmanlar hâlinde düzenlemek suretiyle beyin işlevinde üstlerine düşecek rollerine hazırlanırlar. Bu katmanlaşma, çoğu yerde altı kata kadar çıkabilir. Her sinir hücresinden fışkıran dallar ya da dendritler, kendi oluşturdukları dikenler aracılığıyla haberleşme becerilerini artırırlar.

Başlangıçta, sonunda ulaşılacak sayıdan çok daha fazla sinir hücresi ve bağlantı vardır; bahçıvanın tohumu bolca serpmesi gibi. Çocukluk ve ergenlik boyunca beynin olgunlaşmasıyla sayı fazlası bağlantı, dengeyi korumak amacıyla devreden çıkarılır. Bu süreç, 'programlanmış ölüm' (apostosis, yüz-geri etme) ve 'budanma' (uzayan dendritlerin ve dikenlerin tıraşlanması) adını almaktadır. Çoğu hücrenin birbiriyle kendiliğinden haberleştiği nokta 'sinaps' (hızlı bağlanma) adını alır. Bu da diğerleri gibi ceninin yaşamı sırasında ortaya çıkar, sonrasında 'sinaptogenez' (sinaps oluşumu) adı verilen bir süreç boyunca değişmeyi ve olgunlaşmayı sürdürür. Dopamin, serotonin, norepinefrin, glutamat adı verilen kimyasal ulaklar, bir sinapstan diğerine sürekli dolaşmaktadırlar. Doğru, hızlı, etkili ve dengeli bir haberleşme için kimyasal ulakların birbiriyle iletişime geçmesi gerekmektedir.

(*) Telgraf telleri benzetmesi uygun düşer. (ç.n.)

Gerek aksonlar arası gerekse dendritler, dikenler, sinapslar ve kimyasal ulaklar arasında doğru bağlantıların kurulabilmesi oldukça karmaşık bir sürecin sonunda gerçekleşmektedir. Üstelik bir yandan da gelişimi devam eden bir süreçtir. Beyin, doğru biçimde büyümenin ne olduğunu nasıl bilmektedir? Hızlı gelişim süreci içinde büyüme planını nasıl güncellemektedir? İnsan beyninin bu görkemli ve büyüleyici gelişim süreci sırasında araya giren unsurlar nelerdir?

Öğreniyor olduklarımıza bakarak, başlangıçtaki yönlenmenin DNA'mıza damgalanmış genetik bilgiden kaynaklandığını söyleyebiliriz. Ancak genetik damganın kendisi de bireyin yaşamı boyunca zihninin/beyninin karşılaştığı deneyimlerden etkilenmekte ve gereğinde değişebilmektedir. Bu, 'beyin esnekliği' adını verdiğimiz önemli bir kavrama işaret etmektedir.

Beyin Kendine 'Beyin Esnekliğini' Nasıl Öğretmektedir?

Beyin esnekliği (brain plasticity) kavramı, çağdaş dünyamızı istila etmiş plastiklerle ve benzeri yeni kimyasallarla bağlantısı olmayan bir kavramdır.* Kavram, beynin dinamik yapısını vurgulamaktadır: Beyin dış dünyadan ona yönelen uyaranlarla anbean değişebilmektedir. Bu değişimlerin çoğu, daha sonra kullanılmak üzere kodlanarak saklanır. 'Beyin esnekliği' kavramı, beyin gelişiminin her birey için ona özgü fiziksel ve ruhsal yaşantılardan etkileneceği kabulüne dayanmaktadır. Kaldı ki, fizik ve ruhsal olan arasındaki ayrım keyfekeder bir ayrımdır.

Esneklik tanımı, Kanadalı psikolog Donald Hebb tarafından 1949 yılında ortaya atılmıştır. Ona göre, yeni şeyler öğrenmek suretiyle beynimizi değiştirebilmemiz, değişikliğin sinir hücresi düzeyinde gerçekleşmesinden kaynaklanmaktadır. Beyin, sinaps düzeyinde değiştirdiği bağlantılarla kendisini her seferinde yeniden 'modelleyebilmektedir.' Sinir hücreleri, onları ateşleyecek (nörobilimcilerin 'aksiyon potansiyeli' dedikleri) birden fazla uyaran aldığı zaman birden fazla sinapsı paylaşmaya başlar. Bunu insanlara benzeterek anlatırsak yaşamı paylaşan bir grup arkadaşın yaşantılarının ortaklaşması gibi görebiliriz. Burada bir sistem olarak 'sinir hücresi' dostluğu söz konusudur.

(*) Yazar, özgün metindeki 'plastic, plasticity' sözcüklerinin yaptığı çağrışım üzerinde durmaktadır. (ç.n.)

Fikir, 'Hebb esnekliği'ne göndermede bulunurken, 'Beraberce tutuşan nöronlar beraberce buluşur*' sloganı, durumu yeterince ifade etmektedir. Paylaşılmış yaşantılarla oluşan sinir hücresi dostluğu bazen 'sinir hücreleri topluluğu' adını almaktadır. 'Hebbian esnekliği' ilginç bir kavram olmakla birlikte sinirbilimciler onun ne olduğunu, neden olduğunu şu son birkaç yıl içinde açıklayabilmişlerdir.

Bugün bildiğimiz, LTP (Long-Term Potentiation; uzun süreli elektriksel gerilim) düzeneği ile yeni elektrik devrelenmesi oluştuğudur. LTP kavramına, hipokampus adı verilen beyin bölgesinde yapılan çalışmalar sonucunda ulaşılabilmiş olup, 'beraberce tutuşup buluşan sinir hücrelerinin' bunu nasıl gerçekleştirdiklerini, öğrenme ile hücresel ve moküler düzeyde ortaya çıkan beyin değişikliklerini bu yolla anlamaktayız. LTP, uyarılmadan sonraki sinir hücresi yanıtının çapını belirleyen süreçtir. Yanıttaki artış (potentiation; elektriksel gerilim) uzun süre devam etmektedir. Dolayısıyla ortaya çıkan uzun süreli değişimler de öğrenmeyi doğurmaktadır.

Geçtiğimiz birkaç yıl içinde LTP'nin önemli özellikleri hakkında pek çok şey öğrenmiş bulunuyoruz. Birisi, elektriksel gerilimin görece özgül bir niteliğe sahip olduğudur. A sinir hücresi, B sinir hücresi ile 'dendrit dentrite' konuşmaya başladığında gerilim tüm sinir hücresini kapsamaz; sadece o dendritlerle sınırlıdır. LTP özgüllüğü, hücreler arasında aktarılan iletilerin ince ayarlanmış ve özellikli ayrıntılandırılmış olduğunu ve genellenmiş olmadığını anlatmaktadır. Bu da bize beynimizin bağlantı kurabilme, kayıt yapma ve en ufak bilgi kırıntılarını bile saklayabilme özelliklerini açıklamaktadır. LTP'nin diğer bir özelliği, eşgüdüm içinde çalışabilmesidir. Örneğin, A ve B hücreleri, aynı anda C hücresinden ileti aldıkları zaman her ikisinin de elektriksel gerilimi yükselir ve bağlanmak suretiyle birbirleriyle ilişkiye geçerler. Bu bağlantılanma hâlinin, Hebb esnekliğinin fizyolojik temelini oluşturduğunu düşünebiliriz. Aynı zamanda molekül ve nörotransmitter (kimyasal ulaklar) düzeyinde, olayın gerçekleşme biçimini de öğrenmiş olmaktayız. Glutamat (amino asit, protein yapısında kimyasal ulak), LTP gelişimini kolaylaştırmaktadır. Glutamatın iki farklı reseptörü (almacı) vardır: AMPA ve NMDA. En önemli bellek alanlarından olan ve beyinde hipokampus adı verilen bölgede yapılan çalışmalar, glutamatın NMDA reseptörünün hareke-
te geçmesiyle LTP'nin arttığına işaret etmektedir. Glutamat NMDA

(*) 'Neurons that fire together wire together' deyiminin karşılığı olarak. (ç.n.)

almacını harekete geçirdiği zaman bağlantının oluşumundaki ilkeleri açıklayan bu çalışmalar, Hebb esnekliğinin moleküler düzeyde anlaşılmasında açıklayıcı özelliktedir.

David Hubel ve Torsten Wiesel'in sinirbilim alanında yaptıkları ilk çalışmalar, 'esneklik' anlayışına başka bir açıdan katkıda bulunmuştur. Çevresel yaşantımızın nasıl olup beyin gelişmesini etkilediğini, dolayısıyla dış dünyanın içsel biyolojiyle bağlantısını açıklamışlardır. Kritik dönemler, eyleme bağlı iğrenme gibi önemli kavramlar, onların çalışmalarıyla ortaya çıkmıştır. Keşifleri onlara Nobel ödülünü getirmiştir. Bu iki çalışmacı, genetik planın öngördüğü gelişim yönergesine ek olarak, dış dünya rehberliğinde gelişen sinir hücreleri bundan yoksun kaldıkları zaman beyin gelişmesinin ne hâle geldiğini, beyin görme merkezini araştırarak anlamaya çalışmışlardır. Kedi ve maymunlarda, yaşantının/deneyimin beyin gelişimi üzerindeki etkisini araştırmışlar ve erken dönemde gözlerden birinin örtülmesi veya çıkarılması hâlinde -çıkarılan göz yoluyla alınan girdinin ortadan kalkmasına bağlı olarak- beyin görme merkezindeki normal hücre sıralanmasının gerçekleşmediğini bulmuşlardır. Düzenli bir biçimde sütunlar (Görme Etkinliği Sütunları) oluşturan hücrelerin sırasının bozulduğu, 'iyi göz'ün (uyum amacıyla) 'kötü göz' işlevlerini üstlendiğini gözlemlemişlerdir.* Sinirbilimcilerin 'kritik dönem' adını verdikleri ve görme merkezinin oluştuğu özel bir zaman vardır. Kapanan göz bu kritik dönem geçtikten daha sonra açılıp, göze girdi ulaşsa bile artık çok geçtir. Görme Etkinliği Sütunlarında yer tutan hücrelerin düzeni artık geri gelmemektedir.

Dolayısıyla beyin esnekliği kavramının iki temel unsuru vardır; kritik dönem ve eyleme bağlı öğrenme. Kritik dönem fikri, bazı yönleriyle bize çevresel girdinin zamanlamasının beyin gelişmesindeki önemini anlatmaktadır. 'O' uyaran doğru zamanda ulaşmazsa son derece önem taşıyan beceriler ya kaybolacak ya da azalacaktır. Bu kavramlaştırma diğer duyulara da uygulanabilir; işitme duyusunun ayrışması, dokunma duyusu gibi. Dil gibi 'yüksek' nitelikli işlevler için de aynı şey söz konusudur. Örneğin, çoğu insan için yabancı bir dili akıcı biçimde ve 'iyi bir vurgu' ile konuşabilmek, çocukluk döneminde öğrenmemişlerse oldukça zordur; Amerikalılar Fransızcanın 'r'sini, Japonlar da İngilizcenin 'r'sini pek söyleyemezler. Ama

---

(*) 'İyi göz' görme işlevi olan, 'kötü göz' görme işlevi bozulmuş göz; göz hastalıklarında kullanılan özel terimler. (ç.n.)

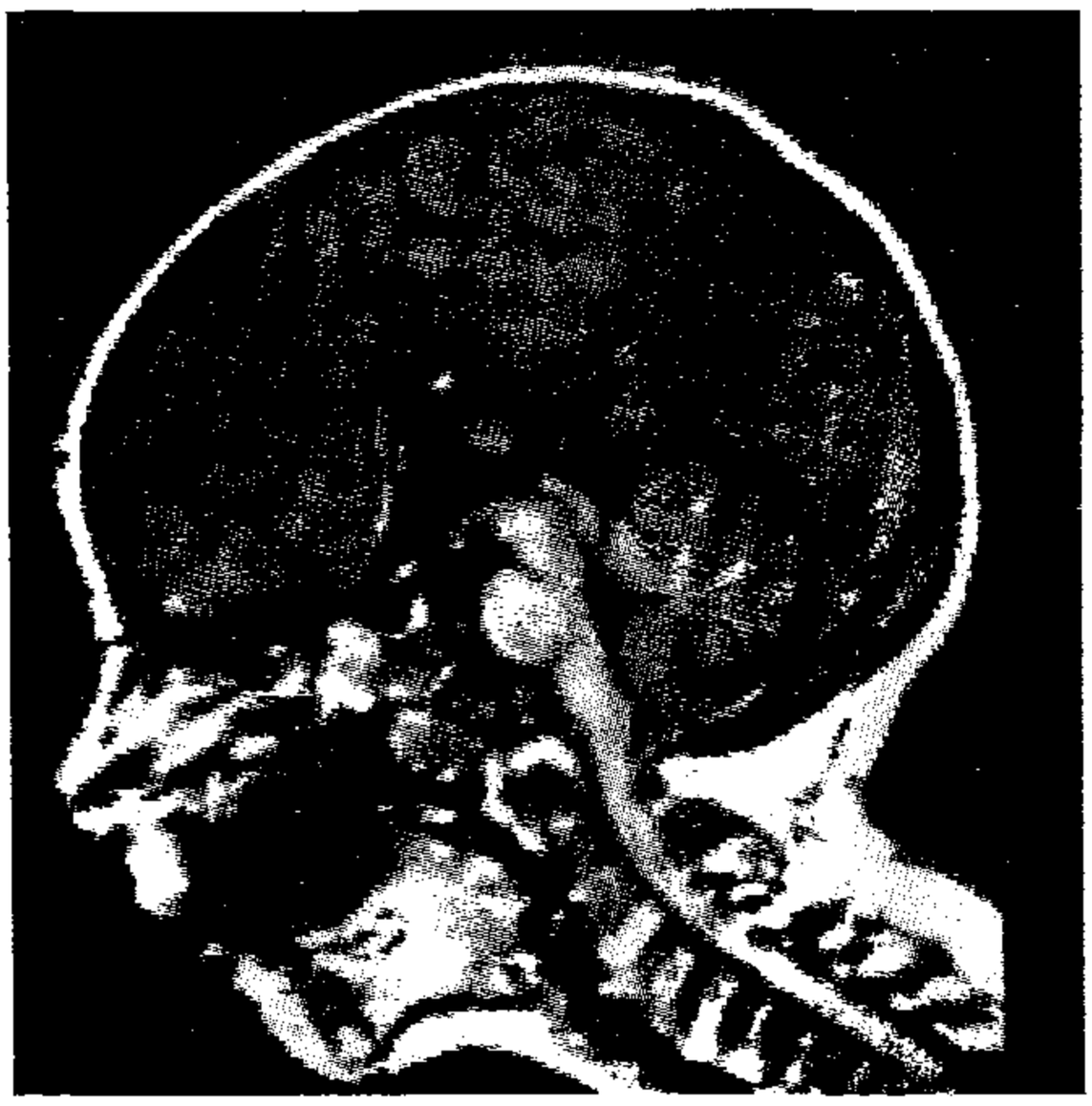
bebeklik veya çocukluklarında bu dili öğrendiyseler bu sesleri ayrıştırmada ve doğru seslendirmede sorun yaşamazlar. İskandinavya veya Hollanda'da olduğu gibi diğer dillerin eğitimine erkenden başlamak, erişkin hâle geldiğinde insanın pek çok dili konuşabilmesinin en önemli nedenlerinden biridir. Böylesi gözlemler çoğu kez gözden kaçsa da anne ve babalar, kurumlar için eğitim açısından büyük önem taşımaktadır.

Eyleme bağlı öğrenme kavramı, ruhsal ve/veya biyolojik nitelikli çevresel uyaranlarla karşılaşmanın beyinde değişikliklere yol açtığını öğretmektedir. En genel biçimde hücre sıralanması değişmektedir. Daha ayrıntıda ise dendritlerin üzerindeki dikenlerin gelişimi, sinaps oluşumu, kimyasal ulak yoğunluğunun değişmesi gibi sonuçlar söz konusudur. On yaşında, babasının kanserden ölümüne tanık olmuş bir çocuğun beyni bu anıyı geri dönüşsüz biçimde kayda alacaktır. Çünkü bilinçli hiçbir çaba, bu anıyı silmeye yetmeyecektir. Daha küçük çaplı ruhsal etkiler de beyni benzer biçimde etkilemektedir. Tenis topuna nasıl vurulacağını oynaya oynaya öğrenmiş insanların beyninde değişim gerçekleşmiştir. Benzer biçimde yoğun olarak müzik dinleyen insanların, sesin özelliklerini ve kalıplarını öğrenmesiyle beyinleri değişime uğramıştır. Şu an bu kitabı okumakta olan insanlar okumayı sürdürüp okuduklarını sindirdikçe (az da olsa) daha farklı bir beyne sahip olacaklardır. Her birimiz farklı insanlarız. Çünkü farklı ruhsal ve fiziksel yaşantıların ürünüyüz. Anlamlar önemlidir. Gördüğümüz, duyduğumuz, söylediğimiz ve yaptığımız aracılığıyla kim ve ne olduğumuzu değiştirebiliriz. Beyinlerimizin iyi eğitilmişliği için doğru eylemliliği seçebilmek önemlidir. Bu ilke, çocuklukta olduğu kadar erişkinlikte ve yaşlılıkta da geçerlidir.

Bütün bu ilkelerin psikiyatri ve ruhsal hastalıklar açısından sonuçları dikkate değerdir. Örneğin, beyin esnekliği kavramı, 'biyolojik' olmayan psikiyatrik tedavilerin, değişik tipteki psikoterapilerin, depresyon ve anksiyete gibi hastalıkların belirtilerini iyileştirmede nasıl ve neden etkili olduğunu açıklayabilmektedir. Fiziksel ve ruhsal (beyin ve zihin) diye yapay biçimde kutuplaştırarak düşündüğümüz bu tedaviler, insanların bilişsel ve duygusal tepkilerini ve yaşamlarını yeniden düzene sokmalarında yardımcı olmaktadır. Böylesi bir yenilenme sadece beyindeki biyolojik süreçlerin sonucudur; bu, eyleme bağlı öğrenmenin bir şekli olmaktadır.

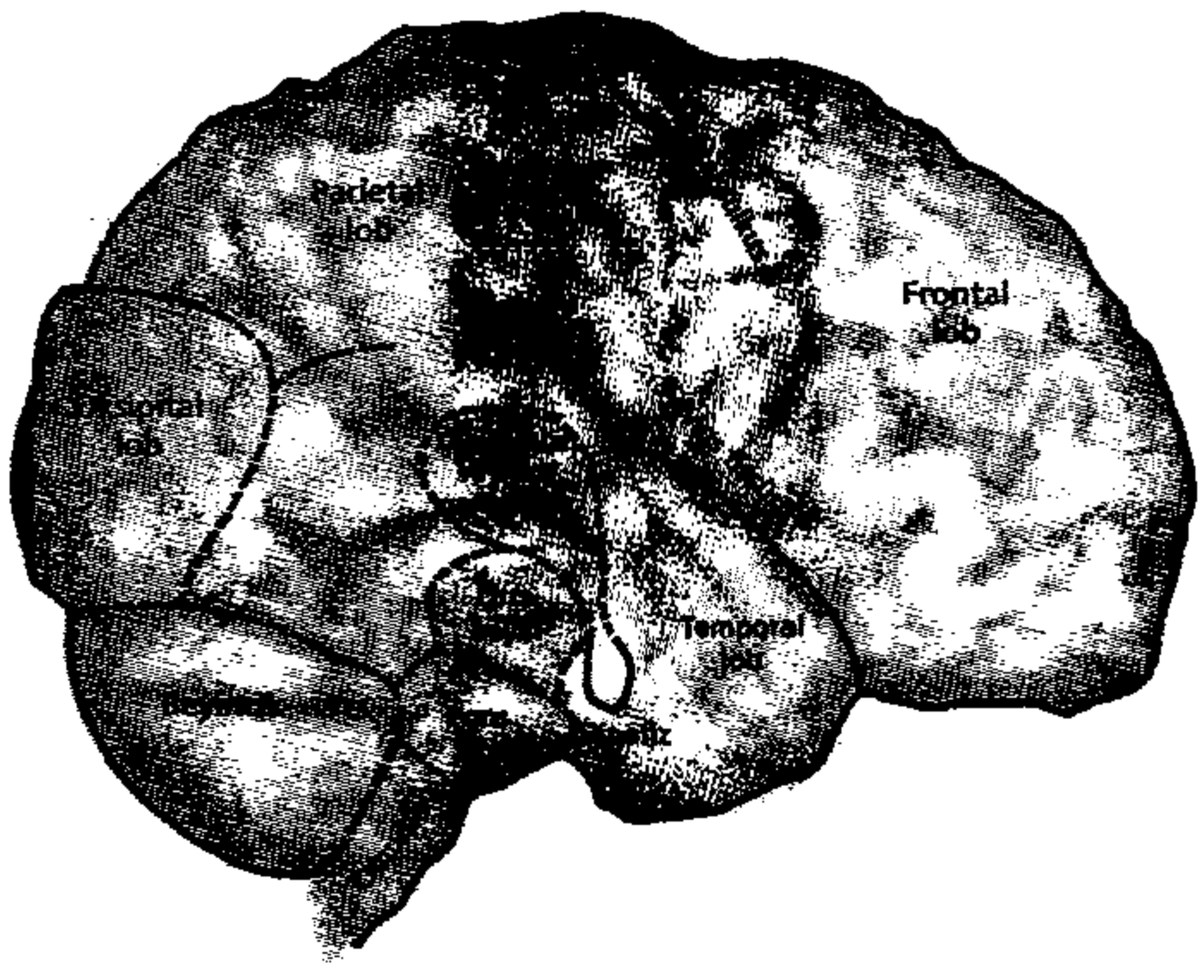
Bu ilkeler aynı zamanda beynin değişik yollarla örselenip ruh hastalıklarını üretebileceğini de açıklamaktadır. Örneğin, cenin beyninin

kritik dönemde aşırı miktarlarda alkole maruz kalmasıyla Fötal Alkol Sendromu (FAS) adı verilen sorun ortaya çıkmaktadır. Bu sorunla doğan çocukların gelişme eksikliği doğum anında bellidir; olağan dışı bir yüz şekli, öğrenme güçlükleri ve orta şiddette zihinsel gerilik diğer belirtiler arasındadır. Beyin görüntüleme çalışmaları sonucunda FAS tanısı almış çocuklarda, yüksek miktarlarda maruz kalınan alkol sonucunda sinir gelişim sürecine bağlı yapı bozuklukları geliştiği gösterilmiştir. En ciddi anormallik ise iki beyin yarım küresindeki sinir hücrelerinin aksonlarını uzatamaması sonucu beynin iki yarısının bağlanamamasıdır. Bu, korpus kallosum yokluğu diye bilinen bir bozukluktur (Bkz. Şekil 4-5).



Şekil 4-5 FAS Olan Bir Çocukta Korpus Kallosum Yokluğu

FAS, kritik dönemde beynin fizik olarak zarar görmesine ciddi bir örnektir. Aynı dönem içinde daha hafif ve genellikle ruhsal nitelikli örselenmeler de gelişebilir. Örneğin, erken dönemde çok televizyon seyreden çocukta okumak, bedenini kullanmak, çevrede yönünü bulmak gibi etken öğrenme biçimlerinin yokluğuna bağlı olarak edilgen bir öğrenme stili gelişmektedir. Sinema ve televizyondaki şiddet görüntüleriyle aşırı biçimde karşılaşmak, çocukları acı ve ıstıraba duyarsızlaştırıp onlara aldırmaz olmayı hatta bizzat şiddet davranışı sergilemeyi öğretmektedir. Tüm ruhsal hastalıkların çocukluk dönemi yaşantıları sonucu olduğu şeklindeki Freud görüşü ortadan kalkmıştır. Bununla birlikte çoğu ruh hekimi, çocukluktaki ve erişkinlikteki yaşam olaylarının (beslenme, zehirler, kazalar, ebeveyn ilişkisi



Şekil 4-6: İnsan beyninin belli başlı bölümleri.

vb.) beyin gelişimini etkilediği ve bunların insanı koruyabildiği gibi ruhsal hastalığa yatkın hâle de getirebileceği konusunda anlaşma içindedirler. Sonraki bölümlerde tartışılacağı üzere, etkinin görece dengesi ruhsal hastalıkların türüne göre değişmektedir.

Çok Bilenler İçin Sinir Sistemi Anatomisi: Kortikal ve Subkortikal Bölgeler

Modern psikiyatri sözlüğü, sinirbilim ve sinir biyolojisinden aktarılmış terimlerle doludur. Yirmi yıl önce, kokteyl partilerde kateksis, kontrfobik tepki, libidinal güdüler diye konuşan insanlar karşısındakini etkilerdi. Şimdi onlar, gayriresmî olarak yine bir araya gelip Evian'la (bir Fransız içme suyu markası) seyreltilmiş içkileri ellerinde, amigdali veya frontol lobu konuşmaktalar. Bugünlerde ise hiç kimse beyin anatomisine dair temel bazı şeyleri bilmeden ortalıkta konuşamaz.

Sinir sistemi, başlangıçta belli birkaç bölgeye ayrılmaktadır: Serebrum/beyin (korpus kallosum ile birbirine bağlanan sağ ve sol yarım kürelerden oluşmuştur), serebellum/beyincik (küçük beyin), diensefalon (yeni beyin), orta beyin, pons (köprü denir; bunun nedeni beyni omurilikle ve beyincikle bağlayan yapı olmasıdır) ve omurilik. Bu yapılar, Şekil 4-6'da şematik olarak gösterilmiştir.

Beynin içinde ise beyaz cevher, bir diğer deyişle BOS adı verilen denizde gruplanmış olarak bir araya gelmiş sinir hücreleri bulunmaktadır. Bu adacıklara ve yerlere, eski sinir anatomistleri, Yunanca veya Latince olmak üzere şiirsel isimler vermişlerdir (Tablo 4-2).

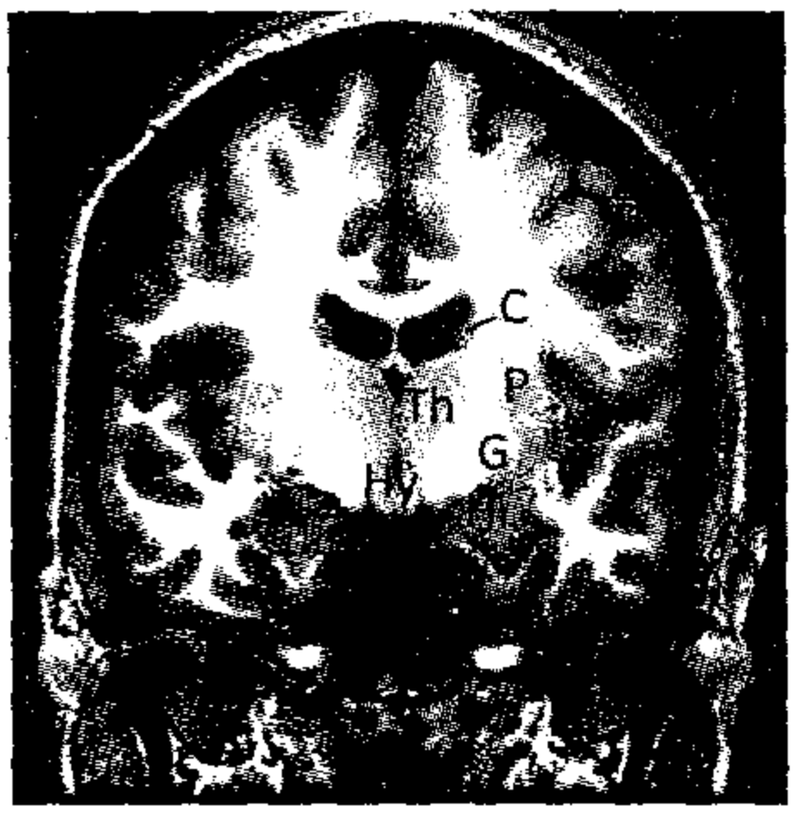
TABLO 4-2

Çok Bilenler İçin Sinir Sistemi Anatomisi

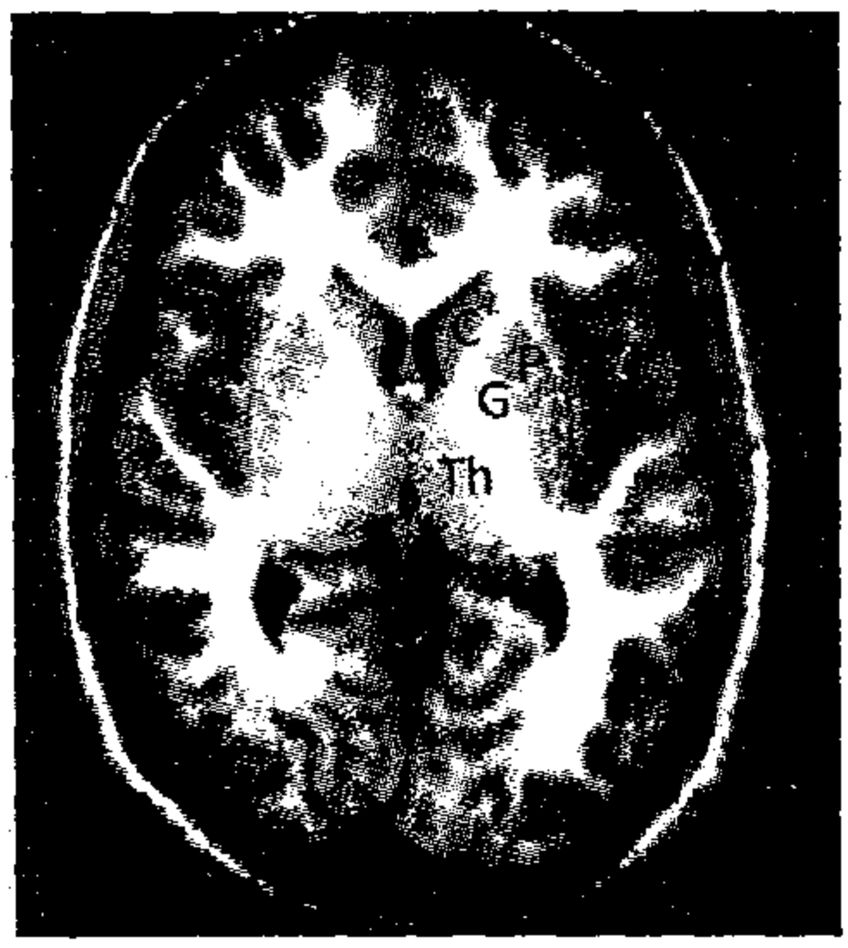
Bölge	Latince/Yunanca	İşlev/Bulunduğu Yer
Korteks	Kabuk	Beyin yüzeyi gri cevher
Neokorteks	Yeni kabuk	Yeni ve ileri gelişmiş kortikal Alanlar
Paleokorteks	Eski kabuk	En eski kortikal alanlar
Subkortikal	Kabuğun altı	Korteksin altındaki gri cevher
Korpus kallosum	Sağlam gövde	İki yarım küre arasındaki aksonlar
Hipokampus	Denizatı	Bellek
Amigdal	Badem	Duygusal bellek
Limbik sistem	Hudut sistemi	İştah, duygu ve bellek
Kaudat	Kuyruk	Motor/duygusal modülasyon
Putamen	Taş	Motor/duygusal modülasyon
Globus pallidus	Soluk yıldız	Motor/duygusal modülasyon
Nukleus akkumbens	Yanda duran çekirdek	Duygusal modülasyon
Basal ganglionlar	Alttaki sinir düğümleri	Son dört işlevin bileşimi
Lentiform nukleus	Mercek biçimli çekirdek	Putamen ve globus pallidusun bileşimi
Talamus	Zifaf yatağı	Süzgeç veya merkez santral
Hipotalamus	Yatağın altı	İştah ve dürtülerin modülasyonu
Diensefalon	Beyin arası	Yukarıdaki iki işlevin bileşimi
Serebellum	Küçük beyin	Hareket, düşünce ve duygu eşgüdümü
Tentoryum	Çadır	Beyin ve beyinciğin perdeyle ayrılması
Substansiya nigra	Kara madde	Dopamin hücreleri yoğundur
Lokus seruleus	Gökmavisi yer	Norepinefrin hücrelerinin yeri

Yıllar boyunca, bu bölgelerin yerine getirdiği işlevler hakkında pek çok şey öğrendik. Örneğin, bellekle ilgili bölgeler, denizatına benzeyen hipokampus, ona bitişik badem biçimli amigdal gibi... Gri cevher salkımından ibaret olan, davranış ve duyguların düzenlenmesinde rol oynayan bazal gangliyonlar. Bu grup yapılar içinde, mizaç ve duyguları üzerinde etkili ve aynı zamanda hareket ve duyguyu düzenleyen C şeklinde uzun kuyruklu Kaudat; onun bitişiğindeki hareket düzenlemesiyle ilgili Putamen'Taş', bitişiğinde hareket düzenlemesiyle ilgili globus pallidus ve limbik sistemle bağlantıları olan ve bazal gangliyonların bir parçası olan nukleus akkumbens gibi... Diensefalon, 'beyin arası' talamus ve hipotalamusu barındırır. Talamus, 'zifaf yatağı' merkezi santral ödevinde olup ana süzme yeridir. Tüm duyu organlarımızdan ve bedenimizden çıkan uyaranlar ona ulaşmaktadır. Önemsiz bulduklarını devre dışı bırakırken eylem

ya da tepki vermeyi gerektirene öncelik tanımaktadır. Talamusaltı ise (hipotalamus) iştah ve diğer hormonal işlevlerin düzenleyicisidir. Bu farklı özellikteki gri cevher yapılar, MR görüntüleri aracılığıyla Şekil 4-7, 4-8, 4-9'da gösterilmiştir.



Şekil 4-7: Subkortikal-kabukaltı-beyin yapıları/koronal görünüm.

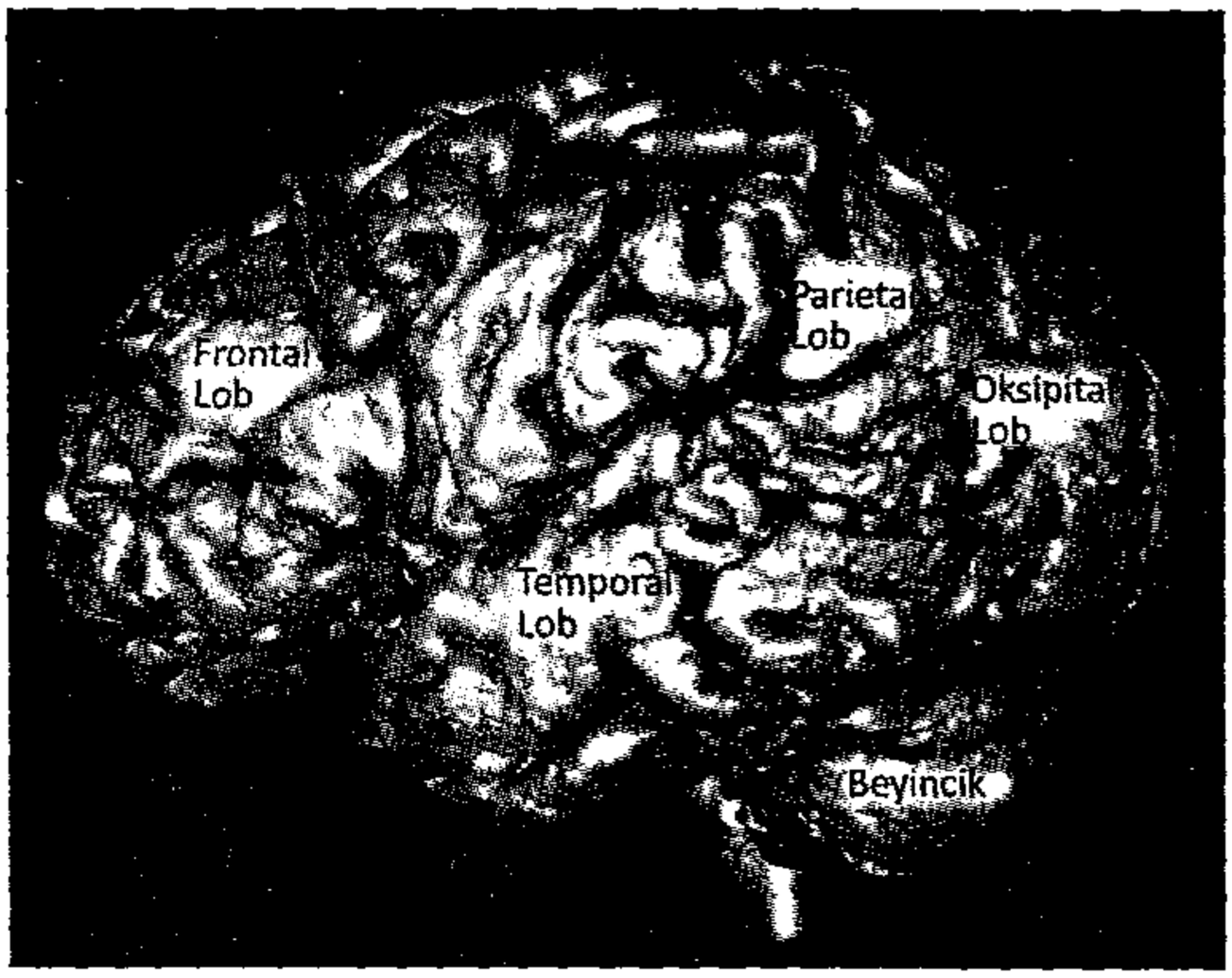


Şekil 4-8: Subkortikal-kabukaltı-beyin yapıları/sagittal görünüm.

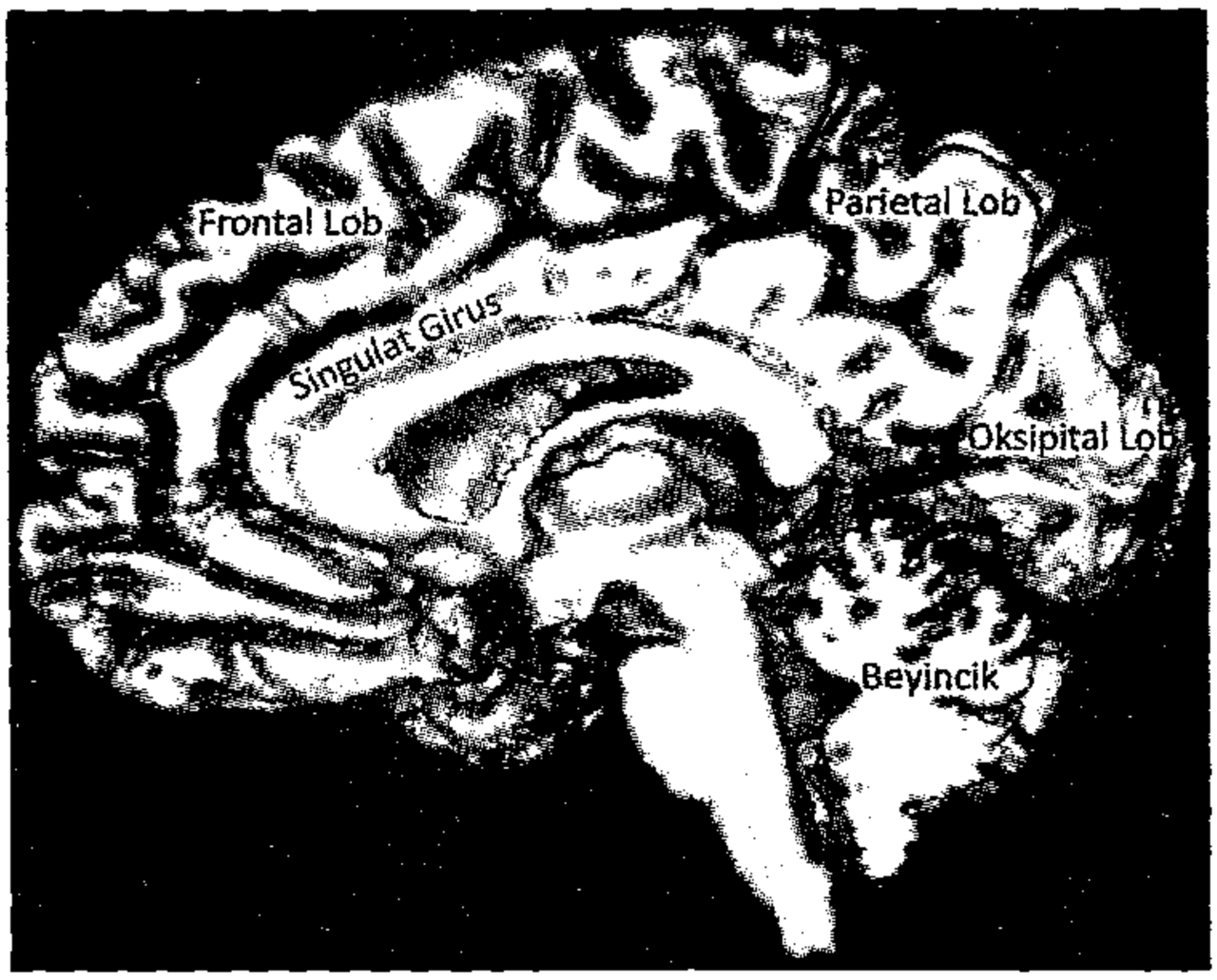


Şekil 4-9: Subkortikal-kabukaltı-beyin yapıları/transaksiyal görünüm.

Şekil 4-10: Beyin loblarının yandan görünüşü.



Şekil 4-11: Beyin loblarının ortadan görünüşü.



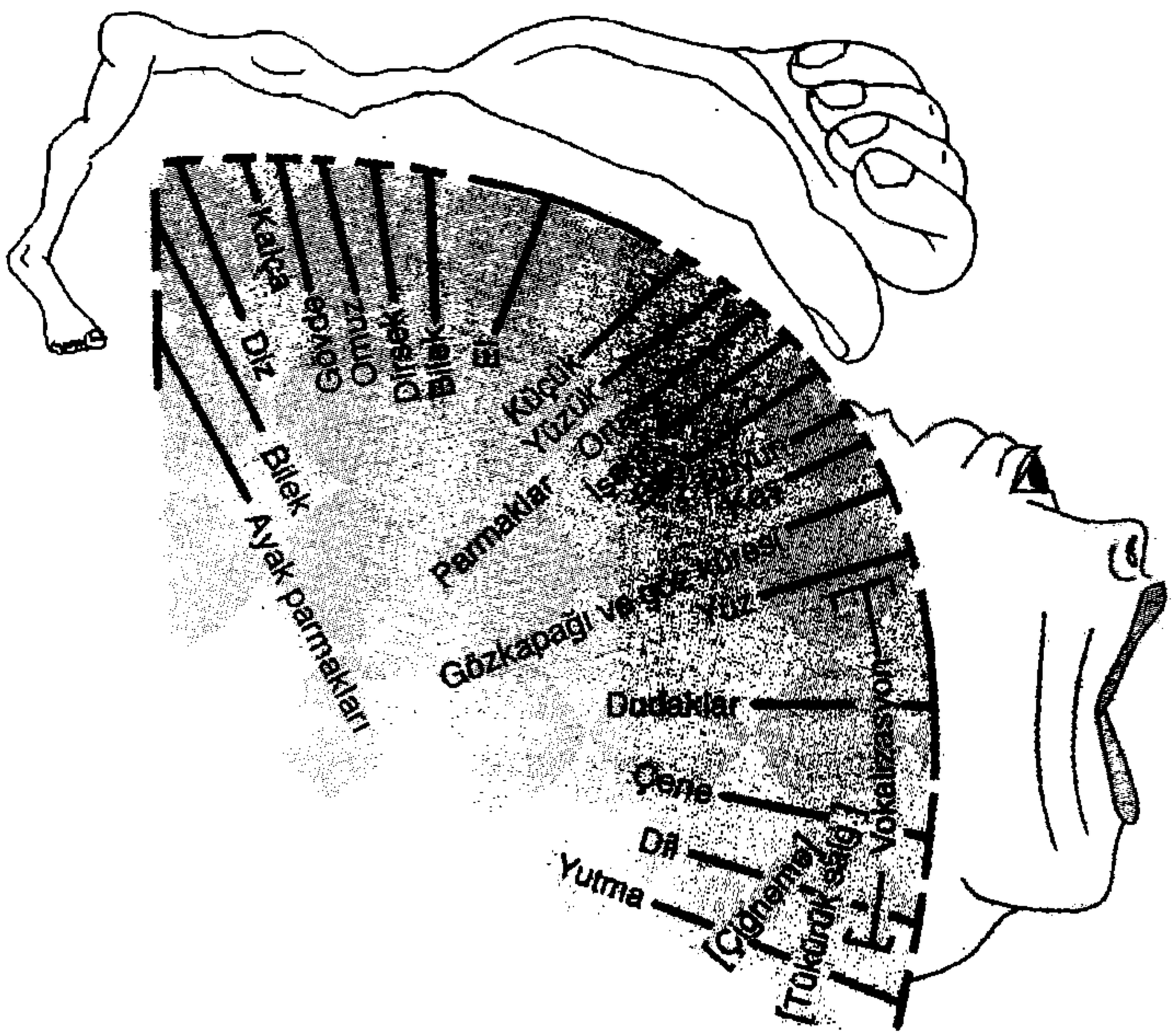
Görüntülerde kullanılan kısaltmalar:
A=Amigdal
C=Kaudat
G=Globus pallidus
H=Hipokampus
Hy=Hipotalamus
P=Putamen
Th=Talamus

Şekil 4-10 ve 4-11'de gösterildiği üzere, beynin yüzeyinde de özgül nitelikli bölgeler tanımlanmıştır.* Beynin dışbükey yüzünde dört büyük belirgin yumrumsu yapı; frontal (alın, ön), temporal (şakak), parietal (yan) ve oksipital (arka) loblar (kısım, yumru) adını almaktadır. Beyin, iki yarım kürenin iç yüzleri ortaya çıkacak biçimde ortadan ikiye ayrıldığında bu bölgeleri yine görebiliriz. Frontal lob, beynin diğer bölgelerinden geniş ve derin bir yarıkla (santral sulkus, merkezi yarık) ayrılmaktadır. Hemen önündeki kıvrım (girus), 'motor** sap' adını almaktadır çünkü tüm bedenimizin hareketinin kontrolünden

---

(*) Beynin sadece içinde ve altında değil. (ç.n.)
(**) Motor sözcüğü, çizgili kas hareketi anlamında kullanılmaktadır. (ç.n.)

sorumlu hücreler burada bulunmaktadır. Onun hemen ardında, parietal lobdaki kıvrım 'somatosensoryel sap' adını alır ve yaşadığımız duyumları algılamaktan sorumludur. Birbirine yakın konumlanmış bu iki beyin bölgesi, etken biçimde tepki vermemizi sağlamaktadırlar. Elimiz sıcak bir yere değdiğinde beynimizdeki duyu bölgesi bunu algılayarak, hemen yanındaki eli denetleyen hareket (motor) bölgesine haber gönderip, elin oradan çekilmesi gerektiğini söyler. Bedenimize ait değişik kısımlar bu iki kıvrımda temsil edilmekte olup, kısımlar birleştirildiğinde ortaya insana benzeyen bir şekil çıkmaktadır. Sinirbilimciler, bu şekle yıllar boyunca 'motor homunculus-hareket eden cüce' diye gülünç bir isim takmışlardır (Şekil 4-12).*



Şekil 4-12: Penfield'in Motor Homunculusu.

Şekil, özgün olarak, Kanadalı beyin cerrahı William Penfield'in buluşudur. Anestezi altındaki hastanın cerrahisi sırasında, 'sap' bölgesine yerleştirdiği iğne elektrotlarla** uyaran verildiğinde hareket

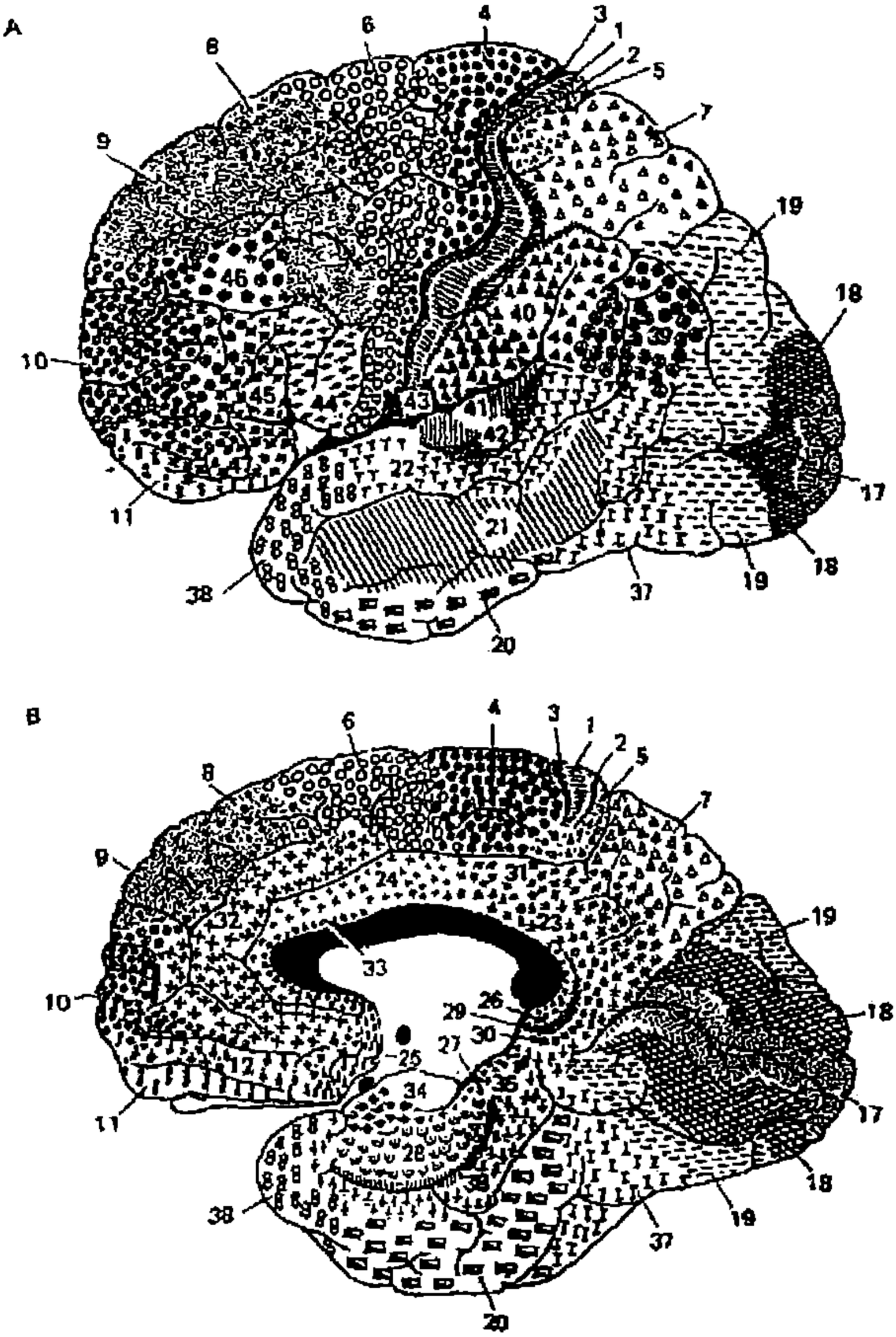
(*) Sözcük, Türkçemizde 'homongolos' olarak, Reşat Nuri Güntekin'in Bir Kadın Düşmanı romanında ünlenmiştir; yazar, karşı cins ilişkisinde tuhaf, uzak ve kuşkulu davranan karakteri böyle tanımlamıştır. (ç.n.).

(**) Elektrik uyaranı veren uçlar. (ç.n.)

eden beden parçasının hangisi olduğunu doğrudan gözlemlemiştir. Homunculusa bakıldığı zaman bazı beden parçalarının diğerlerine göre daha büyük bir yer kapladığı görülecektir. Yer dağılımında büyüklük değil, işlevsellik esas alınmıştır. Dudaklarımız, dilimiz ve parmaklarımız; tat, öpüşme, konuşma, dokunma eylem ve duyularımız beyin emlakının en geniş yerlerini tutmuşlardır.

Loblara bölünme bir biçimde gelişigüzellik taşır. Bu bölünme, hangi beyin bölgelerinin çalışacağının kabaca denetlenmesi amacına yöneliktir. Frontal loblar planlama, karar verme, anımsama, moral yargılama ve soyut düşünce oluşturma gibi 'yürütücü işlevler'in yeri olarak bilinir. Temporal loblar, dil ve bazı bellek işlevlerinden sorumludur. Parietal loblar duyu, görme uzayı içindeki bağlantıları oluştururken, oksipital loblar görsel algılamadan sorumludur. Beynin iç yüzeyinde, beyaz cevher liflerinden oluşmuş kalın bir demet görürüz; korpus kallosum, iki beyin yarım küresini birbirine bağlayan bu yapının hemen üzerinde singulat (kuşak, kemer) girus (kıvrım) görünür: Dikkati yoğunlaştırma işlevinden sorumludur. Frontal, parietal ve oksipital loblar, beynin iç bölgesini de çepeçevre kuşatmaktadırlar.

Sinir hücrelerinin türü, diziliş şekli ve birbirine bağlanma şekli, farklı işlerden sorumlu oldukları gerçeğini yansıtacak biçimde bir beyin bölgesinden diğerine değişmektedir. Sinirbilimciler, bu farklılıkları haritalandırmak gibi son derece zahmetli bir işle yıllarca uğraşmışlardır. En ünlülerinden biri, Emil Kraepelin'in Münih'teki psikiyatri kliniğinde çalışan Korbinian Brodmann'dır. Yüz yıl öncesine de dayansa Brodmann'ın sinir hücrelerinin beyin kabuğundaki sıralanışının mimarisini ortaya koyan çalışması (Sitoarkitektoniks) bugün hâlâ kullanılmaktadır (Şekil 4-13'te görülmektedir).



Şekil 4-13: Brodmann'ın beyindeki hücre örgütlenmesini gösteren haritası.

Beynin Haritası: Biçem ve İşlev Birliği

Sinirbilimciler, genellenmiş anatomik bölümlemelere ek olarak beyni (zihin dediğimiz) işlevsel sistemler hâlinde de bölümlemektedirler. Bunlar anımsama, dil aracılığıyla bağlantı kurma, dikkati yoğunlaştırma gibi zihinsel eylemleri içermektedir. Biçem ve işlev -beyin ve zihin- bir birimdir, bununla birlikte işlevsel sistemleri beyin bölgesi yüklemiyle düşünebiliriz; frontal bölgedeki beyin kabuğu ve limbik sistem, moral yargılama ve duyguların yaşanması gibi zihinsel eylemleri üretmektedirler.

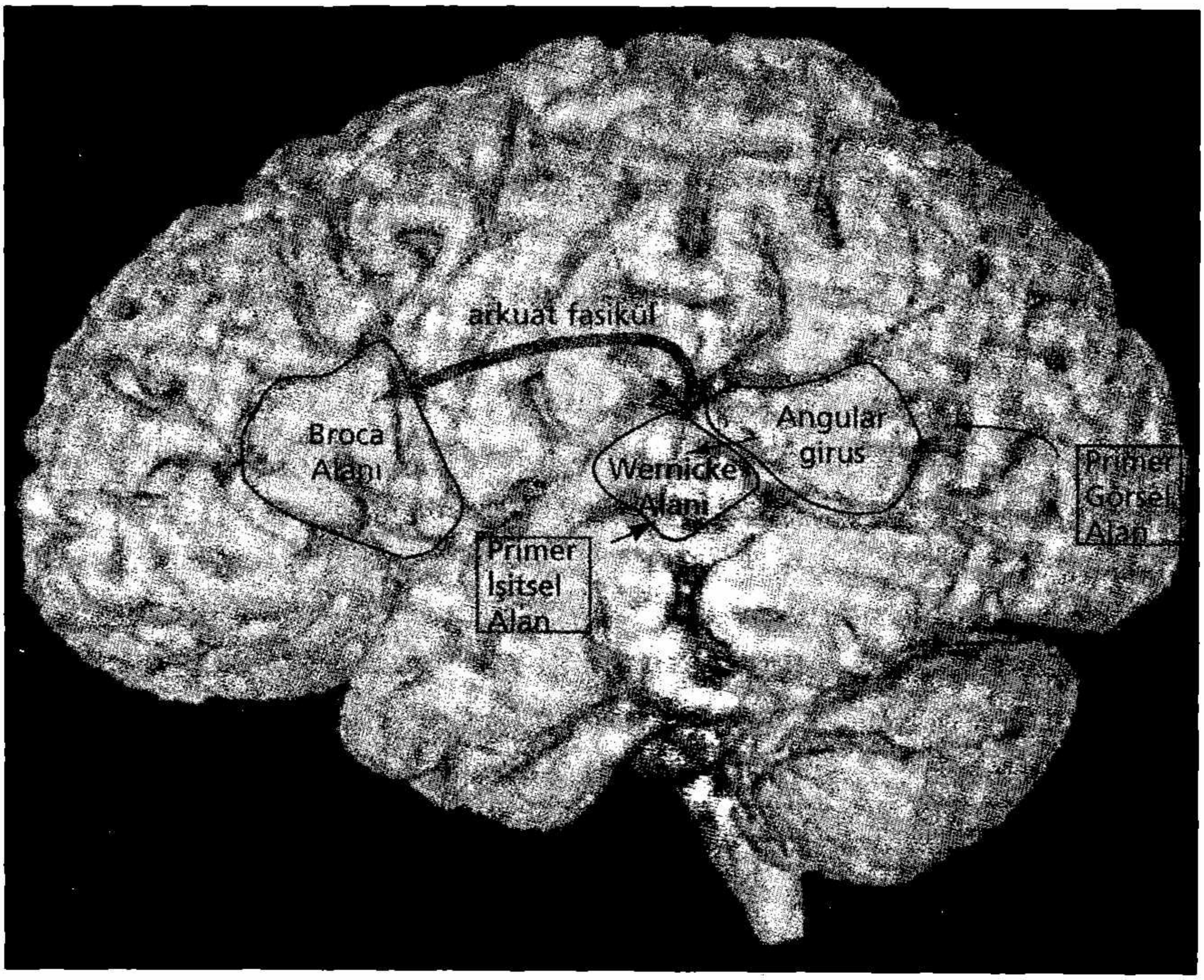
İşlevsel sistemlerin haritalandırılması, geçtiğimiz yüzyıl içinde önemli ilerlemeler göstermiştir. Başlangıçtaki yöntemler kafa yaralanmaları, inme gibi beynin bir bölgesini devre dışı bırakan doğal talihsizliklerin kullanılmasını içermekteydi. Bilimciler, bu talihsizliğe uğramış insanların beynindeki hasara bağlı olarak yoksun kaldığı işlevin bağlantısını yorumlamışlardır. 'Lezyon yöntemi' adını alan bu öncü çalışmayla yaratıcı düşüncenin oluşması, alıştırmayla kazanılmış öz disiplin ve dil aracılığıyla iletişim konularında oldukça fazla bilgi derlenmiştir.

Daha yakın zamanda ise PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) veya fonksiyonel MR (fMR) gibi işlevsel görüntüleme teknikleriyle (Bölüm 6'da anlatılacaktır) elde edilen bilgiler, lezyon yöntemiyle elde edilenlerin tamamlayıcısı olmuşlardır. Son derece gelişmiş bu teknikler sayesinde, sağlıklı insan beyninin belli zihinsel işlevleri yerine getirirken hangi kısımları kullandığını doğrudan görebilmekteyiz. Beyin görüntüleme teknikleri, lezyon yönteminden daha güçlü ve daha kesindir. Bize öğrettiği diğer şey ise, daha önce yapılmış olan işlevsel bölümlemeler ve bölgeler ayrımının aşırı yalınlaştırmadan ibaret olduğudur. Çoğu zihinsel eylem sırasında, beynin her tarafına dağılmış pek çok beyin bölgesi aynı anda kullanılmaktadır. Gene de, beynin düşünen ve hisseden bir zihni yaratmak üzere nasıl çalıştığını anlarken geleneksel bölümlemeler iyi bir başlangıç oluşturmaktadır.

Dil Sistemi: Başkasıyla Bağlantımız

Bildiğimiz kadarıyla, son derece gelişmiş ve oldukça karışık yapıda bir dil kullanarak iletişebilme becerisi sadece insana özgüdür. İnsanaltı bazı primatların işaret dili kullanarak (onlarda larinks denilen ses üreten yapı yoktur) sınırlı bir sözlük oluşturabilmesi, yunuslar ve bazı diğer deniz canlılarının birbirine ileti gönderebilmesi bir yana, özgül bir gramer ve sözcük sırası kullanmak suretiyle dili kullanabilen tek canlı insanlardır. Sadece insanlar, Şimdi ve Geçmiş'i gelecek kuşaklara aktarmak üzere yazılı olarak kayıt edebilme özelliğine sahiptirler. Tarihi kayıt altına alabilmemiz ve zaman akışı içinde başka insanlara aktarabilmemiz sayesinde bilim ve edebiyatı ortaya çıkarmış, karmaşık toplum sistemleri ve uygarlıklar yaratmışızdır. Birbirini yok etmek için silah geliştirenler de insanlar olmuştur.

Dil becerisine sahip tek canlının insan olması, sadece insan beyninin dile ayrılmış özel bölgelere sahip olmasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 4-14: Dil devreleri.

Şekil 4-14'te, dil işlevini ürettiği düşünülen insan beyni devresi basitleştirilmiş bir şema olarak gösterilmiştir. Lezyon yöntemi ile yapılan çalışmaların da bildirdiği üzere, dil sistemi çoğu insanda sol beyin yarım küresinde yer almaktadır.

Dil sisteminde yer alan iki alt bölge, inme geçirmiş insanları gözlemleyen araştırmacıların 19. yüzyılda yaptığı tanımlar ve verdikleri isimlerle anılır. Broca alanı, Fransız nörolog Paul Broca'nın inme nedeniyle sağ yanı felç olmuş ve konuşma yetisinden yoksun kalan hastasını gözlemlemesi sonucu yaptığı tanımlama ile bu adı almıştır. Hasta hiçbir anlam ifade etmeyen 'tan' sözcüğünden başka bir şey söyleyemiyordu. Bu hasta, sinirbiliminde 'Hasta Tan' olarak ünlenmiştir. Broca, inmenin sol beyin yarım küresini etkilemiş olabileceğini düşünüyordu, bunu 1864 yılında, Paris'te yapılan bir toplantıda 'nous parlons avec l'hemisphere gauche' (sol beyin yarımızla konuşuyoruz) diyerek açıkladı. Broca alanı konuşmanın üretildiği, sadece buna özgü bir alandır. Dilin sözdizimi yapısına ait bilgilerin

depolandığı yerdir. Dilin ürettiği nesneleri birbirine bağlayan edatlar gibi ufak sözcükleri oluşturan ve akıcı konuşmayı sağlayan bilgilerin hepsi burada bulunur.

Wernicke alanı ise Alman ruh hekimi Karl Wernicke tarafından 1876'da tanımlanmıştır. 'Beyin kabuğunda işitsel örgütlenmenin yerleştiği alan' olup, işitsel yolla ulaşan bilgiyi çözerek 'anlamamızı' ve 'yorumlamamızı' sağlayan bilgileri barındırır. Ses dalgaları kulakta algılandıktan sonra sinirsel bilgiye dönüştürülür. Bu bilgi daha sonra beyin kabuğunda bulunan işitsel bölgeye ulaşır. Ancak özgül sinyaller, Wernicke alanında mevcut bağlantılar ve diğer bilgilerle kıyaslanmadan anlama kavuşmaz. Yazılı dili anlamamız da benzer bir sürecin sonucudur. Bu kez bilginin derlenmesi göz aracılığıyla olmakta, ardından görme siniri aracılığıyla oksipital lobdaki birinci görme alanına (primer vizüel korteks) aktarılarak oradan angular girusa geçmektedir. Buradaki bilgi sayesinde görme biçimine dönüşmüş konuşmayı yani yazıyı anlayabilmekteyiz.

İnme bu bölgeleri etkilemeye başladığında insanların dili kullanmakla ilgili sergilediği sorunlar bir insandan diğerine farklı olur. Örneğin, 'Wernicke afazisi' (afazi; dilin kaybı) denilen konuşma bozukluğunda, Wernicke alanı zarar gördüğü için kişi kendine söyleneni duyar ama anlamaz, işitsel örgütlenmenin olduğu beyin kısmının yitmesine bağlı olarak ortaya çıkan bu durum, kişinin işittiği ses dalgalarına anlam yükleyememesi sonucu oluşmaktadır. Ek olarak, Wernicke afazisi olan kişi, düzgün konuşma yetisine sahip değildir çünkü dil anlam içeriğini yitirmiştir. 'Kelime salatası' olarak adlandırılan, akıcı ve anlamsız bir konuşma sergilerler. Broca afazisi ise bundan bütünüyle farklıdır. Broca afazisinde kişi söyleneni anlar ancak kendini ifade edemez. Bu da ciddi bir engellenme yaratmaktadır. Angular girusla ilgili hasar, okuma ve yazma yetisinin tümden yitimine yol açar; bu, dilin görsel yolla oluşturulmuş iki biçeminin, kendiliğinden konuşma ve işitsel anlama kaybı olmaksızın ortadan kalkmasıdır.

Dil sistemini anlayışımız, işlevsel beyin görüntüleme aracılığıyla (fMR ve PET) inme hastaları üzerinde yaptığımız araştırmalara temellenmektedir. Sağlam beyinde aynı yolla yapılan doğrudan araştırmalarda, dil işlevinin, lezyon çalışmalarında öne sürüldüğü kadar basit olmadığı ortaya çıkmıştır. Özellikle dilin oluşmasında sol beyin yarım küresinin başat etkinliği tartışılan ilk konular arasındadır. PET ve fMR çalışmaları, dilin işitsel yolla algılanmasının iki beyin yarım

küresinde de gerçekleştiğini ortaya koymaktadır. Dil etkinliği sırasında kan akımı her iki tarafta da artmaktadır. Bu da, inmeden sonra çoğu insanda geri dönebilen yani düzelen konuşma işlevini açıklayıcı değerdedir. Dil süreci içinde eşlikçi olan sağ beyin yarım küresine aktarılan işlevler sayesinde insanlar yeniden konuşabilmektedirler. Dille ilgili geleneksel beyin bölgelerinin gösterdiği (Şekil 4-14) harita yeniden çizilmekte, yaşayarak kazanılmış bilgiler yaşarken haritaya eklenmektedir.

Bellek Sistemi: Geleceği Hatırlamak

Bellek sistemi de sadece insana özgü bir sistemdir. Geçmişimiz hakkında bilgiler saklayabilmemiz, gereğinde anımsayabilmemiz, anımsadığımızı geleceği planlamada kullanabilmemiz, birbirinden karışık işlevleri yerine getirebilmemizde en az konuşma kadar önemlidir. Ayrıca bellek, her birimize bireysel ve kişisel bir kimlik katmaktadır. İlk çocukluktan başlayarak algı ve yaşantılarımızı kodlamaya başlarız. Her birimizinki başka başkadır. Kişisel yaşantılardan kaynaklanan ve Endel Tulving'in 'epizodik' (yaşantısal, deneyimsel) bellek adını verdiği bellek deposunun oluşması, tüm yaşamımız boyunca süren ve beyin esnekliğine rehberlik eden önemli güçlerden biridir.

Biz 'belleğimiz'den doğru oluşmuşuzdur. Bireysel kimlik, her birimizin taşıdığı 'kendilik'in duyumsanması ve biriktirdiğimiz yaşantısal anıların tümleşik hâlidir; herhangi bir düşünce, duygu ya da karar anında çağırabiliriz. Yaşantısal bellek, ardışık ve zamana bağlı bir bellek sistemidir. Geçmiş ve Şimdi'nin yanı sıra Gelecek'le de ilgili bir duyuya sahip olabilmemiz bu yolla olmaktadır. Kendimizi zamanın çizgisel bağlamında var ederiz; hem geriye hem de ileriye bakabiliriz. Bir başka deyişle yaşantısal bellek sisteminde gelecek hafta ne yapacağımızı planlayabildiğimiz gibi, torunlarımızın sağlıklı ve yaşanacak bir dünyaya kavuşup kavuşmayacaklarını da düşünebiliriz; bu, 'geleceği anımsamak'tır. Zaman bağlamı içinde düşünebilmek ruhumuzun iskeletini oluşturmaktadır.

İnsanlar bellekten tek bir şeymiş gibi söz ederler. Son birkaç yıl içinde, bilişsel yönelimli sinirbilimciler, bellek üzerinde araştırma yapmışlar ve değişik bellek biçimleri olduğunu saptamışlardır. Tablo 4-3'te, önerilen sınıflama şeması özet olarak verilmiştir.

TABLO 4-3:

Bellek tipleri sınıflama sistemleri*

Yaşantısal	-	Anlamsal
İşleyen	-	İlişkilendiren
Bildiren	-	Sürece bağlı
Açık	-	Örtük

Yaşantısal belleğin anlamsal bellekten ayrımını yapan Tulving olmuştur. Anlamsal bellek sözcüklerden, olgulardan ve bilgiden oluşan, öznel değil nesnel yapıda bir bellek sistemidir. Alan Baddeley ve Patricia Goldman-Rakic, 'işleyen bellek' 'ilişkilendiren bellek' ayrımını yapmışlardır. İşleyen bellek, kısa süre için tuttuğumuz bilginin belli bir iş için kullanılması anlamına gelir. Bilinen örneği, bir telefon numarasını okumak veya işitmektir. Kısa süre için tuttuğumuz bu bilgiyi kullanarak numarayı çevirir, konuşmayı yaparız. Telefonu kapattıktan sonra numara artık belleğimizden silinmiştir. Bilgileri bellekte tutarken bir görevi yerine getirmek üzere ilişkilendiririz. Örneğin, kafamızda yaptığımız uzun bir hesap (örn. beşle yediyi topla, sekizle çarptıktan sonra üçe böl) 'işleyen belleğin' işidir. İlişkilendiren bellek ise öncekinin tersidir çünkü uzun süreli bağlantıları (örn. Amerika'yı kim keşfetti, babamın saçının rengi neydi gibi) tutmakta ve anımsamamız buna göre olmaktadır. Birbirinden farklı başka bir bellek sistemi de Larry Squire'nin yaptığı 'bildiren' ve 'sürece bağlı' bellek sistemleridir. İlki, nesneler hakkında 'ne' ve neden ibaret olduklarını belirleyebileceğimiz ve bildirebileceğimiz bilgiler anlamına gelir. İkincisi ise 'nasıl' sözcüğü ile karşılanır; süreç özellikleriyle ilgili bilgileri kapsar (örn. araba nasıl sürülür, bisiklete nasıl binilir, bir yerden başka yere nasıl gidilir gibi). Son olarak Daniel Schacter'in önerdiği bölümleme 'açık" ve 'örtük' bellek gelir: Örtük bellek yüzeyin altındadır ve farkında oluşluğumuza doğrudan katılmaz; en azından herhangi bir anda ayrımında olmadığımız bilgilerden oluşmaktadır. Açık bellek ise kendi anlamı gibi 'açık'tır. Hemen ulaşılabilen ve bizim için bildik olan anıları barındırır.

Bellek, bir başka anlamda da, tek bir şey değildir. Beynimizde anılarla ilgili bir depo oluşturan bu inşa süreci evrelerden oluşur. Her

---

(*) Özgün metinde, Episodic-Semantic; Working-Associative; Declarative-Procedural; Explicit-Implicit olarak yazılmıştır. (ç.n.)

bir evre aynı zamanda tüm bellek sürecinin kullanımında doğrudan devrededir. Belleğin çeşitli evreleri Tablo 4-4'te gösterilmiştir.

TABLO 4-4:

Belleğin Evreleri

Kodlama
Birleştirme
Depolama
Çağırma
Ortaya çıkarma

Belleği anlamak, belli bir süreci anlamak kadar beynin o süreci nasıl gerçekleştirdiğini anlamaktır. Beynimiz bilgi akımına uğramakta olup çoğu görmezden gelinir. (İtalya seyahatimde, trende, dizüstü bilgisayarımda bu yazıyı yazarken oturduğum koltuğun rahatsızlığını, çevremdeki diğer yolcuların konuşmalarını ve pencereden akıp giden Toskana manzarasına aldırmaz hâldeyim.) Uyaranların çok ufak bir kısmını, kısa süreyle de olsa seçer ve dikkatimizi onda yoğunlaştırırız. Bu, kodlama işlemidir, belleğe kısa süre için tampon görevi vermektir. Bu hâliyle bellek 'işleyen' belleğe benzemektedir. (Trendeki ayrıntılar, onlara dikkat ettiğimden şu an benim için kodlanmış durumdadır.) Kodlamadan sonra belleğimizde bizimle kalabildiği gibi gözden de çıkarılabilir.

Birleştirme ya da pekiştirme (consolidation) adı verilen ikinci evrede, tampon bölgede kodlanmış olarak tutulan anılar uzun süreli belleğe aktarılarak, saklanmak üzere depolanır. Bazen belli bir anıyı bildiğimiz tüm yolları kullanarak bilinçli bir biçimde pekiştiririz. Bunu, bir sözcüğü, tarihi defalarca tekrarlamak, onu bir resme dönüştürmek, rakamsal bir kodu yazıya çevirmek ve benzeri pek çok yolla yaparız. Ama genelde olan ise, anıların öznel farkında oluşa bağlı bir *seçim* olmaksızın depolandığıdır. Neden bazı anıların pekiştirildiği ise gizemini korumaktadır. Bilgi ya da yaşantı, bireysel bir anlam taşıyorsa pekiştirilmektedir. Duygusal yüklenme, canlı bir görüntü ya da ses ve benzeri pek çok etmen, sürecin 'derin' ya da 'içi boş' hâle gelmesinde belirleyicidir. Depolanma bundan sonra gerçekleşmektedir.

Gizem taşıyan diğer bir husus, anıların depolanmasıdır. Anne ve babamızı tanıdığımız andan başlayarak, öğrendiğimiz sözcükler, cümleler, yazdıklarımız, okuduklarımız, yaşam boyu barındırdığımız

anıların miktarı ve gelgiti aslında beynimize bir tür meydan okumadır. Bazen istemeden yüze çıkıveren bir olgu, fikir, yaratıcılık, dürtü ve kendiliğindenlik, benzer biçimde gizemini korumaktadır.

Çağırma, kullanılmak üzere anının depodan çıkarılmasıdır. Bir şeyi anımsamak üzere bazen bilinçli bir kararımız vardır ve bellek depomuzda sistematik bir araştırmaya koyuluruz. Çağırma denilen süreç budur. Tanıdık gelen şu yüz kim? Bu duyguyu en iyi anlatacak sözcük hangisi? Dün öğleden sonra karşılaştığım kişinin adı neydi? Araştırma tüm hızıyla devam eder... Ve bazen sonuçsuz kalır. Adı ya da sözcüğü bulamamışızdır. Ya da yanlış ad, yanlış sözcük gelmiştir. Yanlış olduğunu da söyleriz üstelik; bir gizem daha! Çağırma başarılıysa doğru şeyi bulduğumuz için başarılıyızdır. Tulving'in ortaya çıkarılmış (ecphory) dediği budur.

Beynimizin kısa (kodlama) ve uzun süreli (birleştirici) belleği oluştururken nasıl bir düzenek kullandığı tam anlamıyla bilinmemektedir. Kodlama, bir olasılık, kimyasal ulaklar aracılığıyla sinaps devrelerinin etkinleşmesiyle oluşmaktadır. Bu tür sinir etkinliği hemen ortaya çıkıp sonra geriye dönmektedir, öte yandan konsolidasyon daha kalıcı bir sürece gereksinmekte, bilgiyi saklamaya uygun bir biçimde kodlayacak moleküller art arda üretilmektedir. Columbia Üniversitesi'nden Eric Kandel, birleştirme ve depolama düzenekleri üzerine özgün ve ufuk açıcı bir çalışma yapmıştır. Küçük bir deniz salyangozu olan Aplysia'daki 'solungaç çekilme refleksi'ni model olarak kullanmak suretiyle uzun süreli belleğin, kısa süreli öğrenme sırasında sinaps aracılığıyla birbirine bağlanmış sinir hücrelerinde ortaya çıkan protein ve RNA senteziyle ilgili olabileceğini öne sürmüştür. Anıların kısa ve uzun süreli korunmasında kullanılan değişik yolları açıklayan çalışmasıyla 2000 yılında Nobel ödülünü kazanmıştır. Her iki türlü bellek, uyarılmaya ve yaşantıya tepki olarak gelişen değişiklikleri imleyen sinaps esnekliği kavramıyla bağlantılıdır. Uyaran yoğun olup uzun sürdüğünde, sinir hücresini harekete geçirip hücre çekirdeğine sinapsta uzun süreli şekil değişikliğini sağlayacak proteinleri sentezlemek üzere mesaj göndermektedir. Kandel'in bu çalışmasıyla biriktirme ve depolama sürecini oluşturan moleküler düzeneği anlamış oluyoruz.

Bilim insanları anıların korunduğu yeri belirlemek amacıyla yıllar süren çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmalar, 'engram araştırması' olarak da bilinir. Kimi tek bir yerin olduğunu söylerken diğerleri belleğin birden çok ve farklı yerde korunduğuna inanmıştır. Örneğin,

Harvard Üniversitesi'nden Kark Lashley, deney hayvanlarında beynin değişik yerlerinde lezyon oluşturmuş ve bellek bozukluğuna yol açacak özgül bir lezyon olmadığını göstermiştir. 1957 yılında, Scoville ve Milner'in, Montreal Nöroloji Enstitüsü'nde yaptıkları bir olgu bildirimi, bellek kavramlaştırmasını kökünden değiştirmiştir. H. M. adlı olgu, durdurulamayan sara nöbetleri nedeniyle temporal lobun ön ucunun iki taraflı çıkarılması amacıyla ameliyata alınmıştır. Aşırı faaliyet gösterdiği için art arda nöbetlere (ki bu son derece tehlikeli bir durumdur) yol açan dokunun çıkarılması olağan bir yöntemdir ancak bu işlem tek taraflı yapılır. Oysa H. M. olgusunda işlem iki tarafta birden yapılmıştır. Ancak sonrasında ameliyat anına dek öğrendiklerini ve yaşantılarını anımsamada sorunu olmayan hastanın yeni bir bilgiyi anımsama becerisini tümden yitirdiğini görmek nörologları dehşete düşürmüştür. H. M. zaman bağı içinde dondurulmuştu. Bu ünlü olgu, dikkatlerin temporal lob ön ucundaki gri cevher yapılarına (amigdal ve hipokampus) çekilmesine ve tek taraf yerine çift taraf üzerinde yoğunlaşmasına yol açmıştı.

Gerek H. M. olgusuna gerekse diğer hayvan ve insan deneylerine dayanarak şu an öğrendiğimiz şudur; temporal lobdaki tek taraflı olaylar, tipik bir bellek zayıflığına yol açmamakla birlikte özgül yerleşimli çift taraflı olaylar, öğrenme ve belleği tümden tahrip etmektedir. Öğrenme ve belleğin, bazı yönleriyle, hipokampus ve amigdal gibi iki beyin bölgesinde ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Belleğin korunması, bu ikisinin ortak çalışmasının ürünüdür. Amigdalin ana görevi, değer taşıyan güçlü duygusal yaşantılardan ve diğer kaynaklardan öğrenilmiş anıların tümleştirilmesi olabilir.

Bellekle ilgili lezyon çalışmaları fMR ve PET teknikleriyle ulaşılan bilgilerle zenginleşmiştir. Bu teknikler sağlam ve çalışmakta olan beynin belleği oluşturması ve çağırması sırasında olanları doğrudan gözlemleme olanağı vermektedir. Lezyon çalışmaları, bir parçası olmadığında beyinde hangi işlevlerin durduğunu gösterirken canlıda yapılan gözlem çalışmaları, işleyiş sırasında hangi beyin kısımlarının işe katıldığını göstermektedir. Bir başka deyişle normal beyin işleyişinin resmi ortaya çıkmaktadır. İşlevsel görüntüleme teknikleri, anımsama sırasında beynimizin çoğu yerini kullandığımızı, özellikle de beyin kabuğunun pek çok yerinin işin içine girdiğini (hipokampus ve amigdal gibi kabukaltı bölgeler veya limbik sistem gibi) göstermektedir. Kodlama ve duygusal yaşantı gibi özgül bellek işinin yoğun olduğu anlarda yapılan PET ve fMR çalışmalarında, kabukaltı

bölgelerdeki uyarılmanın artmış olduğu gözlemlenmiştir. PET çalışmaları, bellek süreçlerinin, bellek içeriğine bağlı olarak beyinde frontal, parietal, temporal ve oksipital lobları içine alacak ölçüde yaygın bir dağılım gösterdiğine dikkat çekmektedir. Frontal bölgedeki beyin kabuğunun 'işleyen bellek' sürecinde önemli bir rol oynadığı, gerek hayvan gerekse lezyon çalışmalarında gösterilmiştir. Benzer biçimde kodlama ve çağırma işlevlerinde de rolü vardır. Görüldüğü üzere günümüzdeki anlayış Lashley'in düşüncelerinin çok ötesindedir.

İşlevsel görüntüleme çalışmaları belleğin özgül yanlarını aydınlatmıştır. Örneğin, 1200 cc hacmindeki beynimizle etkin bir anımsamayı nasıl olup da becermekteyiz? Öğrenirken öğrendiğimiz üzerinde yoğunlaşırız, süreç kolaylaştığında ve yeterince uygulama yaptıktan sonra öğrendiğimizi otomatik biçimde üstelik daha iyi bir biçimde yapmaya başlarız. Büyük Amerikan psikologlarından William James, yüzyılın başında bu olguyu şöyle anlatmıştır:

> "Demek ki eğitimdeki en önemli şey, sinir sistemimizi düşman bilmek yerine onunla dost olabilmemizdir. Böylelikle kazanımlarımızı artırıp ana malımızı zenginleştiririz. Ve faiziyle rahatça yaşarız. Bunun için yararlı şeyleri erken yaştan başlayarak yapmayı öğrenip, alışkanlık hâline getirerek olabildiğince otomatiğe bağlamalıyız. Günlük yaşamımızdaki pek çok şeyi çaba harcamadan yerine getirmek için otomatik işleyişe devredebiliriz. İşte o zaman zihnimizin yüksek gücü daha özgün şeyler yapmak üzere serbest kalacaktır." *William James, Principles of Psychology (Psikolojinin Esasları); 1890.*

Iowa'da* yaptığımız bir PET çalışmasında, belleğin ekonomik olarak saklanması söz konusu olduğunda beynin bunu nasıl becerdiğini araştırdık. Bir hafta önce ezberlemek üzere liste hâlinde verilen sözcükleri, bir hafta sonra anımsarken insanların beynindeki kan akımını ölçtük. Aynı insanlarda, sadece bir kez görüp 60 saniye sonra anımsarken yapılan ölçümleri öncekilerle ve birbirleriyle karşılaştırdık. İki farklı ve ilginç gözlemimiz oldu: İlki, aynı örüntüye bağlı kalmak üzere geniş bir biçimde farklı beyin bölgeleri kullanılmaktadır. Aslında bilişsel psikoloji standartları açısından bir hafta ile 60 saniye, depolama için oldukça farklı sürelerdir. Alıştırma sonu oluşmuş bellek ile yeni bellek söz konusu olduğunda kullanılan beyin bölgeleri

---

(*) Nancy C. Andreasen'in çalıştığı eyalet. (ç.n.)

(daha önceden bu konuda yazılanlara bakarak) asla tahmin edilemeyen bölgeler olarak belirmiştir. Örneğin, sadece frontal korteks değil, beyincik de katılım hâlindedir. İkincisi, anımsama, iyi bir biçimde önceden yapılan alıştırmalar sonucunda geliştiğinde kullanılan alanın çapı küçülmektedir. Alıştırma sonucunda beyin daha etken çalışmaktadır. William James'in yüz yıl önce gördüğü buydu. Doğa, işini olağanüstü ekonomik biçimde yapmaktadır.

Dikkat Sistemi: Beyindeki Projektör

Dikkat, uyaranları zaman ve uzam olarak belirleyip, ilgili olanları seçerken ilgisiz olanları göz ardı etmekte beynimizin kullandığı projektöre verilen isimdir. Sürekli olarak duyusal bir malumat bombardımanı altındayız. Bu uyaranlar sadece dışarıdan gelenleri değil, aynı zamanda belleğimizde tutulmaktayken yüzeye çıkanları da kapsamaktadır. Kalabalık bir yolda araba kullanırken görme duyusu aracılığıyla yol, diğer arabalar ve çevre hakkında gelen bilgilerin yanı sıra işitme duyusu aracılığıyla motordan gelen sesi, hızla geçen arabaların sesini algılamakta, bunlara ek olarak direksiyonu kavramış elimizi, gaz pedalındaki ayağımızı duyumsarken yolu kavrayan aracın yolla ilgili sarsılmasını da hissetmekteyiz. Bu arada cep telefonu ile konuşuyor olabildiğimiz gibi müzik dinliyor ya da biraz önce yaptığımız konuşmayı düşünüyor da olabiliriz. Dikkat, ilgisiz uyaranları (örn. arabanın içine ait ayrıntılar) baskılayan bilişsel süreçtir; önemli olanı seçer (örn. öndeki arabanın fren lambalarının yanmasıyla hızını düşürüp yavaşlama) ve bir uyarandan diğerine dolaşır (yaptığı konuşmayı düşünürken trafikle ilgili düşünmeye başlaması gibi). Bu becerimiz olmasaydı yenik düşerdik; dikkat, hayatta kalmamız için önemli olana ışık tutan bir projektördür.

Bilişsel süreç açısından dikkat 'merkezi' önemdedir. Dolayısıyla yalıtılarak araştırılması oldukça zordur. Dikkat de bellek gibi farklı tiplere ayrılır (Tablo 4-5).

TABLO 4-5:

Dikkat tipleri.

Uzamış
Yönlenmiş
Seçici
Bölünmüş
Odaklanmış

Uzamış dikkat, uzun bir süre boyunca dikkatin odaklanmasıdır (bir sınava çalışırken olduğu gibi). Yönlenmiş dikkat, geniş bir tepsiden belli bir özelliği ya da uyaranı bilinçli olarak seçmektir (Rahibe Wendy'nin, taş devri mağara resimlerinde boğanın erkeksi öfkesini yorumlaması gibi). Seçici dikkat ise, kişisel ya da pratik nedenlerle belli bir uyarana yönelmektir (toplantı anında yanındakiler konuşurken kendi adını duymak gibi). Bölünmüş dikkat, aynı zamanda birden çok şeye yönelmek ve hızlı biçimde birinden diğerine geçmektir (aynı anda iki ayrı konuşmaya kulak misafiri olmak gibi). Odaklanmış dikkat ise özellikli bir uyarana ya da göreve yoğunlaşmaktır (matematik problemi çözmek ya da yazılacak bir yazının özetini hazırlamak gibi).

Dikkatin oluşması, çoklu beyin sistemlerinin işbirliği sonucunda gerçekleşir. Bilgi, beynin taban bölgesinde yer alan 'retiküler' (ağımsı) aktive edici sisteme gider. Daha sonra beynin orta hattında bulunan devreler sistemi aracılığıyla bilgi 'süzgeç' ya da 'kapı' benzetmesiyle işlev gören talamusa doğru akar. Singular kıvrım, hipotalamus, hipokampus ve amigdal, frontalin önündeki beyin kabuğu ve oksipital, temporal ve parietal kısımdaki beyin kabuğu bölgeleri olmak üzere pek çok beyin alanı bu işlem sırasında devrededir. İşlevsel görüntüleme araştırmaları, singular girustaki kan akımının dikkat sistemi üzerindeki aşırı talepler sırasında (özellikle uyaranlar arasında rekabet ve müdahale varsa) arttığını göstermiştir. Yönlendirilmiş dikkat sırasında kan akımı artması, bir beyin yarım küresinden diğerine sıçramaktadır. Sol kulakla dinleme sırasında sağ üst temporal kıvrımda, sağ kulakla dinleme sırasında bu kez sol üst temporal kıvrımda kan akımı artmaktadır. (Dinlemeyle ilgili devre çapraz bir geçiş özelliğine sahiptir.)

Talamik Süzgeç: Öncelikleri Belirlememizde 'Zifaf Yatağı' Bize Nasıl Yardım Eder?

Talamusa, ne işe yaradığının henüz anlaşılmadığı dönemlerde, Eski Yunancada 'zifaf yatağı' adı verilmiştir. Adın böyle konulmasının nedeni, emlakçının şu sloganına dayandırılmış olmalı: Yer, Yer, Yer! Talamus, tam beynin merkezinde oturmakta ve son derece merkezi bir görevi üstlenmektedir. Aslında 1200 cc'lik beyinde sadece 12 cc'lik yer kaplayan bu ufacık bölge, zihinsel yaşamımızda büyük bir role sahiptir.

Bilgi edinimini beynimizin en önemli görevi olarak biliriz. Gözden kaçırmak zorunda olduğumuz ne çok şey olduğunu hiçbir zaman bilemeyiz. Aslında beynimiz, bir süzme düzeneğine sahip olmasaydı ve gereksindiğimizi görüp tutabilme becerisi kazanmamış olsaydı hiç kesilmeden sürekli gelen uyaranlara yenik düşerdi. Beş duyuya sahibiz hem de aynı anda beşi bir yerde olmak üzere! Bunlardan birini; örneğin, görmeyi alalım: Bir caddede yürüdüğümüzü düşünelim, gözümüz her an sayılamayacak çoklukta uyaran almaktadır. Bilinçli ya da bilinçsiz, hepsini aynı anda görmeye katlanamayacağımızı biliriz.

Yeni bir kenttesiniz, diyelim Chicago'da ve belli bir dükkânı arıyorsunuz; örneğin, Crate&Barrel'i. Dükkânın yerini öğrenmişsiniz; otelden çıkıp caddenin sol tarafında beş blok kadar kuzeye doğru yürüyeceksiniz. Çiğnenmeden ve cüzdanınız çalınmadan oraya ulaşmak zorundasınız; ihtiyacınız olan şarap bardaklarını aldıktan sonra yarım saat içinde otelinize dönmek durumundasınız. Aksi takdirde akşam yemeğine geciktiğiniz için eşinizden azar yeme olasılığınız var. Yaptığımız başka şeylerle kıyaslandığında bu anlattığımız oldukça kolay bir ödev gibi gözüküyor.

Yürümeye başladığınızda gözünüz caddede hızla geçen arabalara takılır, kaldırımlarda insanlar akın akındır. Vitrinler baştan çıkarıcı alışveriş ilanlarıyla doldurulmuştur. Gökyüzüne uzanan binalar, trafik ışıkları, cadde işaretleri, gri yol döşemesi, ara ara çöp kutuları, mavi gökyüzü ve sürüklenen ufak bulutlar... Görme duyusu açısından sonsuz bir manzara. Gözleriniz, yepyeni bir Audi TT'nin gelişigüzel park ettiği dükkânın vitrininde en son model bir bilgisayara takılır ya da baştan aşağı siyahlar giymiş kıvırcık saçlı bir adam, siyah fino köpeğinin tasması elinde yoldan geçmektedir. Birbirine çarpıp, itip kakan insanların kokuları ve sesleri vardır etrafta. Üstlendiği görev nedeniyle beyniniz bunların hepsini, hiç olmazsa olabildiğince, bir tarafa bırakmak zorundadır ki üzerinize düşeni yapabilesiniz: Blokları say, cadde isimlerine bak, hızlıca yürü, kırmızı ışığı bekle ve en sonunda dükkânı bul. Oraya ulaştığınızda gene göz ardı etmek zorunda olduğunuz başka bir manzara ile karşılaşırsınız; züccaciye reyonuna doğru yolunuzu bulmak zorundasınız.

Minik talamus, beynin merkezi santrali, bu görevi yerine getirirken bastırmanız/göz ardı etmeniz gereken uyaranlar konusunda size yardımcı olur. Duyularımızdan kalkan tüm girdiler ona ulaşır. Önceliğin ne olduğuna dair bir muhtıraya sahiptir ve gerisi kaldırılıp

atılır. Geç onu. Gitti. Audi'den, son model bilgisayardan ve siyahlı adamdan söz etmemiş olsaydım onları dikkate alacak, kodlayacak ve daha sonra onları gördüğünüzü anımsamak üzere sinir hücrelerinizden birini ziyan etmiş olmayacaktınız. Böylesine bir süzme sürecinin olduğunun ayrımında olmayacaktınız. Talamus, her yönde bağlantıları olan bir yapıdır; yüksek kortikal bölgelerden motor bölgelere, duyu bölgelerine, duygu ve bellek bölgelerine kadar her yerle ilişkilidir. Şimşek çakmasından daha kısa bir süre boyunca bu bağlantıları denetler. Talamus, beynimizin herhangi bir zamanda maruz kaldığı milyarlarca uyaranı anlamasında yardımcı olur. Tam o anda yapmakta olduğumuz şey açısından bu uyaranların önemli olup olmadığını, dikkate alınıp alınmayacağını ya da alakasız olduğu için göz ardı edilip edilmeyeceğini belirlemede beynimize yardım eden talamustur.

Prefrontal Sistem ve 'Yürütücü İşlevler': Moral Denetçimiz

Prefrontal sistem ya da prefrontal korteks, insan beynindeki en geniş kortikal alt alanlardan biridir. Brodmann'ın hesaplamasına göre prefrontal sistem, tüm korteksin insanlarda yüzde 29'unu, şempanzelerde yüzde 17'sini, köpeklerde yüzde 7'sini ve kedilerde yüzde 3,5'ini kapsamaktadır. Insanda yüksek derecede gelişmiş olması, insana ait özgül işlevlerin doğduğu yerlerden biri olarak düşünülmesine yol açmıştır. Söz konusu işlevler, 'yürütücü işlevler' diye bilinen soyut düşünme, yaratıcı sorun çözme becerisi ve hareketlerimizin ardışıklığı işlevleridir.

Prefrontal korteks hakkında lezyon yöntemi aracılığıyla öğrendiklerimizi Phineas Gage olgusuna borçluyuz. Phineas Gage, bir patlamadan sonra sol frontal lobuna giren demir parçasıyla yaralanmış bir taş ocağı işçisidir. Gage, bu kötü kazadan kurtulmuş ancak onu tedavi edip yaşamını kurtaran hekimi Harlow'un bildirdiğine göre çok ciddi kişilik değişmeleri sergilemeye başlamıştır. Kaza öncesi çalışkan, ciddi ve titiz bir insan olan Gage, iyileştikten sonra çocuklaşmış, toplumsal olarak kabul edilemeyecek davranışları olan sorumsuz ve kaba biri gibi davranmaya başlamıştır. Harlow'un frontal lobla ilgili çalışmaları daha sonra frontal tümörü olan ve yaralanma geçirmiş insanlar ile epilepsi ve obsesif-kompulsif (takıntı-zorlantı) bozukluğu nedeniyle frontal lob cerrahisine uğramış insanlardan elde edilen bilgilerle genişlemiş ve tamamlanmıştır. Bu çalışmalar, prefrontal kor-

tekste ortaya çıkan esaslı bir hasarın Gage'nin belirtilerini kapsayan bir sendromu ortaya çıkardığı sonucuna ulaşmıştır. Frontal lezyonlarda zekâ genel olarak etkilenmemekle birlikte frontaldaki büyük hasarlar irade, plan yapabilme ve moral yargılama gibi becerilerin yitirilmesine yol açmaktadır.

'Frontal sendrom'un iki alt tipi gözlenmiştir. Göz yuvasına doğru olan zedelenmelerde (gözlerin hemen üzerinde, frontal korteksin alt yüzünde yer alan 'ilkel' kısmı) insanlar coşkulu, aşırı hareketli, özellikle cinsel nitelikli olmak üzere toplumsal kurallara aldırmaz davranmaktadırlar. Arka ve yan kısımlardaki yaralanmalarda (frontal lob dışbükey kısmın dış kısımlarında) kişiler duyarsız, ilgisiz, soyut düşünce becerisinden yoksun hâle gelmektedirler. Her iki durumda da ortak olan nokta, amaç-yönelimli davranışta bulunamamadır. Çünkü bu tür davranış, çevresel ve içsel ipuçlarının tümleştirilmesine dayanmaktadır. Prefrontal korteksin en temel işlevi de budur.

Prefrontal korteksin bütünlüğü, bir dizi bilişsel görevin değerlendirilmesiyle anlaşılmaktadır. Durum, görüntüleme aracılığıyla da araştırılmıştır. Soyut düşünme becerisini ve tepkilerimizi belirleyen kabullerin değişebilirliğini ölçen Wisconsin Kart Sıralama Testi, ileriye dönük plan yapmayı ölçen Londra Kulesi ve Porteus Labirentleri, nöropsikoloji alanında kullanılan standart üç 'frontal lob' testidir. Sürekli Performans Testi (CPT) prefrontal kortikal işlevselliği belirleyen bir dikkat testidir. Hepsini ortaklaştıran hususlardan biri de önemli frontal işlevlerden olan 'işleyen bellek'tir. Monte Buchsbaum ve Daniel Weinberger, bu testleri kullanarak görüntüleme alanındaki öncü çalışmalardan birini gerçekleştirmişlerdir. Çalışmacılar, işlevsel sinir görüntüleme tekniklerini kullanarak şizofrenide prefrontal korteksi araştırmışlar ve bilişsel testlerin uygulanması sırasında bölgedeki kan akımının azaldığını belirlemişlerdir.

Limbik Sistem: Vahşetin Olduğu Yer

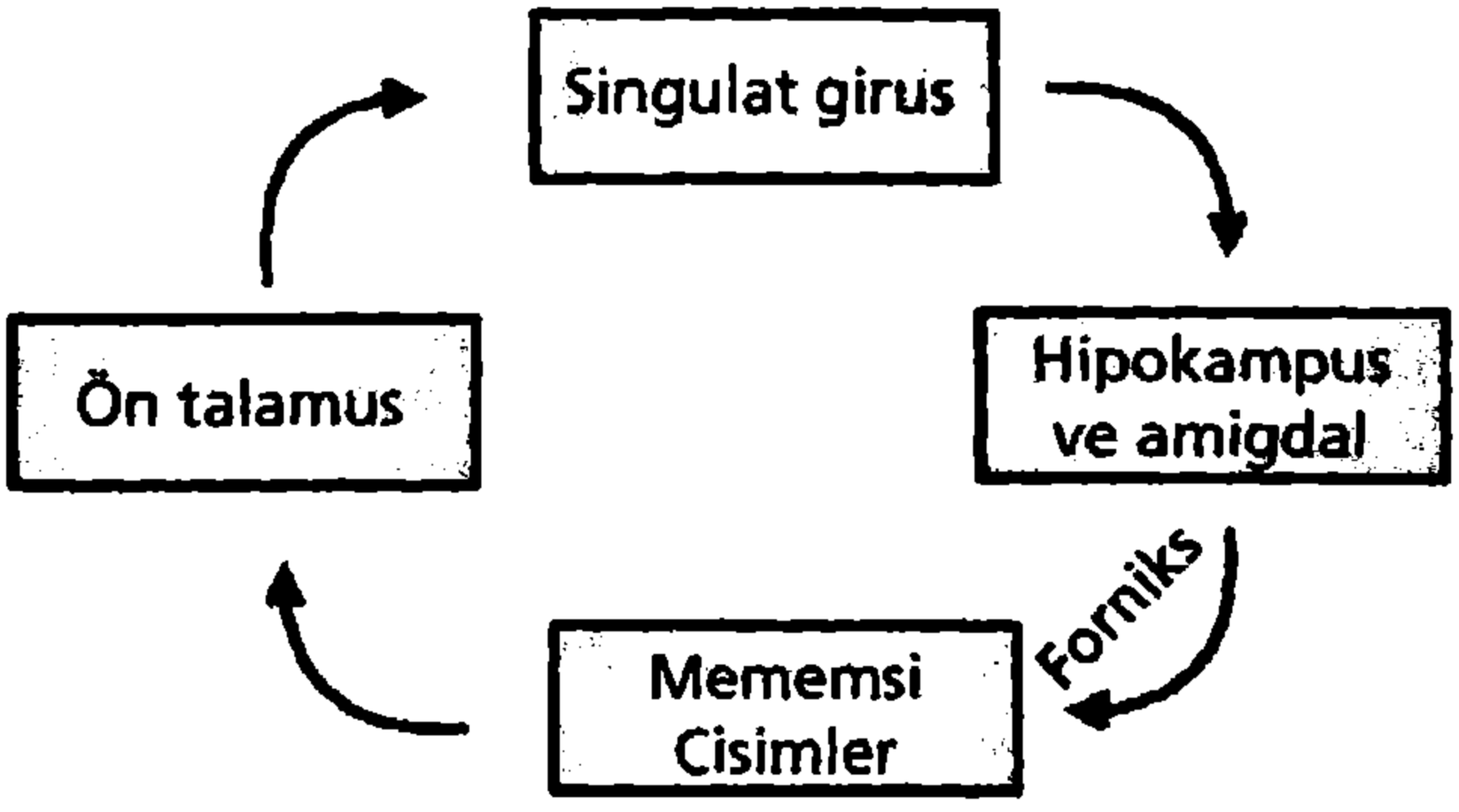
Prefrontal korteksi, soyut kavramları oluşturan, moral ve toplumsal bir denetçi olarak, beynin üst benliği olarak düşünürsek; hisseden, duyguları ve temel dürtüleri denetleyen limbik sistem de alt benliktir. Evrimleşme sürecinde, frontal sistem en yeni kortikal bölgelerden biriyken limbik sistem en eski ve en ilkel olandır. Birini aklın yeri, diğerini duygunun yeri olarak kolayca ifade etsek de anatomik olarak

iki bölge arasında kurulmuş bağlantılar böylesi bir ayrımın yapay olduğuna dikkat çekmektedir.

'Limbik' sözcüğü Latince 'sınır' anlamına gelmektedir. Terimi ilk kullanan Broca olmuştur. Beyne, ortadan hatta önden arkaya doğru bakıldığında prefrontal, parietal ve oksipital neokorteksi (yeni kabuk) yuvarlak biçimde çevreleyen halkaya Broca bu ismi vermiştir. (Kıvrık kenarlı büyük lob adını kullanan da o olmuştur.) Koku siniri bu bölgeye bağlandığından bir süre 'burun beyin' anlamında rinensefalon adı da verilmiştir. 'Hücre mimarisi' haritalarında buradaki hücresel yapının (evrimsel gelişim açısından) yeni değil, eski olduğu ortaya çıkmıştır.

1930 yılına dek, James Papez başka bir seçenek getirene dek, ortadaki bu 'ilkel' beyin merkezinin işlevinin koku olduğu kabul ediliyordu. 'Papez halkası' diye bilinen fikir, Şekil 4-15'te özetlenmiştir. Ona göre, bu devrelenmeye ulaşan girdiler beynin koku kısmından değil, bağlantı hâlindeki beyin kısımlarından gelmektedir. Yeni kortikal bölgelerden toplanan bilgiler, limbik sistemdeki Papez halkasına ulaşmaktadır. Papez, bu beyin bölgesinin en önemli işlevinin duyguların yaşanması ve düzenlenmesi olduğunu söylemiştir. Yüksek kortikal bölgelerden gelen iletiler, bu devrelenme kapsamındaki singular girusa, hipokampusa, mememsi cisimciklere, hipotalamusa ve ön talamusa ulaşmaktadır. Papez, farkında oluşun singulat girusta belirdiğini ancak duyguların hipokampus gibi derin yapılarda yerleştiğini öne sürmüştür.

Papez'in formülasyonundan bu yana limbik sistem kavramı gözden geçirilmiş, genişlemiştir. Limbik sistemi oluşturan yapılar hak-



Şekil 4-15: Papez'in kavramlaştırdığı biçimiyle limbik sistem.

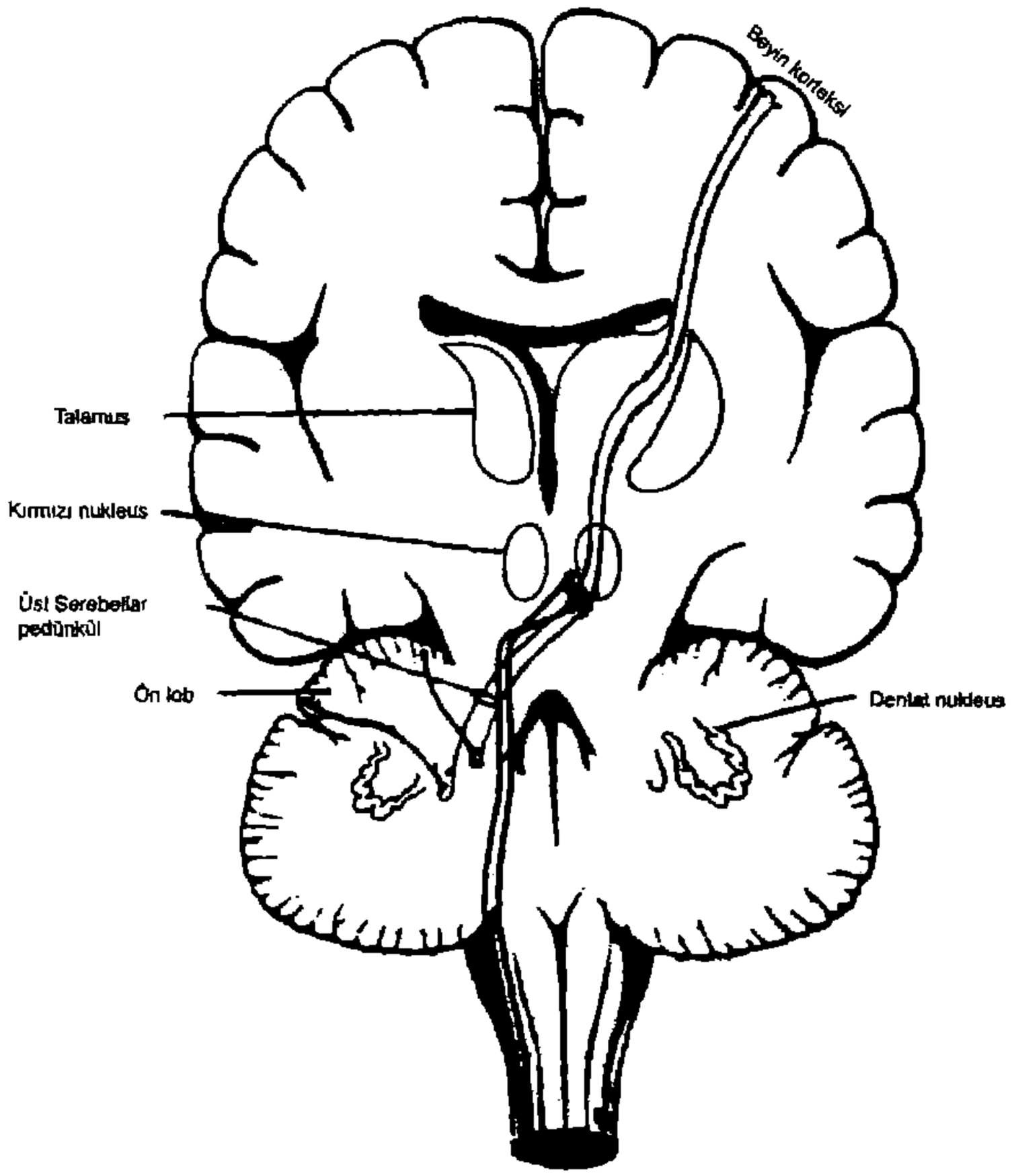
kında tartışmalar kararsız kalmıştır. Çünkü sistemle ve işlevleriyle ilgili bilgilerimizin çoğalması, sinir görüntüleme çalışmalarının yer aldığı son birkaç on yılın işidir. Modern formülasyonlar, Papez halkasına (parahipokampal girus, nukleus akkumbens, alt frontal bölge gibi) yeni bölgeler katmaktadır. Pek çok bağlantısı sayesinde limbik sistem, beden duyumlarını ona pek çok yolla ulaşan çevresel yaşantılarla ve bellekle tümleştirmektedir.

Açlık, susuzluk, cinsellik gibi beden işlevlerinin düzenlenmesinde limbik sistemin yeri son derece önemlidir. Duygusal yaşantı ve bellekle bağlantılı olarak çevremize tepki verebilmemiz onun sayesinde olur. Joseph Ledoux, tehlikeli ve tehdit edici durumlarda verdiğimiz tepkinin amigdalle ilgili olduğunu göstermiştir. Hoşnutsuz ve tehdit edici bir durumla karşılaştığımızda, ilgili uyaran, amigdalin sorumlu olduğu bir devrede saklanmakta olan ve söndürülmesi güç olan güçlü bellek izlerini ortaya çıkarmaktadır. Duygusal uyaranları işlemede birbirine koşut iki yol vardır; hızlı olanı talamus ve amigdal gibi subkortikal bölgelere tutunmuş olup hızlı ama kaba tepkilere yol açar. Diğeri ise daha yavaş bir yol olup, uyarana ait özelliklerin tanımlandığı, planların yapıldığı prefrontal kortekse tutunan yoldur. Hipokampus, bağlamsal ipuçlarının değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Limbik sistemin, bu özellikleriyle anksiyete bozukluklarının gelişmesinde oynadığı rol Kısım II'de tartışılmıştır.

Beyincik ve Zihinsel Eşgüdüm: Yürürken Sakız Çiğneyebilmek

Beyincik (serebellum), beynin (serebrum) hemen altına yerleşmiş olup tentoryum (çadır) adı verilen sağlam ve geniş bir bağ dokuyla ondan ayrılmıştır. Yıllar boyunca hekimler bu gerçeği birbirleriyle özel bir dilde konuşmak üzere kullanmışlardır. Bellek, kişilik gibi 'yüksek' zihinsel işlevlerin hepsinin beynin kabuğunda bulunduğu düşünülmüştür. Hastanın yakınmalarının hepsinin 'kafasının içinde' olduğuna inanmışlardır. "Haa! Mide sorunu mu, kesinlikle supratentoryal (tentoryumun/çadırın üzerinde) olmalı!" Aslında 'supratentoryal' sözü 'nörotik' yani 'ruhsal hastalık'ta olduğu gibi örtük bir anlam taşımaktaydı. Çadırın alt tarafındaki beyinciğin zihinsel işlevlerle veya ruhsal hastalıklarla ilgisi olamazdı. Onun tek işlevi, fiziksel eşgüdümle sınırlıydı; yürüyebilme, bir topu atıp tutabilme, dans edebilme, şınav çekme gibi.

Beyincikle ilgili bu basit kabul, son yıllarda farklı kaynaklardan gelen bilgiler doğrultusunda yeniden ele alınmıştır. Evrimsel gelişme açısından beyincik oldukça genişlemiş bir organdır. İnsanda beyincik, prefrontal korteks gibi, şempanzede olandan üçte bir oranında daha büyüktür. Sinir hücresi sayısı beyinde olandan fazladır: 1.013. Beyin kabuğu ve beyincik arasındaki bağlantılar, frontal ve temporal loblar, motor eşgüdümde işlevsel olan motor ve duyusal bölgeler olmak üzere pek çok kortikal alanı kapsamaktadır. İnsanlarda beyincik, 'yüksek kortikal işlevleri' olduğu kadar motor eylemlerin eşgüdümünde işlev görmekte olup, son derece ince ayarlanmış bir geri bildirim sistemi gibi çalışmaktadır. Beynin özgül bölgelerinden kalkan bağlantılar (bilinmeyen bir nedenle orta hattan doğru geçerek) beyinciğe, oradan talamusa ve gene beyindeki özgül bölgelere doğru seyretmektedir. Şekil 4-6, bu örüntüyü yansıtmaktadır.



Şekil 4-16: Korteksi Beyinciğe bağlayan devreler.

Başlangıçtaki PET çalışmalarında beyincik kesme noktasıydı çünkü bilişsel ve duygusal işlevlerle doğrudan ilişkisinin olmadığına inanılıyordu. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, beyinciğin pek çok zihinsel aktivitede (bellek, dil, duygusal tepkiler, yüz tanıma, dikkat toplama gibi) rol oynadığını ortaya koymuştur. İnsanda beyincik, bilişsel ve duygusal yaşantılarda önemli bir rol oynamaktadır. Beyincik, bilgi akışını zaman bağlamı içinde tutmak gibi temel bir işleve sahiptir. Bir 'metronom' gibi görev yaparken bedenimizin uzay içindeki hareketini (motor işlev), düşüncelerimizin zihnimizdeki seyrini (zihinsel işlev) bilebilmekteyiz. Bölüm 8'de ayrıntılı ele alınacağı üzere, bu durum şizofrenide oldukça önemlidir.

Bazal Ganglionlar (Düğümler): 'Alttaki Düğümlerin' Bağladıkları

Çok yakın zamana kadar sinirbilimciler, bazal ganglionların ana işlevinin motor eylemi oluşturmak ve düzenlemekten ibaret olduğunu düşünmekteydiler. Bu görüş tekrar ele alındığında altta/tabanda bulunan düğümlerin duygu, bilişsel ifade ve bunların düzenlenmesinde önem taşıdığı ortaya çıkmıştır.

Bazal ganglion tanımına giren belli başlı yapılar kaudat, putamen, globus pallidus ve substansiya nigradır. Şekil 4-7 ve 4-9'da substansiya nigra dışında kalanlar görülmektedir. Kaudat, C şeklinde bir gri cevher kitlesidir. Karıncığın frontal lob tarafındaki boynuzlarının yan ve ön tarafındadır. Arkaya doğru yuvarlak biçimde kıvrılır, daha sonra ikinci bir kıvrımın ardından çift taraflı olarak amigdalde sonlanır. Ondan ayrı ve hemen yanında, mercek şeklinde olduğu için nukleus lentiformis yer almaktadır. Onun iç tarafında, daha çok gri cevher taşıdığı için daha koyu görünen putamen bulunur. Globus pallidus ise onun hemen yanındadır.

Değişik sebeplere dayanarak bazal ganglionların hem bilişsel işlevlerde hem de duyguda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu bölgenin anormallikleri sonucu ruhsal hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Kaudat çekirdeğin atrofisi (gerileyip büzüşmesi) sonucu ortaya çıkan Huntington hastalığının ilk belirtileri, şizofreni ve duygudurum bozukluklarında görülen belirtilerle çok benzeşmektedir. Huntington hastalarında sanrısal düşünce, depresyon ve dürtüsel davranış vardır. Bazal ganglionların bir diğer hastalığı Parkinson hastalığıdır; substansiya nigradaki sinir hücresi kaybına bağlıdır. Bazal ganglionların beynin orta hattında bulunan kısmından kaudata

gönderilen izdüşümler, dopamin adı verilen kimyasal ulak aracılığıyla iletilir. Parkinson hastalığında, dopamin üreten sinir hücrelerinin kaybı dopamin etkinliğinin kaybolmasına yol açarken duygusal ifadelendirmeyi küntleştirir, anımsamayı zorlaştırırken istencin yitmesine yol açar. Bu belirtiler, negatif belirtilerin ağırlıklı olduğu şizofreni tipinde rastlanılan belirtilerdir.

Bilinç Alanı: Son Nokta

John Searle gibi düşünürler, bilinç sözcüğünün farklı insanlar için farklı anlamlara geldiğine işaret ederler. Örneğin, cerrah ameliyattan sonra anesteziden çıkan ve etrafına ne olduğuna dair sorular soran hastası için, "Bilinci yerine geldi," der. Bilişsel alanda çalışan psikolog için bilinç, kendi ile dış dünya arasındaki sınırı bilebilme becerisidir. Başkası ise buna karşı çıkarak, bilincin insanın kendini gözlemleyebilme becerisi olduğunu; örneğin, öfkesinin ve suçluluğunun ayrımında olabilmesi olduğunu söyleyecektir. Öte yandan bir başkasına göre bilinç, yaşantıların kavramlaştırılabilmesi ve zaman bağlamı içinde davranabilmektir (örn. insanın kendisini geçmiş, bugün ve gelecek devamlılığında görebilmesidir). Bilinç tartışmasında metaforlara da yer vardır; bilinç, "Selfin (kendilik) baş aktör olduğu, algıların, yaşantıların ve eylemlerin doluştuğu 'zihinsel bir tiyatro'dur." Bir başkasına göre bilinç, baş denetleyici ya da yönetmendir. Bilinç candır, kendiliktir veya ruhtur. Özet olarak insan kimliğinin özüdür. Ölümden sonra yaşama yer veren dinlerde, insanlar, ölümden sonra yaşayacak olanın bir tek bilinç olduğuna inanırlar.

Yetenekli düşünürler bilinci, beynin bir özelliği olduğu düşüncesiyle ele almışlardır. Tıp alanında Nobel tacına sahip Gerald Edelman bunlardan biridir. Sinirbilimin 'Siren* şarkısına' dikkat çeken o olmuştur. Neural Darwinism adını taşıyan üç ciltlik eserinin sonuncusu *The Remembered Present (Anımsanan Şimdi)* adını taşımaktadır. Edelman, bilincin, 're-entry/yeniden kayıt' adını verdiği bir sürecin sonunda oluştuğunu öne sürer. (Kategoriler, kavramlar, anılar ve yaşantılardan oluşan işlevsel zihin unsurlarının, nonself -biçimlenmemiş kendilik- içinde kendilik duygusunu oluşturmak üzere birbirleriyle ilişkiye geçtiği görüşündedir.) Bilince esas teşkil eden bir

---

(*) Yunan mitolojisinde geçen yarı kuş, yarı kadın, doğaüstü varlık; baştan çıkarıcı şarkılarıyla denizcileri kendine çekip ölümlerine neden olur. (ç.n.)

sinir devresinin olduğunu, korteks, bazal ganglionlar, talamus, beyincik, hipokampus ve diğer önemli sinir düğümlerinin buna katıldığını ileri sürer. Nobel tacı taşıyıcısı ve DNA sarmalını keşfedenlerden biri olan Francis Crick, sinirbilimin ölümcül şarkısının çekimine kapılarak bilinci araştıranlardan biridir. Bilinçlilik hâlinin sürdürülmesinde talamusun kilit rol üstlendiği görüşündedir. Beyin küreleri arasındaki asimetri üzerinde yaptığı çalışmalarla tanınan Michael Gazzagnia, beyin yarılarında ayrı ayrı olmak üzere, buna uygun hastalarla yaptığı çalışmalarda bilincin başka özelliklerini keşfetmiştir: Sol yarım küredeki konuşma, nasıl olup da sağ yarım küredeki sessiz yaşamı dile getirebiliyor ve bu ikili (dual) yaşantı tümleşirken farkındalığı olan işlevsel insanı ortaya çıkarıyor.

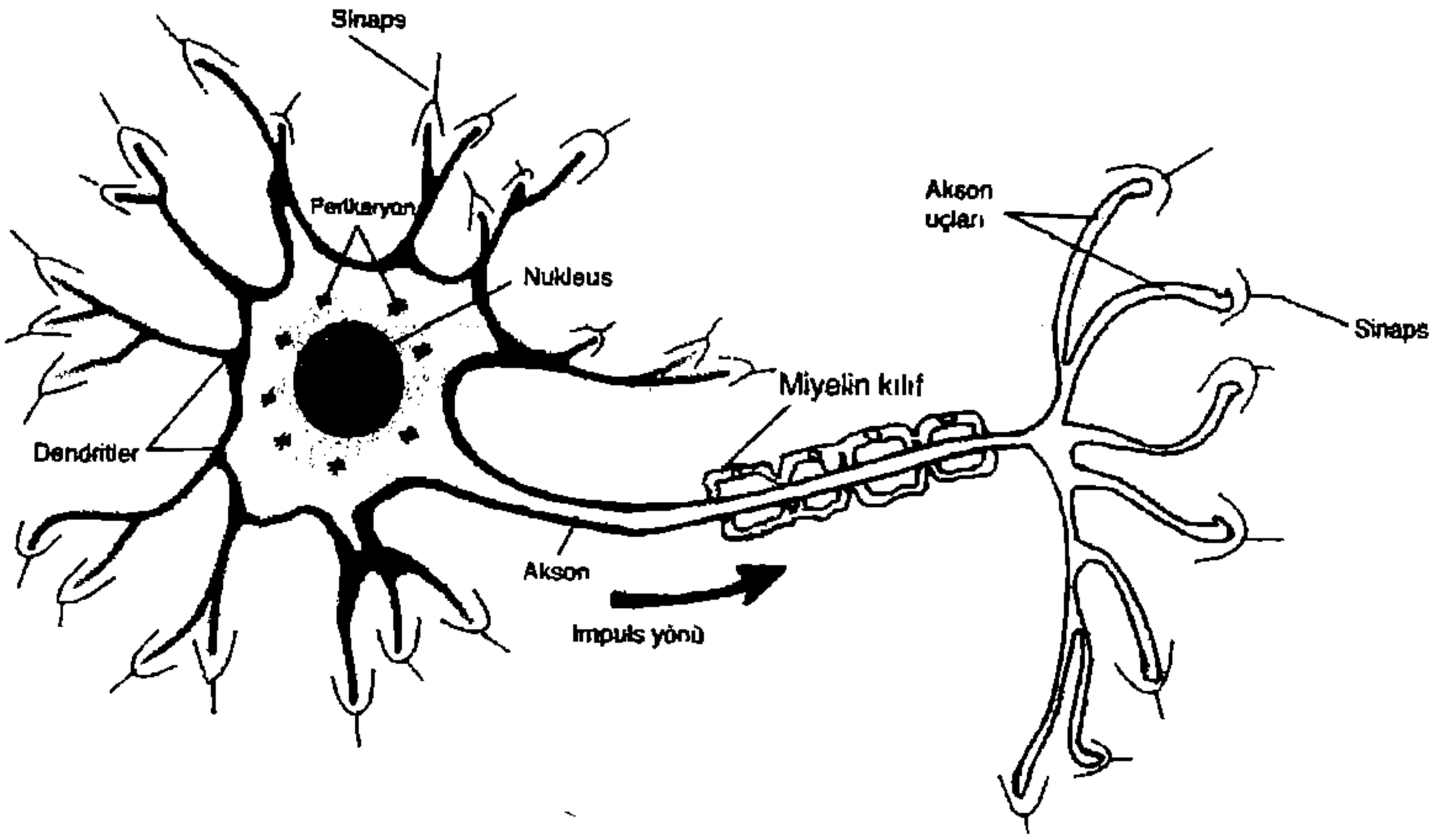
Sinir Hücreleri Nasıl Konuşurlar: Beynin Kimyasal Ulakları

Sinir hücreleri arasında geçen ve dil ve bellek gibi karışık işlevleri olanaklı kılan günlük konuşma, kimyasal ulaklarla gidip gelen iletiler sayesinde gerçekleşmektedir. Bu nörokimyasal sistemin sağladığı 'yakıt' gerek anatomik gerekse işlevsel sistemlerin çalışmasını, bazen de işlememesini ya da kötü işlemesini sağlar. Dopaminin sadece limbik sisteme ait nörokimyasal bir ulak olduğunu, norepinefrinin (bir başka kimyasal ulak) dikkat işleviyle sınırlı olduğunu söyleyemeyiz. Çünkü anatomik ya da işlevsel sistemler birbirlerine bağlı ve birbirleriyle etkileşerek çalışırlar. Beyindeki herhangi alt bir anatomik sistem çok çeşitli kimyasal ulakları kullanarak çalışmaktadır. Gerek anatomik gerekse nörokimyasal açıdan bu denli karmaşık olan sistem, tüm sinir sisteminin 'ince ayar'ından sorumludur.

Nöronlar, Sinapslar, Reseptörler ve İkincil Mesajcılar

Nöronlar birbirleriyle olabildiğince etkili biçimde konuşacak yapıdadırlar. Şekil 4-17, nöronun yapısı hakkında bilgi vermektedir.

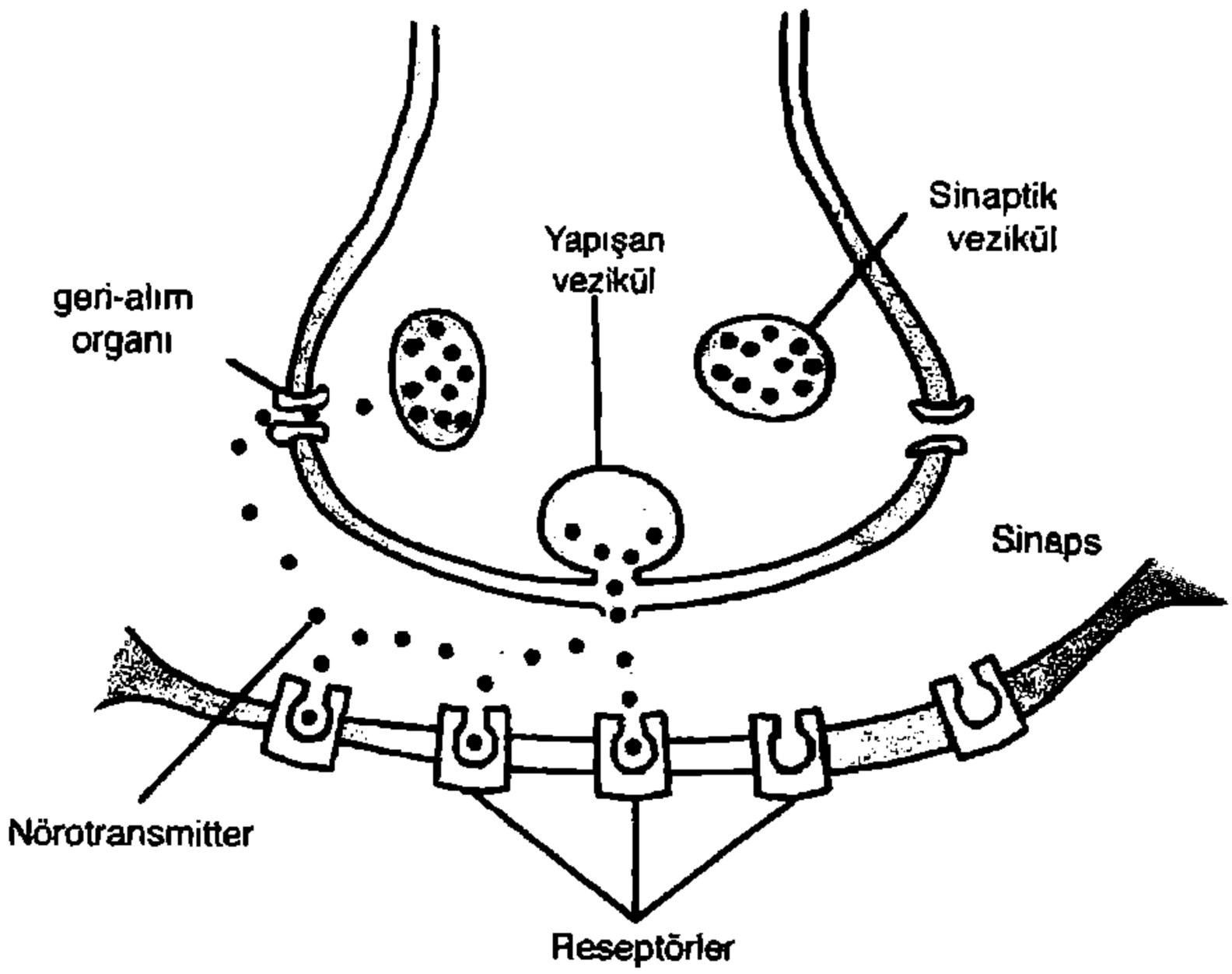
Nöron, çekirdeğin bulunduğu bir hücre gövdesi ve en az bir tane olmak üzere değişik uzunlukta bir aksondan oluşur. Akson, hücre gövdesinden taşıdığı elektriksel iletiyi kimyasal ulakların bulunduğu uç bölgesine taşımaktadır. Çevresindeki miyelinin içerdiği yağ tabaka, bakır teli kuşatan plastik gibi, yalıtmak suretiyle aksonu korumaktadır. Hücre gövdesi, hücrenin diğer hücrelerden sinaptik girdi aracılığıyla bilgi alabilme kapasitesini çoğaltacak biçimde dendritler-



Şekil 4-17: Sinir hücresinin sinaps aracılığıyla haberleşmesi.

le kuşatılmıştır. Benzer biçimde aksonlar da çoklu sinaptik bağlantı yapabilmek amacıyla uçlara doğru dallanmaktadırlar.

Nöronlar arası iletişim, elektriksel aktivite ile başlar. Sinirin içinde istirahat hâlinde de devam eden bir elektrik enerjisi (-70 milivolt) vardır. Çeşitli uyarıcı etkiler baskın hâle geldiğinde hücre içi elektrik artar (-35 milivolt). O noktada, hücre 'ateşleme' yaparak akson



Şekil 4-18: Sinapsta bulunan yapılar.

boyunca seyreden ve uçta bulunan kimyasal ulakları serbestleştiren uyarıcı bir ileti gönderir. Bu ateşleme 'aksiyon potansiyeli' adını almaktadır.

İletilerin gönderilmesi, elektriksel bir süreçle başlamaktaysa da sinapstaki iletişim kimyasal niteliktedir. Sinir hücreleri birbirleriyle 'nörotransmitter' adı verilen kimyasal mesajcılar aracılığıyla haberleşmektedirler. Ruhsal hastalıklarla bağlantılı olduğu düşünülen nörotransmitterlerin listesi Tablo 4-6'da verilmiştir.

TABLO 4-6:

Ruhsal hastalıklarla bağlantılı nörotransmitterler.

Asetilkolin
Monoaminler
Dopamin
Serotonin
Norepinefrin
Amino asitler
Gama amino butirik asit (GABA)
Glutamat

Nörotransmitterlerin hepsi, nöron sinapslarında üretilerek küçük 'vesiküllerin' (keseciklerin) içinde saklanır ve nöron ateşleme yaptığında oradan salınır. Şekil 4-18'de sinapsın şematik yapısı görülmektedir.

Nörotransmitter molekülleri, hücre içini temizlemekten sorumlu enzimlerin etkisiyle parçalanmaktan korunmak için bu keseciklerin içinde korunmak zorundadır. Nöronlar arası iyi bir iletişim için nörotransmitter yoğunluğunun sürekli bir biçimde iyi ayarlanması gerekmektedir. Temel olarak nöron, aşırıya kaçmamak üzere, uygun miktar nörotransmitteri elde bulundurur. Art arda ateşlemelere bağlı olarak yükü arttığı zaman nörotransmitter üretimini artırır. Nörotransmitter düzeyinin olabilecek en uygun yoğunluğunun ayarlanmasında enzimlerin rolü vardır.*

Salgılanmasıyla birlikte nörotransmitteri bekleyen muhtemel sonlar vardır: Sinapslar arası bağlantının gerçekleştiği yüzen dünyada

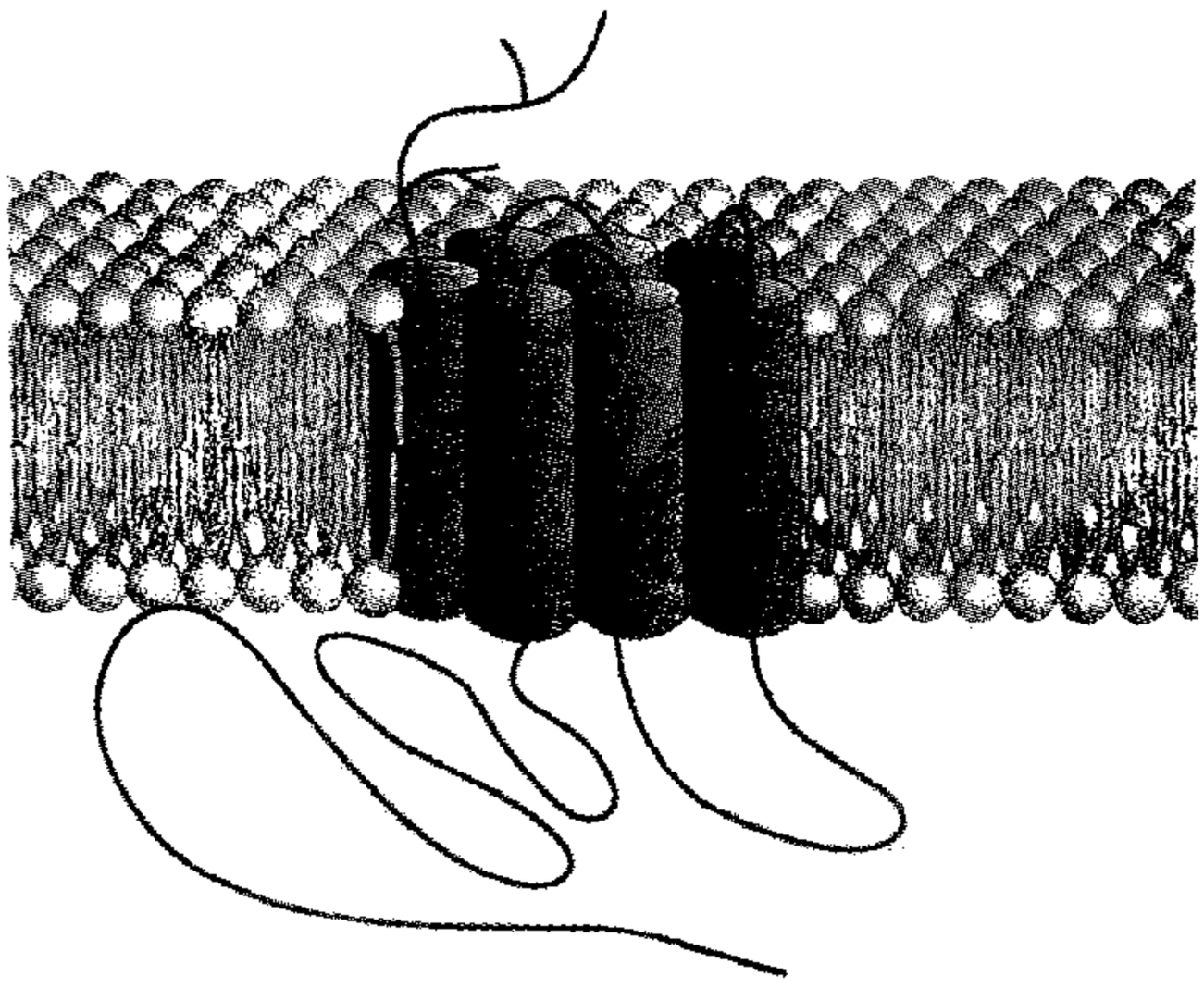
---

(*) Yazar, burada, enzim isimlerinin sonundaki takının -İngilizce '-ase', Türkçe '-az', örneğin 'lipase', 'lipaz' enzimi gibi- enzimlerin kimyasal tepkimelere katıldığını, tepkimeyi kolaylaştıran 'katalizör' olduğunu imleyen bir anlam taşıdığını belirtmiştir. (ç.n.)

enzimler dolaşıp durmaktadırlar; nörotransmittere saldırmaya hazırdırlar; onu ya metabolik olarak etkisiz hâle getirecek ya da parçalayacaklardır. Sinaps boşluğunda nörotransmitter yoğunluğunun artması hâlinde, presinaptik nöronlardaki reseptörler doygunluğa ulaşmakta ve transmitteri üreten nörona 'yavaşlamasını' söylemektedir. Eğer şansı varsa nörotransmitter sinaps boşluğunu geçerek postsinaptik bir reseptöre bağlanabilir. O noktadan sonra o da başka bir nörona mesaj gönderebilecek hâle gelir. Doğa sonuç almayı tercih eder, israftan hoşlanmaz. Kimyasal ulak, onu üreten nörona dönüp, tekrar kesecikte saklanıp, yeniden salınmayı bekleyebilir.

Reseptör adını verdiğimiz yapılar, nöron duvarının lipidden sandviçe benzeyen duvarına gömülü büyük proteinlerdir. Kimyasal yapıları nedeniyle özgül nörotransmitterleri yüksek bir seçicilikle hemen tanıma özelliğine sahiptirler. Reseptörlerin iki büyük üst ailesi vardır: İyon kanalı reseptörleri ve G-Protein reseptörleri. İlki küçük ve hızlıdır. Bu ailenin bilinen örnekleri GABA ve glutamat reseptörleridir.

G-Protein reseptörleri, daha büyük ve daha karışık bir yapıya sahiptir. Katekolamin adı verilen nörotransmitterlerin (örneğin, dopamin) bağlanmak üzere kullandığı ve mesaj gönderdiği reseptörler bunlardır. Şekil 4-19'da, dopamin tip 2 reseptörü görülmektedir. G-Protein reseptörleri, nöron membranını (hücre duvarı) içerden ve dışardan yedi kez dolanmaktadırlar. Dış yüzeyde nörotransmitterin bağlandığı reseptör şeklini biraz değiştirmektedir. Bu şekil değişik-



Şekil 4-19: Reseptörün yapısı.

liği, G-Protein denilen bir maddeyi aktif hâle getirerek reseptörün olduğu hücrenin içinde 'ikincil mesajcı' salınımını sağlar.

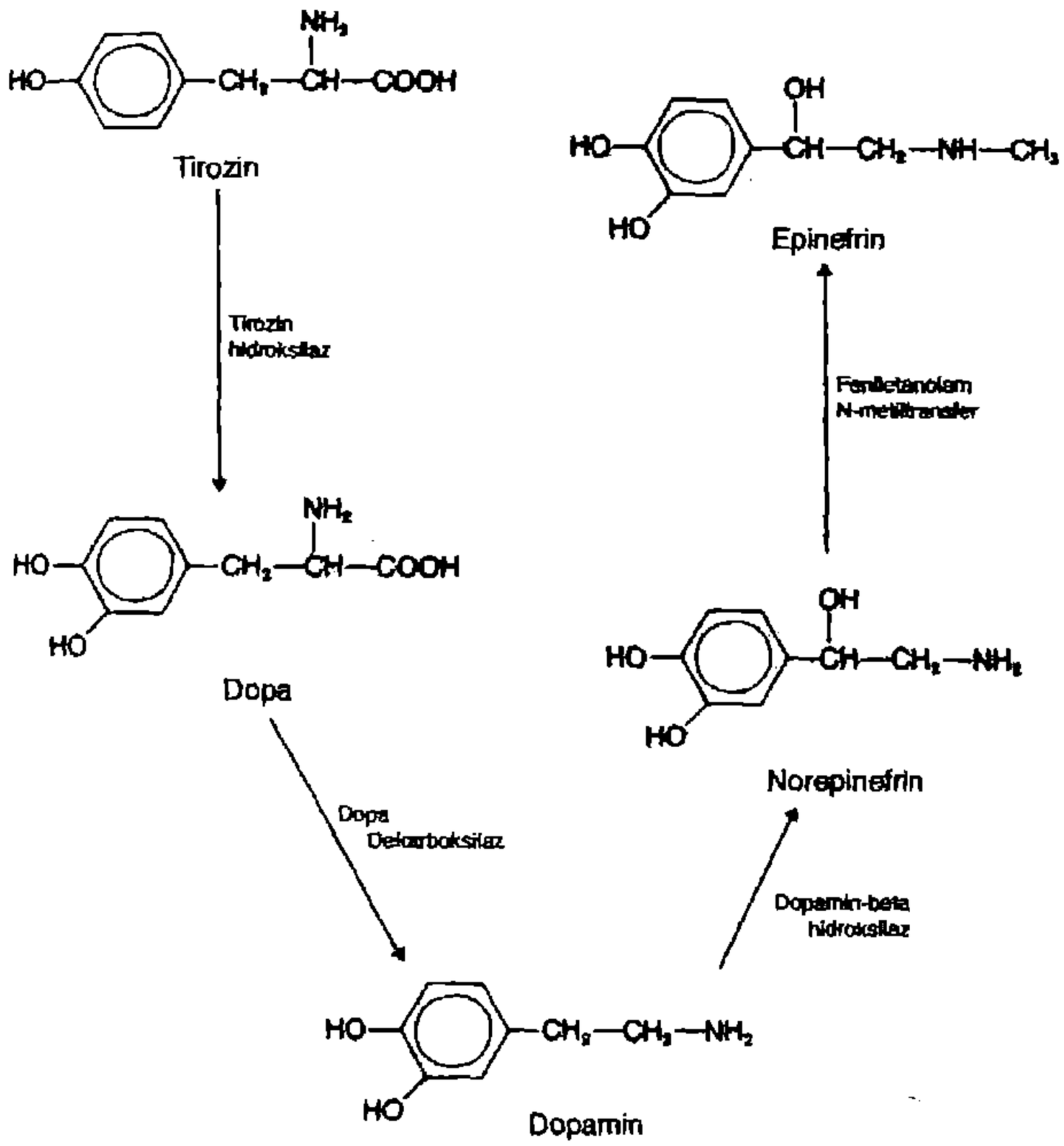
G-Protein reseptörleri, tanıdıkları nörotransmitterlere göre isim alırlar. Nörotransmitterlerin çoğu, muhtelif reseptör alt tiplerine bağlanma özelliğine sahiptir. Örneğin, dopamin reseptörlerinin D1, D2, D3, D4, D5 adı verilen beş türü bulunmaktadır. Bunların her biri, içerdiği amino asidin sıralanışına göre birbirinden farklıdır. Bu farklılık, bağlanacağı nörotransmittere ya da özgül ilaca yönelik seçiciliğini belirler. Ekstra selüler (hücredışı) mesafede her reseptörün uzun bir kuyruğu vardır, ilacın seçiciliğini belirleyen diğer bir husus da budur. Benzer biçimde, hücrenin iç tarafında (intraselüler) uzunluğu değişen üç ilmek ve bir de kuyruk vardır. İntraselüler unsurlar G-Proteine geçirilecek mesajları belirler. Ruhsal hastalıkların oluşumunda katılımı olduğu düşünülen, ilaç etkisiyle ayarlanabilen pek çok nöroreseptör, G-Protein üst ailesine mensuptur (serotonerjik, dopaminerjik ve kolinerjik). Geçtiğimiz yıllarda moleküler biyolojinin araçları (sonraki bölümde anlatılacak) G-Protein reseptörlerinin çoğunun kopyalanması ve sıralanışında kullanılmıştır. Özgül amino asit dizilişi hakkında derlenen bilgiler sayesinde, değişik kimyasal sistemlerde ve beynin muhtelif bölgelerinde, reseptörlerle 'anahtar-kilit' düzeyinde etkileşecek ilaçların bulunması gibi heyecan verici bir olasılığa kapı açılmış olmaktadır.

Bir başka nöronla iletişime geçerken nörotransmitter 'ilk mesajcı'dır. 'İkincil mesajcı' sisteminin harekete geçirilmesi, beyinde uzun süreli bir etkinin amaçlanması hâlinde, sinir hücresi iletişimine ait sürecin en önemli kısmıdır. New York Rockefeller Üniversitesi'nden Paul Greengardi, kariyerinin çoğunu ikincil mesajcıların nasıl çalıştığını anlamaya adamış ve öncü çalışmalarıyla gerek sinirbilime gerekse psikiyatriye yaptığı katkılardan dolayı Nobel ile ödüllendirilmiştir. İkincil mesajcılar, gen ifadesini, hücrenin yapısal unsurlarını ve nörotransmitter sentezini düzenleyen proteinlerin oluşumunda katkıda bulunmaktadır. Bunu, farklı proteinlere fosfat grubu ekleyerek yapmaktadırlar. Böylelikle hücre bütünlüğünün sağlanmasında görev alan becerikli ordu liderlerini, koruyucuları ve savunucuları yaratmaktadırlar. G-Proteinlerin oluşumu ve ikincil mesajcıların ortaya çıkışı yavaş yavaş olmakta ve uzun süre böyle kalmaktadır. Böylelikle ruhsal hastalıkları tedavi amacıyla verdiğimiz ilaçların nasıl iş gördüğü hakkında bilgi sahibi olmaktayız. Birincisi, G-Protein sürecinin yavaş gelişimi, psikoaktif ilaçların iyileştirici etkisinin neden

birkaç hafta içinde çıktığını açıklamaktadır. İkincisi, G-Protein reseptörleri üzerine etkili ilaçların etkilerinin birkaç haftayı bulacak kadar uzamasını da açıklamaktadır. Üçüncüsü, etkilerin bazen uzun süreli olabileceğidir. İlaçlar sadece nörotransmitter sentezini değil, gen ifadesini ve uyarlamasını/kopyalanmasını (transcription) ve hücre yapısını da etkilemektedir.

Dopamin Sistemi

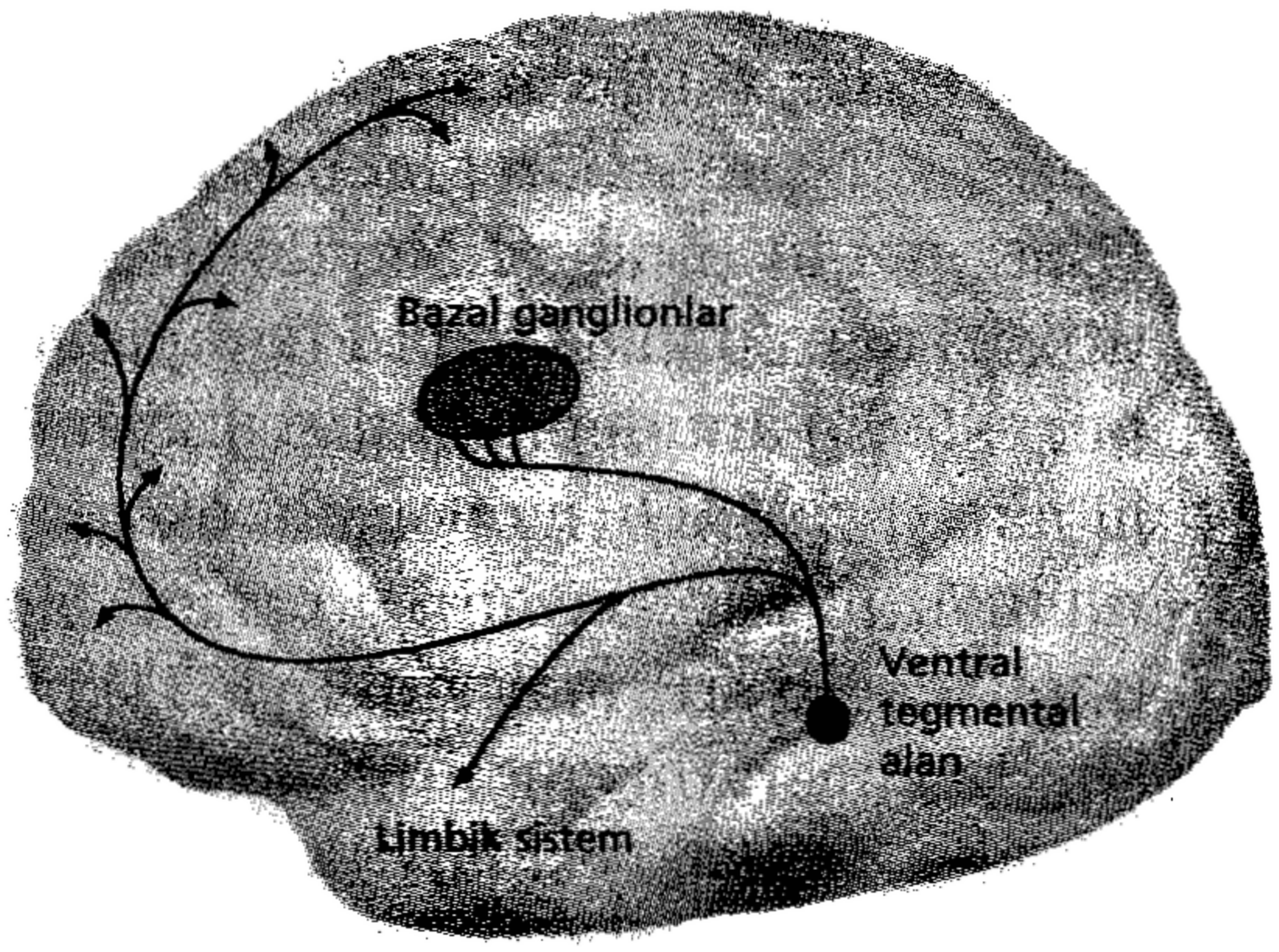
Bir katekolamin nörotransmitteri olan dopamin, tirozin hidroksilaz enzimi aracılığıyla tirozinden sentezlenmiştir. Norepinefrin ve epinefrinle yakın kimyasal ilişkisi vardır (Şekil 4-20).



Şekil 4-20: Dopamin, norepinefrin ve epinefrinin sentezlendiği yolak.

Nobel ödüllü İsveçli Arvid Carlsson, anahtar rolde bir nörotransmitter olarak dopaminin önemini keşfeden insandır. Bugün bildiğimiz, dopaminin Parkinson hastalığı ve şizofreni gibi hastalıklarda rol oynadığıdır.

Beyinde dopamini birincil düzeyde nörotransmitter olarak kullanan alt sistemlerin olduğunu bilmekteyiz. Bunlar ventral tegmental alandadır. Nigrostriatal yol adı verilen grup, substansiya nigradan başlayıp kaudat ve putamane gitmektedir. İkinci büyük yol ise mesokortikal veya mesolimbik (mesokortikolimbik) yol adını almakta olup prefrontal kortekse ve amigdal ve hipokampus gibi temporolimbik bölgelere dağılmaktadır. Dopamin sisteminin üçüncü unsuru hipotalamustan kaynaklanıp pitüiter beze gitmektedir. Şekil 4-21'de, çeşitli dopamin sistemleri görülmektedir. Dopamin sistemi dağılımı dikkate alındığında kortekse giden kısmın sınırlı olması ancak bilişsel ve duygusal işlevlerden sorumlu beyin alanlarına dağılması, bu nörotransmitterin söz konusu işlevlerin anlaşılmasında son derece önemli olduğuna işaret etmektedir.



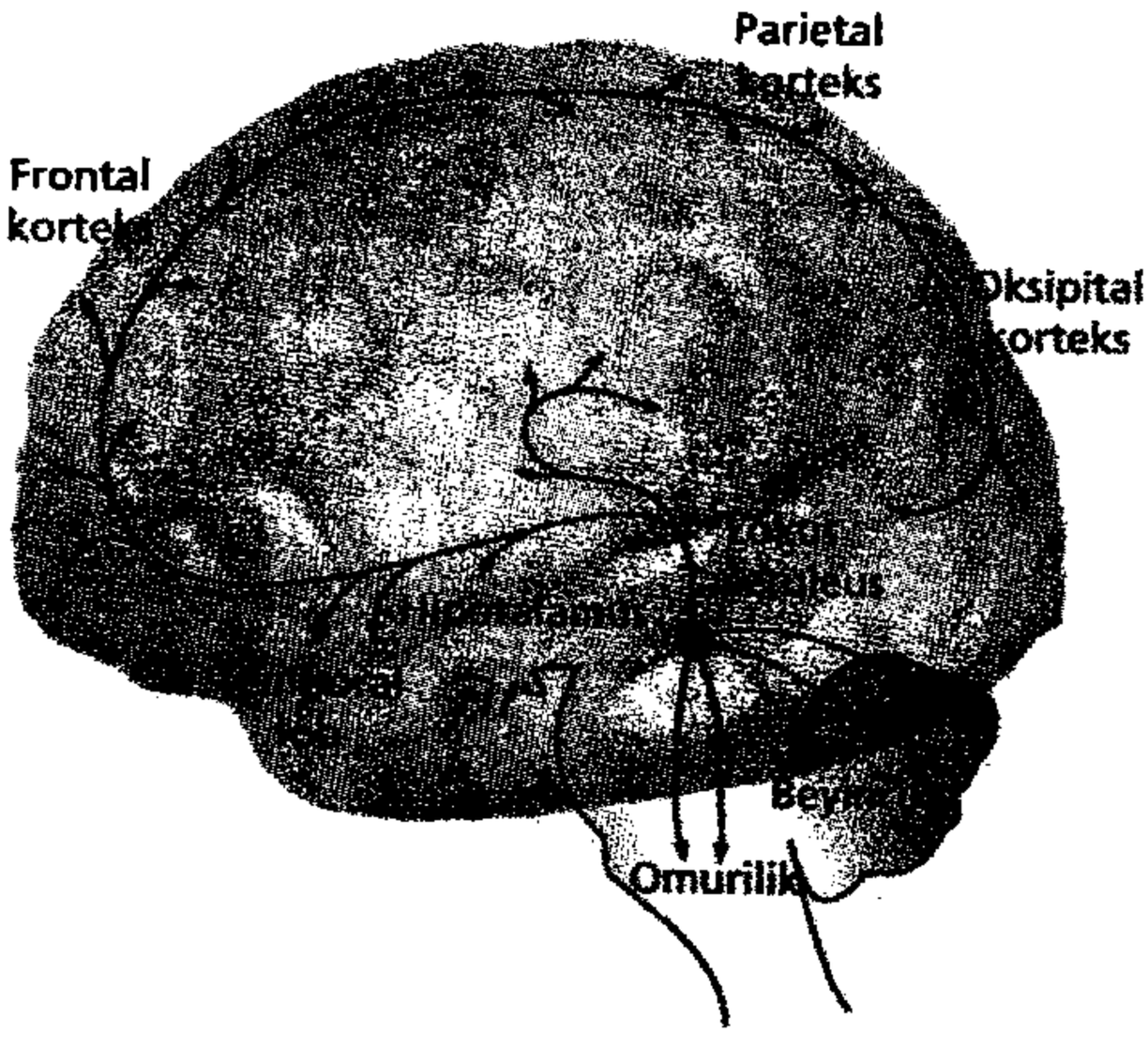
Şekil 4-21: Dopamin sistemi.

Şizofreni yıllarca 'dopamin hipotezi' ile açıklanmıştır. Hastalıkta görülen karakteristik bilişsel ve duygusal bozukluklar, dopamin sistemindeki aşırılığa bağlanmıştır. Dopamin sistemi, hastalıkta kullanılan ilaçların bazı yan etkilerini anlamak açısından da önemlidir. Eski tip antipsikotik ilaçlar (tipik antipsikotikler olarak bilinir) D2 reseptörlerini bloke ettiklerinden (nigrostriatal yol) güçlü yan etkilere sahiptirler. Yeni olan ve 'atipik antipsikotikler' olarak bilinen ilaçlar ise D2 reseptörleri üzerinde daha zayıf bir etkiye sahip olduklarından daha az yan etki gösterirler. Yan etkiler 'ekstrapiramidal etkiler' olarak bilinen yan etkiler olup, bazal ganglionlardaki nöronal

iletiyi engellediği için (piramidal motor yolların dışında kaldığı için) bu ismi almaktadır.

Norepinefrin Sistemi

Norepinefrin sistemi, lokus seruleustan doğarak tüm beyni içine alacak bir dağılım gösterir. Şekil 4-22, bu dağılımı göstermektedir. Şekilden de anlaşılacağı üzere, norepinefrin neredeyse beyindeki her bölgeyi (tüm korteks, hipotalamus, serebellum ve beyin sapı) etki altında bulundurmaktadır. Bu dağılım, yaygın biçimde modüle edici (değiştirici) veya düzenleyici (regüle edici) etkiye sahip olduğunu göstermektedir.



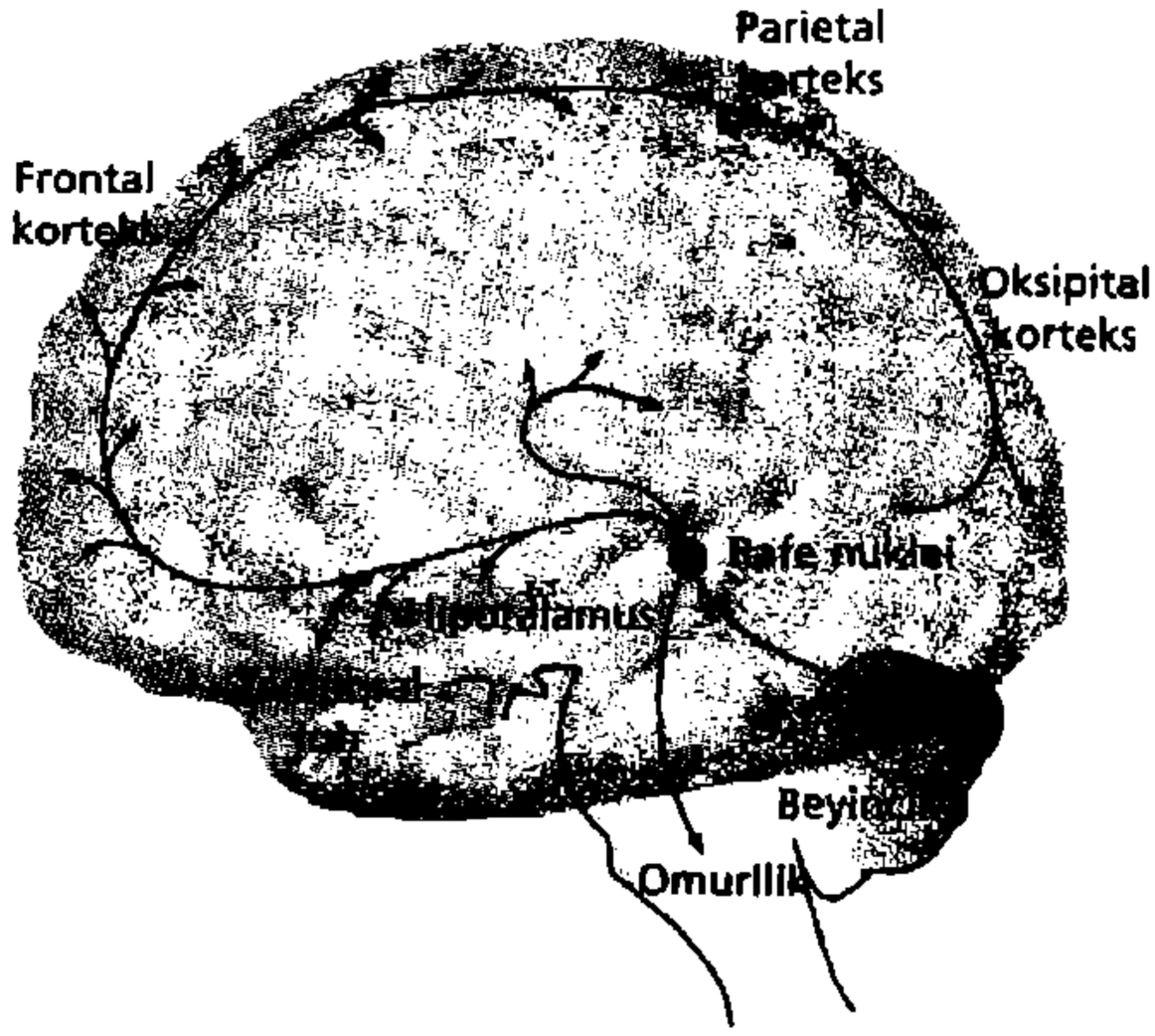
Şekil 4-22: Norepinefrin sistemi.

Özellikle duygudurum bozuklukları olmak üzere, ruhsal hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların önemli bir kısmı norepinefrin sistemini etkilemektedir. Keşfedilmelerinden kısa bir süre sonra trisiklik antidepresanların norepinefrin geri alımını bloke ettiği, sinaps aralığında postsinaptik reseptörü uyarmaya yetecek ölçüde norepinefrinin biriktiği gösterilmiştir. NIMH (National Institute of Mental Health; Ulusal Zihin Sağlığı Enstitüsü)'den Julius Axelrod, norepinefrin geri alım mekanizmasını keşfedip antidepresif ilaç etkisini açıkladığı için Nobel ödülü almıştır. MAO (monoamin oksidaz) engelleyicisi ilaçlar, norepinefrini parçalayan bu enzimi bloke ettikle-

ri için noradrenerjik geçişi artırmak suretiyle etki göstermektedirler. Bu gözlem bulguları, duygudurum bozuklukları için bir 'norepinefrin hipotezi' önerilmesi noktasına kadar gitmiştir. Ancak pek çok antidepresif ilaç (örn. seçici serotonin gerialım engelleyicileri; SSRI'ler) hem noradrenerjik hem de serotonerjik olmak üzere karışık bir etkiye sahiptir ya da sadece serotonerjik yolu etkilemektedir.

Serotonin Sistemi

Serotonin nöronlarının dağılımı bir öncekine benzemektedir (Şekil 4-23). Raphei çekirdeklerinden başlayarak orta beyinde yoğunlaşmaktadırlar. Beyinde neokorteksin tamamı olmak üzere, bazal ganglionlar, temporolimbik bölgeler, hipotalamus, serebellum ve beyin sapını içine alan yaygın bir dağılım göstermektedir. Serotonin sistemi -norepinefrin sistemi gibi- genel bir modülatör görevini üstlenmiştir.

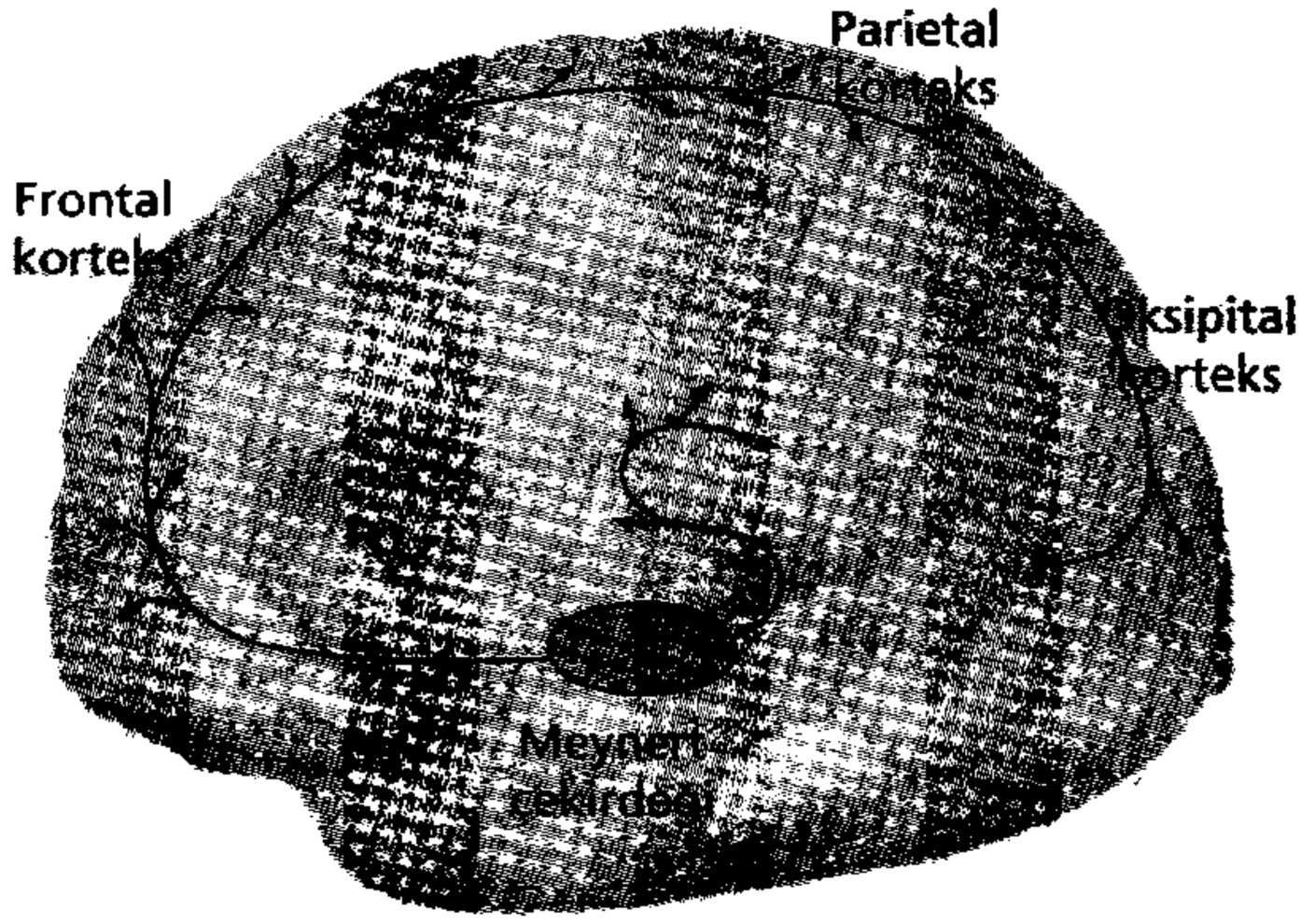


Şekil 4-23: Serotonin sistemi.

Prozac gibi ilaçlar, geri alımı engelledikleri için serotonerjik iletiyi artırmaktadırlar. Öte yandan yeni çıkan atipik antipsikotik ilaçlar (Risperidon gibi), şizofrenide düzensizleştiği düşünülen serotonerjik sistem üzerinde etki gösterirler. Bu da artık tek bir nörotransmitter=tek bir hastalık gibi bir yalınlaştırmanın olamayacağını göstermektedir.

Kolinerjik Sistem

Asetilkolin, dopamine benzer biçimde beyinde özgül bir yerleşim göstermektedir (Şekil 4-24). Büyük bir asetilkolin grubu, globus pallidusun iç tarafındaki Meynert çekirdeğinde bulunmaktadır. Yayılımı buradan kortekse doğrudur. İkinci bir grup, Broca'nın diyagonal bandında yer alır ve hipokampusa, singulat girusa doğru yayılır. Üçüncü grup ise bazal ganglionlardadır.



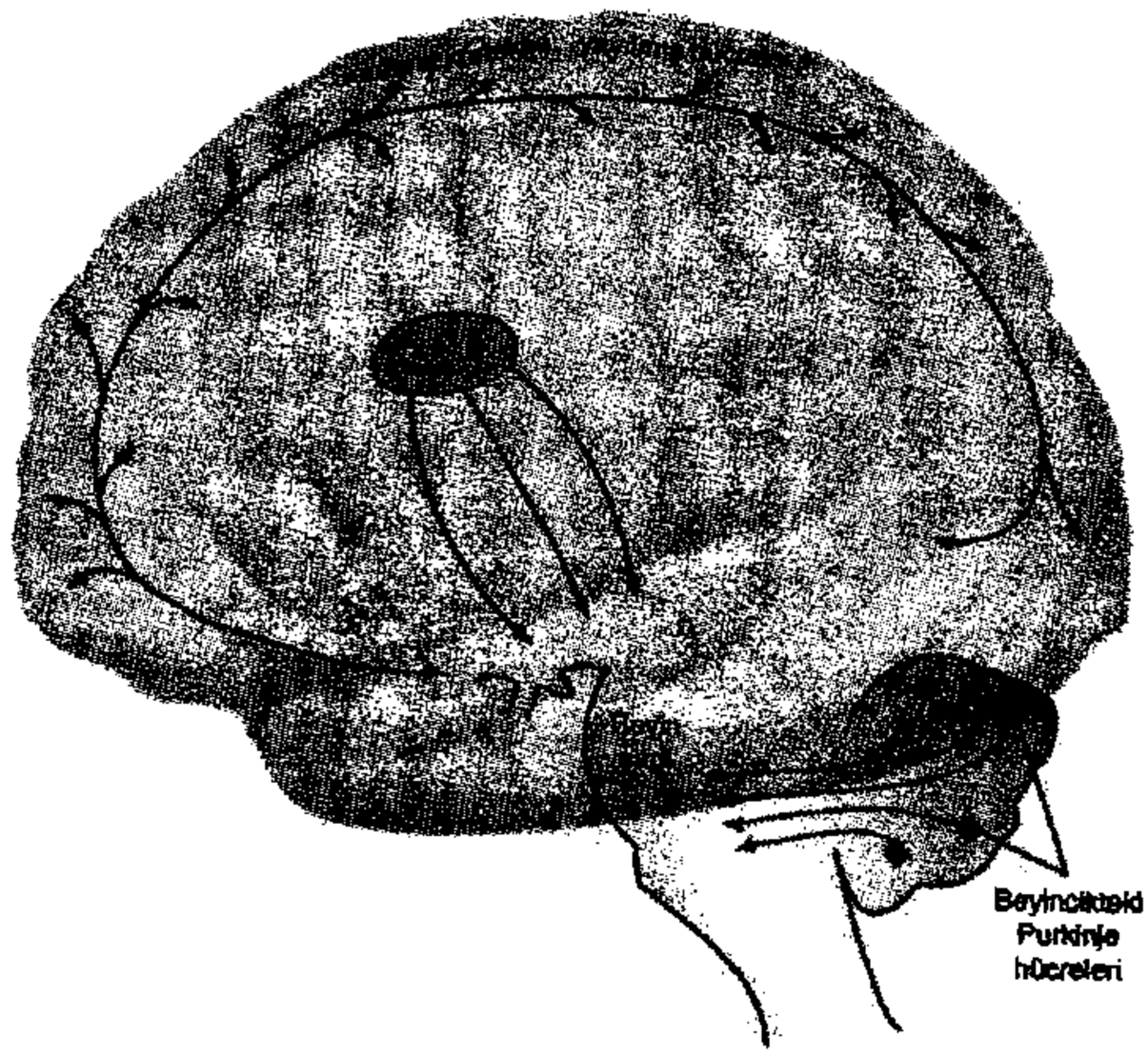
Şekil 4-24: Asetilkolin sistemi.

Asetilkolin sistemi, belleğin kodlanmasında rol oynamakla birlikte mekanizma tam olarak anlaşılmış değildir. Alzheimer hastalarında gerek kortekse gerekse hipokampusa doğru asetilkolin yayılımında kayıplar vardır. Kolinerjik reseptörlerin bloke olmasıyla bellekte zayıflama ortaya çıkmaktadır. Bazal ganglionlardaki dopamin ve asetilkolin aktivitesi karşılıklı olarak yoğundur. Antipsikotik ilaçların ekstrapiramidal yan etkisini önleyen ilaçların antikolinerjik ilaçlar olarak anılması; dopamin ve asetilkolinin, motor aktivitenin düzenlenmesinde ve olasılıkla psikozda ortak etki özelliğine sahip olduğunu akla getirmektedir. Kolinerjik antagonistleri kullanan insanlarda bellek ve öğrenme gibi bilişsel işlevlerde azalma ortaya çıkmaktadır. Sık kullanılan ilaçlara örnek olarak dekonjestan ilaçların (burun tıkanmasını önleyen ilaçlar) antikolinerjik etkileri vardır.

GABA Sistemi

Glutamat gibi bir amino asit nörotransmitteridir. Bu ikisi, GABA ve Glutamat, birbirinin etkisini tamamlayan bir özelliğe sahiptir: GABA inhibisyon (engelleyici) yaparken Glutamat eksitasyon (uyarıcı) yapmaktadır.

GABAerjik nöronlar hem yerel hem de uzun nöronal devrelenme özelliğine sahiptir. Yerel olanlar beyin korteksi ve limbik sistem gibi belirli beyin bölgelerinde kalırken Kaudat ve putamande bulunan GABA nöronları globus pallidusa ve substansiya nigraya kadar ulaşan uzun yollara sahiptir. Beyincikte bulunan GABA nöronları vardır (Şekil 4-25).

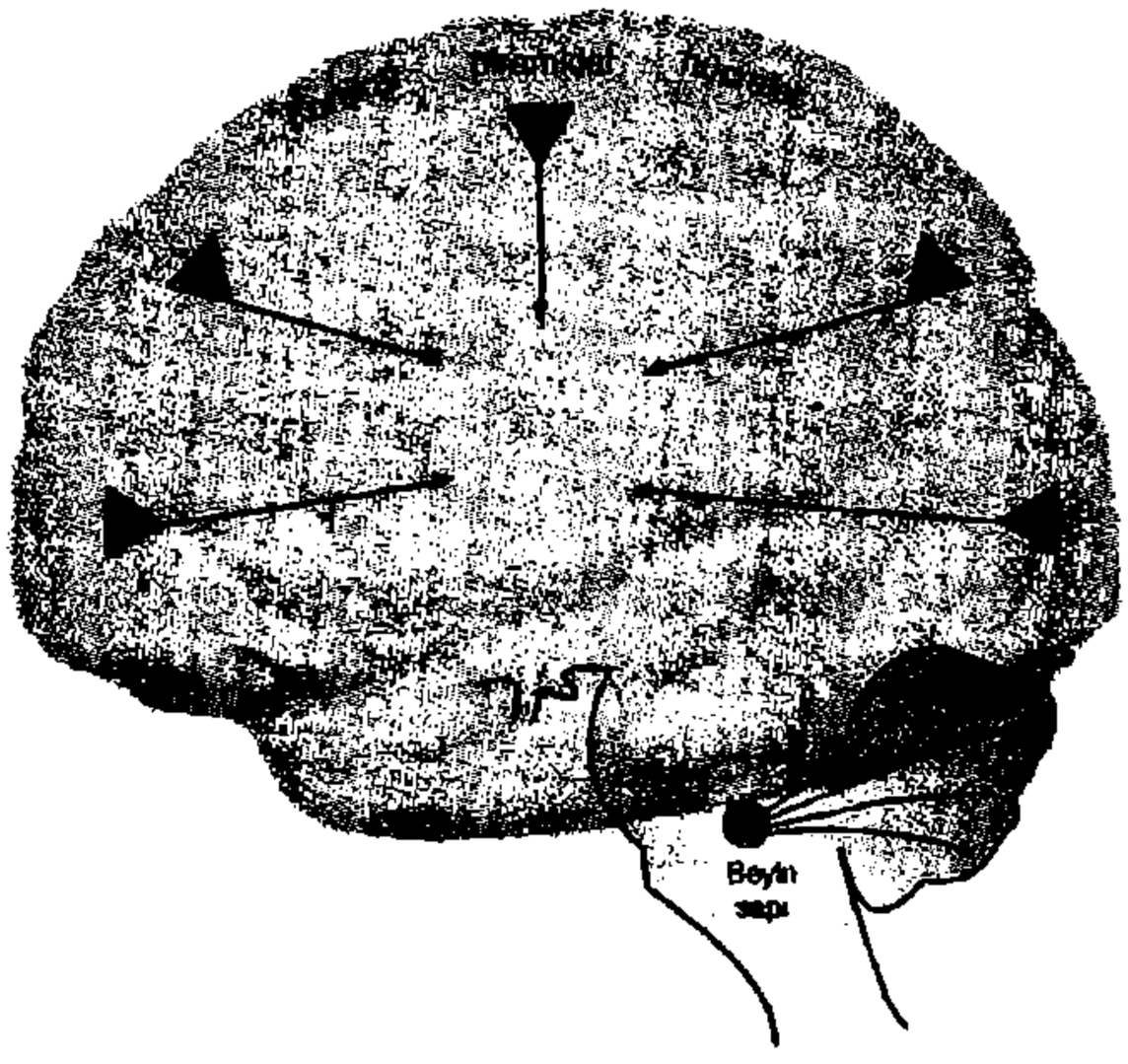


Şekil 4-25: GABA sistemi.

Ruhsal hastalıkların nörokimyasını anlayabilmede GABA sisteminin çok büyük bir önemi vardır. Anksiyete giderici ilaçların büyük kısmı, GABA agonisti (aynı etkiyi gösteren) olma özelliğine sahiptir. Çünkü merkezi sinir sistemi içinde inhibisyonu artırmaktadır. Kaudatı globus pallidusa bağlayan uzun GABA yollarının kaybı sonucunda, globus pallidusun denetimden çıkmasıyla nöron ateşlemesi fazlalaşarak Huntingon hastalığında görülen koreik hareketler ortaya çıkmaktadır.

Glutamat Sistemi

Serebral korteks ve hipokampus alanlarında üretilen uyarıcı nitelikli amino asit grubundan bir nörotransmitterdir. Glutamat sisteminin beyindeki dağılımı Şekil 4-26'da görülmektedir.



Şekil 4-26: Glutamat sistemi.

Glutamatın nörotransmitter olmasının yanı sıra, yeterli miktarda bulunması hâlinde aşırı nöronal uyarılmaya yol açan bir nörotoksin olduğunu yıllardır bilmekteyiz. (Tuz yerine kullanılan monosodyum glutamatı, baş ağrısı yaptığı için insanların kullanmaktan kaçınmaları bu yüzdendir.) Bu bilgiyle fensiklidinin (PCP) biyokimyasal ve ruhsal etkilerine dair gözlemlerimiz bir araya geldiğinde glutamatın hem psikozda hem de Huntington hastalığında rol oynayabileceği olasılığı söz konusudur. PCP, NMDA denilen bir grup glutamat reseptörünün aktif hâle gelmesini engellemektedir. PCP zehirlenmesi, çekilme, stupor, düşünce ve konuşma bozukluğu, varsanı belirtilerinin olduğu psikoz benzeri bir tabloya yol açmaktadır. Bu psikoz tablosunun, glutamat sistemi üzerindeki etkinin PCP ile ilişkisi, psikoz belirtilerinin oluşmasında glutamatın oynayabileceği role işaret etmektedir. Bazı nörodejeneratif hastalıklar, artmış glutamerjik aktivite sonucu, aşırı uyarılmanın nöronu yıkıma uğratması ile ortaya çıkıyor olabilir.

Beyin Devreleri Dağılımı: Bütünü, Parçaların Toplamından Daha Büyüktür

Korkunun merkezi nerededir? Ya bellek? Bu tür basit sorularla düşünmek kolayımıza gelir.

Son yıllarda sinirbilimde ortaya çıkan gelişmeler, bu denli basit düşünmenin artık mümkün olmadığını bize öğretmiştir. Belleğin yeri olarak hipokampusu düşünmek, konuşma merkezinin sol yarım kürede olduğunu bilmek yıllar boyunca bize yeterince hizmet etmiştir. Bunların özünde doğru olması, dahasını düşünmemize engel olmamalıdır. Üçüncü binyılda, bu tür basitleştirmeler, modası geçmiş yeni bir frenoloji* anlamına gelmektedir. Bu tür basitleştirmeler, ne için kullanıldığı bilinirse, yardımcıdır. Beyni, onu oluşturan unsurlarına bölmek ve karışık olanı anlaşılabilir hâle getirmek amacı bir yere kadar doğrudur. Ancak ayırdığımız parçaları bütünlüğü oluşturacak biçimde yeniden bir araya getirmek koşuluyla.

Modern bakış açısıyla beyin, pek çok devrenin bir araya gelmesinden oluşmuştur. Sanki özelleşmişçesine işlev gören bölgeler (örneğin, motor sap) olmakla birlikte, beyinde hiçbir bölge tek başına onca başka devreyle ortak eyleme ve işbirliğine girmeden, zihinsel ve ruhsal herhangi bir işlevi kotaramaz. Hareket ettiğimiz zaman motor korteks, somatosensoryel korteks, bazal ganglionlar, beyincik ve talamusta bulunan devreleri kullanmaktayız. Hareket merkezinin bunlardan herhangi birinde olduğunu söylememiz olanaklı değildir. Hareket bunların hepsi bir arada işe katıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. İşlevsel görüntüleme sayesinde beynin bellek, dikkat gibi karmaşık işlevleri nasıl kotardığına tanık olmaktayız ve kullanılan devrelerin işlemin kendinden daha karmaşık olduğunu görmekteyiz.

Dahası ve inanılmaz derecede şaşırtıcı olanı, herhangi bir anda tek bir zihinsel aktiviteyle sınırlı değilizdir. Birine bizim için önemli olan geçmiş bir deneyimimizden söz ettiğimiz zaman (örn. geçen hafta katıldığımız arkadaşımızın cenaze töreni) beynimizde olanları düşünün: Olanı tanımlamak için dil sistemini kullanırız. Cenazede olanları ve arkadaşımıza olanları aktarmak için 'bellek sistemimizi' kullanırız. Kaybın yükü, üzüntü duyguları ve gözlerimize dolan yaşlar için 'limbik sistem' devrededir. Konuşmak için dudaklarımızı, ellerimize verdiğimiz hareket için de 'hareket sistemimizi' kullan-

---

(*) Frenoloji, her işlevin beyinde belli bir yerinin olduğu kabulü. (ç.n.)

maktayız. Onunla olan ilişkimizi, onun yakınlığını düşündüğümüz zaman 'frontal yürütücü sistem' devrededir. Şu ana kadar ele aldığımız tüm 'özgül beyin sistemlerini' tek tek dolaşabilirim. Tek bir hareket için pek çok sistemi kullanmaktayız. Bu her zaman böyle olmaktadır! Beyin ve zihin paralel devrelerden oluşmuştur derken bunu kastetmekteyiz. İnsan zihninin yapabilecekleri korku ve hayranlık karışımı bir saygı uyandırmaktadır.

İnsan beyni büyük bir senfoniyi sürekli çalmakta olan büyük bir orkestra gibi işlemektedir. Herhangi bir ayrıntıyı ya da gruplandırılmış ayrıntıları göstererek bu 'orkestradır' ya da 'senfonidir' diyebilecek durumda değilizdir. Kemanlar, viyolalar, viyolonseller, obualar, klarnetler, kornolar hep birlikte son derece zengin bir parçayı hep birlikte çalmaktadırlar. Doğru zamanda trompetler katılır, zilin vuruşu, davulun kadansı hep o doğru anda olmaktadır. Çalınan temalar tekrarlanırken bütünlük asla bozulmaz. Duygusal renklenme, iniş çıkışlar ve parıldayışlar hâlindedir. Bizlerde, hepimizde, her an ve hep var olan zihinsel aktivite süreci, hepimizi ya mucize hâline getirmekte ya da olağanlaştırmaktadır. Her birimiz -her beyin/zihin- sadece kapsamlı bir senfoniyi çalmakla kalmayız, aynı anda bir yandan besteler bir yandan da yönetiriz.

Bölüm 5
Genom Haritası
yaşamın... ve ölümün ana planı

Bir dünyayı görmek kum tanesinde
Ve cenneti bir yaban çiçeğinde
Tutmak sonsuzluğu avucunun içinde
Ve ebediyeti bir saatte

William Blake
Auguries of Innocence

Bedenimizdeki her hücrenin içinde (alyuvarlar hariç) iyi paketlenmiş, hücre çekirdeği adı verilen yoğun bir yapı vardır. Yüz yılı aşkın bir zamandır, mikroskobu kullandığımızdan bu yana, çekirdeği görebilmekteyiz. Çekirdeğin içeriğinin ve amacının keşfi, geçen yüzyıldaki en önemli bilimsel başarılardan biri olmuştur; bu keşif, belki de, görelilik kuramından ya da yerçekimi yasasından daha önemli bir erişimdir. Çekirdeğin DNA'yı (Deoksiribonükleik Asit) ve genetik kodu, yaşamı yaratan ve yıkan ana planı içerdiğini bilmekteyiz. Hücre çekirdeği insanlarda 23 çift kromozom üzerinde yerleşmiş 30-40 bin geni barındırmaktadır. (Gerçek sayı hâlâ tartışılmaktadır.)

Genlerin 'kader' denilen şey olduğunu düşünürüz. Kromozomlarımızın bir bölümü babadan, bir bölümü anneden bize geçmektedir. 23 çiftlik bu birleşim sonucunda taşıdığımız kalıtsal etmenler ortaya çıkmakta ve bazen genetik belirlenmenin (determinizmin) esası olarak kabul edilmektedir. Bu yolla babamızın kalp sorununu ya da alkolizmini ya da annemizin meme kanserini kalıtsal olarak almış olacağımızdan kaygı duyarız. Kimse özerkliğinden ve özgürlüğünden yoksun kalmak istemez. Nedeni, ruhsal hastalıkların, ailesel

yanı en belirgin hastalıklardan olması ve olası genetik bir belirlenmenin bizleri ne denli korkuttuğudur.

Ancak, ne mutlu ki, öykü bu denli basit ve acımasız değildir.

İşte size, neden böyle olduğunun kanıtları. Bedenimizdeki her hücrede aynı DNA ve aynı genler bulunmaktadır. Ancak aynı genlerden oluşmuş hücreler birbirlerinden farklı olabilirler. Beyin hücreleri, karaciğer hücreleri, böbrek hücreleri, kalp hücreleri, deri hücreleri, mide hücreleri, göz hücreleri, kıl hücreleri ve daha pek çoğu, DNA'mızda ve genlerimizde kodlanmış aynı yönergeden çıkan komutlarla meydana gelmektedir. Büyüleyici ve gizemli bir süreç sonucunda, DNA'da açılmış yaşam planı öyle bir biçimde değişmekte ve ifade bulmaktadır ki hücreler organları oluşturmak üzere farklılaşmakta, dolayısıyla organlar farklılaşırken bizler de sadece anne ve babamızdan değil, başka insanlardan da farklı hâle gelmekteyiz.

DNA'nın yaşamın ana planı olduğu metaforu oldukça yerindedir. DNA'mızda ve genlerimizde kodlanmış olan plan, inşa edilecek bir evin planına çok benzer. Yerleşimi ve yapılanmanın rehber uygulamasını içerir. Evin üç yatak odası, iki banyosu, mutfağı ve yanında kileri, yemek odası ve iki arabalık garajı vardır. Ancak plana bakarak evin ağaçtan mı, tuğladan mı yapılacağını söylemek olası değildir. Ya da duvarların kâğıt mı kaplanacağı, boya mı olacağı; yerlerin parke mi yoksa marley mi olacağı; elektrikle mi yoksa gazla mı ısınacağını bu plandan bilemezsiniz. Benzer biçimde genlerin koyduğu genel kurallar vardır: Bir tane beynimiz, bir tane yüreğimiz, bir çift akciğerimiz, iki kolumuz ve iki bacağımız olacağı bellidir. Genler sınırları belirlerken göz rengimiz, cinsiyetimiz gibi birkaç 'dekoratif' ayrıntıyı da beraberinde belirlerler. Ancak bedenimizin ve yaşamımızın onlarca ayrıntısı söz konusu olduğunda genler, hücre içinde, bedenimizde ve yediğimiz, içtiğimiz, soluk alıp verdiğimiz ve düşündüğümüz dış dünyadaki çevreyle etkileşime girmektedir.

Genler kaderimizi bildiren dayatmacı zorbalar değillerdir. Onlar, tartışmaya açık, biyolojik mesajlara kulak veren ve yanıtlayan kanun koyuculardır. Yüzleşmek durumunda kalacakları koşullara göre 'düğmeyi açmaya', aktif hâle gelmeye ya da sessiz kalmaya karar verirler. Biyologlar bu duruma 'gen ifadesi' adını vermektedirler. Gen ifadesinin sağladığı esneklik, özerkliğimizin kaynağı ve genetik determinizmden kurtuluşumuzdur. Aynı zamanda, ruhsal hastalıkları ve diğerlerini önlememizde ve tedavi etmemizde, moleküler biyoloji

ve moleküler genetiğin sunduğu, bizim kullanabileceğimiz yeni ve güçlü araçlara ulaşmanın yoludur.

Moleküler biyoloji ve moleküler genetiğin tıp biliminde başlattığı devrim, yaşamımızı bilimsel devrimlerin ya da elektronik devrimin çok ötesinde etkileyeceğe benzemektedir. Moleküler devrimin en büyük ürünü İnsan Genomu Projesidir. Milyarlarca doları gerektiren bu araştırmanın ilk amacı, insan bedeninde bulunan genlerin olabildiğince ayrıntılı haritasını çıkarmaktır. Daha sonra gelen amaç ise insanda görülen hastalıkların nedenlerini, genetik kod düzeyinde, yalın bir düzenek içinde tanımlayabilmektir. Böylesi bir bilgiyle donandığımızda, hastalıkların tedavisi ya da önlenmesi anlamında, hastalığa yakalananlarda DNA etkisini değiştirebilmeyi ümit etmekteyiz. Moleküler biyolojinin araçları son derece ilkesel olup ruhsal hastalıklar, kanser ve kalp-dolaşım hastalıkları gibi farklı hastalıklara kolaylıkla uygulanabilmektedir.

Moleküler biyolojinin gücüne (ve tehdidine) tanık olmuş durumdayız: Birkaç yıl önce ancak bilimkurguda rastlanabilecek düzeyde bir ustalık sergilendi; Dolly isimli koyun kopyalandı. Karmaşık bir organizma, bütünüyle yeniden, aynen modellendi. Bir yandan da Huxley'in Cesur Yeni Dünya'sında öngörülen insan kopyalanmasını çağrıştıran, İnsan Genomu Projesi dediğimiz cesur yeni dünyamızda, bilim insanları etik tehlikeleri hemen gördüler ve firmalar insan klonlanmasını önleyecek kesin yasaklar koydular. Yaratılmasından birkaç yıl sonra 'yaşlı' DNA'dan yaratıldığı için Dolly'nin erkenden yaşlanmaya başladığına tanık olduk.* Beklenmeyen bu sonuç, insan genomu keşfimizde, haritalanmamış topraklarda saklı tehlikelere işaret eden erken bir uyarıydı.

Bundan sonraki on ya da yirmi yılda gücümüz ve önsezilerimiz katbekat artacaktır. Moleküler devrimin nasıl olup da kaderimizi, yani çocuklarımız ve gelecek kuşakları, yaptığı kadar yıktığını anlamak istiyorsak temel ilkelerinin ne olduğunu bilmek zorundayız. DNA nedir? Genler nedir? Nasıl değiştirilebilir? Onların ifadesini etkileyen nedir? Beynimiz 'alel, fenotip, klonlama, rekombinant DNA, mutasyon' sözcüklerinin olduğu karmaşık yeni bir dilin bombardımanı altında bulunuyor. Kaderimiz üzerindeki denetimimizi yeniden kazanmak istiyorsak, moleküler biyoloji ve moleküler genetiğin dilini ve kavramlarını öğrenmek ve anlamak zorundayız.

(*) 2003 yılının Şubat ayında, ötanazi ile Dolly'nin yaşamı sonlandırılmıştır. (ç.n.)

En Temelinden Başlamak: Kuşlar, Arılar ve Bezelyeler

İnsanlar yıllar yılı, normal olsun olmasın bazı özelliklerin (göz rengi, saç rengi, yaralanmalarda kanın durmayışı, ruhsal hastalık gibi) aileler içinde kuşaklara geçtiğine tanık olmuşlardır. Bu geçişin ortaya çıktığı süreç, Avusturya-Macaristan asıllı, üstün yetenekli amatör bir botanikçi olan keşiş Gregor Mendel'in özenli gözlemleri sonucu formülleştirilebilmiştir. Önce Viyana'da bilim çalışmış daha sonra şimdiki Çek Cumhuriyeti'nde bulunan Brno'daki Ogüst Manastırı'na dönmüştür. 1860'lı yılların ortalarında, kılı kırk yaran bir çalışmayla, genetik etmenlerin geçiş şeklini anlamak için, bezelyelerin cinsel yaşamlarını yönlendirmeye çalışmıştır. İlk gözlemi, bezelye tohumlarının ya düz ya da buruşuk olduğu; çiçeklerinin mor ya da beyaz olduğu ve saplarının uzun ya da kısa olduğuydu. Diğer bir tespiti, bezelye bitkisinin çift eşeyli (hermafrodit, hünsa) olduğuydu. Hem erkek hem de dişi özelliklerini bir arada barındıran bitkinin üremesi, polendeki erkek hücresini dişi hücresine geçirmesiyle oluyordu.

Sonunda bulunduğu manastırın başrahibi olan bu dâhi keşiş, bitkiyi kastre etmek suretiyle (enemek) 'genetik mühendisliği' araştırması yapmaktaydı. Bitkinin polende bulunan 'stamen' adı verilen erkeklik organını çıkardığı zaman bitki kendini dölleyemiyordu. Başka bitkilerden aldığı farklı özellikteki poleni, bitkinin 'stigma' denilen dişilik organının tam üstüne fırça ile sürüyordu. Bu şekilde, doğal olmayan yolla ellenmediği sürece, normal üreme sonucunda özelliklerin birinden diğerine nasıl geçtiğini araştırabiliyordu. Örneğin, mor yapraklı olanı mor yapraklı olanla, beyaz yapraklıyı beyaz yapraklıyla ya da beyaz ve mor yapraklı olanı birbiriyle çiftleştiriyordu. Benzer olarak düz tohumu düz tohumla, buruşuk tohumu buruşukla ya da düz tohumu buruşuk tohumla eşleştiriyordu.

Bugün 'Kalıtımın Klasik Mendel Modeli' diye bilinen Mendel gözlemleri, gen ve genetik geçişin günümüzdeki çerçevesini teşkil etmektedir. Gen sözcüğü o yıllarda ortada olmadığı için Mendel aslında gen etkileri üzerinde çalıştığını bilmiyordu. O 'özellikleri' ya da 'etmenleri' gözlemliyordu.

1860'lı yıllara geri gidersek modern genetikte bugün kullandığımız terim ve kavramların hiçbiri o yıllarda yoktu. Bunların çoğu Mendel'in yaptığı çalışmalardan sonra ortaya atılmıştır. Avusturyalı bu keşiş, bezelyeler üzerinde gerçekleştirdiği deneysel oynama ile genetiğin ilkeleri adına çıkarımlar yapmıştır. Yaptığı, basitçe,

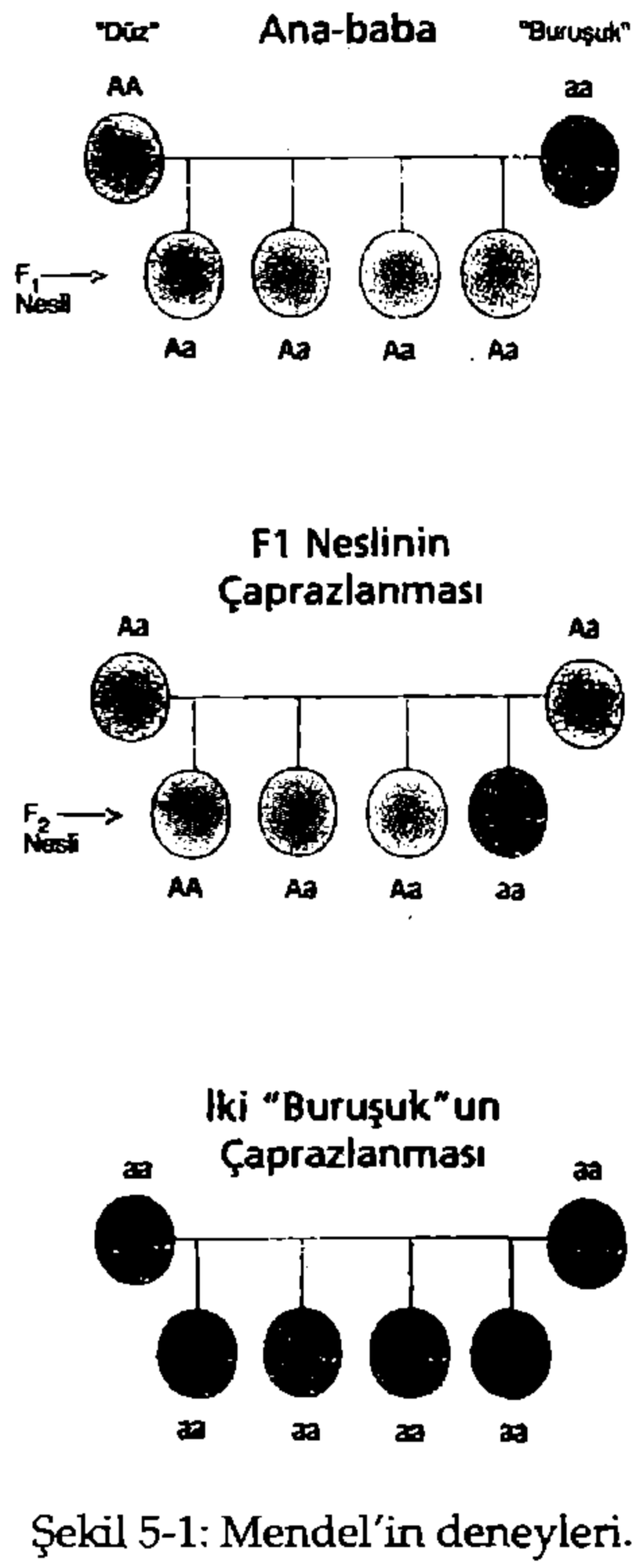
bezelyelerinin başına geleni gözlemekti. Bütün görebildiği, taşıdığı özellikler açısından bitkilerin farklı olmasıydı; yani düz ya da buruşuk tohumları ile sarı veya yeşil bezelyeler. Genlerden henüz haberi yoktu. Bugünkü bilgilerimizle Mendel'in deneylerinde gözlemlediği (genetik haritanın ifadesi doğrultusunda oluşmuş) biçemdi. Bu, fenotip dediğimiz (feno=görünüş; tip=tür) dışa yansıyan görünüştür. Asıl yaptığı ise genotipi yönlendirmekti. Farklı yollarla ve farklı biçimlerde geçen fenotipi genler belirlemektedir. Geçiş şekilleri üzerinde yaptığı gözlemler sonucunda, Dominant (baskın) ve Resesif (çekinik) Geçiş diye bilinen temel genetik kavramlar ortaya çıkmıştır.

Mendel'in çabası, bezelyelerinde belirlediği yedi etmeni yönlendirmek suretiyle geçiş örüntüsünü tanımlamaya çalışmaktı. Yaptığı gözlemleri daha iyi anlayabilmek için olup biteni basitleştirmekte yarar vardır: Sadece bir tanesinin üzerinde duracağız; düz ve buruşuk bezelyeler. Düz tohumdan (baba) aldığı tohumları, buruşuk tohumla (anne) birleştirmiş, çaprazlama yapmıştır. Sonuçta düz tohum çıkmıştır. Bu tohumlara F1 Kuşağı (ilk filial kuşak) adı verilmiştir. Sonraki kuşaklar F2, F3 biçiminde adlandırılmıştır. Mendel daha sonra F1 kuşağını çaprazlamıştır. Tohumların dörtte üçü düz, dörtte biri buruşuk çıkmıştır. Bu gözlemlerden sonra Mendel, bir dizi buruşuk tohum oluşturabilmek için güvenli tek yolun anne ve babanın buruşuk olması olduğu sonucuna varmıştır. Diğer bir gözlemi şuydu; iki farklı saf gruptan gelen tohumların çaprazlaması -akla hemen gelebileceği gibi- karışık tohumları doğurmuyordu. Beyaz çiçekli bitkilerin mor çiçekli olanlarla çaprazlanması sonucunda ikinci kuşak bitkiler nasıl soluk mavi/mor renkli olmuyorsa düz ile buruşuk tohumlar da düz-buruşuk karışımı tohumlar anlamına gelmemekteydi. Mendel, üzerinde çalıştığı özelliklerin ayrı grup özelikler olduğu sonucuna varmıştı. Diğer bir deyişle bunların bir sonraki nesle geçişi 'ya/ya da' diye nitelenebilecek bir değişim sergilemekteydi. Düz tohumlar veya mor çiçekliler, iki tip olarak çaprazlandığında herhangi bir tipin baskın olarak ortaya çıkması 3:1 oranında gerçekleşmekteydi. Bazı özellikler baskın nitelikteyken bazı özellikler çekinik kalmaktaydı. Örneğin, düz olmak, mor çiçekli olmak baskın özellikler olarak belirgindi.

Mendel'in gözlemleri ve vardığı sonuçları günümüz genetik diliyle özetlersek; Mendel, fenotipi (dış görünüşteki yapı) gözleme almıştı oysa fenotipin gerisinde bir genotip (genetik yapı) de söz konusudur. Farklı fenotipte (görünüşte) iki bitkiyi, babanın poleni-

ni annenin dişilik organına yerleştirmek suretiyle çaprazladığımızda onların genlerini aktarmaktaydı. Cinsel üreme esnasında genler her zaman çiftler hâlinde geçer. Mendel'in çaprazlayarak elde ettiği bezelyeler ya homozigot (anne veya babadan özdeş genlerin bulunduğu) ya da heterozigot (anne ve babadan farklı genlerin olduğu) özellikteydi (homo=aynı; hetero=farklı; zigot=anne ve babadan gelen döl hücrelerinin oluşturduğu başlangıç hücre). Gen çiftinin her bir teki 'Alel' adını alır. İki alel aynı ya da farklı olabilir. Aleller aynı ise (her ikisi de düz tohumu kodluyorsa) genotip homozigottur, ayrı özellikleri (biri düz, diğeri buruşuk tohumu) kodluyorsa genotip heterozigottur. Mendel, genotipi değil fenotipi görmekteydi, genotipi göremezdi zaten. Gözlemlerine bağlı kalarak yaptığı genetik geçiş örüntüsü açıklaması, akla uygun bir açıklama olup, genotipe işaret eden 'bir şeylerin' olduğu sonucuna varmıştı.

Şekil 5-1, Mendel deneylerini özetlemektedir. 'A' baskın özelliği, 'a' çekinik özelliği simgelemektedir. Başlangıçta düz ile buruşuk gö-



Şekil 5-1: Mendel'in deneyleri.

rünümlü olanları eşleştirmiştir. Düz ve buruşuk olma özelliği, genotipi bilemediği için, Mendel için saf özelliklerdi. Eğer ebeveynlerin her biri 'AA' ve 'aa' saflığında olsaydı F1 kuşağı 'Aa' karışımı biçiminde olacak ve fenotip düzeyinde biri diğerinden ayırt edilemeyecekti. Hepsi düz tohum olacaktı. Mendel, ikinci kuşağı (F2) F1'deki ebeveynleri eşleştirerek oluşturdu; düz tohumlu üç, buruşuk tohumlu bir bitki elde etti. Üreme sonucu karışan alellerin ortaya koyduğu örüntü (ki bunu Mendel'in doğrudan görebilmesi olanaksızdı) AA, Aa, Aa, aa şeklinde anlaşılabilirdi. İkinci kuşak buruşuk tohumlu yeni bitkiyi, buruşuk tohumlu başka biriyle eşleştirmiş olsaydı hepsi buruşuk tohumlu bir kuşak elde etmiş olacaktı. Tüm bunlardan çıkarılacak mantıksal sonuç şudur; tohum tipinin farklılığı, tohumun yüzey kaplamasını kodlayan bir gen tarafından denetlenmektedir. Genin iki alelinden biri baskın, diğeri çekiniktir. Baskın alel düz tohuma, çekinik alel buruşuk tohuma neden olmaktadır.

Mendel Gözlemlerinin İnsana Uygulanması

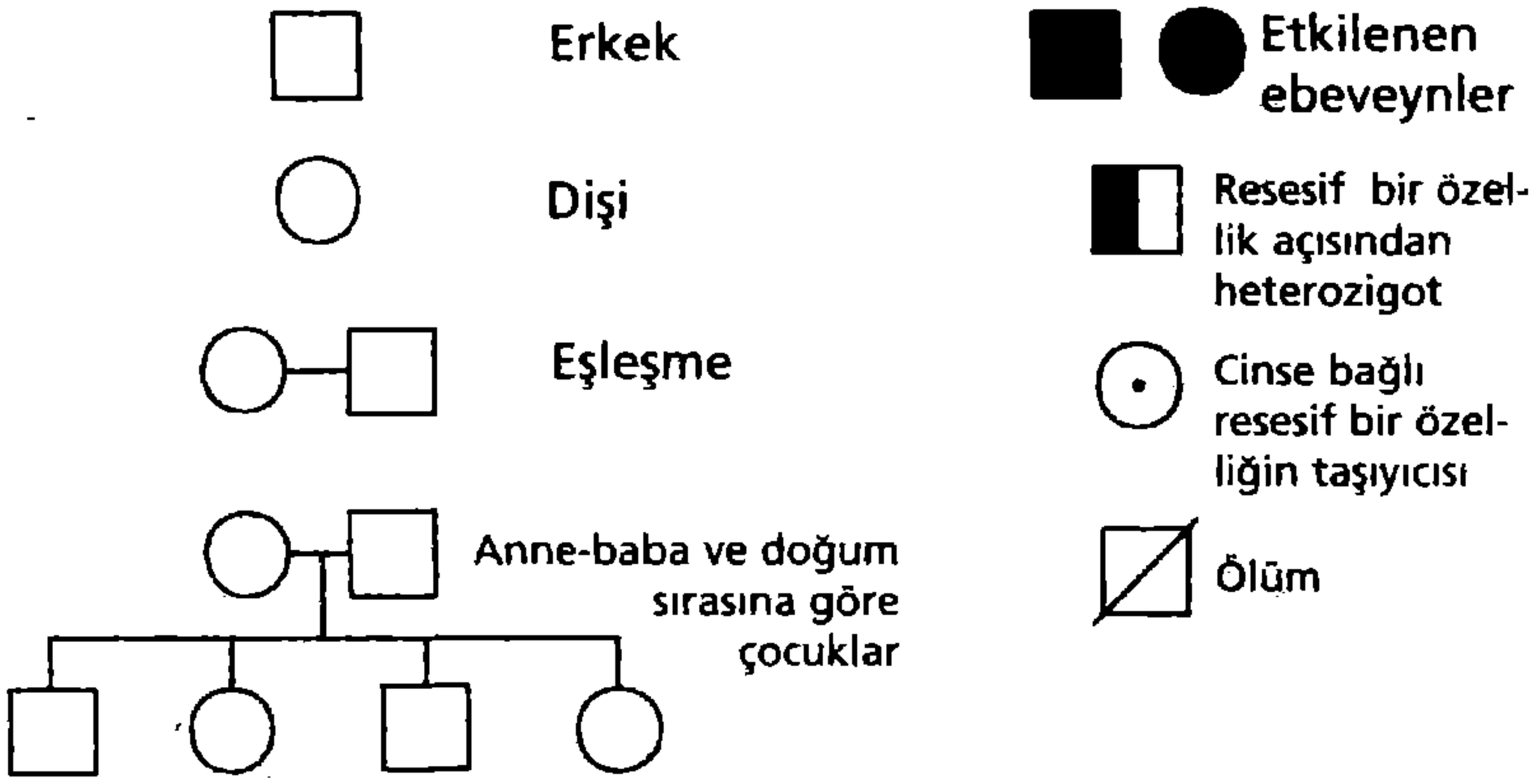
Anne ve babadan çocuklara geçen özellikler çoğu zaman bizi büyülemiştir. Cin gibi adamlar, kırmızı suratlı yeni doğmuş bir bebekle karşılaştıklarında ne söyleyeceklerini bilemediklerinden çoğu kez "Hıh! Annesine çekmiş!" türünden yorumlarla yetinirler. Aile fotoğraflarına bakıp eğlenirken heybetli bir burnun kuşaklar boyu sürüp gittiğini görürüz. Alışveriş sırasında sarışın ve mavi gözlü üç tane çocuğun, sarışın ve mavi gözlü anne ve babanın peşi sıra geldiğini görmek bizi gülümsetir. Hepimiz bilmekteyiz ki mavi göz çekinik bir özelliktir. Ancak bizi asıl ilgilendiren, ailemize geçen bir hastalığın olup olmadığı, daha doğrusu genetik yolla geçen hangi hastalıkların ailemizde olduğudur. Mendel gözlemlerine dayanarak, çoğu hastalığın baskın ya da çekinik, genetik geçiş yoluyla bulunabileceğini, bunların belli bir kesinlikle anne ve babadan çocuklarına aktarılabileceğini söyleyebiliriz.

İnsan genetiği bezelyeninkinden farklı ve oldukça karışıktır. Genetiğimize dair tüm bilgi, 23 çift kromozomun üzerinde yer almaktadır. Erkek ya da kadın olmayı belirleyen kromozom çifti, cinsiyet kromozomudur. Kadında XX yani iki tane X varken, erkekteki kromozom çifti XY şeklindedir. Kalan 22 çift kromozom, 'otosomal' adını alan bedensel diğer özellikleri belirleyen kromozomlardır. Bu 23 çift kromozom Şekil 5-2'de gösterilmektedir.

Bu 23 çift kromozomun neye benzediğini bilmekteyiz. İnsanlarda olduğu gibi kimi özellikleri ortak, kimi özellikleri farklıdır. Görünüşte her biri bir diğerinden farklıdır. Ortaya doğru bel yaparak inceldikleri bölge 'sentromer' adını alır. Her birinin dört kolu vardır. 1 no'lu kromozomda kolların boyu yaklaşık eşittir. Oysa 13-22 no'lu kromozomlarda tepedeki kollar kısadır. Şekil 5-2'de, kromozomların üzerinde görülen bantlar, Giemsa adı verilen bir boya ile tepkimeye girdiklerinde ortaya çıkmaktadır.

Mendel'in bezelyeleri örneğinde olduğu gibi doğada cinsel yolla üremenin söz konusu olduğu her durumda, anne ve babadan birer takım kromozom almaktayız. Kuramsal olarak anne ve babamızdan aldığımız genler 50/50 oranında eşittir. Anne veya babadan gelen genlerden hangisinin bizi daha çok etkilediği sorusunun yanıtı, seçtiğimiz özelliğin bulunduğu alelin baskın ya da çekinik olup olmamasına bağlıdır.

Şekil 5-2: 23 Çift İnsan Kromozomunun Görünüşü.

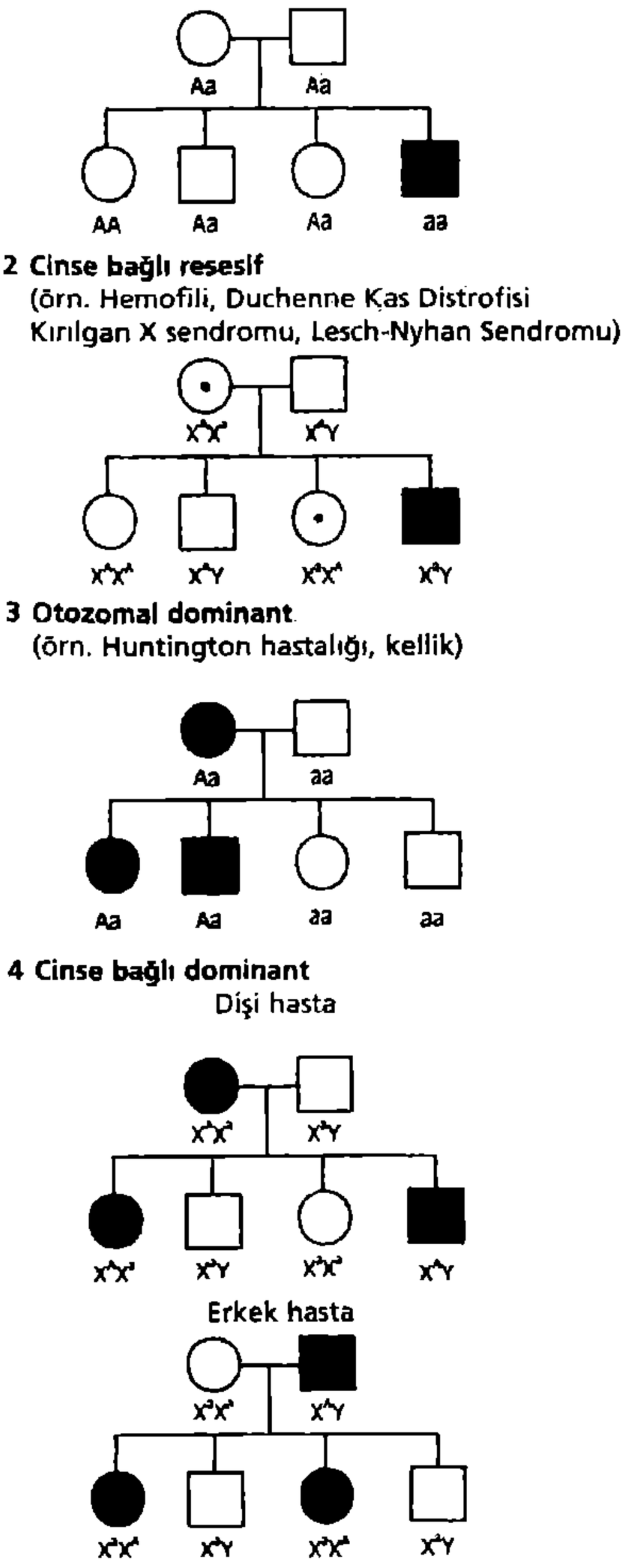


Şekil 5-3: Soyağaçlarında ortak olarak kullanılan simgeler.

Kalıtım örüntülerini özetleyerek, şeklen anlatan çizimler (pedigri; soyağacı) modern genetiğin ortak aracıdır. Soyağacının dilini anlamak için birkaç simgeyi bilmek gerekiyor. Şekil 5-3, bu simgeleri göstermektedir.

Mendel'in gözlemlerini, insandaki çoklu kromozom yapısı ve özel bir işlevi olan cinsiyet kromozomlarını bir araya getirdiğimizde, günümüz tıp genetiği, Mendel'in tanımladığı geçişin klasik dört örüntüsü olduğunu belirlemektedir: Otosomal dominant, otosomal resesif, cinse bağlı dominant, cinse bağlı resesif. Klasik Mendel kalıtımının dört büyük tipi şekil 5-4'te gösterilmiştir.

Dominant ve resesif aleller simgesel olarak işaretlenmiştir; 'A' dominant, 'a' resesif anlamına gelmektedir. Soyağaçları şematik olarak dört çocuğu olan bir aileyi simgelemektedir. Çocukların cinsiyet ve sıralanması, alellerin dağılımı standart biçimde belirtilmiştir ki gerçek yaşamda böyle olmayabilir. Çocukların her soyağacındaki standart sıralaması kız, erkek, kız ve erkek şeklinde olup alellerin dağılımı ise şöyle olmaktadır: Annedeki ilk alel, önce babadaki ilk alelle sonra da ikinci alelle eşleşmektedir. Annedeki ikinci alel ise önce babadaki ilk alelle sonra da ikinci alelle eşleşmektedir. Dominant alel, resesif alelden önce gösterilir. Şematik olarak tanımlı bu örüntüye göre hastalığa tutulan her zaman en küçük yaşta olandır ve cinsiyeti erkektir. Gerçek yaşamda ise alellerin eşleşmesi gelişigüzel sırada olup, resesif bir hastalık ailenin ilk bireyini etkileyebileceği gibi ailenin son bireyi de otosomal-dominant bir hastalığa tutulabilir.



Şekil 5-4: Mendel tipi kalıtımın dört şekli.

Farklı hastalıkların klasik Mendelyen örüntülere bağlı olarak geçtiğini bugün artık bilmekteyiz.

Resesif Hastalıklar

Olmadık bir anda sinsice ortaya çıktıkları için en ilgi çeken hastalık grubudur. Aileleri beklemedikleri bir zamanda vururlar. Şekil 5-4'e bakıldığında ne annenin ne de babanın hasta olmadığı anlaşılır. Hastalık genini taşıdıklarını (yani 'taşıyıcı' olduklarını) bilmelerinin tek yolu ebeveynlerinin, büyükanne, büyükbaba, teyze veya amca gibi yakın akrabalarından birinin hastalığı sergilemiş olmasıdır. Tay-Sachs hastalığı, fenilketonüri ve kistik fibrozis, otosomal-resesif hastalık örnekleri içinde yer almaktadır.

Tay-Sachs hastalığı, Aşkenaz soyundan gelen Yahudileri ve Fransız kökenli Kanadalıları etkilemektedir. Tay-Sachs hastalığı olan çocuklar doğumda normaldirler fakat sonradan sinir sistemi yozlaşması (dejenerasyonu) belirtileri geliştirmeye başlarlar. Hepsi doğumdan yaklaşık üç ya da dört yıl sonra ölür. Hastalık, birbirinden farklı muhtelif mutasyonlardan birine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu mutasyonların tümü -görece olarak- nadirdir. Ancak insanların, iç evliliklerin artacağı biçimde birleşerek, kapalı topluluklar oluşturması hâlinde Tay-Sachslı çocuk riski artmaktadır. Kentlerde yalıtılmış topluluklar ya da gettolar biçiminde yaşayan Yahudiler örneğinde de durum böyledir.

Fenilketonüri (FKÜ), otosomal-resesif Mendelyen fenotipte kalıtsal bir hastalıktır. Bu örnekte hastalık, yediğimiz bütün proteinlerde bulunan ve amino asit fenilalanini parçalayan iki enzimde oluşan iki farklı mutasyon sonucu ortaya çıkar. FKÜ'lü çocuklar doğumda normaldir. Ancak zamanla enzimlerdeki kusur sonucu biriken fenilketonlar, merkezi sinir sistemine zarar verir. Buna bağlı olarak, Tay-Sachs hastalığında olduğu gibi, çocukta zekâ geriliği ve kişilik değişimine ilişkin belirtiler ortaya çıkar, idrarın özel bir kokusu vardır. FKÜ, tanımlanan en eski genetik hastalıklardan biridir. Günümüzde çocuklar doğumdan itibaren rutin olarak FKÜ için taranmakta, test sonuçları anormal çıkarsa çocuklar yetişkin hâle gelinceye ve beyinleri olgunlaşıncaya kadar fenilalaninsiz özel bir diyete alınmaktadırlar. FKÜ'de, genetik mekanizmalar henüz tarif edilmemişken, fenilalanini sindirme yetersizliği tanımlanmış (anormal bedensel süreç) ve önleyici tedavi (diyet değişimi) keşfedilmişti. Dolayısıyla FKÜ örneği, genetik olarak geçen hastalıklara ilişkin kimi paradoksları simgelemektedir; genetikle ilgili bir şey bilmeksizin tanı ve tedavide büyük ilerlemeler gerçekleşebilir. Ayrıca FKÜ, 'çevresel tedavilerin' (örn.

diyet değişimi) genetik bir hastalığı tedavi etmek için kullanılabileceğine iyi bir örnektir. FKÜ, genlerimizin kaderimize hükmetmediğine işaret etmektedir.

Kistik fibrozis, otosomal-resesif diğer bir hastalıktır. Kistik fibrozisli çocuklar, akciğerlerinde soluk almalarını etkileyecek derecede, anormal çoklukta, mukus (balgam sıvısı) salgılarlar. Bu durum, çocuklukta ya da ilk ergenlik dönemini içeren zaman sürecinde, solunum enfeksiyonu nedeniyle ölüme yol açar. Kistik fibrozis, herhangi bir beyin hasarına yol açmamaktadır. Ancak tekrarlanan enfeksiyon dönemleri ve yeni tedaviler geliştirilmedikçe ya da geliştirilinceye kadar hastalığın önünde sonunda öldürücü olacağının bilinmesi, çocuklar ve ailelerini duygusal ve zihinsel olarak çok ağır bir yük altında bırakmaktadır. Kistik fibrozise neden olan bir alel 1989 yılında tanımlanmıştır. Alelin DNA'sı ardışıktı ancak tek bir amino aside karşı gelen üç bazın silinmesi söz konusuydu. (DNA şifresi hakkında bir sonraki bölümde daha fazla bilgi bulunmaktadır.) Bu mutasyon, kistik fibrozis taşıyıcılarının yaklaşık yüzde 70'inde görülmektedir. Bununla beraber geriye kalan yüzde 30 taşıyıcı, oldukça heterojendir. Görünüşte birbirinden farklı pek çok alel, kistik fibrozise yol açmaktadır. Bu da modern moleküler biyolojinin güçlük ve karmaşıklığının diğer bir yönünü göstermektedir.

Albinizm, insanlarda ortaya çıkan otosomal-resesif diğer bir özelliktir. Zihinsel işlevleri etkilemez. Hastalığın oluşmasında etkin biyolojik düzeneği bilmemiz açısından ilginçtir. Albinolar 'beyaz'dır. Çünkü deride, saçta ve vücudun diğer bölgelerinde koyu renklendirmeyi oluşturan melanin (melanin=siyah) pigmentini (boyasını) üretemezler. DNA'larında 'melanin yap' komutunu veren şifre eksiktir.

Cinse bağlı resesif hastalıklar (X'e bağlı) ve özellikler, çok daha etkileyici olup otosomal-resesif bozukluklardan çok daha iyi bilinmektedir. Bunlardan ikisi, Kırılgan X sendromu ve Lesch-Nyhan sendromu, merkezi sinir sistemini etkileyerek zihinsel geriliğe ve normal dışı davranışlara neden olurlar. Hemofili, Avrupalı kraliyet ailelerini etkilediği bilindiğinden, oldukça tanınmış bir hastalıktır. Musküler Distrofi (kas gelişim bozukluğu) ise komedyen Jerry Lewis'in filmlerinde canlandırdığı karakterlerden dolayı bilinmektedir.

Cinse bağlı yani X'e bağlı* resesif hastalıklar ve özellikler, erkek özelliklerini oluşturan Y kromozomunun dikkate değer ölçüde kü-

---

(*) Sex-linked=cinse bağlı; burada X, sex sözcüğü karşılığıdır. (ç.n.)

çük olmasından ve çok az bilgi taşımasından kaynaklanmaktadır. Cinse bağlı özellikler açısından, dişinin X kromozomu üzerindeki bilgi giderek egemenleşir ve çoğu kez son sözü söyleyen olur. Bir başka deyişle genetik bir 'kılıbıklaşma' söz konusudur. X'e bağlı genetik hastalıklarda (hastalık geninin taşıyıcısı bile olsalar) kadınların pek sorunu yoktur çünkü devreye giren sağlıklı ikinci X kromozomu sorunu çözer. Ancak erkekler açısından durum pek iyi sayılmaz. X'e bağlı hastalıklar öncelikle erkeklerde ve erkek çocuklarda ortaya çıkar çünkü zayıf Y kromozomları, anneden geçen X kromozomunun genetik kodlama bozukluğu yapan iletilerine karşı koyamaz.

Şekil 5-4'de görüldüğü üzere, resesif rahatsızlıkların tipik örüntüsü olarak ebeveynin her ikisi de fenotipik olarak genellikle normaldir. Hastalık belirtisi göstermezler. Ancak ebeveynden biri 'taşıyıcıdır.' Ayrıca cinse bağlı resesif sendromlarda, hastalık fenotipi yalnızca erkeklerde ve erkek çocuklarda ifade bulmasına karşın, 'taşıyıcı' olan kadınlardır. Cinse bağlı resesif soyağacında gösterildiği üzere; anne, resesif aleli kendi X kromozomunda (X^a) taşımaktadır. Anormal resesif alel, normal dominant alele (X^A) bağlandığında (dişide) hastalık, dominant genin etkisinden dolayı ifade edilmez. Anormal X^a, Y kromozomuyla bağlandığında -yani şahıs erkek olduğunda- hastalık ortaya çıkar. Y kromozomu çok az bilgi taşıdığından anneden gelen resesif gen, genin kodladığı spesifik özelliklere baskın gelir ve kontrolü eline alır. Cinse bağlı resesif kalıtımı tanımlayan bazı basit kurallar şunlardır:

1. Hastalık çoğu kez erkekleri tutar.
2. Babadan oğula aktarım yoktur. Çünkü oğullar, babanın Y kromozomunu alarak erkek cinsinden olurlar. Dolayısıyla babanın anormal X kromozomu geçmez.
3. Hastalıklı bir erkeğin çocuklarının hiçbiri bundan etkilenmezken -babanın X kromozomunu aldıkları için- kız çocuklarının tamamı taşıyıcıdırlar.

Hemofili, cinse bağlı resesif durumların belki de en ünlüsüdür. Kraliçe Victoria, bir taşıyıcı olduğundan, çocukları aracılığı ile Avrupa'nın birçok kraliyet ailesine bu hastalığı geçirmiştir. Kraliçenin büyük büyük torunu Alexis, beş çocuğun sonuncusu Alexandra ile Rusya'nın son çarı olan II. Nikolas'ın tek erkek çocuğuydu. Kaderin cilvesi, İngiliz kraliyet ailesi bu resesif hastalıktan kurtuldu. Hemofili, kanın pıhtılaşması için gerekli olan proteinlerden birinin olmadığı bir hastalıktır. Kişi, bir tarafı kesildiğinde veya bir yere çarptığında

aşırı kanamayla karşı karşıya kalır. Eksik pıhtılaşma faktörünün kan yoluyla verilmesi tek tedavidir. Zorlayıcı ve acı veren bir hastalıktır. Modern tıp sayesinde pek çok hemofili hastasının, kan verilişi sırasında, aldıkları kan yüzünden başka hastalıklara uğraması (örneğin, HIV nedeniyle AIDS) ve ölmesi engellenmiştir.

Kırılgan X sendromu, zihinsel geriliğin en sık rastlanan nedenlerinden biri olup, X kromozomu üzerinde bulunan gen sonucu oluşur. Genetik bozukluğun iyi tanımlandığı örneklerden biridir. 'Frajil/Kırılgan X' terimi, X kromozomu üzerinde taşınan bilgilerin kararlı bir denge hâli taşımadığı anlamındadır. Kırılgan X sergileyen erkek çocuklarda; DNA'da bulunan ardışık üçlü dizilişlerden birinin çok sayıda tekrarı (anormal 'trinükleotid-üçleme- tekrarı') söz konusudur (CGG). Bunun anlamı, genetik bilginin aktarımında sorun olduğudur. Sorun, genlerin kopyalanması sırasında ortaya çıkmaktadır. Kopyalanma sayısındaki tekrar, anormalliğin özünü teşkil etmektedir. Normal insanlar, X kromozomu üzerinde 5 ila 50 adet CGG kopyasına (üçleme) sahiptir. Kırılgan X'e sahip insanlar genellikle 300 ila 1.500 kopyaya sahiptir ve zihinsel geriliğin şiddeti ile tekrarlama sayısı doğru orantılıdır. Anormallik seviyesi tekrarlama sayısıyla ilgili olduğundan erkekler her zaman etkilenir. Ancak kadın 'taşıyıcıların' da etkilenme olasılıkları vardır.

Lesch-Nyhan sendromu, X'e bağlı resesif kalıtımın yanı sıra genetik mutasyonun iyi tanımlandığı diğer bir örnektir. Lesch-Nyhan sendromu, vücuttaki temel kimyasallardan biri olan pürinleri metabolize eden enzimlerin yokluğuyla oluşmaktadır. Enzimin oldukça uzun bir adı vardır; hipoksantin guanin fosforiboziltransferaz. Bu sendrom, kimyasal bir savaşta, Lesch-Nyhan sendromuna benzer bir hastalığı yayan bulaşıcı virüsü tasarlayan 'çılgın bir bilim insanı'nın anlatıldığı 'Kobra Olayı' adlı kitapla (Richard Preston) popüler hâle gelmiştir. Kobra Olayı'nda tanımlanan durumların dışında, hastalık yalnızca erkekleri etkilemektedir. Kişilerin hem anne hem de babaları normaldir. Kesin mekanizmasını tam olarak bilmememize rağmen enzimlerdeki anormallik beyni etkiler; çocukta dikkat çekecek davranış bozukluklarına yol açar. Lesch-Nyhan Sendromlu çocuklar kendilerini yaralarlar, ellerini çiğnerler, kendilerine ve başkalarına vururlar. Bu davranışları genellikle onların bağlanmalarını ve gözetim altında bulunmalarını gerektirmektedir. Lesch-Nyhan Sendromlu bazı çocuklarda, kendi durumlarına ilişkin bir içgörü var gibi görünse de durumlarını denetleyemezler.

Bazı 'normal' özellikler de X'e bağlı ve resesiftir. Kırmızı-yeşil renk körlüğü yani kırmızı ile yeşil arasındaki farkı görememe en çok bilinenlerden biridir. Bu örnekte anormal genler, kırmızı ve yeşil dalga boylarını tanıyan ve retinada bulunan konik hücrelere gelen bilgileri kodlamakta başarısız olurlar.

Dominant Hastalıklar

Şekil 5-4'ün en altında gösterilen X'e bağlı dominant durumlar, aslında son derece nadir olup eksiklik olmasın diye tabloya dâhil edilmiştir. Hipofosfatemi olarak bilinen vitamin D'ye dirençli raşitizm türü buna bir örnektir. Şekil 5-4'te gösterildiği gibi hastalığı olan (örneğin, X kromozomları üzerinde baskın alel taşıyan; X^A) kadınlar, hastalığın yarısını erkek çocuklarına yarısını da kız çocuklarına geçirirler. Etkilenen (yani X^A taşıyan) erkekler ise hastalığı yalnızca kızlarına geçirirler.

Mendel tipi kalıtımın son büyük tipi otosomal dominanttır. Kalıtımın bu şeklinde, genin tek bir dozu hastalığın ortaya çıkması için yeterlidir. Şekil 5-4, bu tür bir geçişin örneğini göstermektedir. Hastalık otosomal ise hastalığa sahip olan anne veya baba, ya oğluna ya da kızına veya her ikisine de bu hastalığı geçirebilir. Hastalık her iki cinsi de etkilediği için cinse bağlı kalıtım söz konusu değildir. Ayrıca fenotip her nesilde ortaya çıkmakta ve her çocukta hastalığın gelişme şansı 50/50 olmaktadır.

Ruhsal bir hastalık olan Huntington hastalığı, otosomal dominant hastalıkların belki de en çok bilinen örneğidir. (Ayrıntılı olarak Bölüm 10'da ele alınmış olup burada kısaca açıklanacaktır.) Huntington hastalığı -Lesch-Nyhan sendromu, Kırılgan X sendromu, Tay-Sachs hastalığı veya FKÜ'den farklı olarak- hayatın ilk dönemlerinde ortaya çıkmaz. Tam tersine, geç başlangıçlıdır. Genetik hastalıkların, hayatın ileri dönemlerinde harekete geçen mekanizmalarla oluşabileceğine iyi bir örnek teşkil eder. Huntington hastalığı olan insanlarda belirtiler genellikle 30 ila 60 yaş arası bir zamanda gelişir. Lesch-Nyhan Sendromlu ya da Tay-Sachs hastalığı olan insanlardan farklı olarak; bu insanlar evlenip, çocuk sahibi olarak çocuklarına bu hastalığı geçirecek kadar uzun yaşarlar. Hastalığın gelişme olasılığı 50/50 oranındadır. Erken ölüm, anormal davranışlar, kişilik değişimi, sonunda demans belli başlı belirtiler arasındadır.

Huntington hastalığı, bilim insanlarının gen yerleşiminde ve mutasyonun doğasını anlamada başarılı olabildiği; fakat daha sonra bu genin, hastalığın ortaya çıkmasında nasıl etkin olduğuna ilişkin süreçleri anlamada ciddi bir şekilde sıkışıp kaldığına ilişkin ilginç bir örnek teşkil etmektedir. Huntington hastalığının, kromozom 4'ün kısa kolunda yer alan tek bir genetik mutasyondan oluştuğunu biliyoruz. Kırılgan X gibi, bu mutasyon da çoklu trinükleotid tekrarlamalara yol açmaktadır. Huntington hastalığı için iyi olan tek haber, günümüzde uygulanan genetik testin kesine yakın sonuç vermesi, bir diğer ifadeyle bu geni taşıma riski bulunan bireylerin durumlarının kesin belirlenebilmesidir. Eğer testler pozitifse genin çocuklara geçme riski göz önüne alınarak çocuk yapmamak gerekmektedir.

X'e bağlı olmayan ancak cinsiyetin etkisinde gerçekleşen kalıtım örüntüleri vardır. Bu bağlamda geçiş modu otosomaldir ve hem kadınlardan hem de erkeklerden geçebilmektedir. Ancak bu özellik, cinsiyet hormonlarının kendilerini ifade etme biçimleri ile bağlantılı olarak bir cinsiyette diğerine göre daha yaygın bir şekilde ortaya çıkabilmektedir.

Erkeklerdeki kellik, cinsiyet etkili kalıtımın bilinen en tipik örneğidir. Kellik sadece erkekleri etkileyen otosomal dominant bir özelliktir. Kelliğe neden olan geni taşıyan kişide yüksek oranda testosteron üretimi genin ifadesini güdülemektedir. Otosomal-dominant kellik genine sahip kız ve erkek çocukların çok fazla saçları vardır. Yetişirlerken geni olan kadınlar hâlâ gür saçlıdır fakat erkekler, vücutları düzenli testosteron etkisine girdikten sonra erkenden -genellikle yirmili yaşların ortalarında- saçlarını kaybetmeye başlarlar.

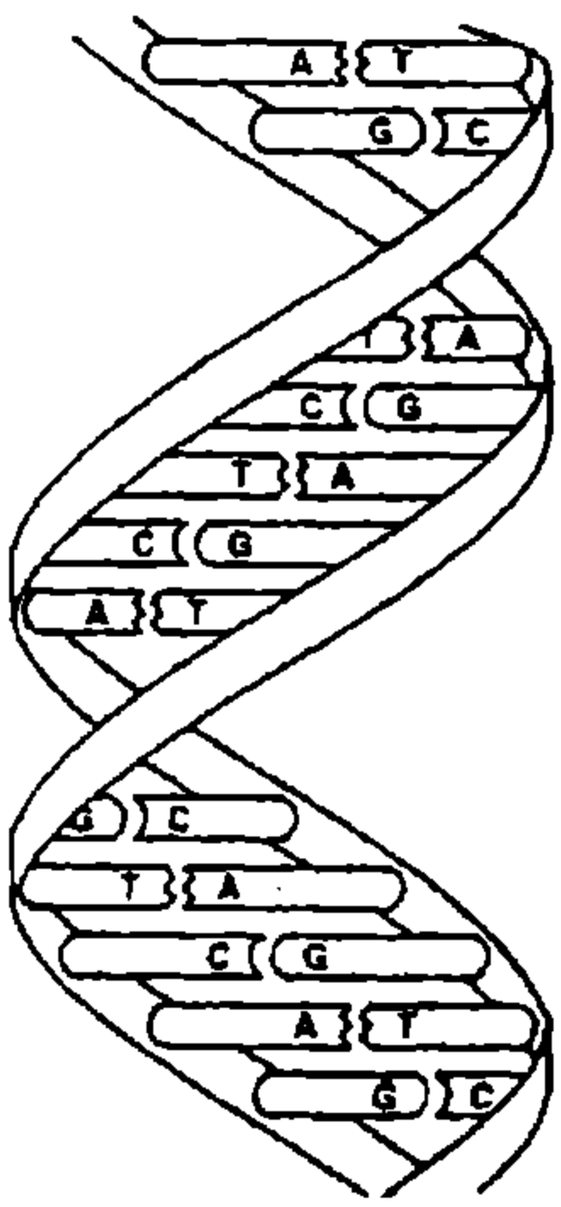
Hastalıklara cinse bağlı görünme oranı (kadın/erkek) açısından baktığımız takdirde; X'e bağlı ve cinsiyet etkisinde kalıtımın birbirinden ayırt edilemez ve özel genetik mekanizmaları ayrıştırılamaz gibi görünmektedir. Erkeklerde Kırılgan X, Lesch-Nyhan sendromu, hemofili, kellik, şizofreni ve hiperaktivite daha yüksek oranda görülmektedir. Şizofreninin ve hiperaktivitenin neden erkeklerde yaygın olduğunu bilmiyoruz. Ancak her ikisi de beynin gelişim sürecinde ortaya çıkan belli tipte bir soruna bağlı görünmektedir. Şizofreni ilginçtir; belirtilerin ortaya çıkış zamanı, erkekteki kellik örüntüsüne benzer bir şekilde, testosteron seviyesinin yükselmeye başladığı zamanlara denk düşmektedir. Sonuç olarak, cinsiyet hormonlarının hastalığın ortaya çıkmasında veya ifade edilmesinde belirli bir rol oynadığı söylenebilir. Bununla beraber başka bir seçenek olarak hiperak-

tivite ve şizofreni gibi bozuklukların erkeklerdeki yüksek oranı, kısmen X'e bağlı ve resesif olan bir genden kaynaklandıklarını da akla getirmektedir. Ya da beyin gelişimini veya beyin kimyasını etkileyen X kromozomunda ortaya çıkan bir anormallik söz konusudur. Erkekleri ve erkek çocukları daha sık veya daha yüksek oranda etkileyen rahatsızlıklar açısından her iki olasılık da değerlendirilmelidir.

Mendel'den Yüz Yıl Sonra: İkili Sarmal ve Santral Dogma

Mendel'in çalışması, kalıtım yoluyla geçen hastalık ve özelliklerin moleküler ve metabolik temellerini anlamamızda yaşamsal önemde bir içgörü sağlamıştır. Ancak yıllar boyunca fark edilmeden öylece kalması, kısmen Mendel'in sorumluluğundadır. Çünkü bulgularını kamuyla paylaşmamıştır. Mendel'in açıklama yapmamasının Roma Katolik Kilisesi'nin 'onaylamaması' kaygısına bağlı olduğu söylenegelmiştir.

Bir sonraki büyük hamle, yaklaşık yüz yıl sonra ortaya çıktı. İki atılgan genç adam, Amerikalı James Watson ve İngiliz Francis Crick, 1953 yılında, *Nature* dergisinde bilim tarihindeki en büyük dönüm noktalarından biri olan yazılarını yayımladılar. 'Nükleik Asitlerin Moleküler Yapısı: Deoksiribonükleik Asitin Yapısı' başlıklı ve yalnızca bir sayfa süren bu makale, DNA'nın yapısını açıklayan bir model sunuyordu: Ünlü ikili sarmal. İkili sarmalın yapısı şematik olarak Şekil 5-5'de gösterilmektedir.



Şekil 5-5: İkili sarmalın yapısı.

Her biri şeker-fosfat omurgalı iki adet sarmal, 'baz' adı verilen ikili çiftlerle [guanin-sitozin (G-C) ve adenozin-timin (A-T)] birbirine bağlanmakta, kıvrılan merdiven basamakları görüntüsü vermektedir. DNA, yalnızca insan varlığının değil, bütün diğer canlı varlıkların yapısını ve gelişimini belirleyen genetik kodu içermektedir. Miktarı ve karmaşıklığı, bir türden diğerine göre değişmektedir. DNA aynı zamanda yaşamın korunduğu ve saklandığı bir mekanizmadır: Yaşayan hücrelerin kendilerini kopyalayarak, kendi yeni nesillerini oluşturmasını sağlayacak ana hücreleri (doku öncülü) içermektedir. Watson ve Crick, kısa makalelerini hoş ancak yeterince açık olmayan bir ifadeyle bitirmektedirler: "Varsaydığımız bu özgül çiftlenme (baz adı verilen çiftler), genetik materyalin kopyalanma düzeneğinin bir unsuru olabileceğini akla getirmektedir."

DNA'nın öyküsü, sonraki yıllarda iyiden iyiye açıklığa kavuşmuştur.

Gen Tam Olarak Nedir?

En anlaşılmaz olanlardan biri, bu kadar bilginin dört baz çifti kadar basit bir şeyle nasıl özetlenebildiğidir. A ve T ile G ve C'nin birbirleriyle birleşebilme sayısı görece olarak sınırlıdır. Watson ve Crick dâhil olmak üzere zamanın çoğu bilim insanı, DNA'nın işlevinin, kimyasal olayları yönlendiren bilgilerin kodlanması olduğunun ayrımındaydılar. Bu işlev, kimya ve metabolizmayı düzenleyen proteinlerin oluşturulmasını kapsamaktaydı. Sayıları yalnızca 20 tane olan amino asitler bir araya gelip proteinleri oluşturduğuna göre, akla en yatkın varsayım, özgül proteinleri oluşturacak amino asit zinciri için gerekli kodun DNA'da bulunduğudur.

Crick, Güney Afrikalı moleküler biyolog Sydney Brenner ile çalışmaya başladı ve kodun, üçlem (triplet) olarak adlandırılan üç baz serisi üzerine temellendiğini gösterdiler. Brenner, bu üçlemlere 'kodon'lar adını verdi. 1961 yılında, Ulusal Sağlık Enstitüsü'nden (NIH) iki bilim insanı Marshall Nirenberg ve Johan Matthaei, genetik alfabenin birinci harfini tanımladılar. Amino asit fenilalaninin UUU koduna sahip olduğunu bildirdiler. Daha sonra diğer kodlar belirlendi. Kodlar ve kodlanan 20 amino asit, Tablo 5-1'de gösterilmiştir. Bazı amino asitlerin çoklu kodonlara sahip olması nedeniyle bu kod bazen 'dejenere' olarak ele alınır. Örneğin, lösinde altıdır. Kodonlar üçlü olarak ortaya çıktıklarından moleküler biyologlar üç harfli sözcükler-

le konuşmayı tercih etmekte ve böylece 20 amino asit geleneksel olarak üç harfle belirtilmektedir.

Amino asitler için 61 kodona (üçlü grup sayısı) ek olarak, "DUR!" komutu için üç kodonun bulunduğu dikkatinizi çekmiştir. DUR kodonları, belirli bir protein için amino asit zinciri kodlamasının sonunu göstermektedir. Çoğu protein 100 veya daha fazla amino asitten oluştuğundan belirli bir protein için uzun bir kodon zinciri gerekmektedir. Bir protein için eksiksiz bir kodon zinciri 'okuma çerçevesi' olarak bilinir.* Tuhaf olan şey, DNA'larımızın -aralara dağılmış okuma çerçeveleri dışında- çoğu yararsız uzun üçlem zincirleri oluşturmasıdır. Bu anlamsız sıralar 'hurda DNA' olarak adlandırılır. İnsan geninin yalnızca yaklaşık yüzde 2'lik bir bölümü protein sentezini yönlendiren yararlı bilgileri içermektedir.

TABLO 5-1

Genetik Kod

Amino Asit	Kısaltmalar	Kodonlar
Alanin	Ala	GCA GCC GCG GCU
Sistin	Cys	UGC UGU
Aspartik Asit	Asp	GAC GAU
Glutamik Asit	Glu	GAA GAG
Fenilalanin	Phe	UUC UUU
Glisin	Gly	GGA GGC GGG GGU
Histidin	His	CAC CAU
İzolösin	Ile	AUA AUC AUU
Lisin	Lys	AAA AAG
Lösin	Leu	UUA UUG CUA CUC CUG CUU
Metionin	Met	AUG
Asparagin	Asn	AAC AAU
Prolin	Pro	CCA CCC CCG CCU
Glutamin	Gln	CAA CAG
Arginin	Arg	AGA AGG CGA CGC CGG CGU
Serin	Ser	AGC AGU UCA UCC UCG UCU
Treonin	Thr	ACA ACC ACG ACU
Valin	Val	GUA GUC GUG GUU
Triptofan	Trp	UGG
Trosin	Tyr	UAC UAU
	DUR!	UAA UAG UGA

(*) DNA'da, ilgili kodun hangi üçlemden itibaren başlayıp hangisinde biteceği bilgisi. (ç.n.)

Demek ki bir gen tanımına sahibiz. Bu, belli bir proteinin oluşumunu kodlayan bir kodonlar zinciridir. Örneğin, monoamin oksidaz (MAO) geni, norepinefrini vanilmandelik asite (VMA) parçalayan enzimi oluşturur. Bu enzim, anahtar nörotransmitterlerimizden norepinefrinin tonunu düzenler. Bu enzimin aktivitesi, MAO inhibitörleri olarak yıllardan beri yaygın şekilde kullanılan antidepresan ilaç grubu tarafından bloke edilir. Beyin türevli nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor; BDNF) gibi diğer proteinler, beynin gelişimini düzenlemektedir. Kalan diğer proteinler ise sinir hücrelerinin birbirleriyle iletişimini sağlayan nöroreseptörleri oluşturmaktadır (dopamin ve serotonin reseptörleri gibi). Bu proteinlerin DNA'larımız vasıtasıyla nasıl oluşturulduğu gösterişsiz ancak karışık bir öyküdür. Bu öykü, ruhsal hastalıkların nedenleri, nasıl tedavi edilecekleri ve nasıl önleneceği açıklaması açısından öğrenmeye değer bir öyküdür.

Genler Nasıl Çalışır?

DNA'nın rolü, (Santral Dogma olarak anılmaktadır) 1956 yılında, Francis Crick tarafından açıklanmıştır. DNA'da saklanan kod aslında bir veritabanıdır. DNA'nın amacı, bedenimizdeki kimya ve metabolizmanın düzenleyicisi ve yapıtaşı olan proteinlerin sentezi için gerekli talimatları önceden hazırlamaktır. Bu kavram, aşağıdaki basit şemayla açıklanmaktadır:

Santral Dogma

	Kopyalama		Dönüşüm	
DNAeş-kopyalanması	→	RNA	→	Protein

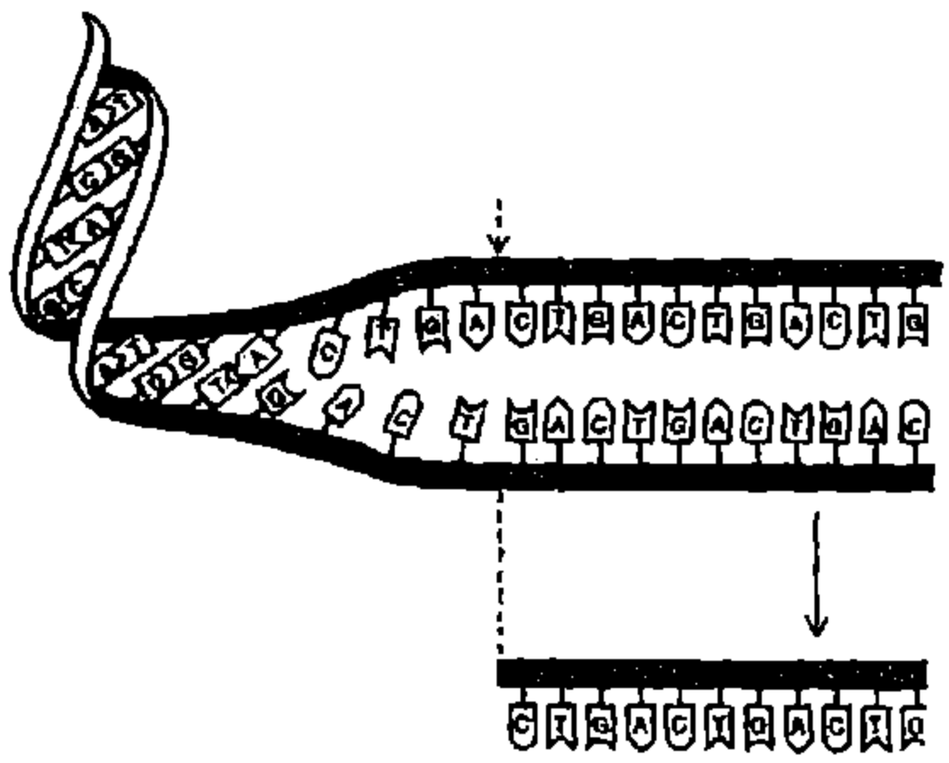
Santral Dogmanın esası, genetik bilgi akışının seyrettiği yolağı belirlemektir. Bu süreç, hücre çekirdeğindeki DNA'nın kopyalanması (transcription) ile başlar, hücre sitoplazmasındaki* RNA'ya geçer. RNA'ya geçen bilgi, dönüşümle tercüme edilerek (translation) proteinlerin nasıl oluşturulacağı (sentezi) bilgisine dönüşür. Santral Dogmaya göre bilgi akışı ancak tek bir yöne doğru olabilir. Dolayısıyla RNA için şablon, çekirdekteki DNA iken protein için şablon, hücre sitoplazmasındaki RNA'dır. Bu açıklamanın iki istisnası oldu-

(*) Çekirdeğin yer aldığı ve hücre zarı tarafından çevrelenmiş hücreiçi ortama verilen isim. (ç.n.)

ğu sonradan öğrenilmişse de, Crick'in Santral Dogması, DNA'nın veritabanı işlevlerini açıklayan temel yasa olarak kabul görmüştür. Bu iki istisnadan biri, AIDS'e neden olan HIV gibi retrovirüsler ve diğeri Creutzfeldt-Jakob hastalığına ('deli dana hastalığı') neden olan prionlardır.

DNA'nın ikili zincirinin her biri, iki temel amaca yönelik iki ayrı şablon oluşturur. DNA'nın birinci işlevi, ikili sarmal boyunca tüm zincir çiftlerini kopyalamaktır. Böylelikle veritabanı, bir bütün olarak yeni hücrelere ya da yeni döle geçmektedir. Kopyalamanın bir türü -mitoz olarak adlandırılan- hücre bölünmesi sırasında ortaya çıkmaktadır. Böylelikle oluşan iki yeni hücrenin her biri, bir ebeveynin DNA'sının kusursuz bir kopyasına sahiptir. Kromozomu oluşturan ikili sarmalın iki zinciri açılır. Açılan her zincir kendini tamamlayacak yeni zincirin oluşmasında örnek kip ödevini üstlenir. Tamamlanmış zincir çiftleri, yeni gelişen iki hücrenin çekirdeğindeki kromozomları oluşturur. Cinsel üremenin temelini oluşturan mayoz bölünme bu sürecin bir varyantıdır. Mayoz bölünme sırasında zincir olduğu gibi kalmaktadır, insanın sahip olduğu 23 çift kromozomun her biri, bir gamete (sperm veya yumurtaya) atanır. Bir erkekten veya kadından gelen gametler birbirine katılarak yeni bir hücre oluşturduklarında tekrar 23 çift kromozomlu olurlar. Bu hücre, baba ve anne DNA'larının karışımından meydana gelen, bütünüyle yeni bir organizma için hayatın temelini oluşturacaktır.

Santral Dogmada yer aldığı şekliyle DNA'nın ikinci büyük işlevi proteinlerin üretimidir. Bu durumda tek bir kromozomun özel bir geni içeren kısmı harekete geçmekte ya da gen olarak 'ifade edilmektedir.' Diğer bir deyişle eş-kopyalanma için iki zincirli DNA'nın yalnızca bir kısmı (kopyalamanın gerçekleşeceği kısım) açılır. Bu süreçteki birinci adım, hücre çekirdeği içinde mesajcı RNA veya mRNA'nın oluşumudur. RNA, yalnızca (şeker-fosfat omurgalı) tek sarmala sahip olması ve timinin (T) urasil (U) ile yer değiştirmesi dışında DNA'ya benzer. Şekil 5-6, DNA'nın kopyalanma ve dönüşüm sürecini göstermektedir.



Şekil 5-6: DNA kopyalanma ve dönüşüm süreci.

Eş-kopyalanma süreci, eş-kopyalama etmenleri (transcription factors) olarak adlandırılan düzenleyici protein grubu tarafından başlatılır. Bu etmenler, tek bir gen etkisinde iki zincirli DNA'nın (belli bir noktadan başlayarak) çözülmesine ve açılmasına neden olurlar. mRNA'yı oluşturmak üzere, G'ler C'lerle; A'lar U'larla tamamlayıcı baz çiftleri yapacak biçimde sıraya dizilirler. Santral Dogma, 'hurda DNA'lar hakkında bize çok şey öğretmiştir. Dolayısıyla genin, protein oluşturmak için emirleri içeren kodon serilerinden ibaret olmadığını bugün artık biliyoruz. 'Ekson' olarak adlandırılan birimler, 'intron' olarak adlandırılan birimlerle dağınık biçimde serpiştirilmişlerdir. Eksonlar, proteini oluşturan amino asitlerin ardışık sırasını düzenleyen kodlara sahipken; intronlar, araya giren zincirleri düzenleyen bilgiler içermekte ve alternatif eklenme için temel teşkil etmektedirler. Bu, tek bir genin birçok farklı proteini oluşturma gizil gücüne sahip olduğu, dolayısıyla taşınan bilgilerin katlanarak çoğalması anlamına gelmektedir. (30 bin ila 40 bin genimiz, 500 binden fazla proteini oluşturmak için kullanılabilir.) Intronlar, mRNA oluşma sürecinde ortadan kalktığı için protein dönüşümünde rolleri yoktur.

mRNA, amino asit zincirlerini özgün DNA şablonundan okurken DUR kodonları vasıtasıyla zincirin son kısmını tanır, yani nerede durulacağını bilir. Hem eksonlar hem de intronlar dâhil olmak üzere bütün DNA zinciri, uzun RNA zincirine kopyalandıktan sonra intronlar doğrudan protein sentezi yapabilecek çok daha yoğun ve fonksiyonel RNA ürünü için bir araya gelirler. Protein sentezi süreci hücre sitoplazmasında, çekirdeğin dışında, ribozom olarak bilinen küçük yapılarda gerçekleşmektedir. Bu sürece, antikodon olarak bilinen üç nükleoid zincirinden oluşmuş ve transfer-RNA (tRNA) olarak bilinen daha küçük RNA birimleri aracılık eder. tRNA birimleri, uygun amino asitleri gelişmekte olan protein zincirlerine eklemek için kullanılır.

Gizemin Kalbi: Gen İfadesinin Düzenlenmesi

Bedenimize ilişkin büyük gizemlerden biriyle başlayalım: Aslında her hücre aynı DNA'yı içerir ve hücrelerimiz bir biçimde, beyin hücreleri, kan hücreleri, karaciğer hücreleri vb. gibi çok değişik tiplere farklılaşabilmiştir. Hücre farklılaşması, devamında kalp, akciğer vb. gibi farklı organların oluştuğu bir süreçtir. Beynimiz, daha da farklılaşarak, nörotransmitter sisteminin yanı sıra bellek ve dil gibi kendi

işlevsel sistemlerini oluşturmaktadır. Her birimizin asla kopyalanamayacak bireysel beceri ve kişilik özelliklerimiz ortaya çıkmaktadır.

Böylesi karışık bir mucize tek bir olayla ortaya çıkmaktadır. Nasıl? 23 kromozomluk tekli kromozom seti taşıyan yumurta, tamamlayıcı 23 kromozomluk seti taşıyan sperm ile birleşmektedir. Bu ikisi tek bir hücreyi oluşturmak için bir araya gelmektedir. Bunu yaparken insan yaşamını yapılandıran DNA'da saklı kodları kullanmaktadırlar. Önce dokuz aylık kısa süre için rahmin sıcak su dünyasında, daha sonra dış dünyada 70-80 yıl boyunca, bazen soğuk ve vahşi bazen sıcak ve sevgi dolu, değişken biçimde sürecek insan yaşamı. Bedensel büyüme, gelişme, yozlaşma; tek bir bireyin fiziksel veya ruhsal tepkileri, hücre çekirdeğindeki DNA tarafından tanımlanmaktadır. Öte yandan aynı DNA, çekirdeğin hemen dışında, hücre ısısındaki değişimden daha da dışlaşmış çevre olaylarına (örn. tecavüze uğramak, soyulmak) varana dek dış kaynaklı olaylarla etkileşim hâlindedir.

Ayrışma, farklılaşma ve uyum becerisinin gerisindeki sır, gen ifadesinin düzenlenişinde yatmaktadır. Genlerin her zaman aktif ve meşgul olduğunu düşünmeyin. Devre anahtarı gibi kimi uyaranlara yanıt olarak açılır ya da kapanırlar. Uyaranın söylediği, bedenin yapısal bileşenlerini (hücre duvarı gibi) oluşturmada kullanılan proteinlerin üretimine başlanması ya da hormonları, nörotransmitter düzeylerini belirleyen kimyasal tepkimeleri tetikleyecek enzimlerin oluşturulmasıdır. Her gen için bir 'aç-kapa düğmesi' vardır; ya kapalı durumdadır, bekler ya da açılarak, işine başlayıp kopyalama yapmasını söyler.

'Aç-Kapa Düğmesi', 1965 yılında, keşiflerinden dolayı Nobel ödülünü kazanan, François Jacob ve Jacques Monod tarafından keşfedildi. Deneylerini, bağırsaklarda bol miktarda bulunan bir bakteri olan E.coli üzerinde yaptılar. Bakterinin yaşamı için gerekli gıda olan laktozu kullanma becerisinin, hücresel ortamdaki değişimlerden nasıl etkilendiğini incelediler. Deneyleri onları, DNA'nın genlere çalışmaya başlama zamanını söyleyen bir kontrol sistemi olduğu sonucuna götürdü. Sistem, genin belli bir protein için kod içeren bölümünün hemen önünde bulunan 'sinyal kutusu'dur. Bakteride 'promoter' (destekleyici) ve 'operator' (işlemci) olarak adlandırılabilecek iki bölümü vardır. Jacob ve Monod, bu bölgelerin aktivitelerinin karmaşık bir etmenler grubunca nasıl belirlendiğini açıkladılar. Örneğin, hücre ortamındaki laktoz miktarı (laktoz basit tipte bir şekerdir) bu etmenlerden biri olup; *'lak* aç-kapa'sı (*lac* off-or-on) ve düzenleyici olan *'lak*

gemleyicisi' (*lac* repressor) bu etmenler arasında yer alan diğer örneklerdi. Lak gemleyicisi, anahtarın bulunduğu yerde konumlanıyor ve anahtarı kapalı tutuyordu. Daha sonraki deneyler, bunun, çevre değişmelerine yanıt olarak şeklini değiştirebilen bir protein olduğunu gösterdi. Şeklin değişmesi sırasında işlemci üzerindeki denetim gevşemekte, gen düğmesi açılmaktadır. Daha sonra gen, laktozu parçalamak ve bakteriyi beslemek için gerekli olan enzimi üretmeye başlayabilir. Diğer bir deyişle önceden sessiz ve faal olmayan gen, şimdi artık kendini 'ifade etmeye' başlamıştır. Bakteri, yaşamı için gerekli olan gıdayı sindirmeye başlar.

Moleküler biyolojide sonradan yapılan deneyler, gen ifadesinin düzenlenmesine ilişkin öyküyü, özellikle ökaryotlar olarak adlandırılan çok daha karmaşık organizmaların incelenmesiyle iyice genişletmiştir. Ökaryottaki genlerin çok sayıda gemleyici ve zenginleştirici elementler içermekte olduğunu biliyoruz. Gemleyici ve zenginleştirici iki işlev arasındaki çok kısa sürede kopyalama etmenleri ilişkiye geçmektedir. Her gen, kombine şekilde çalışan çok sayıda bu tür etmenler aracılığıyla denetlenmektedir.

Bazı genlerin daha sık kullanılması gerektiğini, bu nedenle düğmenin sürekli 'açık' konumda kaldığını biliyoruz. (Bunlar anahtar nitelikli çoğu işlevi gerçekleştirdiklerinden dolayı 'gündelikçi genler' [household genes] olarak adlandırılır.) Oysa genlerin çoğunluğu kapalı konumda olup, onlara ihtiyaç duyulduğu uyaranı gelince harekete geçmektedirler. Düzenleyici maddelerin gemleyici veya aktifleştirici olabileceği ve buna bağlı olarak gen ifadesi denetiminin pozitif ya da negatif durumda bulunacağı bildiğimiz diğer şeyler arasındadır. Genlerin 'aç-kapa' şeklindeki eylemliliğinin gerisindeki düzenek, proteinlerin çevre uyaranlarına bağlı olarak biçim değiştirebilme yetisine dayanmaktadır. Anahtarın kilide uyması, dolayısıyla açılıp-kapanma buna bağlıdır. Genlerde bulunan düzenleyici bazı alanların parmak benzeri şekillere sahip olduğunu biliyoruz. Çok tanınmış örneklerden biri, 'sarmalla-dön-sarmalla' (helix-turn-helix) şeklindeki protein örüntüsüdür. Görüntü, başparmakla diğer bir parmak arasında işlemciyi tutuyor gibidir. Kısmen çinkodan meydana gelen ve kavrayan/bir şey tutan parmak çiftlerine de benzeyen 'çinko parmaklar', 200'den fazla DNA kopyalama faktöründe bulunmakta olup düzenleyici tip için önemli bir diğer örnektir.

Gen ifadesinin düzenlenişi ve buna dair bilgilerimiz, hastalıkların nasıl ortaya çıktığı ve nasıl tedavi edilebileceği hakkında önemli

ipuçları verecek gibi görünmektedir. Örneğin, stresin ortaya çıkmasıyla oluşan hormonal etkiler, düzenleyici sürece aracılık etmekte olup, ruhsal hastalıkların kimi düzeneklerini akla yakın biçimde açıklayabilecek yanlar taşımaktadır. Örneğin, bedenimiz strese yanıt verirken böbreküstü bezlerden glukokortikoid adı verilen steroid hormonların salgılandığını biliyoruz. Söz konusu steroid hormonlar, sitoplazmada bulunan reseptörlere bağlanmakta, daha sonra da hücre çekirdeğine doğru hareketlenerek, uyuma yönelik tepki için ihtiyaç duyulan proteinleri kopyalamak üzere düzenleyici alanlara bağlanmaktadırlar. Bu karmaşık süreci anlamak, bizi, kortizolün neden olabileceği çoğu ruhsal hastalığın tedavisinde kullanılabilecek ipuçlarına götürecektir. Testosteron ve östrojen gibi cinsiyet hormonlarının, puberte (erinlik) döneminde seviyeleri arttığı zaman, reseptör alanlarını faaliyete geçirmek suretiyle cinsel organlardaki değişimleri başlattığını biliyoruz. Önemli bir ruh hastalığı olan şizofreninin tipik olarak puberteden sonra başlaması ve öncelikle erkekleri etkilemesi dikkate alındığında, puberte sırasında, beyin gelişiminde rolü olan gen ifadelerinin düzenlenişinde testosteronun rolünü anlamak, bizi, şizofrenide nedensellik değeri taşıyan bir ipucuna götürebilir.

Hormona duyarlı kanser tipleri için geliştirilen tedavilerde böylesi anlayışların son derece önemli bir rolü vardır. Örneğin, meme kanseri, östrojenin aşırı hücre bölünmesi ve hücre artması emrini veren protein düğmesini açmasıyla oluşmaktadır. Meme kanseri tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri olan Tamoxifen, doğrudan genetik seviyede çalışmakta olup, östrojenin açtığı düğmenin bulunduğu alandaki kopyalama etmenini engellemektedir. Oysa östrojen tamamen aksi yönde davranarak Alzheimer hastalığına karşı koruyucu bir etmen olabilir. Çünkü östrojen, Alzheimer hastalığında (ayrıntılı bilgi için Bölüm 10'a bakınız) aşırı üretilen amiloid veya presenilin gibi proteinleri oluşturan düzenekleri etkileyebilmektedir. Dolayısıyla bunu tam olarak anlayabildiğimizde, bu yıkıcı hastalığın tedavisi veya önlenmesi için ipuçlarına ulaşabileceğiz.

'Yabanıl Tipler' ve Mutasyonlar

DNA'nın, hücre bölünmesi, seksüel üreme ve protein sentezi amacıyla bölünmesi aşırı karmaşık bir süreçtir. Bazı şeylerin yanlış gitme olasılığının bulunduğu hatta zaman zaman yanlış gittiği bilinmektedir. İnsanoğlunun maruz kaldığı birçok hastalık, DNA'nın karmaşık

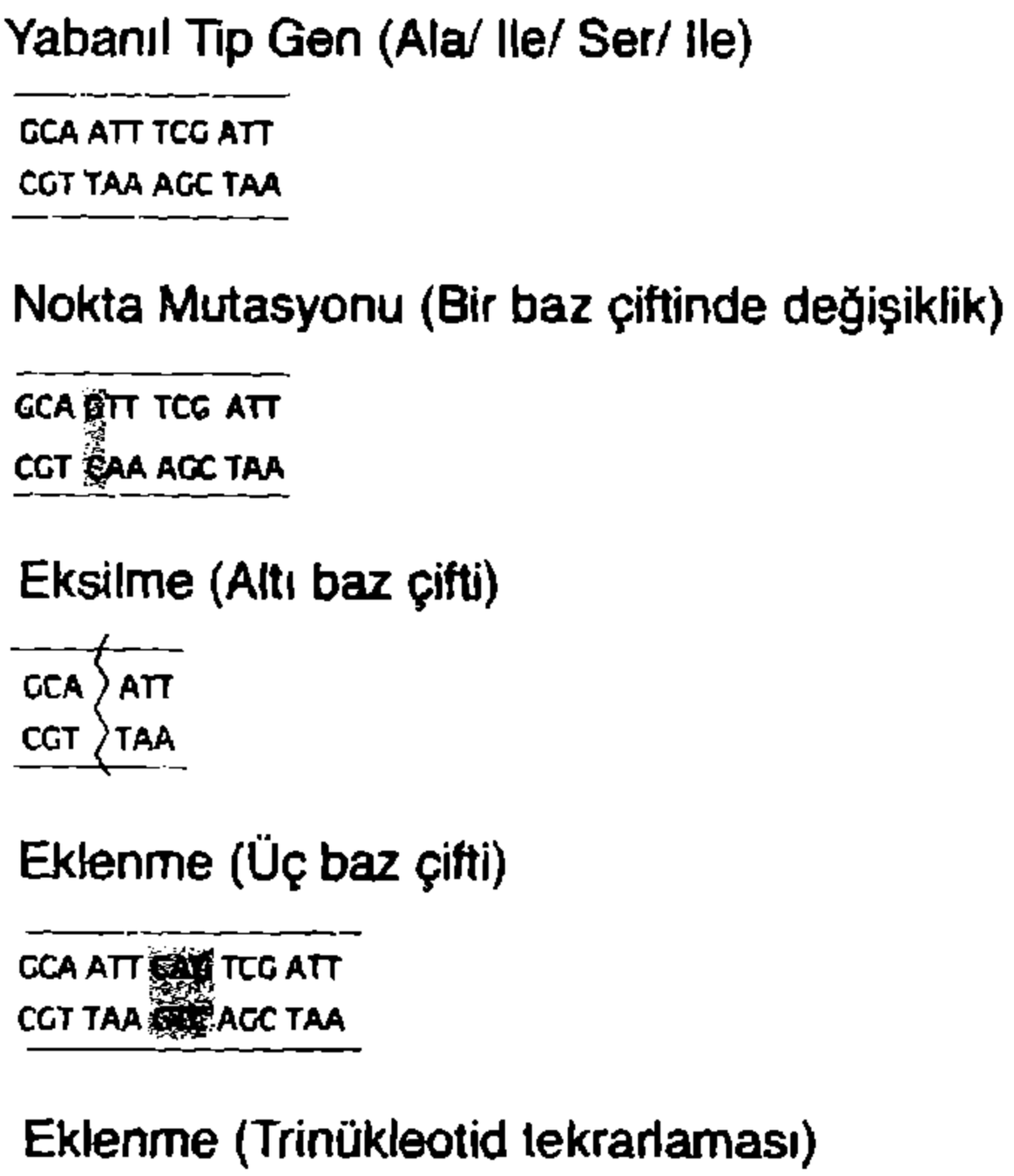
-ancak belli bir düzene bağlı- kopyalama işlemi sırasında oluşan kesinti sonucu ortaya çıkar. Genetik kodda ortaya çıkabilecek bir dizi değişiklik, mutasyon adını almaktadır. Bazı mutasyonlar zararsızdır. Bazıları yararlı bile olabilir. Aslında yaşadığımız dünyada, bizi çepeçevre saran bitki ve hayvan zenginliği, yeni yaşam biçimlerinin meydana gelmesi ve hayatta kalabilmelerine neden olan yararlı mutasyonların sonucunda olmuştur. Bununla beraber bazı mutasyonlar istenmeyen sonuçlara yol açmıştır. Bunlar, hastalıkların incelemesine girer. Hastalık genlerinin araştırılmasındaki amaçlardan birisi de oluşan mutasyon türünü belirlemektir.

Şekil 5-7'de, DNA kısa bölümünde ortaya çıkan mutasyonlar, kısa ve yalın biçimde gösterilmektedir.

"Yabanıl Tipler" Oldukça Donuktur

Şekildeki ilk örnek, 'yabanıl tipte' bir gendir.

Moleküler biyolog olmayanlar için 'yabanıl tip' terimi ilk kez duyulduğunda merak uyandırır. Terim gerçekten 'yabanıl' ya da normal dışı bir şeye gönderme yapıyor gibi algılandığından, özellikle akıl hastalıklarının genetiğiyle ilgilenen insanlar şaşkınlığa uğra-



Şekil 5-7: Mutasyonun değişik tipleri

maktadırlar. Ancak terimin **anlamı,** anlaşılanın kesinlikle tam tersidir. Terim özgün olarak, üreme döngüleri yalnızca 14 gün sürdüğü için genetik kalıtımın laboratuvar araştırmasında 'drosofila' denilen ve Mendel'in bezelyeleri yerine geçen meyve sineklerinden gelmektedir. Drosofilada en çok incelenen özelliklerden birisi sineğin göz rengidir; doğal ortamında bu kırmızıdır; yani göz rengini **kontrol eden genler, meyve bahçeleri**nin ve meyve pazarının doğal ortamında bulunan sineklerde kırmızı göz rengi üretmektedir. Meyve sineklerinde göz rengini düzenleyen genlerde çeşitli mutasyonlar gelişebilmektedir. Örneğin, beyaz göz, çok rastlanan bir mutasyondur. Meyve sinekleri laboratuvarda incelenmeye başlandığında doğal ortamdaki göz rengi standart kabul edilmiştir. Dolayısıyla mutasyon bununla kıyaslanarak tartışılmıştır. Böylece 'yabanıl tip' terimi, doğal popülasyonlarda çok sık bulunan alele ya da standart laboratuvar stoklarında kullanılan alele karşılık gelmektedir. Bu, genetik bir kazadan önce ya da bilimsel araştırmada genle oynanmadan önce var olan biçemi simgelemektedir.

Tabloda gösterilen örnekteki gen dört kodon içermektedir: Alanin, izolösin, serin ve izolösine karşı gelen kodlar ATT, TCG, ATT ve GCA. Meyve sinekleri, mutasyon oluşturan düzeneklerin incelenmesinde çok yararlı olmuştur. Örneğin, yöntemlerden biri, sinekleri radyasyona maruz bırakarak yeni alellerin artmasını sağlamaktı. Daha yalın ifade edersek yabanıl tipteki alel sabitlenmiş bir 'referans' noktasıdır. Böylelikle ortaya çıkan değişiklik kıyas yoluyla değerlendirilebilir. Yabanıl tipteki aleller ve mutasyona uğramış aleller hem dominant hem de resesif olabilmektedirler.

Mutasyon Nedir?

Hücrelerimiz bölündüğü ve DNA'mız kopyalandığı sürece, bedenimizde gelişen bir mutasyon olasılıkla zaten hep vardır. Çok hızlı bir şekilde onarıldığı için olsa gerek, bu mutasyonların sağlığımız, iyi oluşumuz ya da çocuklarımız üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Dolayısıyla fark edilmezler. Bilim insanları, mutasyonların neden ve nasıl ortaya çıktığını araştırmaktadırlar. Nedenlerin bazıları hepimiz için tanıdıktır. Örneğin, radyasyona maruz kalmanın, ilk meyve sineği deneylerinde olduğu gibi, mutasyon oranını artırmakta olduğunu biliyoruz. Hiroşima ve Nagazaki'ye atılan atom bombasından kurtulanlar veya koruma kalkanı olmadan X ışını kullanan sağlık

personelinden hareketle, radyasyona maruz kalmanın kanser riskini artırdığının farkındayız. Mutasyonlar lösemi, lenfoma ve myeloma gibi kanserlerde olduğu gibi belli türde hücrelerin kontrolsüz çoğalmalarına yol açabilmektedir. Bazı mutasyonların neden kaynaklandığını hâlâ tamamen anlamış değiliz. Örneğin, torunlarına hemofiliyi geçiren Kraliçe Victoria'nın kendi ailesinde hemofili öyküsü yoktu. Dolayısıyla söz konusu mutasyon, bir biçimde, kraliçenin kendinde ortaya çıkmıştı. 'Yaşlı DNA'nın ya da yaşlı insanların hücrelerindeki DNA'nın çok daha kararsız olduğunu ve büyük bir ihtimalle mutasyona benzer bir fenomen olan 'nondysjunction'a* yol açtığını biliyoruz. Down sendromunun otuzlu ve kırklı yaşların sonunda gebe kalan ve doğum yapan kadınların çocuklarında daha yaygın olmasının nedeni budur.

Mutasyonları hastalıklarla ilintili olarak düşündüğümüzde üzerinde durmamız gereken diğer bir husus mutasyon oranıdır. Genelde ailesel olan hastalıklarda düşük mutasyon oranı söz konusudur. Örneğin, Huntington hastalığı neredeyse tamamen kalıtımsaldır. Mutasyona uğramış bir alele bağlı olmasına rağmen mutasyonun hastalığı sonraki kuşaklara aktaran kişide ortaya çıkışı çok önceki bir zamana dayanmaktadır. Örneğin, Birleşik Devletler'de, Huntington hastalarının çoğunun izi, yalnızca iki göçmen ailesine kadar sürülebilmekteydi. Farklı popülasyonda aynı mutasyona bağlı ortaya çıkan başka bir grup Huntington hastası, Venezüella'da, Maricaibo Gölü civarında saptanmıştır. Bu popülasyondan alınan DNA'larla, Nancy Wexler, Huntington hastalığına yol açan geni belirleme şansını yakalamıştır.

Diğer uçta ise yüksek mutasyon oranı sergileyen hastalıklar vardır. Bu örnekte hastalık, ailesinde hastalık öyküsü olmaksızın, kişide kendiliğinden ortaya çıkmaktadır. Nörofibromatozis veya 'Fil Adam hastalığı' buna bir örnektir. Hastalık, hem deride hem de vücudun iç organlarında ortaya çıkan ve nörofibromalar olarak adlandırılan küçük tümörlerin bulunduğu bir bozukluktur. Deride sütlü kahve renginde lekeler vardır. Bu hastalık, ilk ortaya çıkışında, otosomal-dominant bir hastalıktır.

Aile geçmişinde hastalık öyküsü olmaksızın ortaya çıkması bir yana, sonraki kuşaklarda da görüldüğü için kanser ve çoğu ruhsal hastalık yüksek mutasyon oranına sahip hastalıklar arasındadır.

(*) Mayoz bölünmede ayrışmanın olmaması. (ç.n.)

Hastalık otosomal-dominant olduğunda örüntünün izi çok daha kolay sürülür ancak resesif olması hâlinde tablo oldukça şaşırtıcıdır. Mutasyonun nedenleri, etkileri ve kalıtımsal geçişinin ne olduğunun bilinmesi kanser veya ruhsal hastalıklar açısından hastalık nedenlerini bilmekle eşdeğerdedir.

Tablo 5-2, iyi bilinen bazı hastalıklardaki mutasyon oranlarını göstermektedir. Genetik mutasyon, aile öyküsü olmaksızın ortaya çıkarsa 'sporadik/tek-tük' görülen bağlamında ele alınmaktadır. Sporadik nitelikli kimi mutasyonlar, kişi çocuk sahibi olamayacağı için, kalıtımsal değildir. Üremeyi engellemeyen sporadik nitelikli diğer mutasyonlar ailede görülebildiği için (sonraki nesillere geçtiği için) genellikle 'genetik' diye adlandırılır. Mutasyonla ilgili tartışmalar, 'gen mi, çevre mi?' ayrımına ışık tutmakta ve ne denli yapay bir ayrım olduğunu ortaya koymaktadır. Radyasyona maruz kalma yani çevresel nedenle oluşan mutasyon daha sonra genlere geçmektedir.

TABLO 5-2:

Bazı Hastalıkların Mutasyon Oranları

Otosomal-Dominant	**Mutasyon Oranı***
Huntington hastalığı	$.1 \times 10^{-5}$
Nörofibromatosis	$3^{-25} \times 10^{-5}$
Multipl polipozis (geniş barsak hastalığı)	$1^{-3} \times 10^{-5}$
X'e bağlı Resesif	
Hemofili	$2^{-4} \times 10^{-5}$
Düşen muskular distrofi	$4^{-10} \times 10^{-5}$

*her gametteki frekans

Mutasyonlar birçok düzeyde ortaya çıkabilmektedir. Daha geniş anlamda konuşursak iki tipi vardır: Gen mutasyonu ve kromozom mutasyonu. Gen mutasyonu durumunda genin aleli değişir. Aleldeki değişimin kendisi birçok farklı tipte olabilmektedir. Kromozom mutasyonunda, tüm kromozom takımı, bütün kromozomlar veya kromozom parçaları değişime uğramaktadır. Bu tür mutasyon örneği, trisomi 21 yani Kromozom 21'in üç kopyasının aynı anda bulunduğu Down sendromudur.

Şekil 5-7'de mutasyonların çeşitli tipleri gösterilmektedir.

Şekil 5-7'de birinci küçük sıra, 'yabanıl tip'in standardıdır. İkinci örnek, değişimin yalnızca bir baz çiftinde ortaya çıktığı 'nokta' mutasyonudur. Kopyalama hatası, iyonize radyasyona maruz kalma gibi bazı şanssız kazalarla meydana gelen değişim sonucu dördüncü baz çiftindeki G, A'nın yerine geçer. Bu ufacık değişim, tüm amino asit zincirini etkileyecek ve üretilecek olan protein her ne idiyse şimdi artık olmayacaktır.

'Silinme' (deletion) mutasyonunda, kopyalama süreci sırasında kalıcı olarak kaybolup gitmiş bir DNA segmenti (parçası) söz konusudur. Genetik kodun bir bölümü kaybolduğundan doğru proteinin üretimi için gen artık emir veremez. Şekil 5-7'de, altı bazlı çiftlerin silinişi önce izolösin sonra serin olmak üzere iki amino asit için mevcut kodlama bilgisinin kaybolusu örneklenmektedir.

'Ekleme' (insertion), başka tipte bir kopyalama hatasıdır. Kısa ya da uzun olabilir. Şekil 5-7'de, ekleme hatasının ilk örneği olarak üçlü baz çiftinin (CAG) eklenmesi yer almaktadır. Şekilde gösterilen ikinci tür ekleme trinükleotid tekrarlama olarak bilinir. Bu mutasyon, iyi bilinen iki ruh hastalığının, Huntington hastalığı ve Kırılgan X sendromu, düzeneği niteliğinde olduğundan özellikle ruh hekimlerinin ilgisini çekmektedir. Huntington hastalığında, CAG baz çifti zincir dizilişinde defalarca tekrarlanır. Az sayıdaki tekrarlama normaldir ancak tekrar sayısı 40 veya daha fazla olduğunda hastalığın fenotipi güncellenmekte ve bildiğimiz şekliyle hastalık ortaya çıkmaktadır. CAG tekrarlaması olduğunda açıkça görülür. Trinükleotid tekrarlaması yalnızca bu iki önemli ruh hastalığına özgü değildir; diğer bazı hastalıklarda görülen kalıtım örüntülerini de şekillendirmektedir.

Trinükleotid tekrarlaması (ve Huntington hastalığı), 'antisipasyon' (sezgili beklenti) olarak bilinen bir fenomenle ilişkilidir. Bunun anlamı, hastalık başlangıç yaşının, hastalık ortaya çıktıktan sonraki her kuşakta giderek küçülmesi ve belirtilerin şiddetinin benzer biçimde yoğunlaşmasıdır. Dolayısıyla Huntington hastası ebeveynin çocukları erken yaşlarda hastalanır, belirtileri çok ciddi seyreder ve erkenden ölürler. Huntington hastalığını moleküler seviyede bildiğimize göre sonraki kuşaklar için beklenen biyolojik düzenek, trinükleotid tekrarların uzunluğunda bir artma olacağıdır. Örneğin, ilk nesillerdeki bireylerde, yalnızca 40 veya 50 tekrara bağlı olarak hastalığın başlangıç yaşı 50 veya 60 iken sonraki kuşaklarda tekrar sayısı 100'ün üzerinde olup hastalık 30 veya 40 yaşında başlayabilir.

Şizofreni ve benzeri diğer ruhsal hastalıklarda, trinükleotid tekrarın rol oynayabileceği gibi olasılıklar üzerinde durulmaktadır.

Hastalık Genlerinin Araştırılması

İnsan genlerinin kaderimizi belirleyen katı yapılar olmadığını okuyucularımız artık bilmektedirler. Bedenimiz için beynimiz neyse hücrelerimiz için de genlerimiz aynı şeydir. Dinamik nitelikli bu süreçte, beynimizin ve genlerimizin tepkileri değişebilir bir esnekliktedir. Bu tepki, hücre çevresinde, daha doğrusu bir bütün olarak bedenimizde yer alan değişmelere yanıt niteliğindedir. Yaşamın yapı taşlarının üretimini düzenleyen genlerimiz, hücre biyolojisini yönetmektedirler. Oldukça önem taşıyan bu süreç ve işlevlerin normal dışı hâle gelerek hastalıklara yol açması, moleküler biyolojinin yeni ve güçlü araçlarını kullanan biyomedikal araştırmaların uzun soluklu amaçları arasındadır. Genom haritasıyla sağlanacak bilginin de önemli ölçüde katkı sağlayacağı beklenmektedir.

Ruhsal hastalığı olan insanlar ve yakınlarının dillerinin ucuna gelen soru ise çok şey bilmemize karşın her şeyin neden hâlâ bu kadar zor olduğudur. Bir şeyler olacaksa niye bu kadar zaman alıyor?

Kompleks Hastalıkların Genetiği

Şu ana kadar anlatımın ana kuralı 'basit ve anlaşılır olsun' düşüncesidir. Moleküler biyolojiye yabancı olanlar için otosomal ve resesif kalıtım arasındaki karşıtlık, kodonlar, amino asitler vb. terimler oldukça caydırıcı görünmektedir. Aslında öykü çok daha karışıktır. Öykü, bildiğimiz Mendel kurallarına -bazen- uymayan ve öğrenmesi zaman alan 'kompleks hastalıklar' hakkındadır. İşin özü, Mendel kurallarıyla açıklanan hastalıkların daha az görüldüğü, yaygın genetik hastalıkların çoğunun kompleks genetik hastalık grubunda olduğudur.

Moleküler genetik ve moleküler biyolojinin araç ve yöntemlerinin 1970'li yılların sonu ile 1980'lerin başında giderek daha inceliğe gelmesi ile kimi önemli hastalıkların düzeneğinin açıklanabileceği ümidi doğmuş, bazı erişimler umutları daha da artırmıştır. Huntington hastalığı geni kolayca tanımlanmış ve pek çok insan diğer ruh hastalıkları için de aynı kolaylığın olacağına inanmıştır. Kanser mutasyonlarından sorumlu onkojenler, genler gibi çok önemli yapıların keşfedilmesiyle, kanserin tedavisi ve önlenmesinde yeni

yöntemlerin tanımlanabileceği inancına yol açmıştır. Bu araştırmaların çoğu, Mendel düşüncesinin çerçevelediği bağlamda gelişmiştir. Örneğin, Huntington hastalığı, düşük mutasyon oranıyla, çok iyi bilinen Mendelyen-dominant geçişi simgelemektedir.

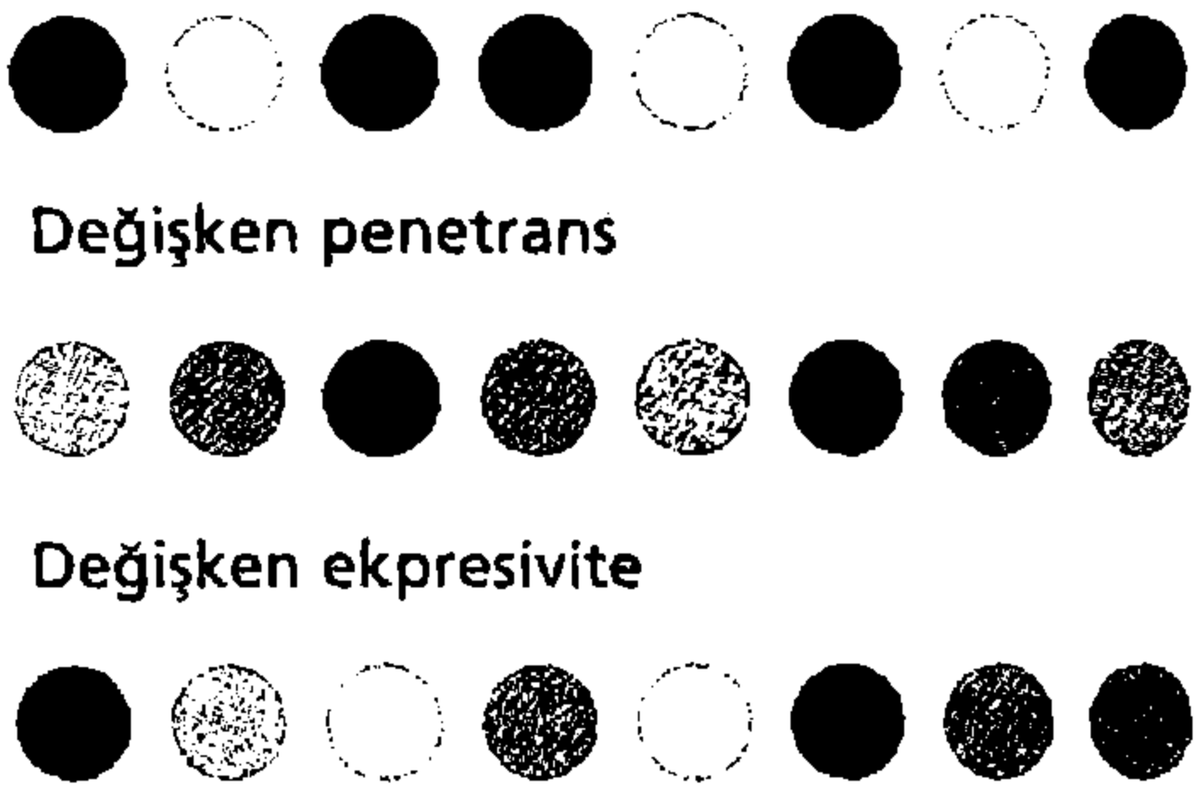
Yıllarca hastalarımızdan aldığımız aile öykülerinden bildiğimiz, ruhsal hastalıkların klasik Mendel kalıtımını izlemediğidir. Oysa moleküler genetikle uğraşan temel bilimciler, ruhsal hastalıklarda hastalık genlerini araştıran çalışmalara coşkuyla yaklaşmışlardır. Öncül çalışmalar, Mendel çerçevesinde yer almıştır. Nedeni, varsayımın özellikli bir kalıtım örüntüsüne temellendirilmesi hâlinde 'genetik bağlantı' irdelemesinin daha kolay yapılabilmesidir. 'Bipolar gen'in keşfi gibi birkaç başarı bildirildiyse de, iddiaların çoğu ispatlanamamış ve sonunda hayal kırıklığına ve engellemelere yol açmıştır.

Moleküler genetikçilerin tosladıkları duvar temel bir soruna çıkmaktadır: İnsanlarda görülen hastalıkların büyük bir kısmı 'kompleks hastalıklar'dır. Bilimsel toplantılarda şimdiden defalarca duyduğumuz bu bir çift söz, hastalıklara yol açan unsurun çoklu gen özelliğinde (poligenik) olduğu ve bunların o hastalığı taşıyan her bireyde ille de bulunmadığı gerçeğine işaret etmektedir. Üstelik gen davranışı, gen ifadesi üzerinde etkili ve genetik olmayan başka etmenler de söz konusudur (çok etmenli). Bildiğimiz tıbbi durumların büyük bir kısmı, klasik Mendel örüntüsünü izlemeyen, genetik olmayan etmenlerin etkisini de içeren ve tek bir gen nedenselliği taşımayan hastalıklardır. Huntington hastalığı dışındaki ruhsal hastalıkların neredeyse tamamı ile şeker, kanser, kalp hastalığı hep 'kompleks hastalıklar'dır.

Sonuç olarak bilim insanları, stratejilerini değiştirmeye başlamışlardır. Kanser veya Alzheimer hastalığı genlerine yönelik araştırmalar farklılaşmıştır. Araştırmacılar, çoğu hastalığın çoklu gen etkisiyle oluştuğunu benimsemişlerdir. Genlerin her biri görece küçük bir etkiye sahip olup, hastalığa yol açabilmek için bazılarının bir araya gelerek etkileşmesi gerekmektedir. Ayrıca bunların yanı sıra, genetik olmayan etmenlerin taşıdığı rol göz ardı edilmemelidir. Örneğin, Alzheimer hastalığının gelişme riski, kafa örselenmelerinden genel anesteziye, düşük eğitim düzeyine pek çok genetik olmayan etmene bağlı olarak yükselmektedir.

İki Komplikasyon Daha: Penetrans ve Ekspresivite

'Gerçek hayattaki' insan hastalıklarında, klasik Mendel örüntülerinin neden izlenmediğini anlaşılır kılan iki kavramdan ilki penetrans kavramıdır. Penetrans, belli bir genotipe sahip insanların hepsinin -o genotiple ilişkili- fenotipi ille de göstermediği anlamına gelmektedir. Huntington hastalığına neden olan gen gibi bazı genler 'tam penetrans' gösterir. Bu, genetik anormalliği taşıyan herkeste hastalığın ortaya çıkabileceği anlamındadır. Ancak diğer hastalıklar 'tamamlanmamış penetrans' özelliğindedir. Yani birey hastalık genini taşır ama bunu asla sergilemez. Koruyucu çevre etkileri veya gen ifadesi modülatörleri (değiştiricileri) gibi etmenler, genin neden 'penetran' hâle gelmediğini açıklayan özelliklerdir. Ekspresivite bununla bağlantılı bir kavramdır. Penetrans ile ekspresivite arasındaki fark Şekil 5-8'de gösterilmiştir.



Şekil 5-8: Değişken penetrans ve ekspresivite.

Penetrans 'ya hep ya da hiç' fenomenine uyar. Oysa ekspresivite, ifade biçiminin belli bir açılıma sahip olduğuna işaret eder. Genotip bellidir ancak bunun dışa yansıyan ifadesi ve ifadelenme yoğunluğu bir insandan diğerine değişmektedir. Dolayısıyla aynı genetik sendrom, farklı insanlarda farklı görüntülere sahip olmaktadır. Nörofibromatozis bunun iyi bir örneğidir. Aslında bu geni taşıyan insanların hepsinde bedensel bir belirti bulunmayabilir. Çünkü nörofibromlar yalnızca bir veya iki iç organda mevcuttur. Topuğunda, karnında küçük kahverengi bir noktacık vardır ve fark edilme-

miştir bile. Oysa çok ileri nörofibromatozis aşamasında durum son derece farklı bir görüntüye sahiptir; önce bir tiyatro oyunu, sonra da sinema filmi olarak ünlenen 'Fil Adam' örneğinde olduğu gibi. Son derece zeki ve bir o kadar duyarlı bir insandaki yapı bozukluğu, çirkin bir maskeye dönüşmüştü. Genetik olmayan etmenler penetransta olduğu üzere ekspresivite üzerinde de etkilidir.

Hastalığın klasik Mendel örüntülerini izlediği hâllerde bile bu iki etmen, değişken penetrans ve ekspresivite, genetik kalıtımın tanımlanmasını güçleştirir. Üstelik araştırmacılar, yıllar boyunca, belli başlı hastalıkların tanımlanmasının önündeki engelin, 'çorbadaki sinek' örneği, sadece bu iki etmene bağlı olduğuna inanmışlardır. Ancak başta 'kompleks hastalıklar' gibi başka engellerin olduğunu veya daha sonra tartışılacak olan, fenotipi tanımlamak gibi başka sorunlarımızın bulunduğunu artık biliyoruz.

Penetran ve ekspresif kavramları, genetik testlerden doğru mutlak tahminlerin yapılmasının ne kadar zor olduğunu da göstermektedir. Hastalığın tam olarak 'penetran' ya da 'ekspresif' olduğunun bilindiği hâllerde sorun yoktur. Ancak hiçbir hastalık salt olarak ne ilk ne de ikinci özelliği taşır. Dolayısıyla bireyin geni taşıması, hastalık fenotipini sergileyeceği anlamına gelmemektedir, öte yandan genetik testlerin, sağlık sigortası yaptırmak, iş başvurusu ya da benzeri diğer şeyler için esas alınması hâlinde, bu bireyler adil olmayan bir muameleye maruz kalabileceklerdir. Penetransı ve ekspresivitesi olmayan hastalık genini taşıyan sağlıklı birey için hastalığı çocuklarına aktarma riski taşıdığı göz önüne alınırsa genetik testlerin sağlayacağı bilgi yaşamsal önemde olabilir.

Genleri Anlamanın Beş Yolu

"...geni bulundu!" haberine rastlamadığımız bir hafta yok gibi. Moleküler genetik ve moleküler biyolojiyle ilgisi olmayanlar açısından bu haberler çok önemli bir sağlık sorununun çözüme kavuştuğu anlamına gelmektedir. İnsanda görülen hastalıklarının büyük çoğunluğunun 'kompleks hastalıklar' olduğu göz önüne alındığında *'bir gen*in bulunduğunu' söylemek çok daha doğru olacaktır; *'bir gen'*, bulunanın tek bir gen olduğu anlamındadır. Oysa insandaki hastalıklar; her biri ufak tefek etkiye sahip genlerin, bu etkilerinin tümleşmesi sonucu oluşmaktadır. Dolayısıyla davul zurna eşliğinde, basın toplantılarında sunulan o *bir gen*'in anılan özelliği sonraki çalışmalarda

teyit edilememektedir. Başlangıçtaki özgün bildirim doğru olabilir ancak gen, onlarca genden biriyse ya da nedensellik açısından görece bir katkısı varsa bildirimin sonraki çalışmalarda doğrulanması olanaklı olmayacaktır. Bu olasılıklardan her ikisinin de doğru olduğunu düşünelim (çoğu kez öyledir); genetik bağlantı ya da ilişki -başka bir örneklem grubunda araştırıldığında- istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde gerçekleşmeyecektir. Ayrıca genin bulunmuş olması, Huntington hastalığında olduğu üzere, genlerle hastalıklar arasındaki ilişkiyi irdelemek üzere gereksindiğimiz uzun sürecin yalnızca ilk adımı olmaktadır.

İnsan hastalıklarında gen etkisini kavramlaştırma süreci beş farklı aşamayı kapsamaktadır. Bu beş farklı adım, Tablo 5-3'te özetlenmiştir. "...geni bulundu!" haberleriyle ilgili olarak güncellenmek isteyenler için bu beş aşamanın bilinmesi gerekmektedir. Birincisi en kolay olanıdır. Bilim insanları beşinciye ulaşıncaya dek görev tamamlanmış olmayacaktır.

Genin keşfi ya da yerinin belirlenmesi ilk adımdır. Bunun anlamı, belli bir kromozomun üzerinde genin yerinin belirlenmesidir. Bununla ilgili yöntemler sonraki birkaç paragrafta açıklanmaktadır. Genin 23 kromozomdan hangisinde olduğunun anlaşılabilmesi için uygulamada olan bir dizi yöntem vardır. Daha sonrasında araştırmacılar, kromozomun kısa kolu, uzun kolu vb. gibi yer belirlemesini çok daha ayrıntılı ve özgül biçimde yapmaktadırlar.

Genin klonlaması, belli bir genin kopyalandığı süreci anlatmaktadır. Yeri belirlendikten sonra gen, laboratuvar yöntemleri aracılığıyla kromozomdan yalıtılmakta ve daha sonra bir kopyası 'vektör' adı verilen ve çoğu kez bir virüs olan başka bir canlıya aktarılmaktadır. Daha sonra vektör, sıkı bir çalışma ile genin çoklu kopyasını çıkartmaktadır. 'Rekombinan DNA Oluşturma' olarak bilinen bu teknik, Nobel ödüllü Paul Berg tarafından geliştirilmiştir. Rekombinan DNA tekniklerinin kullanıldığı ilk günlerde kötüye kullanılabileceği ya da şanssız biyolojik kazaların oluşacağı kaygıları vardı. Bu nedenle, oluşturulan bir değerlendirme komisyonu, hem yöntemleri hem de sonuçları dikkatle irdelemiş ve değerlendirmiştir. Rekombinan DNA'nın laboratuvarlarda kötüye kullanılma riski yüksek olmamakla birlikte gen klonlama ve genin tekrar yerleştirilmesi türü işlemler için bu risk hâlâ vardır. Richard Preston'un ünlü romanı *Kobra Olayı,* söz konusu teknolojinin 'terör' amaçlı kullanımına dair ürkütücü bir öyküyü yansıtmaktadır.

TABLO 5-3:

Genleri anlamak yolunda beş aşama.

Keşfetme veya yerini belirleme
Klonlama
Sıralama
Ürettiği şeyi tanımlama
Işlevini tanımlama

Geni sıralamak, içindeki baz çiftlerinin düzenini/sırasını tanımlamaktır. Önceleri çok zahmetli olan bu aşama, şimdi artık yalınlaşmış ve mekanikleşmiştir. Bu adımın tamamlanmasıyla genin ne olduğunu, anlamlı bir düzeyde, gerçekten 'biliyoruz' demektir. Sıralama, Huntington geninde olduğu üzere, trinükleotid tekrarlar gibi normal dışılıkları belirleyebildiğimiz aşamadır. Genlerin belli bölgelerde bilgisayarla belirlenmesi gibi teknolojik gelişmeler bilim insanlarının işini kolaylaştırmış, klonlama ve sıralama aşamaları kısaltılabilmiştir. İnceledikleri bölgeyi büyütebilmeleri, sıralamanın 'alfabe'sini yazmalarında çok katkı sağlamıştır.

Ürünü tanımlamak dördüncü aşamadır. Baz çiftleri ve amino asit sıralarını bilmemiz, genin ürettiğinin ne olduğunu bildiğimiz anlamına gelmemektedir. 'Ürün'ün ne olduğu bilgisayarlar tarafından tahmin düzeyinde belirlenir ancak bu, biyolojik bir teknik kullanarak (söz konusu ürünün ilgili proteinin antiserumuyla reaksiyona girmesiyle) doğrulanabilir. Bu oldukça zorlu bir evredir. Örneğin, Huntington geninin ürettiği enzimin ya da yapısal proteinin ne olduğunu henüz bilmiyoruz. Anormal genlerin neden olduğu zararın anlaşılmasında çok önemli bir adım olan bu noktaya ulaşmak son derece zordur.

Anormal alelin işlevinin tanımlanması son aşamadır, 'İşlevsel genomik' olarak da adlandırılmaktadır. Proteini bilmek, amacını bilmekle eşdeğer değildir. Bu ifadenin okurun beklediğine ters düştüğünün ayrımındayım. Şöyle ki; eğer genin oluşturduğu proteinin bir enzim olarak iş gördüğünü biliyorsam, örneğin, norepinefrini parçaladığını biliyorsam, genin nasıl ve neden hastalığa yol açtığını biliyorum anlamına gelmez mi? Ancak göründüğü kadar basit değildir; beyinde yaygın olarak bulunan enzimlerin kimyasal işlevsellikleri bulundukları yere, beynin gelişmesi ya da yaşlanması gibi zamanlamalara bağlı olarak değişmektedir.

Genlerin Yerlerini Belirleme Yöntemleri

Giderek gelişen bir dizi yöntem ve teknolojinin, hastalık genlerinin tanımlamasında erişilen nokta açısından çok önemli desteği olmuştur. Sokaktaki insan ya da diğer alanlardan gelen bilim insanları için bu yöntemlerin ayrıntılı bilinmesi gerekmiyor. Ancak gazete ve popüler bilim dergilerinde çıkan yazıları anlayabilmek için bir parça öğrenilmesi, sonuçların yorumlanması açısından işe yarayabilir. Tablo 5-4, genlerin yerini belirlemek için kullanılmış olan ya da hâlen kullanılmakta olan yaygın yöntemleri özet biçimde göstermektedir.

TABLO 5-4:

Genlerin Yerini Belirleme Yöntemleri

Genetik bağlantı
Aday genler ve ilişkilendirme çalışmaları
Genom taramaları
Kırpıntılar ve yongalar
Hayvan modelleri

Genetik Bağlantı Çalışmaları

Bu yöntemlerin en eskisi olan genetik bağlantı çalışmaları yıllardan beri kullanılmaktadır. Ruhsal hastalıklarda, Mendel kalıtım örüntüsünden sağlanan bilgilerle, gen yerleşiminin belirlenmesine yönelik erken dönem psikiyatrik araştırmalarda kullanılmış bir yöntemdir. Örneğin, yıllarca Iowa psikiyatri bölüm başkanlığı yapmış olan George Winokur, bipolar bozuklukların en çok bilinen araştırmacısı, manik-depresif hastalık ve kırmızı-yeşil renk körlüğünün bazı ailelerde bir arada görüldüğünü gözlemlemişti. Bipolar hastalıkta babadan oğula kalıtımın oldukça ender olduğunu saptamıştı. Dolayısıyla bipolar hastalığın X'e bağlı olabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır. Bu kuşkusu doğrulanmamakla birlikte (belki de genin, çoklu gen etkili bu hastalıkta, devede kulak misali etki küçüklüğü sonucu) bipolar hastalıkta işlevsel olan genlerden birine dikkat çekmesi açısından önemli bulunmuştur.

Bağlantı çalışmaları, 'multipleks aileler'den (iki veya daha fazla üyesinin hasta olduğu ailelerden ya da çok yönlü etkilenmiş ailelerden) derlenmiş DNA'ların toplanmasını gerektirmektedir. Çok yönlü etkilenmiş ailelerin bulunması, DNA özütlerinin alınması ve

dikkatle yapılan tamlama oldukça yoğun laboratuvar çalışmalarına ihtiyaç duyar. Bu çalışmaların sağlayabileceği en üst derecedeki güç, hastalığın pek çok bireyinde kuşaklar boyunca sürdüğü ailelerin bulunmasına bağlıdır. Laboratuvar çalışmalarının güçlüğü açısından, bilim insanları ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda derlediklerini bir araya getirmeye çalışmaktadırlar. Çeşitli ruhsal hastalıklarda sorumlu olduğu bildirilen genlerle ilgili yapılan erken dönem çalışmaları bu yöntemle yapılmıştır. 1990'lı yılların, "6. kromozomda şizofreni geni bulundu!" haberi bu yöntemle yapılan bir çalışmayı yansıtmaktadır. Seçilen diğer bir yöntem, 'eşleştirilmiş hasta kardeşler çalışması' olarak bilinmektedir. Bu yöntemde hem ebeveynden hem de iki ya da daha fazla kardeşten alınan DNA kullanılmaktadır.

Genetik bağlantı çalışmaları, renk körlüğü ya da kan grupları gibi, kromozomdaki yaklaşık yerleri bilinen özelliklerin araştırılmasıyla başlamıştır. Daha sonra moleküler genetiğin araçlarını kullanan daha yeni yöntemler geliştirilmiştir. DNA'nın yapı ve içeriğini daha ayrıntılı öğrendikçe ve DNA'yı kesip biçecek araçlara ulaşınca, genetik bağlantı çalışmaları çok daha ayrıntılı hâle gelmiştir. Moleküler biyologlar, genlerin yerini belirlemek için bir tür işaretleyici seti geliştirmişlerdir; RFLP* bunlardan biridir. RFLP'ler işaretleyendir, gösterendir; gen değildir. DNA alanlarını geniş bir biçimde kapsayabilir ancak biyolojik bir işlevsellikleri yoktur. İnsan genomundaki DNA söz konusu olduğunda bir tür işaret direği olarak sağladıkları yararla bilinirler. Belli bir gen için hangi kromozoma ve o kromozomda nereye bakılması gerektiğini söylemektedirler. Genetik bağlantı araştırmalarında kullanılan çok daha yeni yöntemlere bakarak RFLP teknolojisinin de eskimiş olduğunu söyleyebiliriz; SNIPS** örneğinde olduğu gibi.

Genetik bağlantı çalışması sonuçları irdelenirken çoklu soyağaçlarından toplanan verilerin istatistiksel çözümlemesi yapılır ve DNA işaretleyicinin belli bir hastalığa ne denli yakın yerleştiği (bağlantılı olduğu) öngörülmeye çalışılır. En yaygın kullanılan istatistik 'lod

---

(*) Restriction Fragment-Length Polimorphisms: Aleller arası üçlü kodların farklılığına bağlı olarak kromozomda, genin bulunduğu yerde, restriksiyon parçalarının farklı uzunlukta olması türündeki biçim değişikliği (ç.n.)

(**) Single Nucleotide Polymorphisms: Baş harflerin bitişik okunuşu, İngilizce 'kırpıntı' anlamında başka bir sözcüğe karşı gelmekte olup açılımı tek nükleotidin -üçlü temel yapının- gösterdiği biçimsel çeşitlilik anlamına gelmektedir. (ç.n.)

skor' (puanı) olarak adlandırılır. Bu, bağlantının gerçekleşme olasılığı oranının logaritmasıdır.* Klinik düzeyde anlam taşıyan lod puanının hangi genişlikte olacağına dair ortak bir kabul yeni yeni oluşmaktadır. Mendel tipi hastalıklar için 3 lod puanı istatistiksel kesme puanı olarak kabullenilmiştir. Çünkü 3 lod puanı 1000'e 1 olasılıkla genetik bağlantı olduğu anlamını taşımaktadır. Benzer biçimde -3 lod puanı istatistiksel olarak anlamsızdır. Çoklu gen etkisinde, ekspresivite, penetrans gibi özellikleriyle kompleks hastalıklar için daha yüksek bir lod puanı söz konusu olmaktadır.

Aday Genler ve İlişkilendirme Çalışmaları

Genetik bağlantı yöntemleri bazen 'tersine genetik' olarak adlandırılmaktadır. İşaretçilerin bulundukları yerler ve hastalığın kalıtımsal örüntüsüyle ilgili bilgileri kullanmak suretiyle genin bulunabileceği kromozom ya da kromozomda genin yerleştiği bölge bu yöntemlerle tanımlanmaya çalışılmaktadır. Ancak tanımlanan genin kendisi değildir. Daha ileri çalışma olmaksızın böyle bir şeye kalkışmaz. Yöntemin sağladığı katkı, araştırılacak alanın olabildiğince daraltılmasıdır; milyonlarca baz çiftini çalışılabilir bir sayıya indirgemeyi gerektirmektedir. Genetik bağlantı araştırmalarına yön veren unsur, belli bir hastalığa neyin neden olduğu türü kuramsal bir yapı değildir. Genetik bağlantı çalışması, terörist bir grubun elebaşlarının Roma'da (İtalya) değil de Atlanta'da (ABD) yerleşik olduğunu bilmeye benzer. Teröristlerin kim olduklarını, kim için çalıştıklarını ve üstlendikleri görevin ne olduğunu bildirmez.

Aday gen çalışmaları ters yönden başlamaktadır. Kuram, belirli bir hastalıkta belli bir genin işlevsel olabileceğine dayanır. Aday genlerin seçilişi, genellikle şizofreni, Alzheimer hastalığı ya da bipolar bozukluk gibi hastalıklarda 'neyin yanlış gittiği'ni bulma güdüsüne temellendirilmektedir. Çoğu hastalık teorisi, nörotransmitter işlevselliğinde sorun olduğu benimsemesine dayandığı için aday genler dopamin reseptörlerine, taşıyıcılarına ya da serotonin reseptörlerine ya da taşıyıcılarına bağlı olarak belirlenmektedir. Aday gen çalışmasında sağlıklı insanlardan ve hastalığı taşıyan insanlardan toplanan DNA'lar söz konusudur. Aday genin klonlanmış olması ve alellerin

---

(*) Log, logaritma sözcüğünün kısaltılmışı olup 'odds' sözcüğü olasılık anlamındadır, yani log-odd sözcüğü 'lod' olarak şekillenmektedir. (ç.n.).

tanımlanmış olması beklenir. Sonrasında alellerin dağılım sıklığı açısından iki grup kıyaslanır. Hastalığı olanlarda frekansın daha fazla olması hâlinde aday genin bulunduğu düşünülür.

Çok umut verici görünmesine karşın gerçek yaşamda uygulaması zor bir stratejidir. Genetik bağlantı çalışmalarında olduğu üzere başlangıçta iyimser olan sonuçlar izleyen çalışmalarda tekrarlanamamıştır.

İlişkilendirme çalışmaları aday genlerle ya da yakın (bitişik) dizilişli işaretçiler kullanılarak yapılmaktadır. İkinci olasılıkla ilgili en önemli sınırlama, yakın dizilişli işaretçilerin temini olup insan Genomu Projesi'nde bu sorun çözümlenmiş ve haritalanma giderek daha da ayrıntılı hâle gelmiştir.

Aday gen stratejisinin ulaştığı başarılar söz konusudur. Alan Roses'in yaptığı çalışma en çok bilinenlerden biri olup, apolipoprotein E'nin ?4 alelinin (kısaca APO?4) Alzheimer için aday gen olarak belirlenmesidir. Özgün çalışma, Alzheimer hastalığı olan bir grup deneğin sağlıklı gönüllülerle kıyaslanmasına (vaka-kontrol deseni) dayanmaktadır.

Vaka-kontrol temelinde yapılan kıyaslamaların güçlü yanlarına karşılık, kafa karıştırıcı sonuçlar üretme gibi beklenmeyen zayıflıkları da vardır. Etnik farklılıklar türü dikkat çeliciler, her iki grup için de söz konusu olup bilim insanlarını yanıltabilir. Bulunan sadece etnik bir farklılıktan ibaret iken temel bir sonuç gibi bir yanılsamaya yol açabilir. Bu nedenle ilişkilendirme çalışmaları aile temelli ilişkilendirme gibi yordamların katkısıyla güçlendirilmiştir. Bu yöntem kullanımı görece olarak daha kolay bir yöntem olup, önce hasta birey belirlenmekte, daha sonra ebeveyn de dâhil olmak üzere hepsinden alınan DNA'lar incelenmektedir. Özgül aday gen için aleller iki kuşak boyunca izlenmekte, ebeveynin hastalıklı aleli çocuklarına geçirip geçirmediği istatistiksel yöntemlerle anlaşılmaya çalışılmaktadır.

Apolipoprotein? (APO?) 4 alelinin belirlenmesi bu yöntemin en büyük başarılarından biridir. Roses'in orijinal çalışmasında, APO?'nun üç aleli belirlenmiş olup ?4 aleli hastalıkla bağlantısı en yüksek oranda tespit edilmiş olandır. APO? Alzheimer hastalığı olan hastalarda görülen senil plaklarla bağlantılı bir proteindir. Roses'in özgün bulguları, vaka-kontrol ilişkilendirme çalışmalarından elde edilmiş olup aile temelli çalışmalarla doğrulanmıştır.

APO? geni olgusu, genel olarak moleküler genetik ve özelinde aday gen/ilişkilendirme stratejileriyle ilgili kimi sorunlara da dikkat

çekmektedir. Birincisi, Alzheimer hastalığı olan insanların yaklaşık yüzde 60'ı ?4 alelini taşırken yüzde 40'ı taşımamaktadır. Diğer bir husus ise yaşı 80'i aşmış ve riski yüksek insanlar, aleli taşıdıkları hâlde, hastalık belirtisi sergilememektedirler. ?4 alelinin varlığının, Alzheimer hastalığı için tek başına 'kesin' bir neden oluşturmadığı bir yana, sigortalama amacıyla risk altındaki insanları ?4 taraması aracılığıyla belirleme çalışmaları pek de güvenilecek bir yöntem olmayabilir. Alzheimer hastalığı, söz konusu alelin varlığı hâlinde genetik olmayan diğer pek çok etmenin katkısıyla ortaya çıkmaktadır. Aleli taşıdığı hâlde hastalanmayan insanlar -benzer biçimde- genetik olmayan başka etmenlerin koruması altında bulunmaktadır. ?4 aleli Alzheimer hastalığının tek geni değildir. Hastalığa ait olabilecek genlerin bulunduğu çok farklı kromozomlar (1, 14, 19, 21 gibi) söz konusudur. Moleküler biyolojinin bir numaralı starı niteliğindeki bu hastalıkta, etkili genetik düzeneğin anlaşılması daha pek çok çabayı gerektirecek uzun bir yol gibi görünmektedir. Bu durum, bilimin niteliğinden değil, üstlenilen görevin zorluğundan kaynaklanmaktadır.

Şu an kullanılan yaklaşım, aday genlerin, genetik bağlantı yöntemiyle yapılmış çalışmalar sonucu saptanmış bölgelerden seçilmesi olup her iki yöntemin de yararınadır. Bu, özellikle genetik psikiyatri açısından önemlidir.

Genom Taraması

İnsan genomundaki 23 çift kromozomda kodlanan bilgi miktarı çok fazladır. Birinci adım belli başlı referans noktalarının ve uç beylerinin belirlenmesidir. Bu, Francis Collins ve Craig Venter tarafından (ortaklaşa ve iki farklı perspektiften) yürütülen İnsan Genomu Projesi'nde, 2000 yılı itibariyle, ulaşılması beklenen hedeflerden olup uzun ve kapsamlı bir sürecin ilk adımlarından sadece biridir. Harita tamamlandığında insan genlerinin üçlü çekirdek dizilişlerinin tamamını ve yerlerini öğrenmiş olacağız. Ancak bu, genlerin ürettiği proteinleri tanıyacağımız ya da işlevlerini tamamen öğreneceğiz anlamına gelmemelidir. Ancak dizilişi belirlemek son derece önemli bir erişimdir.

İnsan Genomu Projesi'nin uzun vadeli biyomedikal yararı, edinilen geniş ölçekli bilginin hastalıklarla ilgili iyi planlanmış araştırmalarda kullanılmasına bağlıdır. Şizofreni ve bipolar hastalıkla ilgili olarak genom taraması daha şimdiden yapılmış bulunmaktadır. Böylesi

çalışmalar değişik yerlerde çalışan çok sayıda bilim insanının ortaklaşmasını gerektirmektedir. Şu ana dek genetik bağlantı yöntemini kullanan çalışmaların ulaştığı sonuçlar oldukça sınırlıdır. Tüm diğer genetik araştırmalarda olduğu gibi bu çalışmaların yorumlanmasında da dikkatli olmak gerekmektedir. İstatistik çözümlemeler yanlış sonuçlara götürebilmektedir. Buna karşın ister genetik bağlantı, ister ilişkilendirme çalışmaları isterse SNIP 'kırpıntı' veya CHIP 'yonga' çalışmaları olsun, genomun taranması, ruhsal hastalığın genetiği ya da moleküler biyolojisi hakkında bildiklerimizi önümüzdeki yıllarda oldukça artıracak ve tedavi ve önleme alanında önümüzde yeni yollar açacaktır.

'Kırpıntılar' ve 'Yongalar'

Doktorlar, bilgisayar uzmanları ve hükümet görevlileri gibi moleküler biyologlar da, ortalama bir insanın anlamasının ya da kavramasının bazen çok güç olabileceği kod dilinde konuşmaktan özel bir zevk alıyor görünmektedirler. 'Kırpıntı' ve 'Yonga', kimsenin anlamadığı gizli sözcüklerden ikisidir. 'Kırpıntı/SNIPS' tek nükleotid polimorfizmini (Single Nucleotide Polymorphisms) belirten SNP'ler için kullanılan bir kısaltmadır. Bu uzun sözcük, DNA zincirinde tek bazlardaki (nükleotidlerdeki) varyasyonları (polimorfizmi) belirtir. Şekil 5-7'de gösterilen nokta mutasyonu, SNP testleriyle saptanabilen varyasyon türlerine bir örnek teşkil etmektedir. Bu tür değişim göreli olarak yaygındır ve SNP testi, genomun bütünüyle ilişkilendirmesi açısından yararlı olabilir. Hasta ve sağlıklı denekler, belli bir alelin hastalığa risk oluşturma açısından artmış bir oran sergileyip sergilemediği yönüyle kıyaslanmaktadır. SNP yaklaşımı genoma ağırlıklanmış olup, böylesi polimorfizmlerin varlığını belirlemeye yöneliktir.

Yongalar, 'yonga okuyucu' arayıcılığıyla DNA örneklerinin hızla okunmasını sağlamaktadırlar. Son derece pahalı olan bu alet edevat sadece büyük laboratuvarlarda bulunmaktadır. Belli bir insana ya da insan grubuna ait 23 çift kromozom alel varyasyonları açısından taranmaktadır. Bu teknoloji gelişip olgunlaştıkça, hastalar ve ailelerinden toplanan örneklerle yapılan DNA tanımlamaları daha kısa sürede gerçekleşecektir. Üçüncü bin yılın ilk yıllarında en hızlı gelişecek teknolojilerden biri de yonga teknolojisidir. Hastalık genlerinin belirlenmesinde, hastalardan ve sağlıklı bireylerden gelen alellerin

tanımlanmasında bu teknoloji kullanılacaktır. Elbette yanlış pozitif sonuçlar ihtimal dâhilindedir; şu an bu her 100 çalışmada 5 olarak belirlenmiştir. Ancak yongaların kullanılmasıyla hem incelenen örnekler artacak hem de hata payı azalacaktır.

Fareler ve İnsanlar

Hayvan modelleri, insanoğlundaki hastalıklara neden olan genlerin araştırılmasında kullanılan diğer bir araçtır. Hayvan modelleri, kanser veya diyabet gibi bedeni etkileyen hastalıkların incelenmesinde çok işe yaramaktadırlar. Ancak ruhu etkileyen hastalıklara uygulanması oldukça zordur. Buna rağmen ruhsal hastalıklar araştırmalarında da kullanılmaktadır. Hayvan modelleri iki farklı açıdan yarar sağlamaktadırlar.

Birincisi, hastalıkların temel nöral mekanizmalarının araştırılmasında hayvan modelleri kullanılmaktadır. Kısım II'de açıklanan Koşullanmış Korku Tepkisi'nin araştırılmasında hayvan modelleri kullanılmış ve böylelikle anksiyete bozukluğunun temel fizyolojisi ile nöral devrelenmesi arasındaki sınır belirlenebilmiştir. Kanser ve panik bozukluk gibi birbirinden çok farklı iki hastalık için geliştirilen yeni ilaçlar, laboratuvar koşullarında önce hayvanlarda denenmiş olup, ilaçların geliştirilmesinde hayvan modelleri önemli yararlar sağlamaktadırlar. Koşullanmış Korku çalışması örneğinde olduğu üzere, hastalığa yol açan nedensellik değerindeki temel nörokimyasal mekanizmalar hayvan modelleri sayesinde ortaya çıkmaktadır. Belki de açıp-kapama anlamında genlerin hareketlendiği, ifade bulduğu bir süreç söz konusudur.

Genetik mühendisliğin biçimlediği hayvanlar, özellikle fareler, son derece önemli araçlardan biridir. (Fareler, akrabaları sıçanların aksine, görece olarak küçük ve iyi davranışlı olduklarından insanları etkileyen hastalıkların genetik araştırmasında en çok tercih edilen hayvanlardandır.) İnsan hastalıklarının genetiğiyle ilgilenen laboratuvar araştırmacılarının şimdiki göz ağrısı 'Nakavt' (Knock-out) faredir.* Knock-out fare, fare genomundan çıkartılmış genin her iki kopyasına da sahiptir.** Yabanıl gen, gen mühendisliği teknolojisiy-

(*) Burada, iki anlam aynı anda kullanılmaktadır; yumrukla devrilmiş ve çekici/baş döndürücü. Ancak genetik açıdan ve terminolojik düzlemdeki üçüncü anlam da, bir canlıdan moleküler tekniklerle özgül bir genin çıkarılmış olmasıdır; dolayısıyla Nakavt Fare, bu işleme uğramış faredir. (ç.n.)

(**) Knock sözcüğü, -in takısıyla ekleme anlamında kullanılacağı için yazım bu şekilde korunmuştur. (ç.n.)

le etkisizleştirilmiş bir kopyayla yer değiştirmektedir. Bu süreç için genlerin seçilmesinin nedeni, hastalık süreçlerinin öğrenilmesinde önemli olabilecek proteinleri üretmeleridir. Örneğin, Marc Caron'un geliştirdiği knock-out farede dopamin taşıyıcı geni yoktur. Dolayısıyla sinapslardan dopaminin taşınması olanaksız olup sistemdeki dopamin etkisi giderek artmaktadır. Dolayısıyla fare giderek hareketlenmektedir. Bu tip bir 'fare modeli' şizofreni gibi hastalıkların araştırılmasında oldukça önemlidir. Çünkü şizofrenide dopamin etkisi anormal düzeydedir. Ayrıca artmış hareketliliğin olduğu ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder; Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu) türü hastalıklar açısından da böylesi modeller önem taşımaktadır. Modele ilişkin çalışmalar sürerken ilk sürpriz, nitrik asit sentezleyen enzimin eksikliği hâlinde farelerde aynı tablonun görülmesidir. (Nitrik asit yeni keşfedilmiş bir nörotransmitter olup, aynı zamanda Viagra'da kullanılan ve etkenliğinden sorumlu olan maddedir.)

'Knock-in fare'nin ilkinden farkı, gen eklenmiş olmasıdır. Bu örnekte gen, belirli bir hastalığa yatkınlık sağlayan mutasyonu taşımaktadır. Böylesi fareler, döllenmiş fare yumurtasına doğrudan DNA mutasyonu zerki ile yaratılmaktadırlar. Knock-in (transgenik) fareler onkojen adı verilen ve kansere yatkınlık oluşturan genleri taşımaktadırlar. En yaygın biçimde kullanılan fareler bunlardır. Transgenik fare yöntemi, hastalık oluşturduğu bilinen bir genin belirlenmiş olmasını gerektirmektedir. Sonraki aşamada, transgenik farede genin hastalığı üretme etkisi araştırılmaktadır. Moleküler genetiğin işlevsel genomik adını verdiğimiz zorlu alanı açısından transgenik fareler son derece önemlidirler.

Fenotipler Sorunu

Hastalık genlerinin peşine düşmek, hastalığı olan insanları nasıl tanımlayacağımızı (fenotip) biliyor olmamız anlamına gelmektedir. Bunu bildikten sonra o kişinin hangi genleri taşıdığını (genotip) öğrenebilecek hâle gelmekteyiz.

Kistik fibrozis gibi kolayca tanı koyulabilen hastalıklar açısından fenotipin belirlenmesi oldukça kolaydır. Ancak birçok durumda fenotipin tanımlanması ve bunu temsil eden insanların bulunması çok daha zordur. Çeşitli etmenlere bağlı olarak fenotipin tanımlanmasında karmaşa yaşamaktayız.

Etmenlerden biri, yukarıda tanımladığımız değişken ekspresivitedir. Nörofibromatozis gibi açık ve kolayca tanımlanabilen bir hastalık, kimilerinde fark edilmeden geçip gidebilir. Çünkü görünür belirti yoktur ancak iç organlarında birkaç tane nörofibroma bulunmaktadır. Bu kişiler, yanlış negatif denilen (fenotip açısından yanlış olarak negatif tanımlanan; dış özellikleri açısından hastalığın olmadığına hükmedilen) gruptadır. Dolayısıyla daha önce tanımlanmış yöntemlerin (genetik bağlantı, ilişkilendirme çalışmaları) işe yaramama olasılığı vardır çünkü bu insanlar ilgili geni taşıdıkları hâlde taşımıyor olarak ele alınacaklardır.

Fenotiple ilgili kesinlik taşıyan örneklerin bulunmasında kargaşa yaratan diğer bir etmen, başlama yaşının değişik olmasıdır. Çocuklukta başlayan hastalıklar açısından (Tay-Sachs, Kırılgan X sendromu gibi) bu etmen işi kolaylaştırmaktadır. Hastalığa sahip olanların hepsi hastalığı geliştireceklerdir. Dolayısıyla sonraki beş ila on yıl içinde hastalanacak vakalar açısından gözden kaçan olmayacaktır. Oysa Alzheimer ve Huntington hastalığı gibi geç başlangıçlı bu hastalıklar için aynı şeyi söylemek olası değildir. Fenotip peşine düşen birisi kolayca yanılabilir. Çünkü kimilerinde hastalık -geni taşımalarına karşın- henüz sergilenmemiştir. Bu insanların örneklem grubuna alınmaları yanlış negatif sonuç için diğer bir örneği oluşturmaktadır.

Üçüncü sorun ise genotipin değişkenliğidir. Bu sorun, aynı klinik görünüm ve aynı tıbbi tanıma sahip hastalığın genetik düzeyde de aynı hastalık olup olmadığından kuşkuya düştüğümüzde ortaya çıkmaktadır. Şeker hastalığı bunun en açık örneğidir. Hastalığın fenotipi insülinin uygun miktarlarda üretilememesidir. Dolayısıyla insülin yetmezliğine bağlı olarak idrarda şeker saptanmakta, kan şekeri yükselmekte ve şahıs zayıflamaktadır. Dolayısıyla klinik fenotip, değişik laboratuvar yöntemleriyle kan şekeri araştırması aracılığıyla saptanabilmektedir. Laboratuvar testleri hastalıkların saptanmasında ve birbirinden ayırt edilmesinde kullanılan gelenekselleşmiş yöntemlerden biridir.

Diyabet hastalığı geliştiren insanlarda hem hastalığın şiddeti hem de başlangıç yaşı değişkenlik göstermektedir. Genç yaşta diyabet geliştiren insanlarda klinik gidiş oldukça zorlu olup sonlanım daha kötüdür. Bu tip diyabet 'Çocukluk Başlangıçlı Diyabet' adını almaktadır. Otuzlu yaşlardan sonra diyabet geliştiren insanlarda, hastalığın klinik gidişi ve şiddeti, sonlanımı çok daha ılımlıdır. Bu tip ise 'Erişkin Başlangıçlı Diyabet' adını almaktadır. Bu iki tipe mensup

hastalar için aynı fenotip diyebilir miyiz? Ya da genetikçiler açısından bunlar iki ayrı hastalık mıdır? Bugün oy birliği onaylı görüş, bu tiplerin farklı patofizyolojiye sahip, farklı genetik süreci izleyen iki ayrı hastalık olduğudur.

Benzer sorunlar Alzheimer hastalığı için de söz konusudur. Hastalığın başlangıç yaşı oldukça geçtir. Şiddet ve seyir açısından farklılık burada da vardır. Bunlar iki farklı Alzheimer tipi hastalık mıdır? Genetik araştırmalarda ayrı olarak mı ele alınmalıdır? Ya da aynı fenotipe mi sahiptirler? Diyabette olduğu üzere hastalığı tanımlayabilecek kesin bir laboratuvar testine sahibiz; ölümden sonra beyinde görülen plak ve düğümlerin varlığı. Erken ve geç başlangıçlı Alzheimer'in her iki tipinde de plak ve düğümler mevcuttur. Kesin tanının ölümden sonra konabilmiş olması genetik çalışmalar ve fenotipin saptanması açısından ciddi bir zorluğa işaret etmektedir. Dolayısıyla çoğu genetik çalışma (uygunluk taşımadığı hâlde) klinik belirtilere dayanarak yapılmaktadır. Oysa diğer tip demansların araya karışma olasılığı oldukça yüksektir. Bunlar 'yanlış pozitif' denilen vakalardır.

Fenotip tanımlanmasındaki zorluk, ruhsal hastalıkların çoğu için geçerlidir; değişken ekspresivite, değişken başlama yaşı, fenotip heterojenitesi gibi etmenler işi zorlaştırmaktadır.

Duygudurum bozuklukları buna iyi bir örnek oluşturmaktadırlar. Biz bu hastalıkları 'duygudurum (mood) bozuklukları' diyerek tek başlık altında toplamaktayız. Oysa onların hepsinin aynı hastalık mı yoksa farklı hastalık mı olduğundan emin değiliz. Genetik çalışmalar açısından aynı hastalık olup olmadığı, ailesel açıdan soya özgü olup olmadığı (kuşaklar boyunca tek bir tipte ya da biçemde görülmesi) bilinmemektedir. Örneğin, erken başlangıçlı Alzheimer için soya özgü demek, o ailedeki bireylerin elli yaştan önce hastalanmaları anlamına gelmektedir. (Alzheimer olan bazı ailelerde bu örüntüye rastlanmakla birlikte çoğu ailede başlangıç yaşı ya daha geç ya da değişkendir.) Duygudurum bozukluklarıyla ilgili klasikleşmiş diğer bir soru; bipolar (iki uçlu) ve unipolar (tek uçlu) hastalıkların aynı mı yoksa farklı mı hastalıklar olduğu tartışmasıdır. Bipolar hastalığı olan ailelerden edinilen soyağaçlarına bakıldığında bipolar hastalığı olanlarla sadece depresyonu olanlar karışık biçimde temsil edilmektedirler. Bu, yeterince yaşarsa unipolar hastalığı olanların günün birinde bipolar olacağı anlamına mı gelmektedir? (Aslında bu doğru değildir. Çünkü bipolar hastalığı olanların çoğu ilk manik ataklarını

kırk yaşından önce geçirmektedirler. Ancak seksenli yaşlara sarkmış bir mani de olasılık dışı değildir.)

Bölüm 9'da ele alındığı üzere bipolar bozukluklar için soya özgü olabileceğine dair kanıtlar vardır. Bipolar hastalığı olan kişilerde, ailedeki bipolar oranı unipolar hastalığı olanlara göre daha yüksektir (yüzde 10'a karşı yüzde 5). Öte yandan bipolar hastaların ailelerindeki unipolar hastalık oranı, unipolar hastalığı olanlarla aşağı yukarı aynı çıkmaktadır. Dolayısıyla bu iki alt tip bir anlamda örtüşmektedir. Klinik açıdan ciddi kabul edilen depresyonlar, bipolar hastalıkla ilgili bazı genetik çalışmalarda, bipolar hastalığın ılımlı şiddetteki biçimleri olarak ele alınmaktadır. Sorun, ruhsal hastalıkların genetik araştırmasıyla sınırlı değildir. Çocukluk başlangıçlı diyabeti olanların ailelerinde, erişkin başlangıçlı diyabet gelişme olasılığı vardır; bu hastalıklar açısından genetik çözümleme oldukça zorlu bir amaç olarak belirginleşmektedir.

Ruhsal hastalıkların genetik açıdan araştırılmasındaki en önemli zorluklardan biri hastalığın varlığını belirleyebilmek için kişilere uygulanacak laboratuvar testlerinin yokluğudur. Büyük hastalıklar arasında böylesi bir test sadece Alzheimer hastalığı için vardır. Daha önce diyabet örneğinde değinildiği üzere, laboratuvar testleri her şeyin çözümü değildir ancak bazı güçlükleri ortadan kaldırmaktadır. Tekli dominant ve tam penetrans özelliğine sahip Huntington hastalığı genini hariç tutarsak ruhsal hastalıklar araştırmasında -canlı insanlara uygulanabilecek- tanımlayıcı işaretçilerden ya da tanısal testlerden yoksunuz. Ruhsal hastalığın tanısı klinik göstergelerine bakarak konulmakta, belli bir örüntüyü izleyerek bir araya gelmiş belirti ve bulgulara bakılmaktadır.

Bölüm 7'de açıklandığı gibi bütün ruh hastalıkları için standardize edilmiş kriterlerin geliştirilmesi ile güvenirliği yüksek (farklı klinisyenlerin aynı kişi için aynı tanıyı koymaları anlamına gelmektedir) tanımlamalara ulaşılmıştır. Standartlaşmış değerlendirme işlemlerini uyguladıkları sürece, Boston'da, San Diego ya da Tokyo'da veya Ankara'daki klinisyenler, şizofreni, bipolar hastalık, panik bozukluğu tanılarını koyarken tutarlılık sergileyeceklerdir. Genetik çalışmalardaki sorun, sonuçlarla ilgili aynı tutarlılığı sergilemesinde yatmaktadır. Önümüzdeki yıllarda güvenilirlik taşımamaktadır. Sorun, geçerlilikte standart tanımın nedenleridir ve bilim insanları belli ruhsal hastalıklar için genleri araştırırken fenotip tanımıyla boğuşmayı

sürdüreceklerdir. Ancak şu an mevcut klinik tanımların daha inceliklı bir hâle geleceği de mutlaktır.

Hastalık tanımının, klinik analize değil de nesnel bir ölçüme dayandırılması hâlinde gen araştırmasının daha etkili hâle gelme olasılığı, günümüzdeki kimi araştırmacıların konusu hâline gelmiştir. Adı geçen nesnel ölçüler endofenotip ya da ara fenotip adını almaktadır. (Hastalığın belirtileri değil, 'iç' özellikleri üzerinde durulmaktadır.) Bu ölçülerin kullanılması hâlinde klinik tanımı tam olarak karşılamayan ancak geni taşıyan ve endofenotip olarak sergileyen bireylerin de çalışmaya alınma olasılıkları doğmaktadır. Aksi takdirde bu insanlar yanlış negatif grubunda yer alacaklardır.

Örneğin, Harvard Üniversitesi'nden Phillip Holzman, şizofren hastalarda çeşitli nörofizyolojik anormalliklerin olduğunu göstermiştir. Örneğin, göz takibi (hareket eden cismi gözleriyle izlemesi) sorunları gibi. Şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında bu sorun oldukça yaygındır. Bu nesnel ölçüm, şizofrenideki 'yanlış bağlanma sendromu'na ya da bir genin ya da genlerin yol açtığı bilgi işleme süreci bozukluğuna işaret etmekte olabilir. Birinci derece akrabalar bu geni paylaşmakla birlikte klinik olarak 'normal' olup, hastalığın ifade edildiği eşiğin altında yer almaktadırlar. Hastalığı endofenotiplere indirgemek, altta yatan fizyolojik ve biyolojik süreçleri doğrudan yansıtmakta ve bu, hastalık genlerinin araştırılmasında iyi bir strateji hâline gelmektedir.

Hastalık için araştırmalar sürerken araştırmacılar diğer bir sorun için endişelenmek zorundadırlar: Çevresel fenokopiler. Çevresel fenokopiler, sporadik vakalar olup ortaya çıkışları, DNA'larında değil, yaşadıkları ve onları kuşatan dünyada oluşan 'mutasyon' sonucudur. Genetik bakış açısıyla yanlış pozitif grubunda yer alırlar. Endofenotip kavramı insanların geni taşıyabileceği ancak hastalığın ifade edilmeyeceği (yanlış negatif) anlamına gelmektedir. Çevresel fenokopi kavramında ise insanlar hastalığı ortaya çıkarabilir ancak hastalığın genini taşımazlar (yanlış pozitif). Çevresel fenokopiler, hastalığın çok yaygın olduğu ya da nedenleri arasında çevresel olanların ön planda geldiği durumlarda sorun teşkil etmektedirler. Örneğin, insanlar depresyona girebilirler ve pek çok sebebe bağlı olarak majör depresyonun tüm tanı ölçütlerini karşılayabilirler. Bir uçta, depresyon açısından güçlü genetik eğilime sahip bir aileden gelmeleri nedeniyle genetik yüklülükleri sonucu depresyona girmeleri söz konusudur. Öte yandan erken yaşam dönemlerine ait öyle deneyimler vardır ki

kişiyi depresyona yatkın hâle getirmekte ve depresyona girmesine yol açmaktadır. Genetik açıdan 'saf çevresel nedenlerle' depresyona giren biri ile aile yüklülüğü olan biri arasında ciddi bir fark vardır. Genetik çalışma amacıyla ikisini aynı yere koymak, sonuçları sabote etmekle eşdeğerdir. Bu nedenle genetikçiler ailelerle çalışmayı yeğlemekte ve çevresel fenokopi riskini olabildiğince azaltmaya çalışmaktadırlar.

Yaşam ve Ölümün Planını Kullanmayı Öğrenmek

İnsan genomu haritasını tamamladığımızda hastalıkların moleküler düzeneğini tanımlayacak araçlarımız olacak; özgül genlerin çevreyle etkileşimini öğrenebileceğiz; hastalıkların tedavisi amacıyla bu süreçlere nasıl müdahil olabileceğimizi öğreneceğiz. Sorunlar o denli karmaşık ki sürecin ivmesi beklediğimizden yavaş olacak. Buna karşın şizofreni ya da Alzheimer gibi hastalıkların gidişini ilaç kullanarak değiştireceğimiz, erkenden müdahale edebileceğimiz, yüzeysel olarak belirtilere değil de moleküler düzeyde nedene yöneleceğimiz bir zaman elbette gelecektir. Benzer biçimde bu tür tedavilerin sonucunda beynimizdeki yaşlanma sürecini hızlandıran ayrıksı gen ifadesini tanımlayıp beyin gelişim sürecini düzene sokabileceğiz. "Tam yol ileri!" diyen hormon düzenleyicilerin uykuya yatmasını sağlayabileceğiz. Bilimciler, hastalığa yol açan normal dışı gen ifadesini bulup değiştirecek ilaçları yaratacaklardır. Moleküler biyoloji sayesinde gen düzeyinde ruhsal cerrahi yapmak hayal olmaktan çıkacaktır.

Bölüm 6
Zihin Haritalanması
beyin nasıl düşünür: görüntüleme ve gözlem

Önemli olan sorgulamayı bırakmamaktır. Merak kendini doğurur. İnsan sonsuzluğun, yaşamın, gerçekliğin muhteşem yapısını incelediğinde korku ve hayrete düşer. İnsanın bu kutsal merakı kaybetmeden her gün bu gizemin birazını da olsa anlamaya çalışması yeterli. Doğa sırlarını çözülemez oldukları için değil, cömert olduğu için ortaya koyar.

Albert Einstein

Ruh hekimi olmaya 1970'lerin başında karar verdim. Şizofreni, depresyon ve demans gibi belli başlı zihin hastalıkları konusundaki güçlü araştırma arzum beni güdülemekteydi. Bunların her birinin ayrı bir büyüsü vardı benim için. Sevdiğim diğer bir uzmanlık dalı olarak kardiyoloji, kıyaslandığı vakit, kesinlik taşıdığı için kolay geliyordu. Tıp öğrencisi olarak zihinsel bozukluklar karşılaştığım en ilginç, en çok meydan okuyan hastalıklardı. Şizofrenide olduğu üzere, insanın kendi zihni üzerindeki özerkliğini yitirip yabancı seslere teslim olmasını, duygusal yaşantısının çalınmasını ne açıklayabilirdi? Her şey yolunda giderken insanları, kendilik değerini ve özgüvenini elinden alarak depresyona sokan neydi? Neden kimi yaşlılar, öncesinde onca parlakken, başlangıçta zihin yetilerini sonrasında da tüm kişiliklerini yitirip sözsüz, sessiz bir cenin gibi çaresizlik yaşamaktaydı? Söz konusu olan sadece soruların büyüsü değil aynı zamanda bu hastalıkların oldukça yaygın olmasıydı. Bir tanesini bile anlayabilmek, milyonlarca insana yardım etmek demekti.

Öğrencisi olduğum okulda -o dönemde- nöroloji ve psikiyatri birbiriyle sıkı biçimde bağlantılıydı. İlgimi çeken bu üç hastalığın, beyin hastalığı olduğu konusunda her iki branşta da kimsenin kuşkusu yoktu. Amerikan psikiyatrisinde egemen vurgu psikodinamik olmasına karşın, eğitim gördüğüm Iowa kürsüsünde ruh hekimlerinin sorumluluğuna yönelik bakış açısı oldukça geniş bir açılımı içeriyordu. Bizler -Harvard veya Stanford'daki meslektaşlarımız gibi- bireysel ve aile terapisi becerisi kazanmanın ötesinde, ruhsal hastalıkların tedavisini bilen, çoğu tıbbi duruma müdahale edebilen pratisyenler gibi yetiştirildik. Kırsalda hastaya çağrılan bir hekimden beklenenleri yapabilecek biçimde eğitildik.

Ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanlık eğitimi almamıza karşın istediğimiz takdirde misyoner bir doktor olarak çalışabilecek biçimde eğitildik; herkesin hayranlık duyduğu Albert Schweitzer gibi. Psikiyatri kliniğinin önceki başkanı Andrew H. Woods, -ailesinin kliniğe büyük bağışları olmuştur- Çin'de bulunmuş bir misyoner ve Çin'deki ikinci psikiyatri kliniğini (Şangay) kuran kişidir. Iowa'daki psikiyatri uzmanlık öğrencileri, tüm hastalarına fizik muayene yapmalarının yanı sıra tetkik isterler ve tıbbi tanı koyarlar. Belli tıbbi sorunları da kendileri çözümlerler. Kimliğimiz, 'Biz hekimiz, beyin ve zihin hastalıkları alanında eğitim görmüşlüğümüz var!' biçiminde dile gelmektedir.

1970'li yıllarda, psikiyatri kliniğindeki araştırmalar beyin ağırlıklıydı. Belli başlı araştırma araçları elektroensefalogram (EEG) idi; bu, uyarılmış potansiyellere -yani beyne verilen elektrik uyarılara- beynin verdiği aktivite yanıtının ölçülmesinden ibaretti. Genetik, diğer bir ana ilgi alanıydı. Şizofreni, duygudurum bozuklukları, alkolizm ve antisosyal kişilik bozukluğu alanlarında genetik etkinin izi, evlat edinilmiş vakalarda yapılan çalışmalarla sürülüyordu. Nörokimya bölümünde ise serotonin, dopamin, norepinefrin gibi nörotransmitterlerin (sinir hücreleri arasındaki haberleşmeyi sağlayan maddeler) yıkım ürünleri araştırılmaktaydı. Psikoloji kürsüsünde yapılansa bunama sürecini erken dönemde saptamaya yönelik bilişsel testlerin geliştirilmesi ve bilişsel değerlendirme eğitimiydi. Kendini geliştirmekte olan bir araştırmacı için olağanüstü bir ortam vardı.

Benim sorunum, yanıtını aradığım soru için, bu araçların gücü hakkında bir türlü dinmeyen kuşkumdu: Nasıl olup da beynimiz böylesi şaşırtıcı belirtiler ortaya çıkartıyordu ve neden böyle oluyordu? Evlat edinme çalışmaları, hastalıkta genetik bir unsurun işe karışmış

olduğuna işaret etmekle birlikte beynin bundan nasıl etkilendiğini, belirtilerin ve hastalığın hangi yolla ortaya çıktığını açıklayamıyordu. Üzerinde çalışılan nörotransmitterlerin yıkım ürünleri vücudun diğer kısımlarından da etkilendiği için tek başına beyin aktivitesi hakkında bir bilgi vermekten uzaktı. Ölçtüğümüz şeye en yakın olan EEG idi ancak sadece demansta EEG değişiklikleri gözleniyordu, üstelik bunlar da özgül değişiklikler olarak kabul edilemezdi. Ayrıca EEG teknikleri, göz hareketi de dâhil olmak üzere pek çok çevresel uyarandan etkilendiği için araya giren zayıf sinyaller söz konusu ise yanıltıcı olma olasılığı taşımaktaydı. Sonunda bu tekniklerin hiçbirinin benim soruma yanıt veremeyeceği kararına vardım.

Psikiyatri alanındaki araştırmalarımın ilk on yılı âdeta bir alçakgönüllülük dersi niteliğindeydi. Şizofreni ya da manik-depresif hastalığı olan insanların, kelimenin tam anlamıyla, 'kafalarının içine' girmek ve beynin bu tuhaf belirtileri nasıl ürettiğini çözmek istiyordum. Ancak istediğimi gerçek anlamda yapamıyordum. Bunu yapabilecek araçlar yoktu. Durum can sıkıcıydı. Bununla birlikte zamanımı ve becerilerimi, tanımlayıcı psikopatoloji denince somut olarak akla gelenin ne olduğunu anlamaya; -deneysel nitelikli bilişsel psikoloji yöntemlerini kullanarak- belirtileri tarif edecek, şiddetini güvenilir biçimde ölçebilecek araçların geliştirilmesinde yoğunlaştırdım.

Tam o anda, 1970'lerin ortasında, benim bilimsel yaşamımı ve sonunda araştırmacı ruh hekimlerinin hepsinin yaşamını sonsuza dek değiştirecek bir şey oldu: Iowa Tıp Fakültesi, Amerika'da bulunan benzerleri arasında bilgisayarlı tomografi alan ilk fakültelerden biri oldu. Bu, bize şizofrenide beyni görselleştirebilme ve ölçebilme fırsatı verecekti; sonunda ilginç şeyler bulacağımıza emindim. Şizofrenide beyin anormalliklerine yönelik öncü çalışmalar için araştırma fonu başvurusu yaptığımızda sadece resmi makamları, bilimsel komiteleri değil, radyolog ve dâhiliyeci meslektaşlarımızı da ikna etmek pek kolay olmadı. Bilgisayar destekli tomografik (değişik katmanlarda) tarama, psikiyatride yeni bir çağın başlangıcıydı. BT, beyin kaynaklı zihinsel hastalıklarda görselleştirme, hepsinin ötesinde, ölçebilme açısından olağanüstü bir araçtı. Geçmiş on ya da daha fazla yıldan sonra birdenbire şekerci dükkânındaki çocuk kadar keyifli hâle gelmiştim. Başkaları 'beynin resmine' bakarken ben -sonunda- yaşayan insanların *kafasının içine* sokabileceğimiz, gördüğümüzü ölçebileceğimiz niceliksel bir sondayı görmekteydim. Tıp öncesi okutulan fizik

-çoğu görüntüleme tekniğinin temelini oluşturduğu için- çok işe yarar hâle gelmişti.

Zamanla biz ruh hekimleri, herhangi bir insanı uzman kılacak ölçüde, beynin yapı ve işlevini araştıran pek çok araca sahip olduk. Şu an insanlık tarihi açısından görece yeni bir gelişmenin içindeyiz; yaşayan, çalışan, düşünen, hisseden beyni araştırma olanağına artık sahibiz. Gelişen güçlü teknolojiler gerçek bir keşfi olanaklı kılmış, önceden olanaksız görünen yollarla araştırmacılar beynin ve zihnin haritasını çıkarmaya başlamışlardır.

TABLO 6-1:

In vivo nörogörüntüleme

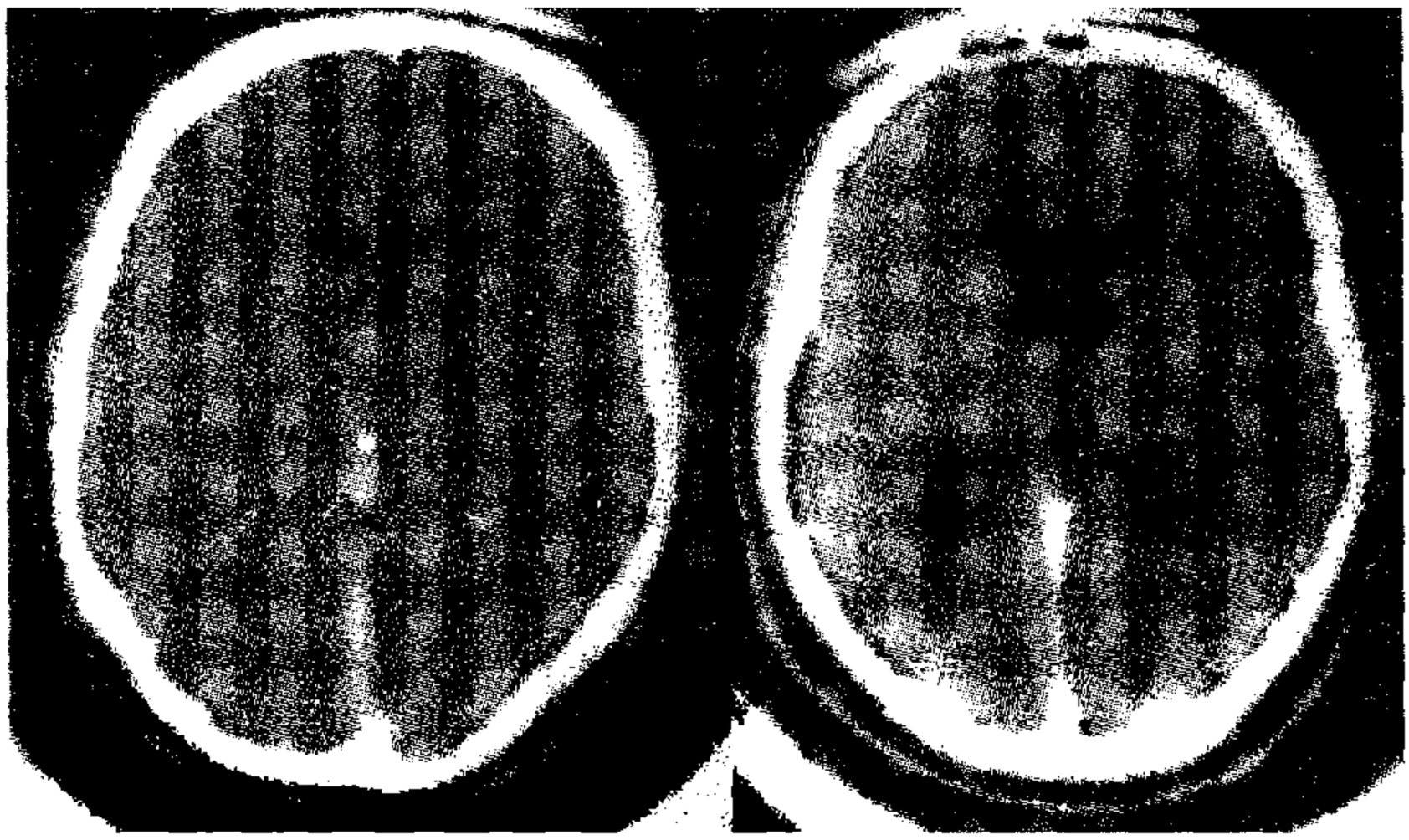
Yapısal (Anatomik) Teknikler
Bilgisayarlı tomografi (BT)
Manyetik rezonans görüntülemesi (MR)

Fonksiyonel (Fizyolojik/Nörokimyasal) Teknikler
Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (Single photon emission computed tomography; SPECT)
Pozitron emisyon tomografi (PET)
Manyetik rezonans spektroskopi (MRS)

Canlı Beyni Gösteren Araçlar
Bu keşif gezisinde kullanılan teknikler, *in vivo* (canlı) nörogörüntüleme olarak adlandırılır. Tablo 6-1'de, bu yöntemler özetlenmiştir. In vivo nörogörüntüleme yöntemleri, yaşayan beyni görselleştirmemizi ve araştırmamızı sağlayan tekniklerdir.

Beyin Anatomisinin Haritalanması ve Ölçümü

Yeni görüntüleme tekniklerinin en eskisi olan Bilgisayarlı Tomografi (BT), 1960'lı yıllarda geliştirilmiştir. Bu buluşları nedeniyle Sir Godfrey Hounsfield ve Alan Cormack, 1979'da, Nobel ödülü almışlardır. 1970'lerden başlayarak, ilk kez, in vivo nitelikli beyin görüntülemesi sağlayan bu tetkik, hastaların değerlendirmesinde ve psikiyatrik araştırmalarda yaygın biçimde kullanılmaya başlamıştır. BT'den önce, beyin yapısı pnömoensefalografi gibi dalıcı ve inceliksiz teknikler aracılığıyla görselleştirilebiliyordu. Bu teknikte, beynin karıncık

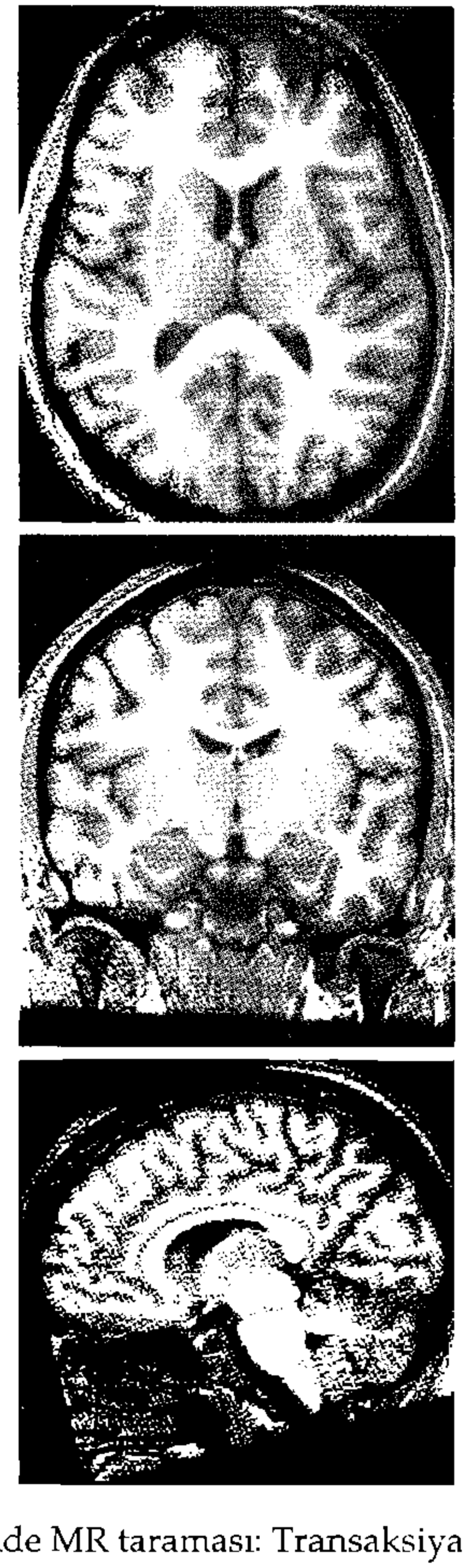


Şekil 6-1: Normal kişinin (solda) ve şizofreni hastasının (sağda) BT taramaları.

adı verilen boşluklarında bulunan beyin-omurilik sıvısı boşaltılıyor, yerine hava verilerek X ışını aracılığıyla beynin filmi çekiliyordu. Böylelikle hava ile dolmuş karıncıkların büyüklüğü, konumu görselleştiriliyordu. Böylesi bir teknik ancak beyin tümörü kuşkusu varsa göze alınabiliyordu. Şekil 6-1'de, tipik bir BT tarama çifti gösterilmektedir.

Zemine paralel sayılabilecek bir düzlem boyunca elde edilen beyin kesitleri, beynin karıncık sistemini içerecek biçimde konumlanmıştır. Beyin BT'sinde beyin-omurilik sıvısı siyah, beyin dokusu gri görünür. Sol taraftaki tarama sağlıklı bir insana ait olup karıncıkların boyutu küçüktür. Sağ taraftaki ise bir şizofrene ait olup karıncıklar genişlemiştir. BT ile yapılan erken çalışmalarda karıncıklar ve beyin ayrı ayrı ölçülerek VBR (Karıncık-Beyin Oranı) adı verilen bir ölçü tanımlanmıştır. Elliden fazla araştırmada, şizofreni hastalarında bu oran yüksek bulunmuştur. Beyne ait normal dışı özellikler, hasta deneklerin normal deneklerle kıyaslanması ile ortaya konabilmektedir. Bu araştırmalar, zihnin belli başlı hastalıklarının, en azından şizofreninin, araştırılmasında beyin görüntüleme teknikleri uygulamasına temel teşkil etmiştir.

MR'ın öne çıkışı ise 1980'li yıllarda olmuştur. 1952 yılında Nobel ödülü alan Edward Purcell ve Felix Bloch, nükleer manyetik rezonans olgusunu keşfeden kişilerdir. MR, beyin anatomisini en ince ayrıntıda görebilmemizi olanaklı kılan bir tetkik olup bilimsel bir araç olarak BT'nin yerini almıştır.



Şekil 6-2: Üç düzlemde MR taraması: Transaksiyal, koronal ve sagittal.

MR, bütün düzlemlerde sağlanan beyin görüntülerinin yeniden yapılanarak görselleştirilmesini sağlayan bir tekniktir. Beynin üç boyutlu karışık yapısı nedeniyle farklı açılardan elde edilen görüntüler önemlidir. Örneğin, özellikle psikiyatri açısından önem taşıyan kaudat, putamen, amigdal ve hipokampus gibi subkortikal yapıların görüntülemesi, MR'daki koronal kesitler (önden arkaya doğru, yer düzlemine dik) aracılığıyla olabilmektedir. Yüksek çözünürlük sayesinde elde edilen kesitler, sanki laboratuvarda kadavra beyninden elde edilmiş kesitler kadar ayrıntı verebilmektedir. BT ile kıyaslamak açısından Şekil 6-2'de üç planda MR görüntülerine yer verilmiştir;

transaksiyal, koronal ve sagittal (soldan sağa olmak üzere ortaya doğru). Transaksiyal düzlemdeki görüntü, Şekil 6-1'deki BT görüntüsünde yer alan aynı alana aittir.

Zihnin Haritalanması ve Ölçümü: Fonksiyonel Teknikler

Nörogörüntüleme tekniklerinin ikinci büyük grubu, fonksiyonel teknikler olarak bilinmektedir. Bunlar SPECT, fMR ve PET'tir. Bu yöntemler aracılığıyla beyni, zihinsel işlevselliği esnasında (düşünürken, anımsarken, işitip görürken, hayaller kurarken, hoşnutken, hoşnutsuzken; kimyasal ulakları kullanarak sinapslar arası ileti üretirken) gözlemleyebilmekteyiz. Yapısal ve işlevsel teknikler birbirlerini tamamlamaktadır. Yapısal tekniklerle beyin yapılarını en ince ayrıntıda görebilmekte, onların birbiriyle uzamsal ilişkilerini algılayabilmekteyiz. Fonksiyonel teknikler ise bize, beynin düşünceyi nasıl oluşturduğunu, kan akımını ve metabolizmasını değiştirerek uyaranlara nasıl tepki verdiğini, kimyasal ulaklar aracılığıyla beyin hücrelerinin birbirlerine nasıl yakınlaştıklarını, verilen ilaçların beyni nasıl etkilediğini araştırma olanağı vermektedir. Bir kişiden elde ettiğimiz fonksiyonel görüntüyü, aynı kişiden elde edilen yapısal görüntüye bindirerek (görüntü kayıtlaması adı verilen işlem) fonksiyonel değişikliğin hangi anatomik bölgede oluştuğunu saptamak mümkündür. Birleşik teknik kullanmak suretiyle insan beyni ve bilişselliğinin gelişiminde henüz keşfedilmemiş alanların haritasını çıkarabiliriz.

Fonksiyonel tetkiklerin içinde en eski olanı SPECT'tir. Bu teknikte, kan akımını ya da nöroreseptör denilen alıcıları işaretleyen iz sürücüler, tek fotonu emen (tekniğe adını veren) izotoplar kullanılmaktadır. SPECT de BT gibi görüntülemede devrim yaratmış eski bir teknik olup bugün nöroreseptörle ilgili çalışmaların dışında pek kullanılmamaktadır. Zihinsel hastalıklarda beyin akımı araştırmasının öncüsü Seymour Kety'dir. Ancak o yıllarda, teknoloji kesin bir harita çıkaracak ölçüde gelişmiş değildi. SPECT aracılığıyla şizofrenide beyin anormalliklerini gösteren ilk kişi David Ingvar olup, beynin frontal loblarında azalmış kan akımına işaret ederek hipofrontalite örüntüsünden ilk söz eden araştırmacıdır. Bu bulgu, SPECT ve PET kullanılarak başka araştırmacılar tarafından da doğrulanmıştır.

PET ise yıllar boyunca fonksiyonel teknikler içinde işin çoğunu üstlenmiş, 'Hizmet Katırı' rolüne soyunmuş bir tekniktir. Pozitron (antimadde özelliğindeki pozitif yüklü elektronlar) emen işaretleyi-

ciler kullanılmaktadır. Tekniği, beynin hangi kısımlarının daha çok enerji tükettiğini anlamak üzere glikoz metabolizması ölçümü amacıyla geliştirenler, Ulusal Sağlık Enstitüsü'ndeki çalışmalarıyla Kety ve Louis Sokolff olmuşlardır. Yüksek çözünürlüğüyle MR'ın BT'ye sağladığı üstünlük neyse PET'in SPECT'e üstünlüğü de odur. Yüksek çözünürlük düzeyinde araştırılabilen glikoz metabolizması çalışmaları, bilim insanlarına yaşayan beyinde düşünce ve duygunun sinir hücresi temelinde haritasını çıkarabilme olanağı vermekte; bulgular hasarlı beyinde yapılan çalışmalarda -eskiden- elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmak suretiyle sağlıklı ve hasta beyin arasındaki farklılıkların anlaşılması mümkün olmaktadır.

Kan akımı ölçümü yönteminin eklenmesiyle PET tetkikinin kapsamı oldukça genişlemiştir. Bu amaçla işaretleyici olarak kullanılan H_2O^{15}, yarı ömrü iki dakika kadar kısa olan bir madde olup araştırmacılara zihinsel aktivite sırasında seri hâlde görüntü kaydedebilme imkânı vermektedir. Ulaşılan bu nokta, insan bedeninin hareketli fotoğrafı anlamında bugüne dek yapılanların en iyilerinden biridir. PET, dağılımı, yoğunluğu ve ilaçlara tepkisini araştırabilmek amacıyla bazı reseptörlerin işaretlenmesinde de kullanılmaktadır. Kullandığı izotopların biyolojik maddelerde (örneğin, C^{11}, O^{15} ve F^{18}) bulunması, ilaçlar gibi 'informatif-bilgisi belli' moleküllere kolayca bağlanabilmesi nedeniyle PET esnek nitelikli bir araçtır. Dolayısıyla PET metabolik, nörokimyasal ve fizyolojik süreçlerin araştırılmasında kullanılabilmektedir.

Fonksiyonel MR (fMR) ve MR spektroskopi (MRS), beyin işlevinin görüntülenmesi anlamında MR'ın kapasitesini boyutlandıran iki tekniktir. Her iki teknik de uyarıcı sinyalin beyin dokusu tarafından farklı işlevler doğrultusunda emilimini ve değişkenliğini ölçmek suretiyle beynin fizyoloji ve kimyasını araştırmada kullanılmaktadır. fMR aracılığıyla algısal ve bilişsel uyaranlar sonucu değişen beyin akımını görselleştirmek mümkündür. (Benzeri araştırmalar PET ile de yapılmıştır.) PET'ten farklı olarak MR'da iyonize radyasyona maruz kalmak gerekmiyor. Benzer biçimde MR spektroskopi fosfor, hidrojen, flor spektrumunu ölçmekte kullanılmakta, böylelikle hücre zarlarının devamlılığı, bütünlüğü ve beyinde ilaç etkilerini araştırmak olanaklı hâle gelmektedir.

MR Teknolojisi ile Ne Öğrenmekteyiz?

Sağlıklı beyin ve zihinsel hastalıklar hakkındaki bilimsel sorulara yanıt oluşturabilecek bu teknikler, 'beyin fotoğraflarını' nasıl olup da sunabilmektedir?

Görüntüleme tekniklerinin gelişimi yüksek hızlı, etkili bilgisayarların keşfiyle yakından ilişkilidir. Aynı ilkelere bağlı çalışan görüntüleme tekniklerinin tamamı sayılamayacak çoklukta ve zihnin alamayacağı genişlikte sayısal verinin elde bulunmasını gerektirmektedir.

Görüntüleme yorumu açısından değişik düzlemde kesitlere bölünen beyinde, her kesit ayrıca 'voksel' adı verilen küp şeklinde (hacimsel) mikro birimlere ayrılmaktadır. Erken dönem MR çalışmalarında kesitler santimetre kalınlığındaydı, dolayısıyla vokseller daha genişti. Teknoloji geliştikçe vokseller giderek küçüldü. Voksellerin küçülmesiyle elde edilen resimlerdeki kalite farklılaştı; resimler daha net ve ayrıntılı hâle geldi. Şu an, çalışmamızdaki MR'da kullanılan voksel hacmi yarım milimetre küptür, olasılıkla gelecek yıllarda daha da küçülecektir.

Beyin, voksel olarak tanımlanan binlerce hacimsel elemandan oluşur. Bu vokseller, her görüntüleme yöntemine göre değişkenlik gösteren tarzda, beyin dokusunun yeniden yapılandırıldığı, 'piksel' olarak isimlendirilen görsel elemanlara dönüştürülür. Dönüşüm sonucunda her bir vokseldeki dokuyu tanımlayan, sinyal şiddeti denen bir sayı oluşur ve bu sayının büyüklüğü dokunun boyutu ve yapısını (doğasını) yansıtan renge veya siyah/gri/beyaz tonlarına çevrilir. Bu görüntüleri, piksel adını verdiğimiz görsel elemanların üç boyutlu nokta matriksleri olarak düşünebiliriz. Ancak uygulamada genellikle iki boyutlu ve tek bir kesit hâlinde resimlenmektedirler.

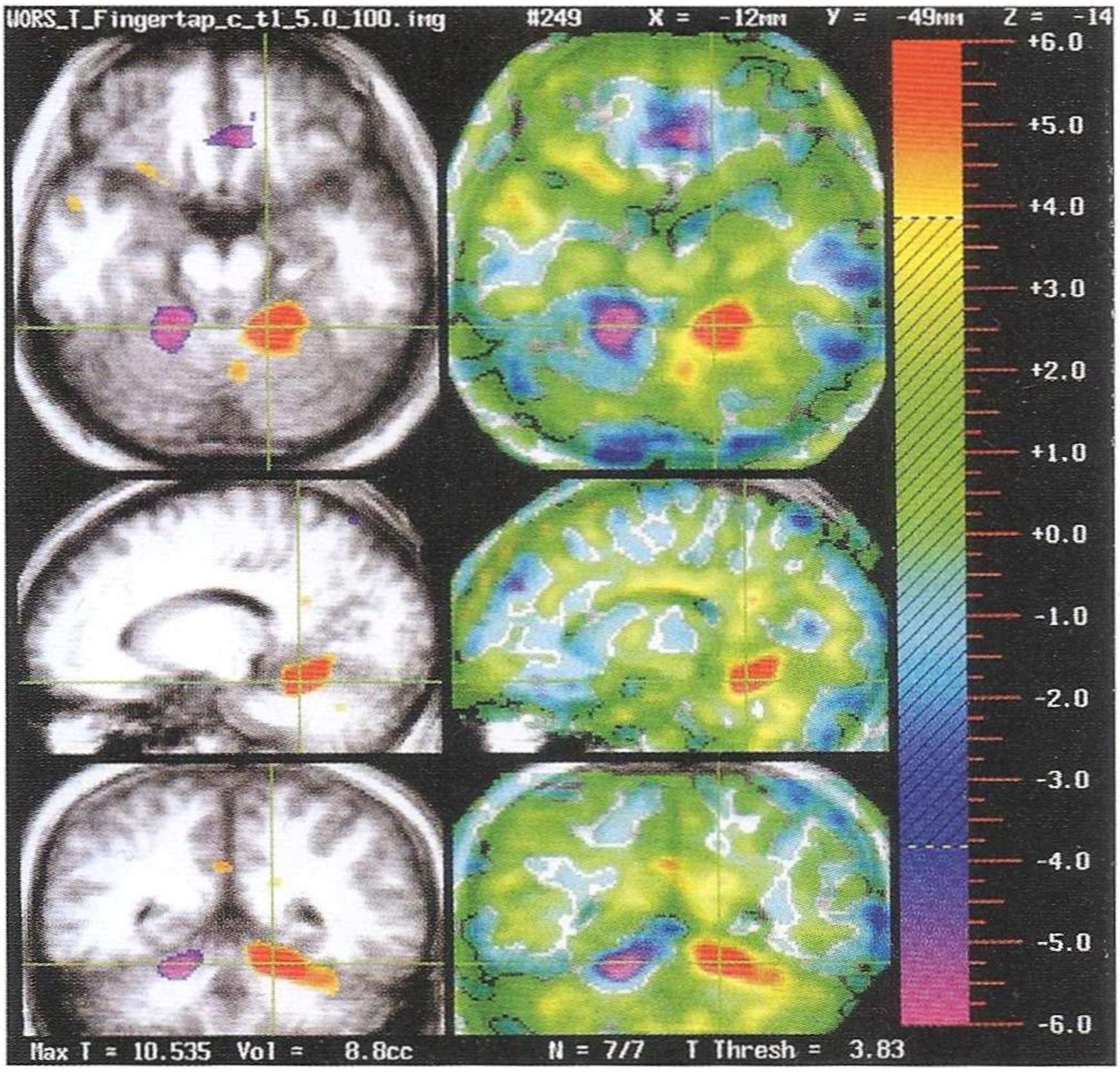
Her vokseldeki sinyal yoğunluğu vücudumuzda işlenen hidrojen protonları sonucu oluşmaktadır. Protonlar (pozitif yüklü iyonlar) minik mıknatıs çubukları gibi olup manyetik bir momente sahiptirler; bir uçta pozitif, diğerinde negatif özellik taşırlar. Dolayısıyla manyetik alanlara duyarlıdırlar. MR çekilirken başımız kalın, yuvarlak, yüzük görünümlü (ya da çepeçevre dolaşan yarım ay) dev bir mıknatısın içine yerleştirilmektedir. Vücudumuzda dağınık bir biçimde bulunan minik mıknatıs çubukları/hidrojen protonları farklı yönlere doğrulmuşlardır. Böylesi büyük bir mıknatıs alanına yerleştirilmiş olmak, hidrojen protonlarının emre uyan askerler gibi bir hizaya

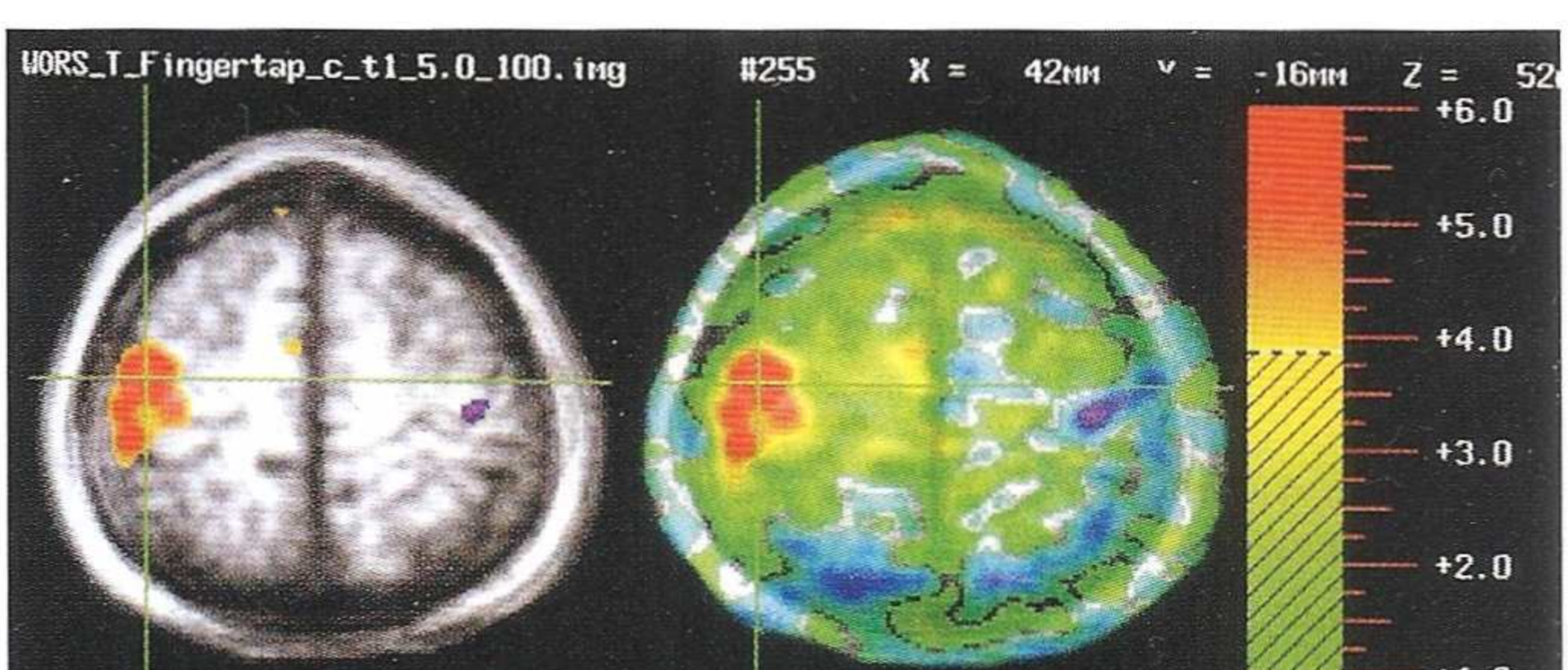
gelmelerine yol açar. Düzene girmiş mıknatıs çubuklarının oluşturduğu ortak manyetik güç, hidrojen protonlarının oluşturduğu alanın ölçülebilmesine imkân sağlamaktadır. Daha sonra radyo frekans aracılığıyla uyarılan protonların yüklendiği ekstra enerji, kısa süren bir enerji sıçraması oluşturmakta ve ardından protonlar önceki enerji düzeylerine geri dönmektedirler. Bu geri dönüş sırasında oluşan sinyaller, bilgisayar tarafından 'sinyal yoğunluğu' biçiminde bir araya getirilmekte ve bildiğimiz MR görüntüleri bu yolla ortaya çıkmaktadır. Sinyal yoğunluğu, 0-200 arasında değişen bir rakam olup bu sınırlar içinde oluşan değişiklikler siyah/beyaz/gri olarak belirginleşmektedir.

MR, hayranlık uyandıran bir teknolojidir. MR çekiminin ilk denekleri olarak çoğumuz, başlangıçta, hizaya sokulmuş hidrojen protonlarımızın bedenimizde aksiliğe yol açıp açmayacağının merakındaydık. Ancak bugüne dek milyonlarca insan MR taramasından geçmiş olup tek bir yan etki bile bildirilmemiştir. Diğerlerinden farklı olarak bu teknolojide iyonize radyasyona maruz kalınmadığı için, sağlıklı insanlar da dâhil, geniş kitlelerde kullanılmasında sakınca yoktur. MR'ın nasıl çalıştığına dair yukarıdaki paragrafta verilen tanım oldukça yalındır. Yoksa derlenen her MR sinyali ille de bir bilgi taşımak zorunda değildir. Beyin fonksiyonlarının ölçümü için MR'ın kullanılışına dair geniş bilgi sonraki bölümdedir. Gene de, beyin yapısının araştırılmasında MR kullanımı gelişen ve geliştikçe de kendini geliştiren büyüleyici bir disiplindir.

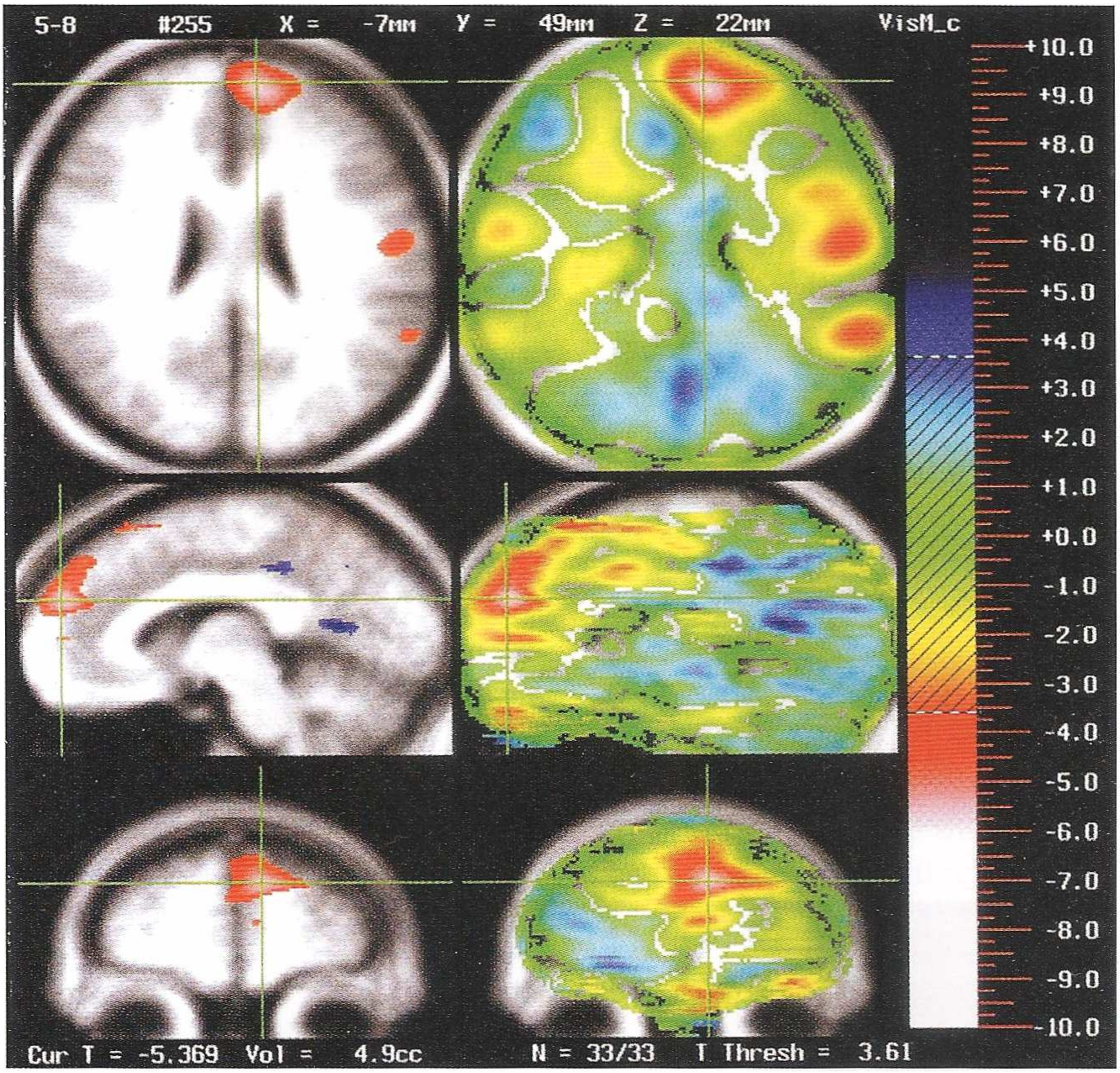
Örneğin, MR öncesi dönemde beynin karakteristik özellikleri hakkında bildiklerimiz ölüm sonrası beyin dokusunda yaptığımız araştırmalara dayanmaktaydı. Oldukça sınırlı olan bu kaynak aynı zamanda (özellikle depolama açısından) pahalıya mal olmaktaydı. Ölü dokudan bir kez kesit aldığınızda artık geri dönüşü yoktur; ne kesiti yenileyebilir ne de aldığınızı yerine koyabilirsiniz. Üstelik ölen insan çoğu kez yaşlı olduğu ya da bir hastalıktan öldüğü için sizin 'normal' diye kabullendiğiniz doku hiç de normal olmayabilir. Oysa MR'ı her yaştaki insanda kullanabilmemizin yanı sıra, çocuklukta, ergenlikte, erişkinlik ve yaşlılıkta beynin nasıl olduğu, gen ve çevre etkisinin bir bireyden diğerine, beyin üzerinde yol açtığı değişikliklerin ne olduğu gibi büyüleyici sorulara yanıt arayabilmekteyiz.

MR'ın üç boyutlu kapasitesini kullanabilmek bir yana akıllı bilgisayarlar aracılığıyla beyni görselleştirebilmekteyiz. Defalarca kesit alabilir, istediğimiz her planda ve istediğimiz her anda, ayrı ayrı zamanda ya da aynı anda beyni gözlemleyebiliriz.

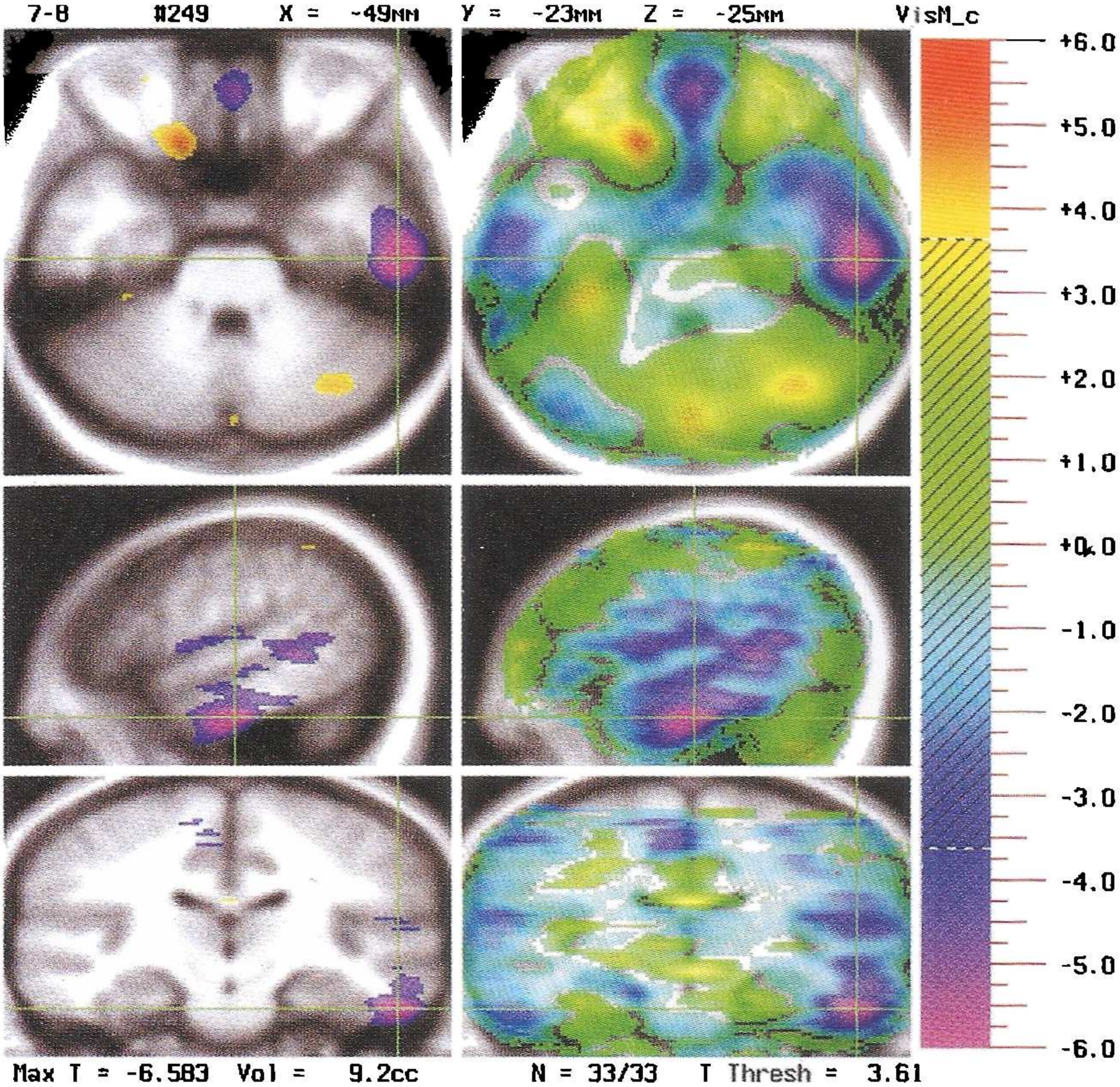




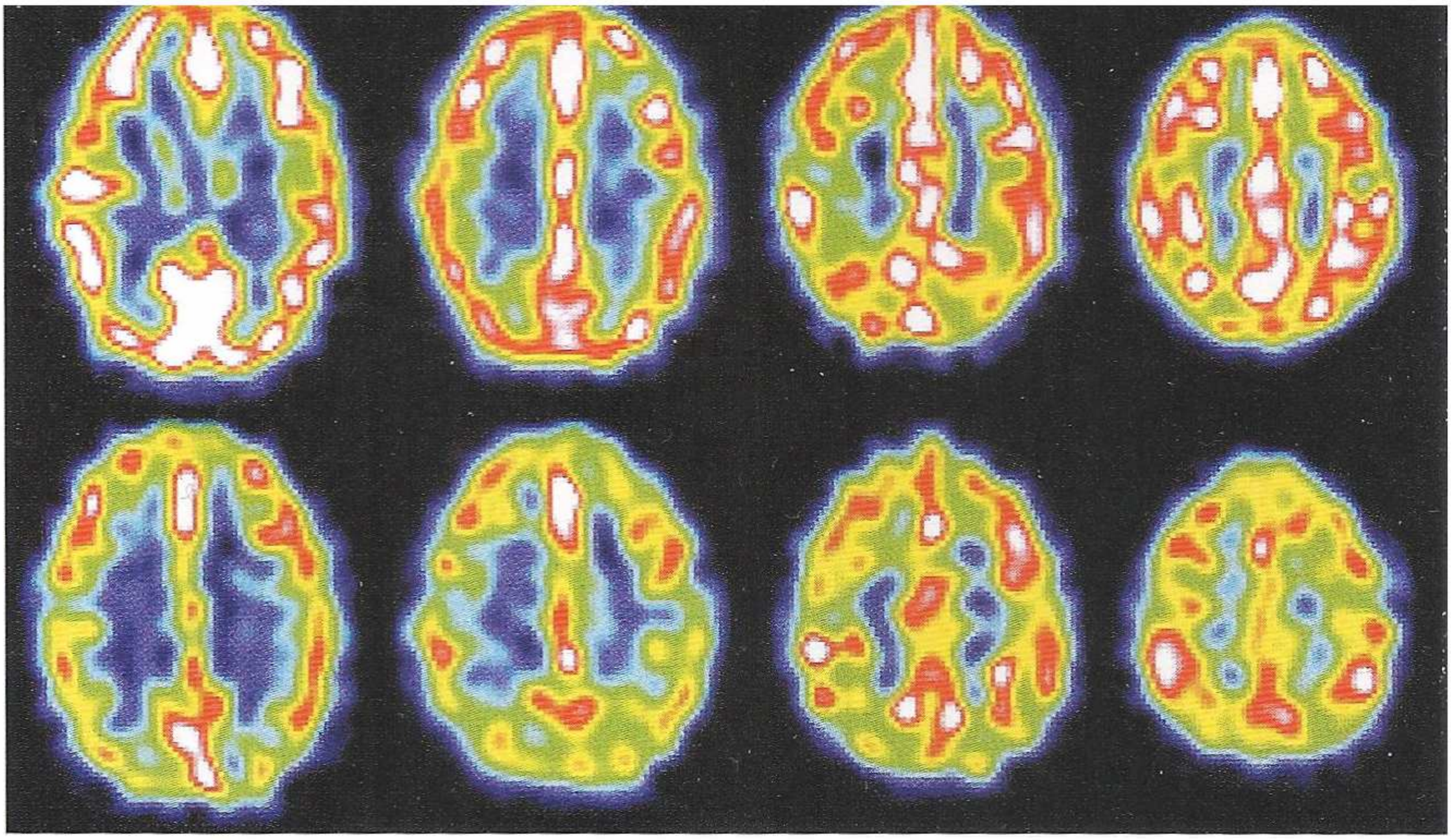
Şekil 6-8: Beyin bölgelerinin parmak tıklatma hareketi sırasında saptanmış fMR görüntüleri (Yatakta yatmakta olan bir insana ayakucundan bakmaktasınız; dolayısıyla onun solu sizin sağınıza gelmektedir.)
Şekil 6-8A (üstte): Motor bölgedeki aktivasyonu göstermektedir (kırmızı). Sol elle tıklatınca sağda büyük (kırmızı); sağ elle tıklatınca da solda küçük bir alan (mavi) aktive olmaktadır. Sol elle tıklatmak daha büyük bir çabayı gerektirmektedir. Bu daha çok kan akımı ve daha geniş aktivasyon demektir.
Şekil 6-8B (altta): Beyincikteki aktiviteye ait kıyaslamalar. Beyindeki sağ motor bölge beyinciğin soluna bağlıdır (kırmızı). Sol motor bölge de beyinciğin sağına bağlıdır (mavi). Bu çok iyi bilinen bir devre kuruluşu olup fMR'ın kan akımı ölçümü açısından kesinliğine işaret etmektedir.



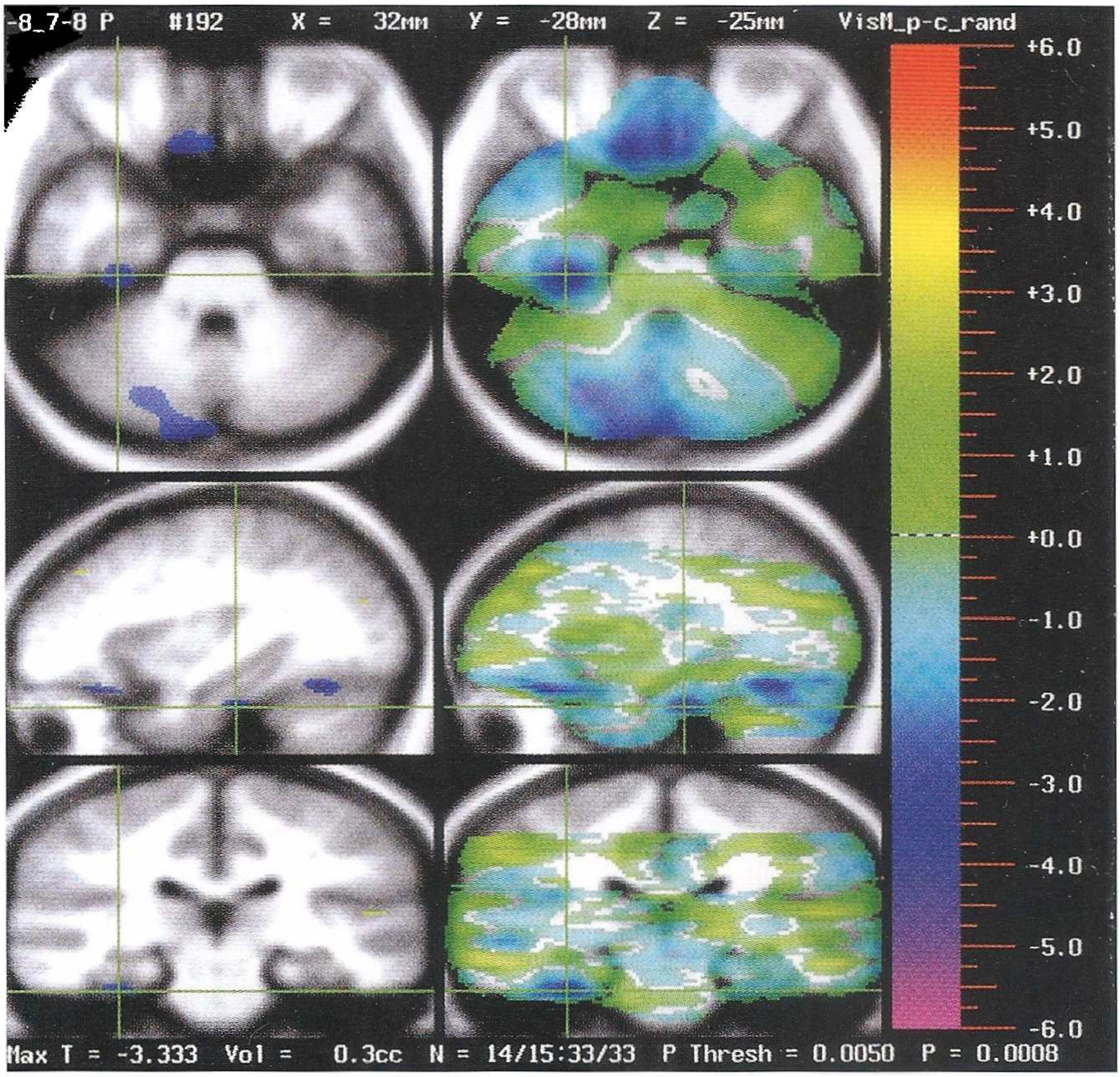
Şekil 6-9: Kişinin cinsiyetini tanıma ve yeni yüzler anımsamayla ilgili PET araştırmaları. Şekil 6-9A (üstte): Sağ frontal, anterior singulat, sağ parietal ve sol beyincik bölgelerini kapsayan 'bellek devresinde' artmış kan akımını göstermektedir.



Şekil 6-9B: Cinsiyet tanımada kullanılan ve düz girus ve inferior medial temporal alan gibi ilkel gelişmişlik düzeyindeki alanları kapsayan farklı bir devreyi göstermektedir.

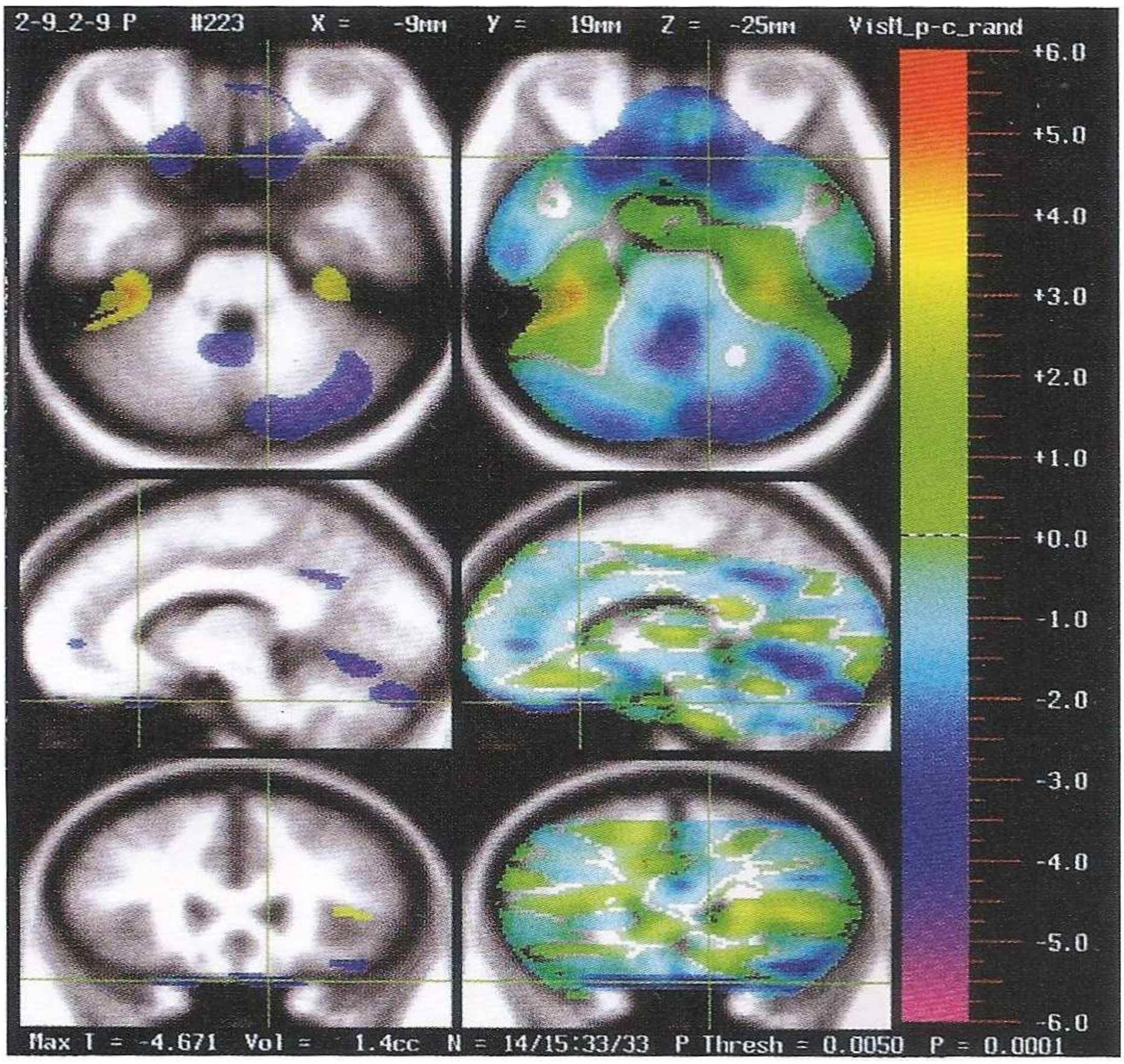


Şekil 6-10: Bir çift tek yumurta ikizinde anımsama sırasındaki kan akımı farklılıklarını gösteren PET araştırmaları.

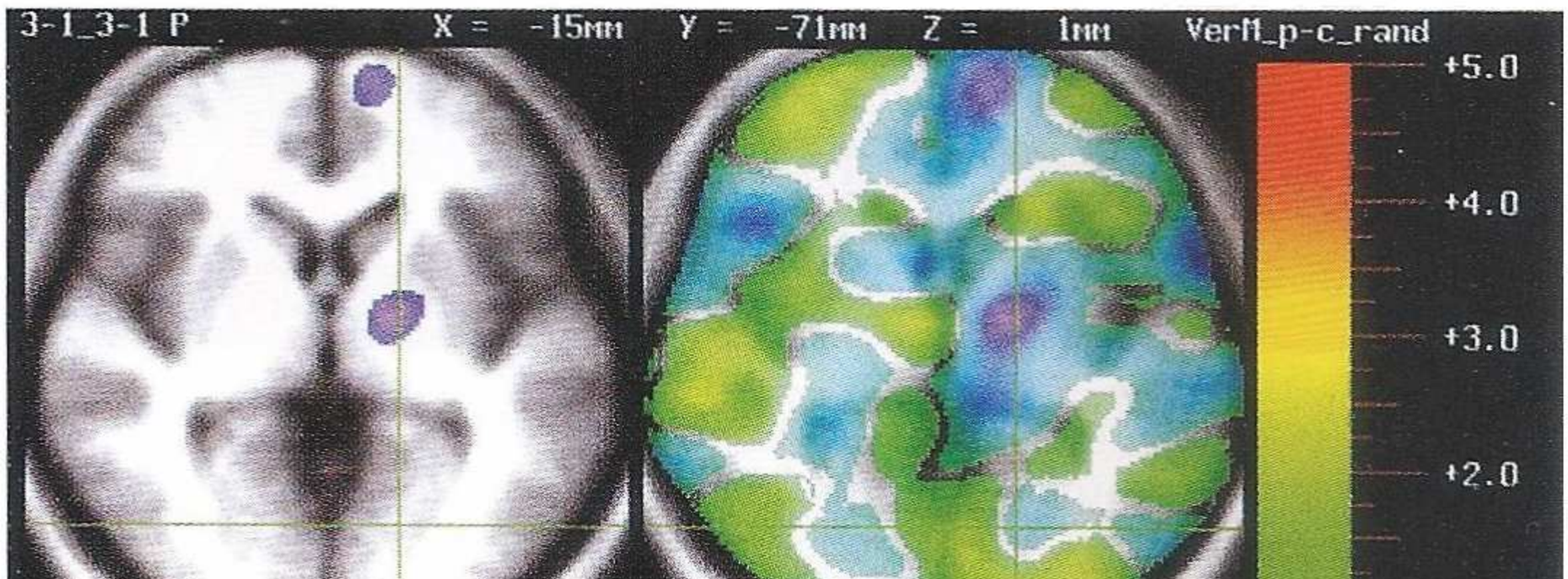


Şekil 6-11: Yeni yüzleri anımsama: Sağlıklı gönüllüler ve şizofren hastalarla yapılan PET çalışması. Hasta grubunda azalmış kan akımının olduğu bölgeler (düz girus, parahipokampal girus ve görsel korteks) mavi ile gösterilmiştir.

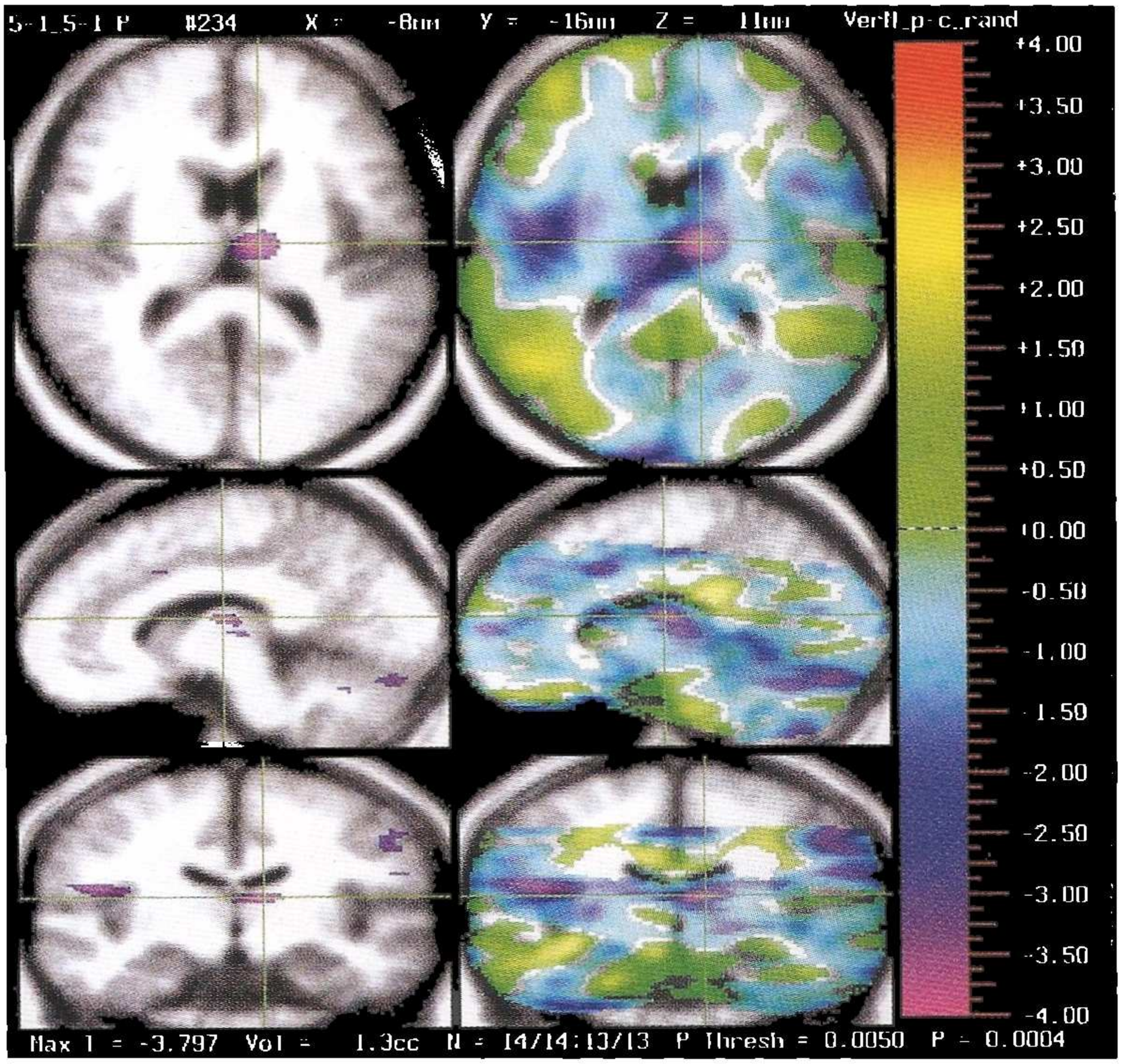
Şekil 8-3A



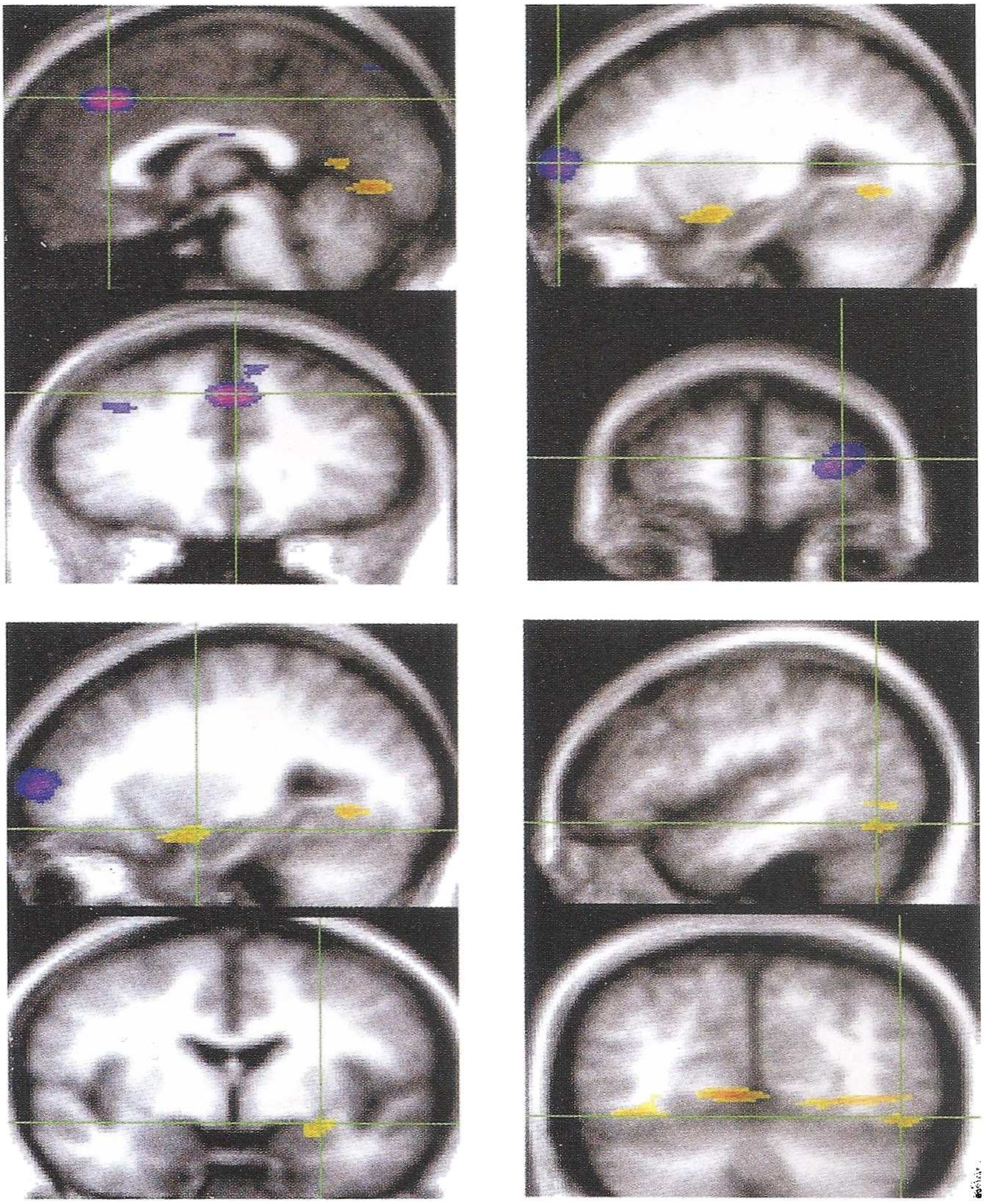
Şekil 8-3B



Şekil 8-3C

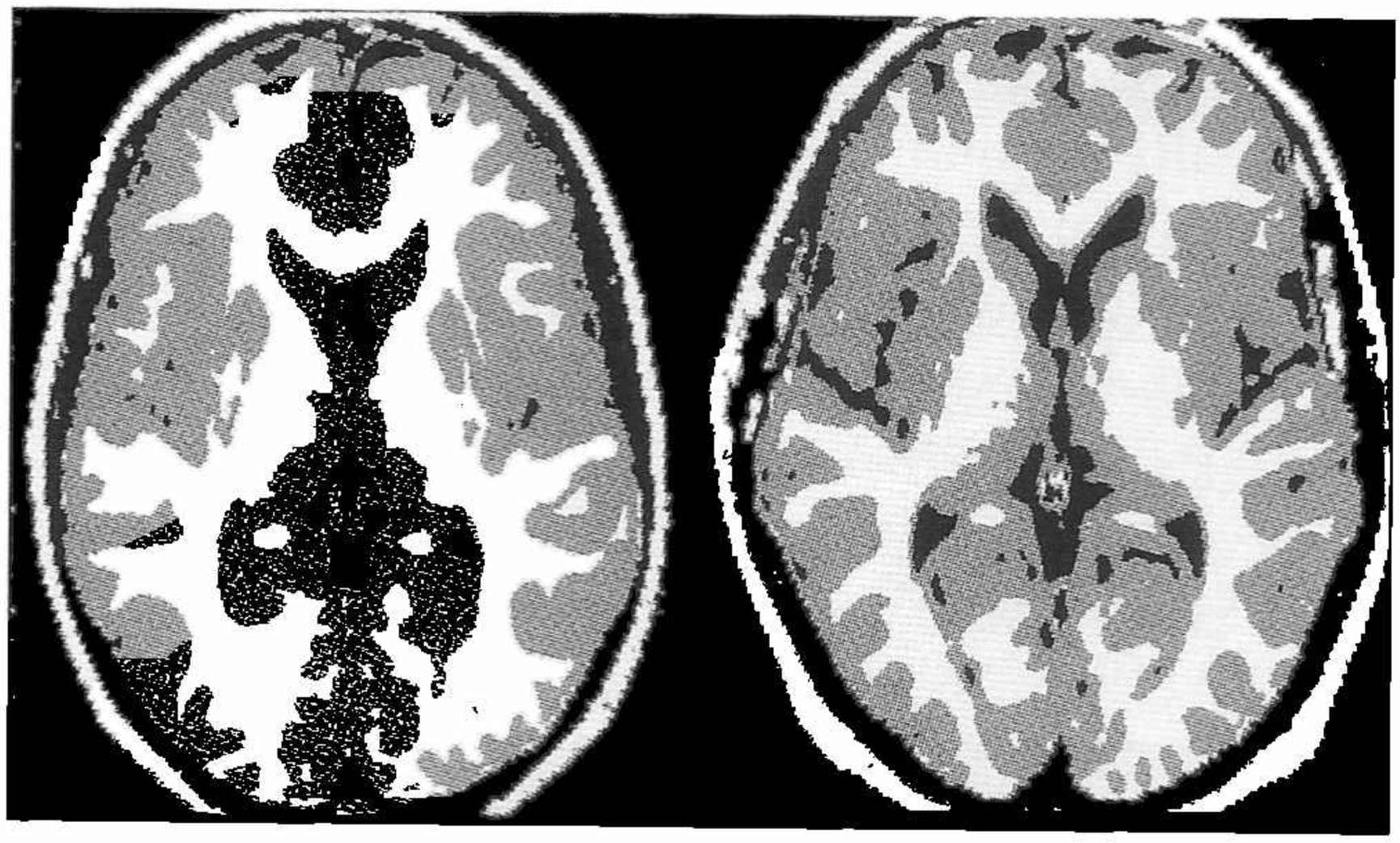


Şekil 8-3: Bir dizi zihinsel ödev sırasında şizofren hastalarındaki normal dışılıkları gösteren PET çalışmaları. Görüntüler, aynı görevi yerine getirirken sağlıklı insanlarda ve hastalarda azalmış ve artmış kan akımının olduğu bölgelerle ilgili bir harita niteliğindedir.
Şekil 8-3A (üst): Bir grup sözcüğün anımsanarak tanınması. Hasta grubunda alt frontal bölgelerde, singulat girusta ve beyincikte kan akımı azalmıştır. Anterior temporal bölgede artmıştır.
Şekil 8-3B (alt): Önceden duymuş oldukları bir öyküyü anımsama görevi. Hasta grubunda anterior frontal, talamus ve beyincik bölgelerinde kan akımı azalmıştır.
Şekil 8-3C (üstte): Bir grup sözcüğün anımsanması. Hasta grubunda singulat girus, frontal bölgeler, temporal bölgeler, talamus ve beyincikte azalmış kan akımı var. Bu, şizofrenideki çoğu belirtiyi ve bilişsel sorunu açıklayan beyin devreleri anormalliği açısından önemli bir bulgudur.



Şekil 11-5: Hoşnutluk ve hoşnutsuzluk veren uyaranlarla ilgili PET görüntüleri. Hoşnutsuz bir şeye bakarken artmış kan akımının olduğu yerler sarı ile gösterilmektedir. (Amigdal ve görsel bağlantı korteksindeki artmış kan akımına dikkat -alttaki dört resim.) Mavi alanlar ise hoşnutluk uyaranına verilen tepkiyle artmış kan akımını gösteriyor (üstteki ve orta soldaki). Hoşnutluk uyaranları ile özellikle kortikal bölgelerde, bilhassa frontal kortekste akım artmaktadır.

Ölü dokunun aksine kesitlerimizin kalınlığı da keyfimize kalmıştır. Edindiğimiz bilgileri bilgisayar dosyasında saklayabilir, gelişen her yeni soruyla ve bulduğumuz her yeni bulguyla dosyadaki bilgiyi her an kullanıp dilediğimiz karşılaştırmayı yapabiliriz. **Kadavra çalışmasıyla kıyaslanamayacak değerde** ölçümler yapabilmemiz ayrı bir kazançtır.



Şekil 6-3: Sınıflamış dokularda MR taraması: Bilgisayar aracılığıyla Gri Cevher, Beyaz Cevher ve Beyin-Omurilik Sıvısı (BOS) olarak sınıflanmıştır. Solda görülen genç, sağda görülen bir yaşlı bir insana aittir.

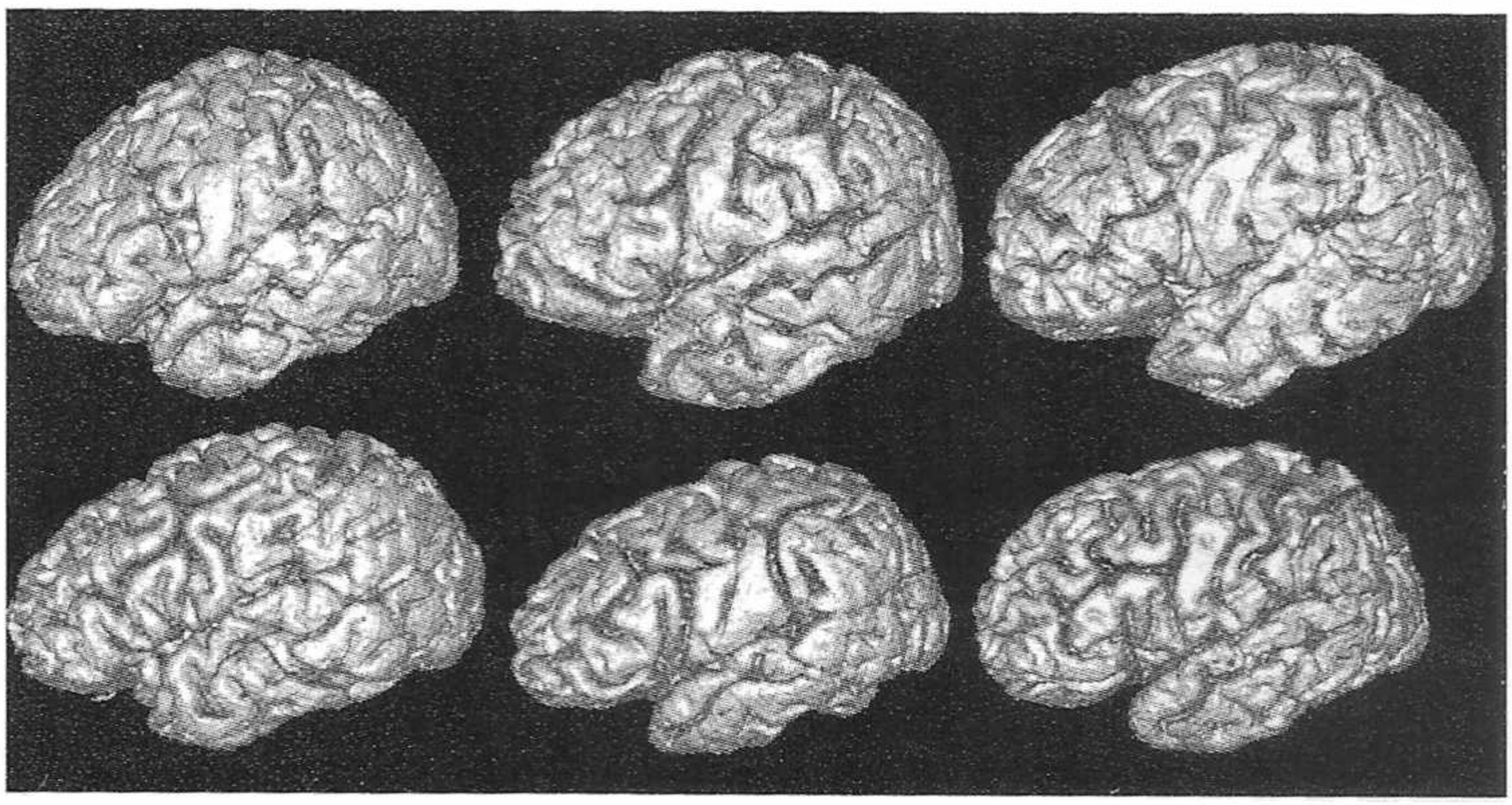
Örneğin, beyindeki beyaz cevher (teller), sinir hücresi (gri cevher) ve beyin-omurilik sıvısı miktarlarını ölçebilmekteyiz. Oysa kadavra beyninde bu üç unsuru ayrıştırmak olanaksızdır. Çünkü beyin-omurilik sıvısı, beyin çıkartıldığında zaten akıp gitmektedir. Geliştirilmiş doku sınıflaması programlarıyla bu ölçüm istenen her insan için kolayca yapılabilmektedir. Dördüncü bölümde yer alan Şekil 4-1'de, bunu açıklayan bir çizim vardır; farklı dokular, farklı sinyal yoğunluğuna sahiplerdir.

Şekil 6-3'te, yirmi ve yetmiş yaşlarında sağlıklı iki insan beyni görmekteyiz. Yaşlı olanda karıncıklardaki beyin-omurilik sıvısı fazlalaşmıştır ve beyin yüzeyinde belirgin bir gri-beyaz cevher farklılığı dikkati çekmektedir. Miktarları vermek de mümkündür; genç olan beyinde, santimetre küp cinsinden, gri cevher miktarı 671, beyaz cevher 401 ve BOS 67'dir. Oysa yaşlı olanda gri cevher 678, beyaz cevher 346, BOS ise 279'dur. Yaşlı olanda beyaz cevher azalırken BOS

miktarı anlamlı biçimde artmıştır. Bunun anlamı, yaşlı olanda beynin boşaldığı beyin hücreleri arasındaki bağlantının azaldığıdır. Dolayısıyla miktarı aynı olmakla birlikte gri cevherin çevre bağlantısı çok azalmıştır.

Beynin kıvrım ve oluk sayısının bireyler arası farklılığını merak ediyor olabiliriz; MR öncesi bu konuda yazılmış bir kitap, yirmi kadavralık bir vaka serisine dayanmaktaydı. MR kullanılarak, farklılık taşıyan pek çok bireyde, bu ölçümü kesine yakın biçimde yapabilmekte, farklı yüzey ölçümlerini verebilmekteyiz.

Şekil 6-4'te altı insanın beyin görüntüleri yer almaktadır. Ana oluklar (Silvian oluğu, santral oluk gibi) arasında pek fark yoktur ancak kıvrımlar söz konusu olduğunda oldukça önemli farklılıklar vardır. Sonraki adım, bireysel farklılığın ruhsal ve zihinsel özelliklerle bağlantılı olup olmadığının araştırılmasıdır. Örneğin, kıvrım sayısının çokluğu ile zekâ düzeyi yüksekliği arasında bir bağlantı bekleyebiliriz. (Beynin gelişmesiyle kendi üzerine katlanması ve böylelikle kıvrım sayısının artması gibi.)



Şekil 6-4: Beyin yüzeyi değişkenliğini gösterebilmek amacıyla altı değişik insanda yeniden yapılandırılmış MR taramaları.

MR aracılığıyla yapabildiğimiz niceliksel ölçümler, beynin özellikleri ve zihinsel beceriler konusunda şaşırtıcı keşiflerin yapılmasına yol açmıştır. Lee Willarman, geniş gruplarda, yüksek ve düşük zekâ düzeyi karşılaştırması yaparak beyin büyüklüğü ve zekâ düzeyi arasındaki ilişkiyi bildiren ilk çalışmacıdır. Farklı zekâ düzeyine sahip, rastlantısal olarak oluşturulmuş bir denek grubunda yaptığımız çalışmada benzer bir sonuç elde ettik; beyin büyüklüğü ile zekâ düze-

yi arasında ilişki vardı. Beden yapısına göre değişebilecek ölçümler göz önüne alınmış, ona göre oranlandığında aynı sonuç alınmıştır (örneğin, uzun boyluların beyni büyüktür ama bu, uzun boyluların zeki olduğu anlamına gelmez). Daha sonra yapılan başka çalışmalar bu bulguları doğrulamıştır. Aradaki ilişki 0,3 (korelasyon katsayısı) olup bu nispeten düşük bir bağlantıya işaret eder. Bu rakamın karesi (yani 0,09), çalışılan denek grubunda bir bireyden diğerine oluşan değişikliğin yüzde oranıdır. Diğer bir deyişle zekâ düzeyindeki farklılığın ancak yüzde 9'u beyin büyüklüğü ile bağlantılı olarak açıklanabilir.

Zekâ düzeyi (IQ), zekânın ölçümü olarak bilinir ancak aslında zekâ testi neyi ölçüyorsa onu gösteren bir sonuçtur. Çoğu kez ölçülen zekâ değil, okul başarısıdır (problem çözme becerisi, yaratıcılık vb.). Bütün bunlara karşın, söz konusu araştırmalar yapılana dek, zihinsel becerilerle beyin büyüklüğü arasında bağlantı olduğu kimsenin aklına gelmiyordu. Neden böyle bir ilişkinin olduğu ayrı bir sorun olup bu soruya şimdilik yanıt verememekteyiz. Büyük beyinliler daha iyi beslenenler mi, uyarıcılığı yüksek bir çevrede mi büyümüşler ya da anneleri daha mı sağlıklı; bunlar yanıtlanabilecek sorular gibi görünmüyor.

İnsan beyninin gelişimi üzerinde gen ve çevre etkisi hakkında öğrendiklerimiz nelerdir?

Soru, araştırılması kolay bir soru değil. Allahtan tek yumurta ikizleri var da, bu konuda 'doğal bir laboratuvar' işlevi görüyorlar! Tek yumurta ikizlerinin DNA'ları -fizik görünümleri gibi- birbirine çok benzer. Ancak büyüyüp olgunlaştıkça, farklı yaşam deneyleri, görüntü ve davranışlarında birbirlerinden farklı olabilecekleri yönlerin ortaya çıkmasına yol açar. Genetik olmayan etkiye ait ilk işaret, doğumda bir ikiz eşinin -daha iyi beslendiği için- diğerine göre daha büyük olmasıdır. İkizlerden biri daha dışa dönük ve lider yaratılıştadır. Birinin okul başarısı diğerinden daha iyidir. Tek yumurta ikizleri, genetik olmayan araçlar kullanarak, farklı giyinme, farklı yeme alışkanlıkları vb. yollarla farklılıklarını artırabilirler. Peki, beyinleri ne kadar benzer ya da farklıdır? Ne kadar farklıysa genetik olmayan etkinin beyin gelişimi üzerinde o denli belirleyici olabileceği çıkarımını yapabiliriz.

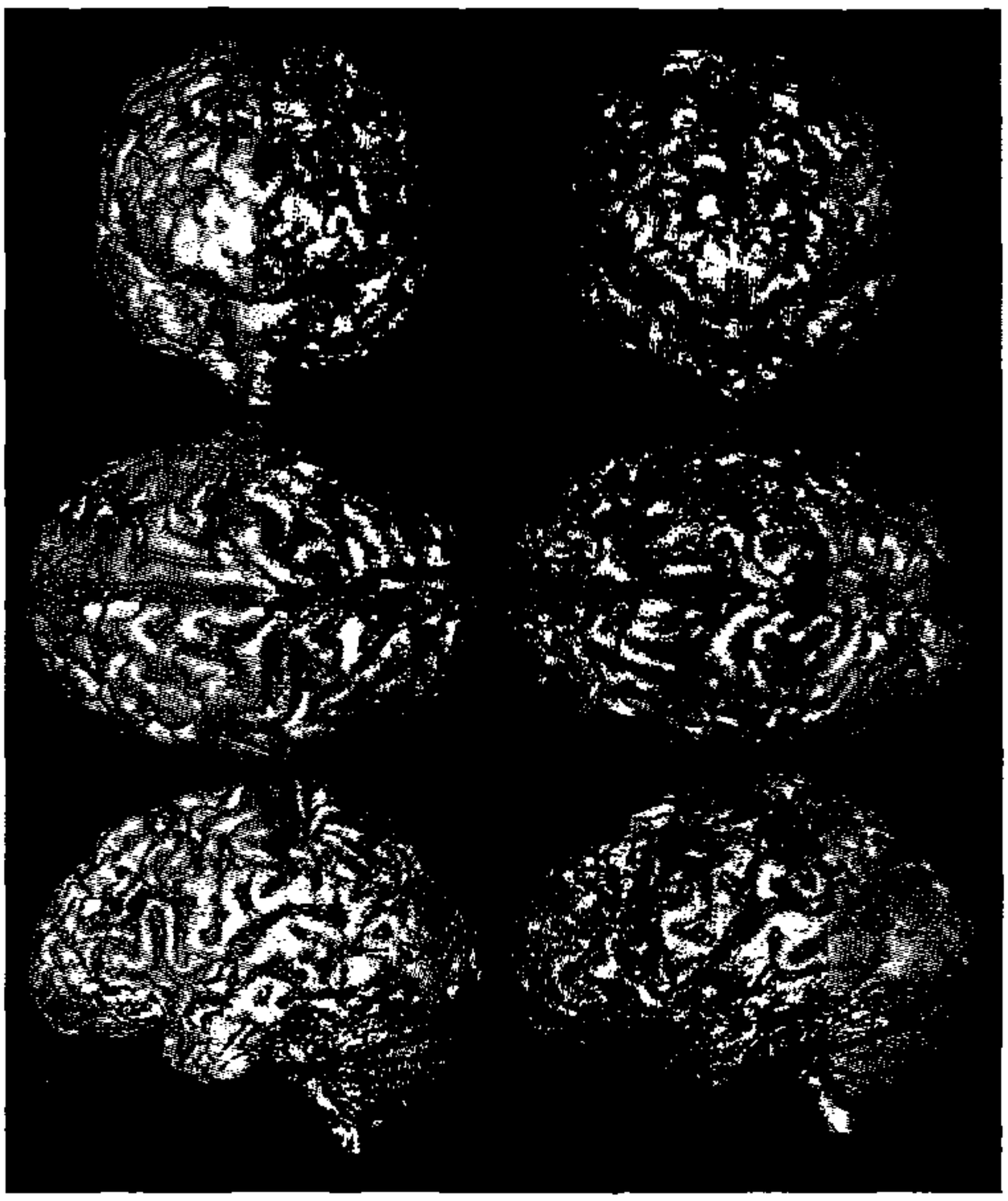
On iki tek yumurta ikizinden oluşan bir çalışmamızda, ikizlerin beyinleri arasında önemli farklılıklar olduğunu ortaya çıkardık. İkizler arası zekâ bölümü korelasyonu 0,6 olup, entelektüel işlevler ara-

sındaki farklılıklar genetik programlamaya bağlı olmayıp daha çok çevresel etmenlerin sonucudur. (Bazı çalışmalardaki daha yüksek korelasyon katsayısı çalışılan grupların sayıca daha geniş olmasına bağlı olabilir.) MR aracılığıyla beynin oluk ve kıvrım örüntüsünü ölçebilmenin yanı sıra görselleştirebilmekteyiz. Ayrıca oluk ve kıvrım örüntüsü, gelişimsel farklılıkların açıklanmasında ölçüt olarak kullanılabilmektedir.

Şekil 6-5, çalışmamızda incelenen beyin çiftlerinden birini göstermektedir. Görüldüğü üzere yüzey anatomisi oldukça farklıdır. Büyük oluk ve kıvrımlar, örüntü ve yerleşim açısından farklılık göstermemekle birlikte daha ufak çaplı olanlar farklıdır.

Yaşlanmaya gelince... Yaşla beraber oluşan kaçınılmaz yıkımı ölçmek olası mı? Ya da beyin yıkıma programlanmış mı? Beyin gelişimi ve olgunlaşmasının hangi evresinde sayıca artan hücreler budanmaya başlamakta? Programlanmış hücre ölümü, hangi noktada kendi üzerinde işlemeye başlayarak, beyin hücreleri yok olma sürecine girmektedirler?

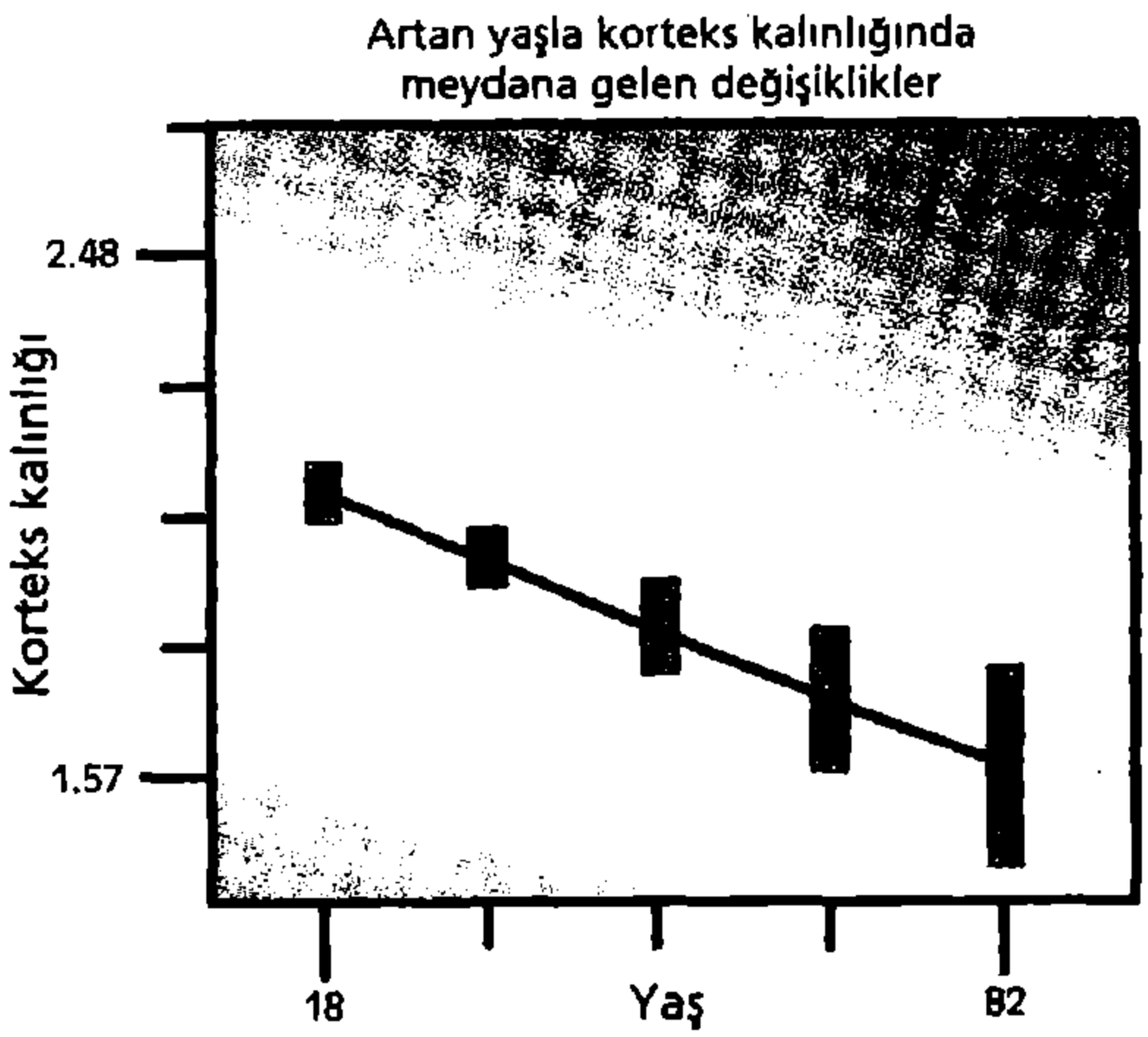
Hücrenin sergilediği temel biyolojik süreçler açısından MR'ın bu sorulara yanıt oluşturması beklenemez. Ancak beynin tümüne bakan



Şekil 6-5: Tek yumurta ikizlerinde beyin yüzey anatomisindeki farklılıkları gösteren MR taramaları.

MR, olası yanıtlarla ilgili kimi ipuçlarına işaret edebilmektedir. Çünkü MR'ı güçlü kılan özelliklerinden biri de yaşayan onlarca insanın beynini, bir anlamda dışarı 'çıkarması' ve ölçümler yapabilmesidir. Örneğin, yaşları 18-82 arasında değişen 148 sağlıklı gönüllüye ait beyin MR görüntülerini, geliştirdiğimiz bir bilgisayar programı aracılığıyla yaşla ortaya çıkan değişmeleri incelemek üzere kullandık. (Iowa'da geliştirdiğimiz bu programa BRAINS -Beyinler- adını verdik. Açılımı: Brain Research: Analysis of Images, Networks and Systems; Beyin Araştırması: Görüntüler, İletişim Ağları ve Sistemlerin Analizi.) İçe huzur vermese de beklediğimiz üzere, beynin zamanla küçüldüğünü ve yıkıma uğradığını tespit ettik. Beyin kabuğu yüzeyinde yaptığımız niceliksel ölçümler bunu doğrulayan sonuçlar vermiştir. Şekil 6-6, bu ölçümlerden birine dair sonuçları yansıtmaktadır.

Beyin kabuğu yüzey dokusu geriledikçe kabuk kalınlığının azaldığını belirledik. Kabuk kalınlığı 18 yaşındaki denekte 4 mm ölçülmüşken 82 yaşındaki denekte bu ölçüm 3,12 mm olarak bulunmuştur. Kadın erkek farkına gelince kabuk kalınlığı erkeklerde daha hızla azalmaktadır. Şekil 6-6'da, söz konusu değişmenin aşağı doğru dümdüz seyreden bir eğri hâlinde olduğunu görmekteyiz. Eğri üzerinde yer alan dikdörtgen çubuklar, zaman akışı boyunca farklı noktalardaki incelme yoğunluğunu göstermektedir. Bir insandan diğerine doğal olarak beklenen farklılıklar beynin gelişmekte olduğu yaşlarda daha az iken (örneğin, gençlerde) yaşlı insanların birbirin-

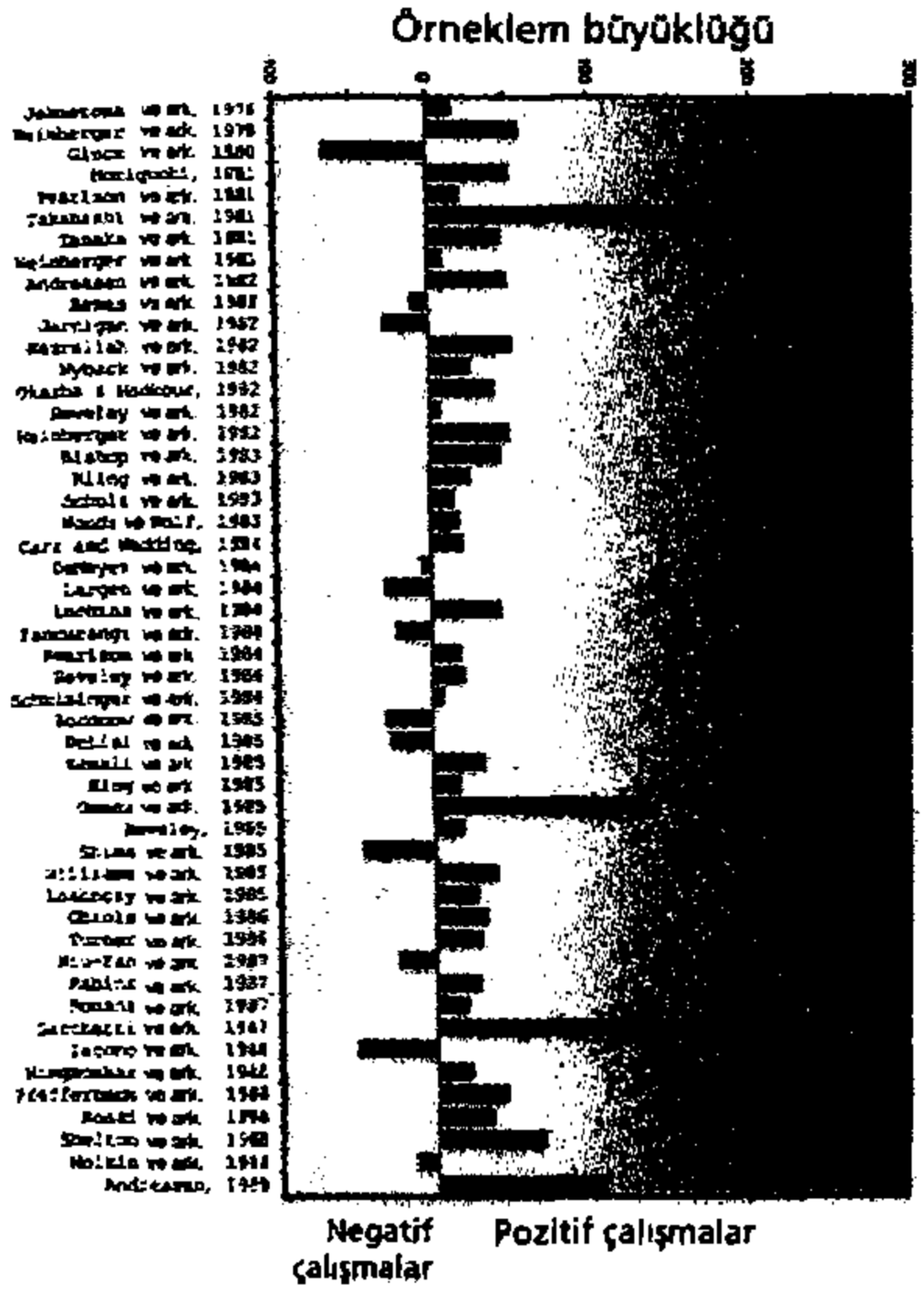


Şekil 6-6: MR taraması ile yapılan ölçümler sonucunda kortikal kalınlığın yaşla birlikte azalması.

den farkı daha boyutludur. İleri yaşlarda beyindeki hücre kaybı her insanda farklı yoğunluktadır. Bazıları yaşıyla uyumlu yaşlanırlarken bazıları daha hızlı yaşlanmaktadırlar. Deneklerin sağlıklı gönüllüler olduğu anımsanırsa sormak gerekiyor; neden bazıları gençlik pınarının başında duruyorlar? Beynin genç kalmasının sırrı nedir? Zihinsel eylemlilik mi? Cinsel sağlık durumunun iyiliği? Sağlıklı bir yaşam tarzı? Sonraki araştırma bu sorularla şekillenmektedir.

Gen-çevre etkileşimi, bireysel farklılıklar, yaşlanma süreci, ruhsal hastalıklar gibi alanlarda kullanımı, MR teknolojisinin araştırma programımızın ana gücü hâline gelmesine yol açmıştı. Kaldı ki aynı teknolojiyi kullanan pek çok psikiyatri araştırma grubu vardır. Bu çalışmalar bize ne öğretti?

Yıllar boyunca yapısal görüntüleme aracılığıyla araştırılan şizofreni ne öğrendiğimize iyi bir örnek teşkil etmektedir. Başlangıçta en önemli katkıyı BT sağlamıştır. Bir grup şizofreni hastasında bazı anormalliklerin olduğuna dair ilk rapor, 1976 yılında, o dönem Ingilteresinin önemli araştırma merkezlerinden biri olan Northwick Park çalışma grubundan gelmiş (Eve Johnstone, Timothy Crow ve ark.) ve *Lancet*'te yayımlanmıştır. Bu çalışma, kuşkuyla karşılanan bir çalışma olmuştur. Çünkü o sıralar, şizofreninin, olumsuz aile çevresi kaynaklı psikolojik bir hastalık olduğu inancı egemendi.



Şekil 6-7: Şizofrenide yapılan BT araştırmasının özeti.

Şekil 6-7, kuşku duyanların yanıldığını ortaya koymaktadır. BT ile yapılan ve yayımlanan çalışmaların yüzde 75'i normallerle kıyaslandığında şizofreni hastalarının beyinlerinde (karıncıklarda) grup olarak farklılık olduğuna işaret etmektedir.

Beyin karıncıklarındaki büyüme bir tür beyin örselenmesini (beynin gelişimsel aksaması, sinir hücreleri ya da uzantılarının kaybı vb.) yansıtmaktadır. Bulgular, şizofreni hastalarının, hastalıklarına yol açan beyin örselenmesi geçirdiğini, bu örselenmenin virüs, beslenme, doğum travması ya da genetik programlama hatası gibi fizik nedenlere bağlı olduğuna işaret etmektedir. Ancak bu sonuçların ne özgül nitelikli ne de tanısal değerde olmadığını vurgulamak gerekiyor. Örneğin, karıncık genişlemesi Alzheimer hastalığı gibi hastalıklarda da görülmekte olup her şizofreni vakasında bu genişlemeye rastlanmamaktadır. Bu bulgunun önemi, şizofrenisi olan kimi hastalarda karşılaşılan beyin anormalliği nedeniyle tıp bilimini ve araştırmaları bu yöne taşımasından kaynaklanmaktadır.

Keşif yerine oturduktan sonraki iş, beyindeki normal dışılıkların nasıl ve neden ortaya çıktığını araştırmaktır. MR ve fMR, taşıdıkları yüksek anatomik çözünürlük, fizyolojik ve nörokimyasal işlev bozukluklarını araştırabilen teknikler olduğu için önemli katkılar sağlamıştır.

Beyindeki karıncık genişlemesi, beyin örselenmesine dair özgüllük taşımayan bir bulgudur. Zamanında çoğu insan bunun beyin atrofisine (normal gelişen beynin, daha sonra hücre kaybı nedeniyle küçülmesi; yaşlılıkta ya da Alzheimer hastalığında olduğu gibi) bağlı olduğunu düşünmüştü. Şizofrenide, daha özgül bir alan söz konusu olabilir miydi? Bu anlamda en ilgi çeken alan prefrontal ve frontal korteks olmuştur. Aslında SPECT'le yapılan ilk çalışmalarda, David Ingvar, frontal kortekse dikkat çekmekle birlikte MR tekniği kullanılana kadar frontal lob yeterince çalışılamamıştır. Frontal lobu sınırlayan santral sulkus (merkezi oluk) beynin en belirgin sulkuslarından biri olup, MR, yüksek çözünürlüğü sayesinde, özellikle olukları çok ince ayrıntıda gösterebilmektedir. Böylelikle bu oluğun sınırlarının belirlenmesiyle frontal lobun ayrı olarak ölçülebilmesi mümkün olmaktadır.

Çalışma grubumuz, 1986 yılında, şizofrenide niceliksel MR ölçümüne dair ilk raporunu yayımlamıştır. Buna göre, frontal lob ölçümleri, beyin içi boşluklar ve bütününde beyin ölçümleri normallerden daha azdı. Kafatasının beş yaştan itibaren çok az büyüdüğü, kafatası

gelişiminde beyin katkısının sınırlı olduğu düşünülürse şizofrenide saptadığımız normal dışılıklar atrofiye değil, beynin gelişimindeki aksamaya bağlanabilirdi. Ancak bunun yanıltıcı olabileceği göz önüne alınarak tartışmada açıkça yer verdik. Çalışmada kontrol grubu olarak kullandığımız insanlar, doktorlar ve eğitim düzeyi yüksek hastane çalışanlarıydı. Dolayısıyla çalışma sonuçları açısından eğitim 'karıştırıcı' bir faktördü. Bunu göz önüne alarak, yeni bir hasta grubu oluşturarak, eğitim düzeyini eşitlediğimiz başka bir kontrol grubuyla yeni bir çalışma yaptık; hastaların beyin ölçümleri görece daha az olmakla birlikte arada fark yoktu! Ev ödevimiz belli olmuştu: Eğitim düzeyi, beyin büyüklüğüyle bağlantılı olduğu için sonuçları etkiliyordu. Kaldı ki, sonradan yapılan IQ çalışmaları, eğitim ve zekâ arasındaki ilişkiye bakarak, bunu doğrular sonuçlar vermiştir.

Tüm bu çalışmalar, beyin işlevleri üzerinde etkili yapısal ölçü farklılıklarını araştırmada MR'ın ne denli etkili bir araç olduğunu ortaya koymaktadır. Sevindirici olan aynı zamanda dikkati gerektiren husus, kullanılacak araştırma desenlerinin mükemmele yakın olması gerektiğiydi. Sonraki MR çalışmalarında, bizim gibi başka çalışma grupları da hasta ve denekleri anne ve babanın eğitim düzeyine göre eşleştirmişlerdir. Ölçümler daha incelikli ve ayrıntılı hâle getirilmiş ve sonuçta frontal lob ölçümleri hem kronik hastalarda hem de yeni başlangıçlı hastalarda normallerden daha düşük bulunmuştur. Aslında erken MR çalışmalarında sadece frontal lobla değil temporal lob, talamusla ilgili ilginç bulgular söz konusudur.

Şizofreni konusundaki bu öncü çalışmalar, yeni ayaklanan bir bebeğin duraklayarak yürümesine benzetilebilir **ancak son**rasında gelen çoğu araştırmanın yönü de bu çalışmalarla ortaya çıkmıştır. MR, beyin ve şizofreni hakkında sorulan temel soruların adresine işaret eden bir göstergedir. Bu erken çalışmalarla öğrenilen dersler ve gündemlenen kimi sorular ve tespitler şöyle dökümlenebilir:

Normal dışılıkları ürettiği düşünülen düzenekler ne olabilir?
Sinir gelişimi üzerinde durulmalı.
Beynin belli bölgeleri diğerlerine göre daha çok etkileniyor olmalı.
Şizofrenisi olan insanlardaki gri cevher kaybı normal yaşlanmayla oluşan kayıptan daha mı çok ve daha mı hızlı?
Hastaların özellikle başlangıç evresinde -kronik hastalık süreci yerleşmeksizin- araştırılması gerekir. Gen/çevre etkileşimi açısından ikiz çalışmaları yapılmalı.

Sonrasındaki serüven sadece coşkulu değil, aynı zamanda insana zenginlik katan bir deneyim olarak tanımlanabilir. Öykü, daha ayrıntılı biçimde, 8. bölümde sürecektir.

Ek olarak MR'ın -benzer soru ve tespitler çerçevesinde- başka ruhsal hastalıkların araştırılmasında da kullanılabileceğini vurgulamamız gerekir: Duygudurum bozuklukları, demans, alkolizm, anoreksiya nervoza, otizm, anksiyete bozuklukları gibi belli başlı hastalıklarda beyin yapısını çalışan araştırmalar MR aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Daha sonraki bölümlerde bunlara dair sonuçlara yer verilecektir.

Beyin Kimyası ve İşlevi Ölçümünde MR Kullanımı

Fonksiyonel Manyetik Rezonans

Yeni bir MR teknolojisi uygulaması olarak fMR'ın görkemli biçimde sahne alışı 1990'lı yıllarda olmuştur. Burada öncü isim Bell Laboratuvarları'ndan Seiji Ogawa oldu. Harvard'ın Jack Belliveau başkanlığında, Bruce Rosen ve Mark Cohen'den oluşan araştırma ekibi, sınırları zorlayıp zihinsel aktivite esnasında -MR kullanarak- kan akımı ölçümü yapabilmeyi kararlaştırdılar. Böylesi bir çalışma daha önce sadece SPECT ve PET kullanılarak yapılabilmişti. Yeni fikrin temeli, hidrojen protonlarına temellenmiş resimleme yerine hemoglobin kimyasına dayanmaktaydı. Hemoglobin, kanımızda oksijeni taşıyan ve hareket sırasında enerji sağlayan büyük bir moleküldür. Hemoglobin, beden eylemimize yakıt sağlayan oksijeni verdiğinde deoksihemoglobine dönüşmektedir. Deoksihemoglobin, hidrojen protonu gibi paramanyetiktir, yani mıknatıs özelliğindedir! Dolayısıyla kuramsal olarak nabız atımı ardışıklığı temelinde MR resmi oluşturulabilir. Ancak sorun deoksihemoglobinin yeterince olmamasıydı: Bedenimiz hidrojenden zengin olmakla birlikte yeterince hemoglobin olmadığından sinyal üretimi daha zayıf ve yakalaması daha zordur. Ve yüksek hızlı bilgisayarlar bir kez daha imdada yetişmiştir. Sinyal zayıfsa daha sık ve daha çok sinyal toplamanın bir yolu olması gerekir. fMR'daki sayısal veri, MR'daki ile kıyaslanamayacak ölçüde azdır. Araştırmacılar bu sorunu aşacak dâhiyane yollar geliştirmişlerdir.

İnsan bilişselliğini araştıran erken fMR çalışmaları, dans eden bir ayı kadar ağır ilerliyordu. Yöntemin işleyeceği belli olmuştu; ölçüle-

bilir bir sinyal için deneğin aynı şeyi tekrar tekrar yapması gerekiyordu. Ancak MR çekiminin yapıldığı ortam buna pek elverişli değildi. Tüm bedenini içi boş bir tüpe sığıştırmak zorunda kalan denek, çoğu kez kapalı alan korkusuna (klostrofobi) kapılıyordu. Tüpün içindeyken deneğe verilen uyaranın ulaştırılması, üstlendiği ödevi yapıp yapmadığını anlamanın zorluğu söz konusuydu. (Örneğin, 100'den geriye doğru sayması istenen deneğin, bunu yapmak yerine o akşam buluşacağı sevgilisini düşünüp düşünmediğini bilemezsiniz.) Denek, işitme ya da dinlemenin gerektirdiği bir ödevi yerine getirirken tarayıcının yüksek sesli ritmik gürültüsünün araya karışması diğer bir husustur. Yöntem, uyaranın ya da ödevin tekrarına dayanmakta olup tekrarlanan ölçümlerin aynı beyin bölgesinden kaynaklaması beklenmektedir. Deneğin en ufak hareketi, verinin başka şeyle karışmasına yol açacaktır.

Dolayısıyla araştırmacılar başlangıçta bildikleri alanlara yöneldiler. Örneğin, yanıp sönen bir dama tahtasına odaklanmış bir denekte, primer görsel korteksteki kan akımı artmaktadır. Bu gözlenmiyorsa eğer yöntem geçersiz demektir. İşte oldu! Sonunda olay aydınlanmıştı: Harvard'dan sonra Amerika'daki diğer merkezlerde ve dünyadaki benzer merkezlerde. Parmak hareketleri sırasında motor korteksin el bölgesinde kan akımının artması gerekiyordu, öyle de olmuştu! Ortaya çıkan değişiklik sadece yüzde 5 oranındaydı (PET'le yapılan ölçümlerde görsel uyaranlar sonucu bu artış yüzde 25-40 arasında oluşuyordu), yani azdı ancak neticede gözlenebilir ve yeniden yaratılabilir bir değişiklik söz konusuydu.

Teknik sürekli gelişti. Başlangıçta, beklenen harekete göre seçilmiş tek bir beyin kesitine bakılabilirken bir süre sonra beynin tümü -yıllardır PET'le yapılageldiği biçimde- taranabilir hâle gelmişti. Bunun gerçekleşmesiyle birlikte, deneğin yerine getirdiği ödev sırasında, aynı anda birden fazla beyin bölgesinin aktif hâle geçtiği ortaya çıkmıştı. Belli bir hareket için işlevsel devreler, bir arada çalışan bölgeler görselleşmeye başlamıştı. Beynin tümü taranırken deneğin sağ eliyle yaptığı bir hareket sırasında sol motor korteks bölgesiyle sağ beyinciğin kendiliğinden harekete geçtiği görülebiliyordu; bu, motor eylemliliğin (çizgili kas hareketi) eşgüdümünü sağlayan bilinen anatomik bir devreydi. Denek aynı şeyi sol eliyle yaptığı zaman, bu kez, sağ motor korteksle sol beyincik hareketleniyordu (Şekil 6-8).

Bu noktadan ileriye, daha karışık bilişsel işlevlere geçmek üzere kısa bir adım kalmıştı. Bilişsel nörobilimciler, fMR'ın bellek, dikkat

ve benzeri karışık zihinsel süreçlerin araştırılmasında kullanılabileceğini göstermişlerdir. Bugün ulaşılan nokta, zihinsel işlevlerin araştırılmasında bir araç olarak fMR, PET'ten daha çok kullanılmaktadır. Normal işlevsellikten hastalıkların incelenmesine geçiş adımı oldukça kısa olmuştur. Günümüzde zihinsel hastalıklarda beyin işlevlerini araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır.

fMR'ın PET'e göre oldukça üstün yanları vardır. Bir PET merkezi kurup çalıştırmak oldukça pahalı olup PET birkaç tıp merkezinde mevcuttur. Oysa her tıp merkezinde bir MR tarayıcı bulmak mümkündür. MR, PET'e gereksinme olmaksızın araştırmalar yapılabilecek ve kolay ulaşılabilecek bir teknolojidir. Düşük maliyeti, iyonize radyasyon etkisinin olmaması, taramaların ve tarama sırasında deneğin hareketlerinin tekrarlanabilme kolaylığı, geçici çözünürlüğün daha iyi olması MR'ı tercih edilir kılan unsurlardır. PET'le kıyaslandığında fMR'ın sınırlılıklarına gelince; PET, akım değerlerini en gerçek ölçülerde verebilmekte, deneğin hareketinden çok fazla etkilenmemektedir (özellikle orbital -göz çevresi- frontal korteks, ön yan serebeller korteks taranırken). PET ortamı daha sakindir ve fMR tarayıcıyla kıyaslandığında hastayı daha az sıkıntıya sokmaktadır. fMR taraması sırasında ortaya çıkan ritmik gürültü, ritmi ve zamanlamayı temel alan çalışmalarda güçlüğe yol açmaktadır. Üstelik ruhsal hastalığı olanlar PET ortamını diğerine göre daha katlanılır bulmaktadır.

Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)

Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS), fizikokimya eğitimi alan sınırlı sayıda insanın aşina olduğu bir tekniktir. Teknik, alınan örnek dokunun manyetik bir alana yerleştirilmesi ve oluşan değişiklikler aracılığıyla dokunun kimyasal içeriğinin yer aldığı tayfın saptanmasına dayanmaktadır. P^{31}, C^{13}, F^{19}, Na^{23}, Li^{7} ve doğallıkla hidrojen olmak üzere mıknatıs özelliğine sahip iyon içeren bileşikler kullanılmaktadır. Diğer görüntüleme tekniklerinden farklı olarak, niceliksel ölçüm yapmasına karşın, bu teknikte 'beyin resimleri' üretilmemektedir. MRS'in ortaya koyduğu şey, belli grup kimyasalın yer aldığı bir tür tayftır. Beyin kimyasının canlı olarak araştırılmasında kullanılan MRS, beyin dokusunun bileşimini -patolojik bir sürecin olup olmadığı temelinde- tanımlamayabilen oldukça güçlü bir araçtır. MRS, ayrıca tedavi için verilen ilaçların, nörotransmitterlerin yoğunluğunu ve dağılımını araştırmada da kullanılmaktadır.

Başlangıçtaki MRS çalışmaları fosfor tayfını araştırmaya odaklanmıştı. Nedeni, en iyi sonuç alınacak tayf olmasının yanı sıra fosforun hücre zarının önemli unsurlarından biri olması ve enerji metabolizmasında oynadığı roldür. Sinir hücreleri, koruyucu hücre zarı ile çepeçevre kuşatılmıştır. Bu sandviçe benzer; iki taraflı sandviç ekmeğine karşı gelen fosfolipitler, yağdan ibaret kimyasallar olup bir yandan yalıtımı sağlarken bir yandan hücreyi korumaktadırlar. Ortadaki ete karşı gelen ise sinir hücreleri arasındaki iletiyi sağlayan reseptörler ve diğer unsurlardır. Fosfolipitler, fosfomonoesterler ve fosfodiesterler olarak ikiye ayrılmaktadırlar. Monoesterler tuğla işlevselliğinde olup, gelişmekte olan hücre işlevselliği için önemlidir. Diesterler ise yıkım ürünleri olup sinir hücresindeki harabiyeti ve düşüşü simgelemektedirler. Teknik, şu anda, çocukluktaki duygudurum bozuklukları, şizofreni, kafeinin beyin üzerine etkisi gibi ilginç alanlarda kullanılmaktadır.

Duygu ve Düşüncenin Görselleştirilmesi ve Ölçülmesinde İşlevsel Görüntüleme Yöntemleri

Bölüm 4'te beynin dil, bellek, yürütücü işlevler ve duygu gibi işlevsel sistemleri bir ufuk turuydu. Beynin nasıl çalıştığını anlamak için 100 yılı aşkın bir süre boyunca sadece 'lezyon yöntemi'ne dayanmaktaydık. Tipik olan, bir ya da iki araştırmacının tek vaka gözlemine dayanarak lezyon ve yiten işlev, dolayısıyla beyin sistemi üzerindeki değerli yordamalarıydı. Tan, Paul Broca'ya 'sol beyin yarımızla' konuştuğumuzu öğretmişti. Benzer biçimde H. M. Scovile, Milner'e anılarımızı saklayıp koruduğumuz yerin anterior temporal lob olduğunu; Phineas Gage de Harlow'a uygun duygusal tepkilerimizin, erişkin toplumsal yargılarımızın prefrontal korteksten kaynaklandığını belletmişlerdi. Tek bir vakadan bunca şeyi öğrenebildiğimize göre, çok sayıda insanı onların taşıdığı bireysel farklılıkları araştırmamız hâlinde, çok daha fazlasını öğrenebilecektik. Üstelik sağlıklı bir beyni, konuşurken, öğrenirken, anımsarken, karar verirken inceleyebildiğimizi düşünelim!

İşlevsel görüntüleme şimdi artık bize bu olanağı vermektedir. Genom haritasının çıkması, Darwin başta olmak üzere Mendel'in, Broca ve Harlow'un soluklarını kesecek bir gelişme olup, bunlara tanık olsalardı gözlemlerinin nasıl aşkınlaştığını, harita düzeyinde nasıl ayrıntılı hâle geldiğini görmek onları şaşkınlığa boğacaktı.

PET görüntüleri ile MR arasındaki benzerlik, beyin dokusunda (voksel) olup bitenlere dair derlenen bilgilerin resim elemanlarına (piksel) dönüştürülmesidir. Herhangi bir insanın bakışıyla işlevsel görüntüler daha görkemlidir; renklidir, yapıdan çok işlevi resmetmektedir. Sarı, kırmızı parlak renklerle insanlar -sağlıklı bir insanda- zihinsel bir ödevi yerine getirirken beynin 'ışıyan' kısmını görebilmektelerdir. Ya da hasta bir insanda olduğu üzere mavi renkli işlevsiz alanları... Varsanılar, takıntılı düşüncelerle aşırı aktif hâle gelmiş beyin alanları da benzer biçimde görülebilmektedir.

PET'le yapılan ilk çalışmalarda, normal bilişsellik ve hastalık süreci 'glikoz yöntemi' ile araştırılmakta (işaretleyici olarak F^{18}, flurodeoksiglikoz), beynin metabolik aktivitesi bu yolla ölçülebilmekteydi. Güçlü olmasına karşın bu yöntemle istenen bilginin toplanabilmesi çok uzun zaman (yaklaşık 1 saat) almaktaydı. Ayrıca sadece tek bir zihinsel ödev görüntülenebiliyordu.

Tarama araç ve gereçleri geliştikçe glikozun yerini O^{15} aldı. İşaretleyici de H_20^{15} olarak değişti. PET taraması dramatik biçimde farklılaşmıştı. Söz konusu işaretleyici, metabolizmayla yakından bağlantılı olup (metabolizmanın artmasıyla kan akımı da artıyordu) kan akımının ölçümünde kullanılabiliyordu. H_20^{15} iki dakikalık bir yan ömre sahip olduğu için aynı denekte art arda çekimler yapabilmek olanaklıydı. Araştırmacılar daha ayrıntılı çalışma desenleri geliştirebilmekteydi; biri diğerinden çok ince düzeyde ayrılan bir grup zihin işlevini seçip, zihin aktivitesi sırasında ufak farklılıkların farklı beyin bölgelerini nasıl devreye soktuğunu haritaya dökebiliyorlardı. 'Su yöntemi'ni kullanan üç grup; Marc Raichle önderliğinde Washington Üniversitesi, Alan Evans'ın Montreal Grubu ve İngiltere'de Richard Frakowiack'ın (şu an Queen's Square'deki Nörolojik Enstitü) Hammersmith grubu lider hâline gelmiş, ardından başka gruplar da bu hızlı trende yerlerini almakta gecikmemişlerdi. PET araştırmaları için desen geliştirme işi fizikçilerden, kimyacılardan kognitif psikologlara, ruh hekimlerine ve nörologlara geçmişti.

Zihinsel süreçlerin haritalanmasında 'su yöntemi'ni kullanan öncü çalışmayı Marc Raichle gerçekleştirmiştir. Seçtiği zihinsel aktivite, beklendiği üzere, lezyon yöntemiyle aynı olmuştur: Konuşma. Bu çalışmaya ait sonuçlar kitap kapağı olarak sıkça kullanılmıştır. Çünkü görüntüler çarpıcı, sonuçlar güvenilirdi. Yönteme gelince; ekrandaki tek bir sözcüğe bakarken yapılan taramadan sonra, denekten sözcüğü yüksek sesle okuması sonrasında da aynı sözcüğü bir

cümle içinde kullanması (örn. bıçak sözcüğünü kesme filiyle kullanmak gibi) isteniyordu. Denek ödevleri yerine getirirken tarama yapılıyordu; ilk taramada görsel korteks, ikincide Broca alanı (konuşma merkezi) üçüncüde ise Wernicke alanı (sözel çağrışımın gerçekleştiği yer) aktif hâle geçmekteydi. Deneklerde beynin verdiği tepki, yıllar önce, lezyon çalışmaları sırasında, inmeden sonra gözlem sonucu kestirilen tepkiydi.

İşlevsel görüntüleme geliştikçe, araç dağarına fMR'ın eklenmesiyle hem sorular hem de yanıtlar sürekli değişmeye başlamıştı. Artık amaç, edimle hareketlenen özgül beyin bölgesini aydınlatmak değil, beynin düşünürken, duyumsarken kullandığı, karışık bir biçimde dağılmış devrelerin haritasını çıkarmak hâline gelmişti. Eskiden beynimizin büyük bir kısmının kullanılmadığına inanılırdı. Oysa PET göstermiştir ki, beyin çoğu zaman dinamik biçimde meşgul olup bu meşguliyete beynin büyük bir kısmı aktif olarak katılmaktadır.

Örneğin, yaptığımız bir çalışmada iki farklı işlem temelinde beyin aktivitesini kıyasladık: Yeni yüzlerin anımsanması, gördüğü yüzün kadın mı, erkek mi olduğunu tanıması. Her ikisi de insanlar için oldukça önemli işlevlerdir. Çevremizdekileri tanımlamayla ilgili öğrenme süreci, doğumdan hemen sonra başlamakta olup yüzün farklı özellikler barındıran örüntüsü asaldır. İnsan yüzünün taşıdığı ortak yönler farklılıklarından daha çoktur: İki göz, kaşlar, burun insan yüzünün ortak hacimsel örüntüsünü oluştururlar. Bir yüzü tanımlarken onun tanıdık olup olmadığı, erkek ya da kadına ait olduğu gibi sınıflama, bireysel kalım açısından, son derece ince ayrımların yapılabildiği bir kapasiteyi gerektirir. Bu kapasite, insan yavrusunda erkenden gelişmektedir. Çünkü annesinin yüzünü çok kısa bir sürede öğrenir. İnsan, başka bir insanın aileden mi, dost mu, düşman mı olduğunu; karşı cinsten (kural olan davranışlarla birlikte) ya da bir gruba, bir kabileye ait olup olmadığını, şimdiki veya geçmişteki cinsel eşi mi olduğunu 'yüz' ayrıntısını kullanarak tanımlar.

Bu çalışmada, verilen ödevin yerine getirilmesi sırasında, ister yeni bir yüzün anımsanması (taramadan önce 60 saniye boyunca görünüyor) isterse o yüzün kadın mı, erkek mi olduğu kararı olsun iki farklı devrenin kullanılmakta olduğunu saptadık (Şekil 6-9).

Yeni bir yüzün anımsanması, sağ frontal korteksten başlayarak diğer beyin yarımküresinde beyinciğe geri dönen ve 'zihinsel eşgüdüm' adını alan (4. Bölüm'de sözü edilmişti) bir devre sayesinde olmaktadır. Devrenin diğer kısımları sol frontal lobda küçük bir alan,

sağ parietal lob (çoğu lezyon çalışmasında yüz tanımayla ilgili olduğu, bir olasılıkla yüzlerle ilgili bellek izlerinin kodlanmasında rol aldığı biliniyor) ve anterior singular girustan (dikkatin sürdürülmesi hâlinde aktive olan kısım) oluşmaktadır.

Bu ve benzeri çalışmalar, beynin nasıl hatırladığına dair bilgilerimizi, H. M. olgusunun basitçe bize öğrettiğinin ötesine taşımıştır. Bizim ve diğerlerinin yaptığı çalışmalar birleştirildiğinde, anıların kodlanmasında ve çağrılmasında frontal lobların aktif olarak görev aldığına işaret etmektedir. Tanıdığı yüzleri anımsayan deneklerle yapılan özgül bir çalışmada, görevi yerine getirirken, sol korteks küçük bir bölge kodlamayı sürdürürken aktif çalışan alanın sağ frontal kortekste yer aldığı saptanmıştır. (Tulving'in tanımladığı örüntü: Sol kodlarken sağ anımsar.)

Cinsiyetin tanınması nasıl olmaktadır? İlginç ama beklenen bir sonuç olarak, görece daha az entelektüel ve ilkel nitelikli bu ödev sırasında beynin limbik bölgeleri (gelişim basamağının erken evrelerine ait) devreye girmektedir. Deneklerin, yüzü kadın veya erkek olarak belirledikleri sırada aktive olan diğer bir alan, frontal lob tabanında tam ortada yer almaktadır. Koku alma sinirinin yumruları bu alanın sağından ve altından geçmektedir. Burası primitif (ilkel) korteks olup işlevi tam olarak aydınlanmamıştır. Oysa cinsiyet temelinde yüz tanıma söz konusu olduğunda bu bölge aktifleşmekte, bellek açısından bir rolü olduğu düşünülmektedir. Konuyla ilgili çalışmaların tümüne bakıldığında bu alanın kişi için özel ve mahrem anıların kodlanması ve anımsanması gibi bir rolü olduğu düşünülmektedir. İşlem sırasında aktive olan diğer bir alan, sol alt medial temporal lob olup tabanı amigdale doğrudur. Burası da önceki gibi limbik sisteme ait ilkel bir beyin bölgesidir. Deneklerde görme ile ilgili görsel korteksin devreye girmesi yüzün dikkatle taranması sonucu olup, bağlantılı alan, değişik nesnelerin görsel işlem sürecinin yer aldığı 'prekuneus' diye bilinen sol medial parietal alandır.

Yüzle ilgili işleme süreci, haritası çıkarılan işlevsel devrelerden biridir. İşlevsel görüntülemenin bize sağladıkları konusunda -beynin farklı bölgelerini planlama, karar alma, tanıma ve anımsama, ağrı duyma, kederi hissetme, tehlikeyi tanıma gibi işlevler için bir araya gelmesi- yarım kiloluk bu son derece meşgul dokuyu kullanarak yaptığımız sayısız işlerle ilgili ciltler dolusu kitap yazılabilir. Ancak işlevsel görüntüleme başka sorunların araştırılmasında da ciddi bir potansiyele sahiptir.

Örneğin, yaşla beraber beyin dokusu yitimine uğradığımızı MR çalışmaları sonucu bilmekteyiz. İşlevsellik açısından bu bir fark yaratır mı? PET ya da fMR kullanmamız hâlinde yaşlanan beyinle ilgili işlevsel farkı görebilir miyiz?

Kan akımı ve yaşlanma ilişkisini sırtüstü, gözleri kapalı olarak yatan -istirahat durumundaki- sağlıklı deneklerde araştıran bir çalışma yaptık. Sürekli iç gözlem hâlinde olduğumuz için -uyku da dâhil- aslında beynimiz hiç istirahat etmemektedir. Sırtüstü, gözleri kapalı yatan deneklerin istirahat durumunda akıllarından geçenleri sorguladık. Çoğu, anımsadıklarının gelişigüzel olduğunu ifade etmişlerdir. Geçmişte bir anıyı canlandırdıkları, o hafta içinde olanları düşündüklerini ya da gelecekte yapmayı planladıklarından söz etmişlerdir. Düşünülenlerin sırası rasgele olup psikanalizdeki 'serbest çağrışım'ı andırmaktadır. Buna baş harflerinin oluşturacağı anlamı da gözeterek 'Random Episodic Silent Thought' adını verdik.* Açılımı, 'gelişigüzel epizodik sessiz düşünce'dir.

İlk başta ele aldığımız yaş ve bütününde beyin kan akışı olmuştur. Yaşla birlikte kortikal kalınlık azalmasına karşın beyin kan akışında buna uyan bir azalma tespit etmedik. Beynimiz, yaşlanırken bile, en azından ellili yaşlara ulaşana kadar (denek grubunun en yaşlısı), genel metabolik aktivite düzeyini korumaktadır.

Yaşlanmanın etkilediği özellikli bir bölge var mıdır? Sorunun yanıtı kesinlikle 'evet'tir.

Yaşlanırken, beynimizin bazı bölgelerindeki sinir hücreleri sayıca azalırken etkinliklerini de yitirmektedir. Yaşla birlikte kimi beyin bölgelerinde beyin kan akışı azalmaktadır; yaşın artışı-kan akımının azalışı biçimindeki ters orantı, PET aracılığıyla gösterilebilmektedir. Örneğin, görsel kortekste bu bağlantı 0,62 düzeyinde bulunmuştur. Daha iyi okuyabilmek için okuduğumuz şeyi gözümüzden uzağa tutmamız (görme keskinliğindeki azalmaya bağlı olarak) bunun yaşantısal örneğidir. Bir süre sonra ya okumaktan vazgeçer ya da gider, okuma gözlüğü alırız. Yaşla birlikte kan akışının azaldığı diğer bir bölge, uyanıklık ve uyarılmadan sorumlu singular girusun olduğu bölgedir (ilişki katsayısı 0,68). Yaşla birlikte kan akımının arttığı yani doğru orantının bulunduğu bölgeler diğerleridir. Yetersizliğe bağlı bir aksama olmakla birlikte -bu bölgelerde- sinir hücreleri var olanı korumaya çalışmaktadır. Bellek bölgesi olan hipokampusta yaş-

---

(*) REST=istirahat. (ç.n.)

la bağlantılı ilişki katsayısı 0,50'dir. (Varyasyon, ilişki katsayısının karesi, oranın kendi içinde taşıyabileceği değişkenlik yüzde 25'tir.) Alzheimer hastalığında ilk etkilenen bölge burasıdır. Böylesine genç bir örneklem grubunda bile bazı şeylerin göreli olarak 'erken' başladığı söylenebilir mi; isimleri daha zor anımsamamız, anahtarı koyduğumuz yeri bir türlü bulamayışımız hastalığın asıl belirtisi başlamadan önce ortaya çıkan işaretler midir? Yaşla birlikte belli beyin bölgelerinde ayrıntılı farklılıklar ortaya çıkmakta ve ilgili işlevler açık biçimde etkilenmektedir. Bunların görece erken yaşlarda, kırklı ellili yaşlarda, başladığını bilmekteyiz. Yaş arttıkça bu değişiklik tartışmasız biçimde belirgindir. Tanımlanan bu örüntü, Alzheimer hastalığındaki plakların yayılma biçimini (anterior temporal lobda başlayıp hastalık ilerledikçe diğer beyin bölgelerine yayılması) taklit etmektedir.

Beyin esnekliğini ve gerek genetik etki gerekse çevre etkisiyle bağlantısını, işlevsel görüntüleme aracılığıyla araştırabilir miyiz? Yanıt yine 'evet'tir. Tek yumurta ikizlerinde beyin yapısındaki benzerlik ve farklılıkları kıyaslayabilmenin yanı sıra onların beyinlerinin işlevsel eylemlerini de görselleştirebilmekteyiz. İşlev, yapıya kıyasla daha esnek olduğu için farklılıkların daha büyük olması beklenir. İkiz çiftini bellekle ilgili ödevleri yaparken (sözcük ve yüzler kullanılmıştır) gözlemledik. Şekil 6-10'da buna ait PET taraması yer almaktadır.

Kan akımı örüntüsü açısından (o esnada beynin hangi kısmının kullanıldığı) arada görülebilir bir farklılık vardır. Kullanılan kan miktarı açısından da (beynin çabalama yoğunluğu) farklılık söz konusudur. Deneyin yapıldığı ikiz çiftinden birisi, diğerine göre, daha başarılı ve daha iyi bir öğrenciydi. Kan akımının düşük olduğu ikiz çifti buydu. Bellekle ilgili ödev ona kolay geldiği için beyni çok fazla enerji sarf etmiyordu. Tüm tek yumurta ikizleri gibi beden ve yüz olarak benzeşen bu ikizlerin beyinleri (insan vücudundaki en dinamik ve esnek organ) aslında onların bedenlerindeki en farklı organlarıydı.

Ruh hastalıklarında, beynin işlevsel aktivitesi hakkında PET bize ne öğretmiştir?

Ruh hastalıklarında işlevsel görüntüleme araştırmaları SPECT'in şizofrenide kullanılmasıyla başlamış ve hipofrontalite (frontal lob işlevselliğinin tümden azalması) kavramı ortaya çıkmıştır. Bildirilen ilk PET çalışması Monte Buhcbaum'a (1981) aittir. Bu çalışma, glikoz kullanımı yönteminin olumlanması anlamına da gelmektedir.

Frontal işlevsellikteki azalma, tüm görüntüleme yöntemleriyle (MR, SPECT, fMR ve PET) saptanmıştır. Çok daha önemlisi, hipofrontalitenin hastaneye yatırılmış ve başlangıç evresindeki şizofreni hastalarında da bulunmasıdır. (İlk-Atak Şizofreni adı verilir.) Bu hastalar, bir dizi zihinsel işlemi yerine getirirken sağlıklı gönüllülerin aksine frontal kortekslerini harekete geçirememektedirler. Süreğen hâle gelmiş (kronikleşmiş) şizofreni vakalarında ilaçsız dönemde yapılan çalışma da aynı sonucu vermiştir. Süreğen hastalardaki hipofrontalite derecesi ile henüz ilaca başlamamış ilk-atak şizofreni vakalarındaki hipofrontalite arasında fark yoktur. Yeni çıkan, 'atipik' antipsikotik adı verilen, ilaçlarla yapılan tedavide prefrontal kortekstеki metabolik aktivite klasik antipsikotiklere kıyasla artmış görünmektedir.

Görüntüleme çalışmaları sonucu ulaşabildiğimiz sonuçlar; tedavi görmeyen şizofrenide frontal lob işlevi zayıftır; işlev zayıflığı kullanılan ilaçlara bağlı değildir (öyle olsaydı ilk-atak vakalarda görülmezdi); hastalığın süreğenleşmesi de bir neden olarak kabul edilemez. Bu bulgu, şizofrenideki 'negatif' belirtilerle ilgili olabilir, tedavi sonucu kısmen geri dönebilir. Bu tip çalışmalar şizofrenide işin içinde olan beyin bölgelerini tanımlamamıza izin vermekte, hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların, altta yatan otonomik, nörokimyasal ve metabolik aksaklıkları düzeltebileceği izlenimine yol açmaktadır. En sonunda ulaşılması beklenen, bu tür çalışmalar aracılığıyla, yetersizlikleri tamamen tersine çevirecek ilaçların bulunabilmesidir.

Gene de şizofreninin öyküsü göründüğünden daha karmaşık bir yapıya sahiptir. Görüntüleme çalışmaları ve ayrıntılı olarak söz ettiğimiz bellek çalışmaları beynin birbirinden farklı yerlerde bulunan devreleri kullanarak iş yaptığını ortaya koymuştur. Şizofreni gibi bir hastalığın tek bir beyin bölgesiyle -bu bölge frontal gibi çok önemli bir bölge olmasına karşın- açıklanması pek olası değildir. Şizofreninin çok ayrıntılı ele alındığı 8. Bölüm'de de görüleceği üzere karmaşık ödevlerin yer aldığı çalışmalar, hastalığın frontal korteks, talamus ve beyincik gibi birden fazla bölgede işlevsel bağlantı hatalarıyla özellik kazandığını ortaya koymuştur.

8. Bölüm'e kısa bir giriş yapalım: Tanıdığımız yüzlerle aktivite kazanan beyin bölgeleri bir yana, yeni yüzleri anımsamakta şizofreni hastalarının normallerden hangi noktada farklılaştığına bir göz atalım. 'Yeni insanlarla karşılaşmak' ve onların kim olduğunu anımsamak söz konusu olduğunda beyinlerinin hangi bölgesi sorunludur dersiniz? Hangi beyin kısımları daha az çalışıyor olabilir?

Yanıtlar, Şekil 6-11'de verilmekte olup, normal kontrollere kıyasla hastalarda daha az kan akışı sergileyen beyin bölgeleri gösterilmektedir. Bu bölgeler arasında kişisel ve mahrem bellek kayıtlarının olduğu bölgenin (düz girus, parahipokampal girus) ve beyinciğin yer alması ilginçtir. Kan akışının azaldığı diğer bölgeler talamus, singuler girus, medial ve orbital frontal bölgelerdir. Anımsamakta, dikkat yoğunlaştırmada, zihinsel eşgüdüm sağlamakta kullanılan devrelerin hepsinde işlev bozukluğu vardır. Özetle, beynin limbik alanları etkilenmiştir.

PET ve SPECT'in Tedavi Takibi Amacıyla Kullanılması

Ruhsal hastalıkta beyin işlevleri bozulduğuna göre, tedavinin bunu nasıl düzelttiğini araştırmak önemli hâle gelmektedir. Bedeniçi canlı görüntülemenin en heyecan verici uygulamalarından biri de beynin nörotransmitter sistemi ile ilaçların bunun üzerindeki etkisini araştırmak olmuştur.

Özel işaretleyiciler kullanılması gerektiğinden nörotransmitter çalışması oldukça zordur. Glikoz ve su, en genel 'hizmet katırı' grubundaki maddelerdir. Eğer dopamin, serotonin ya da bir nörotransmitter sistemini araştırmak istiyorsanız bu nörotransmitteri veya bunun öncü maddesini, yıkım ürününü ya da bağlandığı reseptörü işaretleyecek bir bileşik bulmak zorundasınız. Aslında sonuncusu, reseptörü işaretlemek, çoğu çalışmada gösterildiği üzere en yeğlenen yol olmakla birlikte hâlâ zor bir iş olarak görünmektedir.

İlacı tanımlamakta ana ilke, işgal ettiği reseptörün tanımlanmasıdır. (Kabaca bir odada, lokantada oturacağımız sandalyeyi altımıza çekmemize benzetilebilir.) Tedavi açısından yararı sağlayan ille de ilaç olmak zorunda değildir. İdeal olarak beklenen son derece özgüllük taşımasıdır. Yani tek bir reseptör sistemini ya da bir reseptör ailesini (Dopamin, D_2 veya Serotonin $5HT_2$ örneğinde olduğu gibi) etkilemesidir. Bu özelliğe sahip, son derece özgül bileşikleri bulmak oldukça zordur. Bileşikler, F^{18} veya C^{11} gibi izotoplarla işaretlenmeli, yanı sıra işlevsel aktiviteleri değişse de yapısal özellikleri aynı kalmalıdır. Bunlar kotarıldıktan sonra bileşik ya PET öncesinde ya da tarama sırasında vücuda zerk edilir ve beyin bölgelerinde dağılımı görsel hâle getirilir. PET çalışması, bileşiğin işaretlediği reseptörlerin dağılımı hakkında bilgi vermektedir. İzleyen görev, PET çalışması

niceliksel bir çalışma olduğundan, ölçümlerin nasıl yapılacağının araştırılmasıdır.

Reseptör ölçümü yöntemleri konusunda öncü çalışma grupları İs*veç* Karolinska, Baltimore Johns Hopkins ve New York Brookhaven gruplarıdır. Karolinska grubunun geliştirdiği ve SPECT'e çok kolay uyarlanabilen yöntem, şu an en geniş biçimde kullanılan yöntemdir. 1980 ve 1990'ların ortalarında başlayan araştırmaların amacı, şizofrenide D_2 reseptör sayısını ölçmek, böylelikle hastalığın kimyasının dopamin sistemi içindeki aktiviteyle açıklanıp açıklanamayacağını bulmaktı. Artmış dopamin aktivitesinden kuşku duyulmasının nedeni, şizofrenide kullanılan en etkili ilaçların dopamin geçişini engelleyenler olmasıdır. D_2'nin seçilmesi ise olumlu iyileştirici etkinin D_2 blokajı ile doğrudan bağlantılı olmasıdır. Dolayısıyla varsayım, şizofreni hastalarında D_2 reseptörlerinin artmış olduğu biçiminde oluşturulabilir. Bunu sınamak, zor olan diğer bir ödevdir. Araştırmacılar için yapılması gereken ilk iş, hayvan çalışmaları tedavinin reseptör sayısını artırdığını ortaya koyduğu için, henüz tedavi görmemiş şizofreni hastası bulmak olacaktı. (Beyin aptal değildir; reseptör blokajı sonucu iletilerin akmadığını anlayınca reseptör sayısını artırmaktadır.) Bu soruyu yanıtlamak, bu görevi tamamlamak için Hopkins ve Karolinska ekipleri sıkı bir yarış içindeydiler. Dünyanın kalanı ilgiyle bu yarışı izlemekteydi.

Sonunda haberler hem iyi hem de kötüydü.

Kötü haber, varsayımın çok basit ve muhtemelen de yanlış kurulmuş olmasıdır. D_2 reseptörleri, şizofrenide çok belirgin artış göstermemesi bir yana, örselenmeyi yaratan tek sistem değildi; başka reseptör sistemleri de devrede olabilirdi.

İyi haber ise süreç boyunca pek çok şey öğrenilmiş ve geliştirilen yöntem klinik değer taşıyan diğer sorulara da uygulanabilir hâle getirilmişti. Reseptörler bir kez görselleştirilip ölçülebildiğinde şizofrenide kullanılan ilaçların, ne kadar çabuk ve ne yoğunlukta reseptör blokajı yapabildiklerini tanımlamak olası hâle gelecekti. Sonuçlar büyüleyiciydi. Bu işi götürenler Karolinska'dan Goran Sedvall ve Lars Farde ile Toronto'dan Shitij Kapur ve Philip Seeman'dı.

En ilginç bulgulardan biri, ilacın düşük dozda kapsamlı bir reseptör blokajı yapmasaydı. Doğru ve yeter dozu bulmak çok kolay görünmüyordu. Çoğu ilaç sınaması, deneme-yanılma yöntemine dayanmaktaydı. Üç beş farklı dozun kullanılıp, hangisinin en iyi yanıt sağladığını görmek amacıyla yapılan doz aralığı çalışmalarında baş

gösteren sorun ise örneklem grubunun gerçek hayatta, klinikte görüldüğü kadar (yılları almaktadır) geniş olmamasıydı. Hekim çoğu kez denemeye göre dozu azaltıyor ya da artırıyordu. Psikoaktif ilaçlar yavaş etkiyen ilaçlar olup, klinikte çalışan doktorlar ve hemşireler bir an önce iyileşme istediklerinden, kullanılan dozlar yüksek oluyordu. Örneğin, Haloperidol, 1960'lı yıllarda ilk kez ABD'de kullanılmaya başlandığında önerilen doz 2 ila 8 mg idi. On ila yirmi yıl sonra doz giderek yükseldi; kimi hastalara verilen miktar 50 mg'a kadar çıkabiliyordu. PET araştırmaları, yüksek ya da düşük dozların etkilerine ilişkin bilimsel kanıt sağlamıştır. Bugün bildiğimiz, Haloperidol için, başlangıçta önerilen dozun doğru olduğudur; Haloperidol, D_2 reseptörlerinin yüzde 60 ila 75'ini bloke etmektedir. Kaldı ki, yeterli terapötik dozun reseptörlerin yüzde 80'ini bloke etmesi beklenir.

PET sayesinde yapılan reseptör çalışmaları sonucunda ilaçların doğru dozunu belirlerken beyin temelli stratejiye dayanan makul bir nedene sahibiz. Ancak bu bilgiye ulaşırken neden PET gerekliydi? Ve düşük dozların işe yaramasının nedeni neydi?

Daha önce Bölüm 4'te tartıştığımız üzere, reseptör işlevselliği gözden geçirilmişti, yıllar boyunca tedavi için kullanılan ilaçların büyük bir kısmı beklendiği ölçüde tedavi etkisi göstermemişti. Sağlanan iyileşme mütevazı düzeyde kalmış, çoğu ilacın müsekkin etkisi (yan etki değerindedir) iyileşmenin nedeni olarak ortaya çıkmıştı. (Psikotik düşünceleri nedeniyle aşırı hareketli hâle gelmiş hastanın teskin olması gibi.) Oysa sanrılar gibi psikotik belirtilerin iyileşmesi haftalar almaktaydı. İlacın, reseptörleri çabucak bloke edip, nöron üzerinden ikincil haberci sisteme gönderdiği sinyali görselleştirebilmemizi PET sağlamıştır. İlaç zerk edildikten hemen sonra beyne geçmekte, oradan reseptöre göç ederek onunla eşleştikten sonra reseptörü işgal etmektedir. Böylelikle reseptör nörona açılan kapıyı kapatmaktadır. Reseptör blokajı çok çabuk gerçekleşmektedir.

Tedavi etkisi hemen ortaya çıkmadığına göre, iyileşme reseptör blokajından daha çoğunu gerektirmektedir. Bu, sekonder mesajcı sistem üzerinden gerçekleşecek bir protein sentezidir. Psikoaktif ilaçlar için geçerlilik taşıyan ve Paul Greengard'ın ayrıntılı olarak incelediği bu süreç, vakit aldığından, hekimler, diğer sağlık profesyonelleri ve tabii ki hastaların sabırlı olması gerektiğine işaret etmektedir. Bu süreç gerçekleşmeden ne beden ne de beyin iyileşebilir.

PET aracılığıyla yapılan nörotransmitter araştırmaları, bize akılcı ilaç kullanımı yöntemlerini göstermektedir. Sinir hücreleri arasında-

ki iletişim, ilaçların reseptörleri bloke etmesi, doza bağlı ilaç etkisinin nasıl ortaya çıktığı sorularına verilen yanıt ilgili yöntemin temelini oluşturmaktadır. Bir diğer anlamıyla şeker hastalığında kan şekerinin düzene bağlanması örneğinde olduğu gibi, bu olanağı bize tanıyan PET olmuştur. Beyin hastalıklarında söz konusu olan, beynin hangi düzeyde etkilendiğinin saptanması ve PET ile -değişik düzeylerdeki aktiviteyi ölçerek- ilaç dozu ve klinik ile yanıt ilişkisinin araştırılmasıdır. Bu 'yeni bir dünya' olup, hekime en etkili dozları seçebilmeyi ve yüksek dozların hastada yol açtığı yan etkileri giderebilecek bilgileri sağlayacaktır.

Araştırma ya da Tanı Araçları?

Gidererek gelişen bu teknolojiyle ilgili olarak hastaların ve yakınlarının çok yalın soruları olacaktır: Daha doğru bir tanı, iyi yönlendirilen bir tedavi onların yaşamlarını iyileştirecek mi?

Şu an bu gelişmelerin gerek araştırma gerekse tanı için taşıdığı değer sınırlıdır. MR ve işlevsel görüntüleme taramaları tanı amaçlı kullanılamaz. Üstelik Alzheimer hastalığı için bile tanımlı laboratuvar veya görünce onun 'o' olduğunu anlayacağımız genetik işaretlere sahip değiliz. Sözü geçen teknolojik gelişmelerin çoğu araştırma düzeyinde olup, beynin içine ya da hastalıktaki moleküler düzeneklere yakından bakmamızı sağlamaktadır. Görüntüleme ve elektrofizyolojik çalışmalardan edinilen -günümüze dek dökümlenmiş- veriler, grup kıyaslamaları sonucu derlenmiştir. Belli bir tanı almış hastalar sağlıklı gönüllüler ile kıyaslanmış, grup farklılıkları saptanmıştır. Bu tür çalışmalar kimi beyin hastalıklarında devrede olan düzenekler hakkında bilgi vermektedir; frontal korteksin etkilendiği, yaygın devreleri kapsadığı, nörogelişimsel bir normal dişiliğin olduğu gibi... Ancak belli bir birey için özgüllük taşıyan tahminlerde bulunmamız olanaklı değildir. Tahminlerimiz yalnızca çalıştığımız grupla ilgili olabilir. Dolayısıyla nörobilimciler, ruh hekimleri, şizofrenide hipofrontaliteden ya da beyin karıncıkları genişlemesinden söz ettiklerinde bu, her şizofrende frontal metabolik aktivitenin azaldığı ya da karıncıkların büyüdüğü anlamına gelmemektedir. Dolayısıyla bu bulgular, bugün için, toplumdaki şizofrenleri saptamada ya da tanılamakta tek başına belirleyici değildir.

Bu araçları klinik koşullarda kullanmak olanaklı olabilir. Çoğu klinikçi, ilk kez psikotik atak geçiren genç bir hastası olduğunda -

karıncık büyümesi ya da oluk genişlemesi var mı düşüncesiyle- BT veya MR gibi yapısal bir görüntülemenin gereğine inanır. Bütün bunlar hastalığın devam süresinde başka özelliklerle bağlantılı hâle geldiğinde anlam taşımaktadır. Şizofrenisi olan ve karıncık büyümesi saptanan hastalarda 'negatif' belirtilerin (apati, avoli gibi) olasılığı yüksek olup, bu aynı zamanda tedavi yanıtının yetersiz olduğu anlamına gelmektedir. Ayrıca yapısal bozukluklar demans, alkolizm, anoreksiya nervoza ve duygudurum bozukluğu gibi başka hastalıklarda da görülebilmektedir. Bu hastalıkların bazılarında yapısal bozukluklar (demans gibi) zaman içinde kötüleşmekte, bu da hastalığın gidişini belirlemekte kullanılmaktadır. Oysa bazılarında geri dönüşlü olduğu için aynı bozukluklar iyileşmenin takibinde kullanılmaktadır. İçmeyen alkoliklerde, yemesi düzelmiş anoreksiklerde beyin normalleşmektedir. Bunun izini sürmek hasta için iyileşme güdüsü yaratması açısından (dolayısıyla alkoliğin içmemeyi sürdürmesi, anoréksiğin yemek yemesi ve normal kiloda seyretmesi) oldukça önemlidir.

KISIM III

Zihin Hastalığının Yükü

Bölüm 7
Zihinsel Hastalıkları Anlamak
geçmiş, ilerlemenin başlangıcıdır

Zihnin yeri kendisidir ve kendi içinde cennetten cehennem,
cehennemden cennet yaratabilir.

John Milton, Paradise Lost (Yitik Cennet)

Biz insanlar, binlerce yıl önce mağaralarımızdan çıkıp, toprağı ekmeye başladık. Tarihimizi yazıya dökmemiz ise dört beş bin yıl öncesine dayanır. Ruhsal hastalıklara nasıl uğradık ve neden uğradık bilmiyoruz. Binlerce yıldır ruhsal hastalıklarla yaşıyoruz. İnsanların hastalıklarıyla ilgili tuttuğu kayıtlardan böyle olduğunu anlamaktayız. Bugün elimizde bulunan kayıtlar, -Mısır Ebers papirüsleri, Hipokrat ve Galenos'un yazıları- M.Ö. 1900 yıllarına kadar gitmektedir. Ruhsal hastalıklar -daha çok- düşünce ve duygulanımda değişmelerle seyreden beyin hastalıkları olarak tarif edilmiştir; ödem (kalp yetmezliği) ve şeker hastalığı gibi bir hastalık olarak. İncil'de Kral Saul'un (İsrail'in ilk kralı) depresyonuna yer verilmektedir. Edebiyatta ise Yunan mitolojisinde Aşil'in sözünü ettiği ve Furiyelerin işkencesine uğramış Orestes, Euripides'in paranoyak Medea'sı örnek gösterilebilir. Gerek Shakespeare gerekse çağdaşları oyunlarında ruh hastalıklarına geniş yer vermiştir; Kyd'in İspanyol Trajedisi, Webster'in Malfı Düşesi ve nihayet Shakespeare'in Hamlet'i ve Kral Lear'ı.

Ruhsal hastalıkların zihnin hastalığı olduğu şeklinde ta antik dönemlerde mevcut anlayışa karşı gelişen geleneksel anlayış ise zulüm ve yaftalama olmuştur. Geriye dönersek, bunun, geçen bin yılın ortalarında değişik toplumsal güçlere bağlı olarak geliştiğini görmekteyiz.

Ruhsal Hastalıklar: Yaftalama ve Yanlış Anlama Nasıl Oluştu?

Roma İmparatorluğu'nun çöküşü ile on yedinci yüzyıldan on sekizinciye, felsefe ve bilimdeki devrim arasındaki dönemde güç, politika oluşturma ve zenginlik, devlet değil kilise odağında yoğunlaşmıştı. İnanç ve tutumda 'sapma' asla hoş görülmüyordu. Reform ve reform karşıtları çelişkisi durumu kötüleştirmiş, toplumun kutuplaşması sonucunda hurafe almış yürümüş, büyücü avı başlamıştı. Bulundukları yer ya da ülkedeki egemen inanış açısından 'doğrudan', 'normalden' sapma gösteren talihsiz onca insan, özdenetimleri dışında ruhsal hastalığa uğramış kişiler olarak değil, içlerine şeytan girmiş günahkârlar olarak algılanmışlardır. Böylelerinin nasıl tanınabileceğine dair teknik kitaplar yazılmıştır. Bunların en ünlülerinden biri de Aziz Dominik mezhebinden iki vaizin yazdığı *Malleus Malecifarum* (Cadıların Çekici) isimli kitaptır. Kitapta, içine şeytan girmiş birinin ya da bir cadının nasıl tanınacağı ayrıntılı olarak anlatılmaktadır. Beş yüz yıl sonra okuduğumuzda yazarların psikotik depresyonu, şizofreniyi tarif ettiklerini anlamaktayız. Algılama ve anlama yanlışlığı sadece Roma katolisizmi ile sınırlı değildir. İngiltere ve İskoçya Kralı I. James'in Protestan bakışıyla yaptığı katkı daha az değildir: 1611'de yayımlanan *Demonologie* (Şeytan Bilimi) adını taşıyan kitabında, başka bir bakış açısıyla, aynı politik ibarelere, neredeyse özdeş tartışmalara yer vermiştir.

Ruhsal hastalığın doğasına yönelik algı-anlayış yanlışlığına yol açan toplumsal nitelikli diğer bir tema NIMBY* yani 'benden uzak olsun' sendromudur. Çoğumuz sağlık ve zenginlikle kutsandığımız için fukaralıkla, ıstırapla, çirkinlikle karşılaşmayı göze alamayız. Akıp giden yüzyıllar içinde bu sorunun çözümü ıslahevi, yetimhane, tımarhane adı verilen 'kurumları' yaratmak olmuştur. Bu kurumlar değişik türden *Sefiller*'e** ev sahipliği yapmıştır. Katillerin, hırsızların, yolsuzların, evsizlerin, suçluların, zekâ özürlülerin, yetim ve öksüzlerin, Fil Adam gibi bedensel hastalığı olanından tutun da şizofreniden ve diğer ruhsal hastalıklardan mustarip onca insanın bir arada barınması toplumsal açıdan doğruluğu ille de tartışılası bir sorun değildir. Yeter ki toplumun huzuru kaçmasın! Bu biçimde karıştırılmış

(*) İngilizce, Not In My Back Yard sözünün kısaltılmışı olan NIMBY anlayışı: Benim arka bahçemde olmasın. (ç.n.)

(**) Victor Hugo'nun eserine gönderme yapılmaktadır. (ç.n.)

ve toplumdan saklanarak oluşturulmuş insan öbekleri söz konusu olduğunda 'deli' olanla 'kötü' olanın kolayca nasıl karıştırabileceğini anlar hâle gelmekteyiz. Günümüzde sürmekte olan, akıl hastalarının kurumsuzlaştırılması* ile sağlanacak yarar ile karşısındaki evsizlik sorunu** yüzyıllardır yüz yüze olduğumuz sorunların yansımasından ibarettir.

Tüm bu sorunlar ve yanlış anlamaların karşısında duran, güçlü karşı anlayışlar da söz konusudur.

Bunlardan biri, tıbbın iki yüz yıl önce görgül bir bilimsel disiplin olarak yeniden doğuşudur. Batıl olandan, şarlatanlıktan bilimsel olana doğru gerçekleşen dönüşüm, zihinsel hastalıklarla ilgili anlayışı değiştirmiş ve olması gereken yere yeniden koymuştur: Beyin ve zihin hastalığı. Gene de geçmişin batıl kaygısı, korku geleneği -bir kalıntı olarak- yüzeyin hemen altında, ince bir tabaka hâlinde barınmayı sürdürmüştür. Günümüzde Jeanne d'Arc karakterlerine sahip olanları yakarak cezalandırmıyoruz ama 'deli, kafayı sıyırmış' diyerek hor görmeyi sürdürüyoruz. Giderek daha çok insan ruhsal hastalıkların önemini kavramakta, biyolojik kökenini anlamaktadır.

Psikiyatrinin bir tıp uzmanlık dalı olması, ruhsal hastalıkların çağcıl kavramlaştırması kaynağını '18. yüzyıl aydınlanması'ndan almaktadır. Aydınlanma, ilerleme çağı, insan varlığının temel bir değer olduğu inancını öncelemektedir. "İnsanlar eşit yaratılmıştır," sloganı, dolayısıyla "Yaşam, özgürlük, mutluluk herkesin hakkıdır" kabulü aydınlanmanın ürünüdür. Bu bağlamda, toplumsal reformcuların 'kurum' sözünü irdelemeye başlamasıyla o alanda da bir aydınlanmaya gerek olduğu ortaya çıkmıştır. Avrupa ve Amerika'da reform yanlıları, zihinsel hastalığı, özrü bulunan insanların yanında yer alarak onların sözcülüğünü yapmışlar, bu insanların insanca bakım alabilecekleri tıbbi olanakların bulunduğu yerlerin oluşturulmasını tartışmaya açmışlardır. Bu hareketle birlikte ilk kuşak ruh hekimleri ve ikinci eski tıp uzmanlığı dalı doğmuştur. (İlk ve en eski olanı cerrahidir; doktorlarla berber-cerrahların ayrımından doğmuş olup günümüz cerrahlarının öncüsü bu berber-cerrahlardır.)

Ruhsal hastalığı olanlara yönelik hizmetle birlikte hekimler, bu insanlar için hastane ve akıl hastaneleri oluşturmaya başlamışlardır. Bu alandaki büyüklerden biri, Bağımsızlık Bildirgesi'nde imzası

(*) Ruh hastaları için hizmet veren kurumların kapatılması. (ç.n.)

(**) Sahiplenilmediği için sokakta yaşamak zorunda kalan akıl hastaları. (ç.n.)

olan, Pennsylvania Hastanesi kurucusu Benjamin Rush'tur. Fransız Reformu öncülerinden Philippe Pinel'in Paris'teki Salpêtriere Hastanesi, İtalya'da kurumsal reformu gerçekleştiren Vincenzo Chiruagi ve daha nice başkaları örnek olmayı sürdürürler. Bu insanların ortak yanı, pratisyen hekim olarak eğitilmiş olmaları, tüm bedeni etkileyen hastalıklara bakarken -bilinçli bir kararla- zihni, beyni ve ruhu etkileyen hastalıklara odaklanmaya karar vermiş olmalarıdır. Tıpta ilk kez, bir alt grup, tek bir beden parçası ya da organ sistemine yönelik özel bir ilgiyi paylaşmaktaydı. 'Psikiyatrist' terimi, zihni ya da ruhu iyileştiren bu insanlar için kullanılmıştır. (Psyche=zihin, ruh; iyatri/st=iyileştirme/iyileştiren) Bu ilk ruh hekimleri, zihin hastalıkları hakkında farklı ve devrimci bir düşünüş ortaya koymuşlardı. İlk başta, zihnin bozuklukları bir hastalık hâlidir ve bu insanlar mevcut tıbbi tedaviden en üst derecede yararlanma hakkına sahiptir. İkincisi, çeşitli bulgu ve belirti, matematik ve fizikte olduğu üzere, bilimsel yöntemler kullanılarak araştırılabilir. Üçüncüsü, bu insanlar toplumsal açıdan ötelenmiş ya da suçlu insanlar değil, zihin hastalığına uğramış bahtsızlardır.

İlk ruh hekimleri ileriyi gören cesur insanlardı. Geriye baktığımda onlara hayranlık duyuyorum. Bu insanların günlük yaşamlarında sergiledikleri fedakârlık -sıklıkla- unutulsa da pek aşılabilmiş değildir. Benim ülkem Amerika Birleşik Devletleri'nde, bu insanların on üç tanesi, bir araya gelerek, günümüzde Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (American Psychiatric Association; APA) öncüsü olan 'Akıl Hastaneleri Denetçileri Birliği'ni bundan iki yüz yıl önce kurmuşlardır. Birincil amaçları hastaları için olabilecek en iyi tedaviyle ilgili bilgi ve görgüyü paylaşmaktı. Benjamin Rush, bu on üç kişiden biridir. Onların sürdürücülerinden biri olan Amariah Brigham, bilimsel makalelerin ve klinik gözlemlerin yayımlandığı, bilginin paylaşıldığı bir dergi çıkartmıştır. Brigham'ın kendisi bir öksüzdü; kendini çekip çıkardığı bu hayattan sonra başarılı bir hekim olmuş, söz konusu derginin masraflarını cebinden ödemişti. 1994'te 150. yılını kutlayan derginin yayım tarihi 1844'tür. Şu an Birleşik Devletler'de yayımı süren en eski tıp uzmanlık dergisidir. Amariah Brigham geleneğinden gelen biri olarak, bu derginin, *American Journal of Psychiatry*'nin on birinci editörü olmaktan gurur duyuyorum.

Ruhsal Hastalıkların Özgül Tiplerini Nasıl Keşfettik?

Rush ve Brigham'ın, o dönemlerde, tımarhane adı verilen hastanelerde tedavi ettikleri hastaların ortak bir yönü vardı; zihinleri kalp, akciğer ve kasları (her zaman olmasa da) kadar iyi çalışmıyordu. Birbirinden farklı belirtiler taşıyorlardı. Kimi dış güçlerce eziyet görüyor, -iki yüzyıl önce şeytanın zapt ettiğine inanılanlar- bir başkasında akıldışı, şaşkınca fikirler gözleniyor; diğerinde anksiyete ve korku varken, ses duyduğunu söyleyenler, kendi sessiz dünyasına kapanıp dış dünyayla ilişkisini tamamen kesenler, çökkünlük çekenler, suçluluk duyanlar; bütün bu belirtiler değişik derecede ve farklı biçimde gözlenmekteydi.

O dönemin doktorları, tedavi planlaması açısından, nasıl olup da tüm bu hastaları özdeş gruplar hâline getirebilmekteydi? Yoksa hepsi aynı hastalar ve tüm bu belirtiler zihni etkileyen tek bir hastalığın mı ürünüydü? Birbirinden bunca farklı belirtilerin tek bir fiziksel nedeni mi vardı? Yoksa farklı nedenler mi söz konusuydu? Bu soruların hepsi Brigham'ın sonradan *American Journal of Psychiatry* adını alan ancak o zamanki ismiyle *American Journal of Insanity*'nin (Amerikan Delilik Dergisi) sayfalarında, dönemin ruh hekimlerince tartışılan sorulardı. Benzer sorular Almanya, İngiltere vb. ülkelerde de gündemdeydi. Ortak olarak inanılan, ruh hastalıklarının beyin işlevselliğinin özgül bir bozukluğu olduğu ve bu nedenle değişken belirti örüntüsü taşıdığıydı. Amariah Brigham'ın 1844'deki gözlemi:

> Delilik, beynin bir bölümünün hastalığı ya da örselenmesi sonucu gelişen bir etkidir. Pek çok vakada zihnin birkaç işlevi zarar görmektedir. Buradan beynin tek bir organ olmayıp, bileşik bir organ olduğunu çıkarabiliriz... Yani her zihinsel işlevi için özgül bir organ söz konusu olup beynin hastalığında bu işlevlerin bir bölümü etkilenmezken bazı zihinsel işlevler etkilenmektedir.

Bugün kullandığımız alt grupları eski zamanlara taşıdığımızda, onlar, melankoli, mani ve delirium gibi hastalık öbeklerinden söz eden ilk ruh hekimleridir. Sonrasında yaptıkları, beyin biliminin o zamana ait verilerini kullanarak farklı nedenleri araştırmak olmuştur.

Erken dönem ruh hekimleri, farklı nitelikte olan ve farklı biçimde boyanan hücrelerin mikroskopta görülebilmesiyle, tanı ve sınıflama için bu yönteme başvurmuşlardır. Kısa bir süre sonra bir grup hasta diğerlerinden açık seçik ayırt edilebildi. Bunlar *Treponema pallidum*

adı verilen bir bakterinin yol açtığı enfeksiyon sonucu oluşan zihinsel bozukluktan mustarip hastalardı. *Treponema pallidum* sarmal olup tirbuşona benzediği için spiroket adıyla da biliniyordu. Sifiliz (frengi) adını alan bu enfeksiyonun üç evresi vardı: İlk evrede (primer sifiliz) kişide dikkati çekmeyen, ağrısız zührevi bir yara ya da kabarcık oluşuyordu. Birkaç hafta sonra gelişen ikinci evrede (sekonder sifiliz) tüm vücuda yayılan bakteri nedeniyle ateş, titreme ve diğer belirtiler görülüyordu. Bu evrede bakteri bazen beyne ilerlese de ruhsal belirti pek görülmüyordu. Daha sonra sessizleşen hastalık gizleniyor, bu dönemde şahıs hastalığı başkasına geçirebiliyordu. Beyin düzeyinde T. pallidum enfeksiyonu olanlar üçüncü evreye geçiyorlardı (tersiyer sifiliz). Tüm vakaların yüzde 15 ila 30'u bu evreye ilerliyordu. On ya da yirmi yıl sonra paranoya, büyüklük sanrısı ve zihin şaşkınlığı (mental konfüzyon) ortaya çıkıyordu. Tersiyer sifilizin ünlü kurbanları arasında Friedrich Nietzsche ve Paul Gauguin'i sayabiliriz.

Yirminci yüzyıl başlarında, hastalığı ikinci evresinde durduran tedavilerin gelişmesiyle üçüncü evreye geçiş -sonraki deliliğin ilanı- önlenebilmiştir. Avrupalı bir ruh hekimi olan Julius Wagner Jauregg, üçüncü evre frengi için bir tedavi geliştirmiştir. Sıtma ile hastalandırdığı hastaların büyük bir çoğunluğunda belirtilerin kaybolduğunu görmüş, ilkel olmasına karşın hastalık karşısında atılmış bu önemli adım nedeniyle Julius Wagner Jauregg Nobel ödülünü almıştır. Cıva ve arseniğin kullanıldığı başka tedaviler geliştirilmiştir. Isak Dinesen, kocasının frengi bulaştırdığı bir kadını anlattığı *Out of Africa-Afrika'nın Dışında* isimli romanı (Meryl Streep ve Robert Redford'un oynadığı Oscar ödüllü film) ikinci evrede başarıyla tedavi edilmiş, üçüncü evreye geçişi önlenmiş başarılı bir frengi tedavisi örneğidir.

Antibiyotiklerin gelişmesiyle sinir sitemini tutan frengi (üçüncü evre), sonunda ortadan kalkmış olup bugün kimse frengiyi zihinsel bir hastalık olarak düşünmemektedir. Oysa yüz yıl önce akıl hastanelerindeki onlarca hasta için yatış sebebi buydu. 1960'lar, 1970'ler yani yakın zamana kadar, psikoz belirtileri nedeniyle akıl hastanelerine kabul edilen hastalar için başlangıçta frengi tarama testi (VDRL) standart bir uygulamaydı. Klinik gözlem ve tanımdan laboratuvar testlerine ve nihayet etkili tedaviye uzanan yolda, frenginin özgül bir hastalık olarak belirlenmesi psikiyatrinin bugüne dek ulaştığı en büyük başarılardan biridir. Araştırmacı ruh hekimleri açısından

'frengi başarısı' aradıkları Altın Kupa* ile eşdeğerdir. Aynı başarıyı diğer ruhsal hastalıklar için de amaçlamak zorundayız: Klinik tanım, nedenin belirlenmesi, belirtilerin tedavisi ve nihayet hastalığın önlenmesi.

Üçüncü evre frenginin ortadan kaldırılmasıyla birlikte ruh hekimleri, yirminci yüzyıl başlarında akıl hastanelerini dolduran diğer hastalar için de benzer başarıya ulaşmak istiyorlardı. Alman ruh hekimi Emil Kraepelin, bu başarıya katkıda bulunmuş, -kendinden sonra ve yirminci yüzyıl boyunca- psikiyatrinin üzerinde duracağı temelleri atmıştır; hâlâ üzerinde durduğumuz temellerdir bunlar.

Kraepelin, 'dört koldan' bir ruh hekimiydi; büyük bir klinisyen, bilim insanı, eğitici ve lider özelliklerini taşıyan biriydi. Zihnin nasıl çalıştığıyla ilgili yoğun merakı onun için temel bir güdüydü. Temel eğitimini, öğrenmenin ortaya çıkışı, çağrışımların kuruluşu ve anıların biçimlenmesi üzerinde çalışan çok ünlü bir psikologdan -Wilhelm Wundt- almıştı. Kısa sürede bir dizi önemli merkezin yöneticiliğinde bulunmuştu; Dorpat (şimdiki Estonya'da Tartu), daha sonra Heidelberg ve en son olarak Münih. Pek çok sayıda hasta görmüş, belirtiler ve bulgular, sonlanım üzerine ayrıntılı gözlemler yaparak notlar almış; kariyerin başlarında bunları özetleyerek psikiyatri kitabı olarak yayımlamıştır. Biriken gözlemleri geliştikçe, yıllar içinde, bu kitabın gözden geçirilmiş yeni baskılarını yayımlamıştır. Kitaplarının son birkaç baskısı, öğrencilerine verdiği derslerden derlenmiş notlar -yüzyıl önce yazılmış olmasına karşın- bugün için doğruluk ve geçerlilik taşıyan klasikleşmiş metinlerdir. (Uzmanlık eğitimim sırasında bu kitaplardan bazılarının pek ender rastlanılan İngilizce çevirilerini edinebildiğim ve psikiyatriyi bu parlak bilimciden, ruh hekiminden, öğrendiğim için kendimi şanslı sayıyorum.) Kraepelin, nörobilim sözcüğü keşfedilmeden çok önce nörobilimin önemini görmüş bir insandır. Wundt geleneğini izleyen Kraepelin, alkolün öğrenme ve bellek üzerine etkilerini kapsayan deneyleriyle, bugünkü tanımıyla, bilişsel nörobilimci olarak adlandırılsa yeridir.

(*) İsa'nın son yemeğinde kullandığı ve Arimethealı Joseph'e verdiği kupayla özdeş, şövalyelerin yıllarca peşinde oldukları kupa. Yazar, ulaşılmazlığın simgesi anlamında kullanmaktadır. (ç.n.)



A. ALZHEIMER E. KRAEPELIN R. GAUPP F. NISSL

Şekil 7-1: Kraepelin ve meslektaşları bir gemi gezisinde: Alzheimer, Kraepelin, Gaupp ve Nissl.

Münih'teki kürsünün başına geldiği andan itibaren, isimleri bugün söylence hâline gelmiş, bir grup ruh hekimi ve sinirbilimciyi etrafında toplamıştır. Şekil 7-1'de, 1900 tarihinde görüldüğü üzere bir gemi gezisinde beraber oturduğu üç arkadaşından ikisi, biri Alzheimer diğeri Nissl olmak üzere, bugünkü nörobilimin iki büyük kişisidir. Münih'teki kürsüde olanlardan biri de (beyin kabuğundaki nöronların haritasını çıkaran) Brodmann alanlarını bulan Brodmann'dır. Nissl, sinir hücrelerini görünür kılan mikroskobi boyasını keşfetmiş; Nissl tekniğini uygulayarak -bellek sorunu ve kişilik değişmeleri gösteren- hastaların beyin dokusunda düğüm hâline gelmiş hücreleri ve plakları bulan da Alzheimer olmuştur. Kraepelin ve Alzheimer, bu plakların, Kraepelin'in 'demansiya prekoks' (dementia praecox; erken bunama) olarak bildirdiği genç insanların aksine, bunamış yaşlılarda ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Kraepelin, yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu hastalığa 'Alzheimer hastalığı' adını vermiş, bu isim öylece kalmıştır.

Kraepelin, Alzheimer'e alternatif bir tercihle demansiya prekoks adını verdiği sendromu sınırlamaktan sorumlu olduğu için yoldaş diğer sendromun Kraepelin adını almaması bana hep talihsizlik gibi gelmiştir. Alzheimer'in az sayıdaki makalesine karşın Kraepelin çok

verimli bir yazardı ama daha adı duyulmamıştı. Mezar taşında "Adı unutulacak ama yaptıkları yaşayacak," yazar. Başka bir evrenden şu an bize bakıyorsa kehanetinin özellikle ikinci yarısının gerçekleşmiş olması onu memnun ediyordur.

Kraepelin'in sentezi bugün kullanmakta olduğumuz nozolojik yapının yaratıcısıdır. Bir grup hastalık, demanslar, geç yaşta ortaya çıkar ve ilerleyicidir. Hastalığa adını veren Alzheimer, hastalığa yol açan özgül düzeneği belirleyen plaklar ve sinir düğümlerini tanımlamıştır. Benzer belirtiler taşıyan ikinci grup hastada başlangıç erken yaşlarda olmaktadır. Kraepelin bunların ikinci tür bir öbek olduğunu düşünerek 'erken bunama' anlamına gelen 'demansiya prekoks' -bugün şizofreni diye biliyoruz- adını vermiştir. Kraepelin'in belirlediği üçüncü grup bozukluklar manik-depresif hastalığa karşı gelmektedir. Alzheimer veya erken bunama hastalarından farklı olarak bu grupta hastalar, bir dönem çok ağır hastalanıyor, sonra tamamen iyileşiyorlardı. Hastalığın başlangıcı bazen genç, bazen orta yaşları bulmaktaydı. Bilişsel düzlemde ve kişilikte bozukluklar görülse de asıl sorun duygulanım alanındaydı. Çünkü hastalar coşkunluk ve çökkünlük arasında dalgalanmalar sergiliyorlardı. Kraepelin, bu durumu manik-depresif hastalığa bağladı. Kraepelin'in üç büyük hastalık sınıfı bugün de kullanılmakta olup psikiyatride tedavi ettiğimiz üç büyük hastalığa karşı gelmektedir. Bütün yaptığımız, Kraepelin'in nozolojik sistemi üzerinde mütevazı birkaç değişiklikten ibarettir.

O ve arkadaşları, bu hastalıklardan ölen hastaların beyinlerinden doku örnekleri toplamışlardır. Şizofreni ve manik-depresif hastalıkta saptayabildikleri karakteristik bir lezyon olmamıştır. Bugün biliyoruz ki, o dönemin nöropatoloji araçlarıyla görünebilir bir normal dışılığa rastlamak olası değildi. Çünkü gerek şizofreni gerekse manik-depresif hastalık, nörokimyasal ileti ve nöronal bağlantı bozukluğudur. Nörotransmitterler daha keşfedilmemiş, nöronal bağlantının izini sürecek yöntemler ya da zihinsel işlevlerin canlı olarak görselleştirilmesi henüz ortaya konmamıştı.

Kraepelin ve arkadaşları, Münih'te, demans, şizofreni ve duygudurum bozukluklarını tanımlamaya çalışırken Viyanalı bir ruh hekimi nöroz diye bilinen başka grup bir hastalığa odaklanmıştı. Şaşırtıcı olan, Freud'un kariyer başlangıcının Emil Kraepelin gibi olmasıdır. Nöropatolojinin kullandığı yeni tekniklerin verdiği coşkuyla o da sinir hücrelerini gösterecek yeni bir boya bulmanın peşindeydi. İlaçların beyin ve davranış üzerindeki etkilerini araştırmış, psikotrop özel-

liği nedeniyle kokaini denemiştir. Paris'te, ünlü profesör Jean Martin Charcot'un yanında eğitim almıştır. Charcot, özellikle, açıklanamayan fizik nedenlere bağlı yakınmaların; örneğin, felçlerin hipnozla tedavisi üzerinde çalışmaktaydı.

Viyana'ya döndüğünde Yahudi karşıtlığı nedeniyle üniversitede yer bulamayan Freud, özel çalışmaya başlayarak Charcot'nun üzerinde çalıştığı vakaların tedavisinde uzmanlaştı. Açıklanamayan felce tutulmuş, bayılmaları olan Viyanalı beyler, hanımlar onun muayenehanesine gidiyorlardı. Hipnozdan yararlanmakla birlikte 'serbest çağrışım' adını verdiği ve kendi geliştirdiği bir teknik üzerinde duruyordu. Muayene ettiği divanda rahat biçimde uzanmış hastanın alnına elini koyuyor, kendiliğinden aklına geleni o anda ifade etmesini söylüyordu. Yuvarlanıp gelen geçmiş anılar, saklı arzular daha çok cinsellik içermekteydi. Dönem, erdemin en abartılı çağı, Viktorya Dönemi idi; masa ayağının 'bacak' yüklemi taşıdığı baskıcı bir yaşam söz konusuydu. Serbest çağrışım, Freud'un hastalarındaki cinsel bastırmanın beklenmeyen düzeyde olduğunu ortaya koymuştu. Sürüp giden gözlemleri sonucunda, hastalarındaki belirti ve bulguları açıklayan zengin bir psikodinamik kuram dağarı oluşturmuştur.

Freud'un çalışması, demans ve psikotik bozukluklar üzerinde çalışan Kraepelin'in çalışmasını tamamlayıcı niteliktedir. Freud'un hastalarının büyük bir kısmı, bugün anksiyete (bunaltı) bozuklukları grubunda bildiğimiz hastalıkları taşıyorlardı; obsesif-kompulsif bozukluk, panik bozukluk, dissosiyatif bozukluk, travma sonrası bozukluk. Freud, bu farklı durumları, ruhsal enerji dağılımı kavramı -bugün psikodinamik kuram adı verilen- ile açıklamaktaydı. Anksiyete bozukluklarının açıklama ve tedavisinde kullanılan terimler Freud'a aittir. Günümüz nörobiliminin en önemli çabalarından biri de gerek psikodinamik psikoterapinin gerekse diğer psikoterapilerin nöral düzeyde değiştirdikleri çağrışımsal anılarla sağladıkları klinik iyileşmenin anlaşılmasıdır.

Ruhsal Hastalıkların Anlaşılması: Sürecin Dört Evresi

Sifilizin öyküsüyle başlamıştık; bu, biyomedikal hastalıkların anlaşılması ve baş edilmesi sürecindeki temel tıbbi örüntüyü simgelemektedir. Söz konusu süreç, Tablo 7-1'de görüldüğü üzere dört evreden oluşmaktadır.

İlk adım sendromun ayrıştırılmasıdır: Anlamı, belirtilerin zaman içindeki seyri ve değişimi, özgül bir hastalığa işaret eden belli bir kümeleşme oluşturmaktadır. Sendrom sözcüğü, 'bir arada seyreden' anlamındadır. Sifiliz örneğindeki örüntü, doktorların gözlemleyebileceği kadar açıktı. Bugünden geriye baktığımızda sifiliz büyük bir başarı öyküsü olmakla birlikte hastalığın karışık görünümü nedeniyle anlaşılması ve alt edilmesi uzun bir biyomedikal serüvendir. Aslında hastalık cinsel yolla bulaşmaktaydı ama insanlara -enfeksiyonu önleme amacıyla- cinsel ilişkiden uzak durmalarını söylemek neredeyse olanaksızdı.

Sifiliz 'Yeni Dünya'nın Avrupa'ya ilk armağanı olarak bilinir. Christopher Columbus ve denizcileri gece alemlerinden kaptıkları enfeksiyonu taşımışlardı. Hastalığın tıbbi olarak ilk tanımı, Columbus'un ünlü seyahatinden zaferle dönüşünün hemen ardından olmuştu. Bir salgın baş göstermişti; cinsel organlarda başlayan şişlik (birincil frengi evresi), birkaç hafta sonrasında soğuk algınlığı yakınmaları, deri belirtileri ve ağrılarla (ikincil frengi evresi) sürmekteydi. Aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkan üçüncü frengi evresindeki belirtileri -geçen zamandan ötürü- önceki evrelerle bağdaştırmak oldukça zaman almıştır.

1530 yılında, İtalyan doktor Girolamo Fracastoro, hastalığa adını veren hayali bir karakter yaratarak (sifiliz) klinik gidişi tanımlamıştır. Sonraki yüzyılda hastalığın karmaşık klinik seyri ve üç evresi tıp literatüründeki yerini almıştır. Frengi, bir kişiden diğerine değişen aralıklarla, üç evre hâlinde seyreden bir hastalık olması nedeniyle oldukça çapraşık bir hastalıktır. Deriden beyine, kan damarlarından kemiklere pek çok vücut sistemini etkilemektedir.

TABLO 7-1:

Tıbbi Sürecin Dört Evresi

Özgül sendromun ayrıştırılması
Patofizyolojisinin tanımlanması
Patofizyolojiyi tersine çevirecek tedavinin bulunması
Patofizyolojinin görünmesini önleyecek bir yol bulunması

Psikiyatrik ya da psikiyatrik olmayan başka hastalıklarla karıştırılma olasılığı vardır. Bu nedenle 'en büyük taklitçi' olarak da bilinmektedir. Kafa karıştıran bir hastalık olmasının diğer bir nedeni, nörosifiliz adı verilen üçüncü evrenin hastaların yüzde 30'unda

ortaya çıkmasıdır. Hastalığın özgül örüntüsünde var olan bunca bilmeceye karşın Avrupa'ya taşınmasından 50 ila 100 yıl sonra, tıbbi bir sendrom olarak, tanım ve tarifinin tam olarak yapılabilmiş olduğunu söyleyebiliriz.

Tıbbi süreçteki ikinci evre, patofizyolojinin tanımlanmasıdır. Sifiliz örneği burada da aydınlatıcıdır. Çünkü patofizyolojinin pek çok düzeyde ortaya çıkabileceğini örneklemektedir. Patofizyoloji deyimi, tıpta bir hastalığın doğuşuna ve seyrine (özellikle süreğenleşmiş olanlarda) yol açan mekanizma anlamında kullanılmaktadır. Cinsel yolla bulaştığı için, sifilizde patofizyolojinin bulaşıcı özellik taşıdığı, hekimlerin hemen saptadıkları ilk şeylerden biri olmuştur. Mikroskobun mikrocanlıları görsel hâle getirmesinden önce hastalığın çok özgül doğal nedenini bulmak olanaksızdı. *Treponama pallidum'*un keşfi 1905 yılındadır. Hekimlerin, cinsel bölgede ağrısız şişlik ve yara ile başlayan hastalığın ikinci, üçüncü evre süreçlerini belirlemesi yordama suretiyle olmuştur. Patofizyoloji, bir yönüyle, mikrobun özellikli olarak sinir dokusunu tutmasından kaynaklanmakla birlikte sifilizde kalp ve deri tutulumu da söz konusudur. Geç deri lezyonları, 'Gom' adı verilen şekilsiz ağrılı yumrular şeklinde ortaya çıkar.

Patofizyolojiyi tersine çevirecek bir tedavinin bulunması tıbbi sürecin üçüncü evresini oluşturmaktadır. Bazen bu patofizyoloji daha tam olarak anlaşılmadan da gerçekleşebilir. Örneğin, sifilizde cıva ve sıtma gibi etkili tedaviler bulunmuş ve kullanılmış, mikrobun ortadan kaldırdıkları ise ancak mikrop tanındıktan sonra anlaşılmıştır. Söz konusu tedaviler özellikle ikinci evrede göze çarpan bir başarı sağlıyorlardı; muhtemelen aktif *T. pallidum* sayısını azaltmak suretiyle üçüncü evre yıkımını engelliyorlardı. Antibiyotikler çıktığında, *T. pallidum* kırk yıldan bu yana tanındığı için, sifiliz için aşikâr bir tedavi -artık- vardı! Önemli olan *T. Pallidum'*a saldıracak antibiyotiğin seçimiydi. Bu, bugün sifiliz tedavisi için standart hâle gelmiş olan penisilindir. Hem mikroba hem de hastalığa iyi gelen bu antibiyotik sayesinde sifiliz, batı dünyasında yok edilmiştir.

Tıbbi sürecin dördüncü evresi, patofizyolojinin baş göstermesini önlemektir. Epidemiyologlar, farklı düzeylerde önlemeden söz etmektedirler. Birincil önleme, hastalığın tamamen önlenmesidir. Sifiliz örneğinde bu, özellikle Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde gerçekleşmiştir: Artık mikrobu taşıyan ve bulaştıran kimse kalmamıştır. Primer sifilizin görülmesi hâlinde (sifilizin hâlâ olduğu ülkede 'çılgınca' eğlenmiş bir gezginde ortaya çıkması diyelim) penisilin kulla-

nılarak önleme mümkündür. (Görülmesi hâlinde çünkü kadınlarda lezyon daha içeride olduğu için her vakit görünürlüğü yoktur.) Bu erken tedavi diğer evrelere geçişi önlemektedir. Birincil önlemenin diğer örnekleri; çiçek aşısı ya da HIV ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından prezervatif kullanımıdır.

Üçüncü evre sifiliz -bir dönem- ruhsal hastalıklar arasındaydı ve akıl hastanesi hastalarının yüzde 25'ini oluşturuyordu. 350 yıllık bir bela bugün artık yok olmuştur. Bu kitabın okurları arasında nörosifilizin bir dönem çok önemli ruhsal bir hastalık olduğunu bilmeyenlerin bulunması söz konusu tıbbi başarının eseridir.

Peki, hâlâ bizi kuşatmış onca ruhsal hastalık varken bugün neredeyiz? Sifiliz için sendromun tanımından patofizyolojinin tanınmasına giden yol üç yüz yıl almıştır. Etkili tedavi ve önleme için bir elli yıl daha gerekmiştir. Şizofreni, demans, depresyon ve diğer ruhsal hastalıklar için kaç yıl gerekiyor?

Sendrom Olarak Zihinsel Hastalıklar: Yeni Bir Söylence mi?

Çoğu ruhsal hastalığın tanımı hâlâ sendrom düzeyindedir. Diğer bir deyişle; kümelenmiş belirti ve bulgular zaman içindeki seyirleriyle birlikte tanımlanmaktadır. Üç yüz yıl boyunca sifilizin tanımlandığı gibi... Belli başlı ruhsal hastalıklarla ilgili klinik tanımlarımız gelişmiş durumda olup gerek tedavi cevabı gerekse sonlanım açısından farklı kategoriler oluşturabilmekteyiz. Ailesel tutulumları, beyinde yol açtıkları yapısal ve işlevsel değişiklikler hakkında çok şey bilmekteyiz. Ancak özgül bir lezyon ya da özgül bir neden (*T. pallidum*) açıklayabilecek düzeye henüz ulaşamadığımız için zihinsel hastalıkların bir söylence olduğu eleştirisi (özellikle Sirakuz Üniversitesi'nden Thomas Szasz) tartışmaya açılmıştır.

Ruhsal hastalıkların doğasına ilişkin günümüz anlayışını bir çerçeveye oturtabilmek için şu iki hususun göz önünde bulundurulması gerekmektedir: Birinci olarak, Tablo 7-1'de tanımlanan evrelerin -mantıksal bir akış sergilemesine karşın- ille de ardışık olması gerekmemektedir. Bazen nasıl işlediğini bilmeden de başarılı bir tedavi bulabiliriz. Örneğin, kalp kasının, kumanda merkezindeki sinir düğümlerinden gelen iletilerle kasıldığını bilmeksizin, yıllar boyunca kalp yetmezliğinde dijital kullanılması gibi. Bazen sendromu tanımlar, hatta patofizyolojisiyle ilgili akla uygun açıklamalarda bulunabiliriz ama gene de ne başarılı biçimde tedavi edebilir ne de önleyebili-

riz; Huntington hastalığı ve kanserde olduğu gibi... Antibiyotiklerde olduğu gibi, bazen tek bir keşif, öncenin zor bir hastalığı karşısında dramatik bir sıçramaya neden olabilir: Frenginin penisilinle tedavisinin bulunuşu örneğinde olduğu üzere. Bilimin akla ve mantığa uygunluğunu elden bırakmasak da böylesi sıçramaların ne nedenini ne de ne zaman çıkacağını kestirebilmek olası görünüyor.

Bu dört evre üzerinde karne düzenlediğimizde ruhsal hastalıklarla ilgili öğrenme düzeyimiz Tablo 7-2'de gösterilmektedir. 2001 yılı karnemizin 2010 ya da 2020 yılındaki hâli meraka değer doğrusu:

TABLO 7-2

Karne: Zihinsel Hastalıklar Bilgilenme Sürecimiz

Hastalık Kategorisi	Sendrom Tanımı	Patofizyoloji	Önlem	Tedavi
Nörosifiliz 1900 yılı	A	C	D	D
Nörosifiliz 2000 yılı	A	A	A	A-
Demanslar	A-	B+	D+	D+
Şizofreni	B+	B-	C+	D
Duygudurum Boz.	B+	C	A	D-
Anksiyete Boz.	B+	C	B+	C-

Karne notlarıyla ilgili ayrıntı, bundan sonraki dört bölümde ele alınacaktır. Karneden anlaşılacağı üzere düzensiz giden, kestirilemeyen, karmaşık ve şansa bağlı bir öğrenme sürecimiz söz konusudur. Sendromla ilgili bilgimizi kullanarak patofizyoloji ve tedaviyi geliştirebilmekteyiz. Demansa gelince, özellikle Huntington hastalığının genetik mekanizması hakkında oldukça önemli bilgiler edindik. Aynı şey iki büyük demanstan biri olan Alzheimer hastalığı için de geçerlidir; genetik ve hastalığın beyin düzenekleriyle ilgisi konusunda bilgimiz artmıştır. Demansların tedavisinde bugünkü notumuz D+ ancak bu D'den iyidir. Çünkü Huntington'un genetiği hakkında bildiklerimizle uyguladığımız genetik testler sonucunda, bu geni taşıyan insanların çocuk sahibi olmalarını engelleyebilmek olanaklı hâle gelmiştir. Alzheimer'in tedavisi konusundaki çalışmalar göz önüne alındığında karne notumuzun çok yakında yükseleceğini söyleyebiliriz. Şizofreniye gelince, iyi düzeyde sendrom tanımlarına ve pato-

fizyoloji açıklamalarına sahibiz (nörogelişimsel bir patolojiye bağlı olarak, farklı beyin bölgeleri arasında yanlış bağlantılanma olduğunu görüntüleme teknikleri sayesinde bilmekteyiz). Gelişen tedavi seçeneklerine karşın daha çok yolumuz var görünüyor. Duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozukluklarında patofizyoloji konusunda daha azını bilmekle beraber -etkili ilaçların bulunmasıyla- tedavideki karne notumuz daha yüksektir.

Sonraki bölümlerde bilimin bizi bugüne taşıyışının öyküsünü bulacaksınız. Sonraki yıllarda karne notumuzun daha da iyi olacağı ümidini taşımaktayız.

DSM (Diagnostic and Statistical Manual): Sendrom Düzeyindeki Tanımların Oluşumu

Modern psikiyatride kullanılmakta olan sendrom düzeyindeki tanımlar, Amerikan Psikiyatri Derneği'nce (APA) dördüncü basımı yayımlanmış olan DSM IV isimli tanı el kitabında geniş biçimde özetlenmiştir. 886 sayfalık kalın bir cilt hâlindeki DSM IV'te tanımlar, ölçütler, sözlükler ve başka materyaller yer almaktadır. El kitabı, bilinen tüm ruhsal hastalıkları kapsamakta olup; çocukluktaki ruhsal hastalıklar dâhil olmak üzere, madde kullanımına bağlı bozukluklar, zihinsel bozukluklar, genel tıbbi durumlara ikincil olarak gelişmiş hastalıklar, yeme ve uyku bozuklukları, uyum bozuklukları vb. için temel bir çerçeve oluşturacak biçimde düzenlenmiştir. Her hastalık, tanısal özellikler, klinik seyir ve ailesel örüntüyü kapsayan kısa bir tanımlama içinde yer almıştır. Özgül tanısal ölçütler daha sonra gelmektedir.

El kitabı, tıp öğrencilerinin yanı sıra psikiyatri uzmanlık öğrencilerinin öğreniminde de standart bir tanı yöntemi hâline gelmiştir. Yeterlilik sınavları başvuru aracı olmanın ötesinde ruh hekiminin eğitim ve bilgisinin ölçüldüğü bir kaynaktır. Psikoterapi ve tıbbi tedavi rehberleri DSM'ye dayandırılmaktadır. El kitabı, ruh hekimleri dışında profesyoneller tarafından da (nörologlar, psikologlar ve avukatlar) kullanılmaktadır.

Son derece etkileyici olmasına karşın DSM'nin gücü ölçüsünde sınırlılıkları olduğunun bilinmesinde yarar vardır. Özenle geliştirilmiş olması bir yana, çok açık kurallamalar barındırması bazen amacını aşan bir önemde ele alınmasına, sanki ruhsal hastalıkların tanım ve sınırları hakkında ilahi açıklamalar içeriyor muamelesi görmesine yol

açmaktadır. Başka kaynaklar gibi, ansiklopediler, sözlüklerde olduğu üzere, o da mevcut bilgilerle ve insan eliyle yazılmış bir kaynaktır. Ne İncil, ne Kuran ne de Tevrat değerinde saygı görmesi gerekiyor. Üstelik kutsal kitaplardan farklı olarak DSM, bilimciler ve hekimler tarafından ortaklaşa kaleme alınmış bir metindir. Psikiyatrinin değişen bilgi temeline bağlı olarak düzenli aralıklarla gözden geçirilen bir belgedir. En son gözden geçirilmiş baskısı 2000 yılında olup sonraki on yılda değişeceği mutlaktır. Andığımız kutsal kitapların böylesi gözden geçirmeleri pek gereksinmedikleri görülüyor!

Psikiyatristlerin kullanacağı standart bir tanı aracı oluşturmak fikri, İkinci Dünya Savaşı ertesinde ortaya çıkmıştır. Ülke hatta ülke dışı ruh hekimlerinin klinik çevresinde bir araya gelmesiyle ortak bir dil kullanmadıkları ortaya çıkmıştır. Şizofreni tanımı Manhattan'da ya da Londra'da, Peoria'da olduğu gibi değildi. Ruh hekimlerinin bir kısmı hastalığı geniş bir kapsam içinde kavramlaştırıp tanı koyarken diğerleri aynı terimi daha dar bir anlam içinde kullanmaktaydı. Savaş sonrasında gazilerdeki yeti yıkımı, kararları karşısında düştüğü karmaşa nedeniyle Amerikan Gaziler İdaresi ulusal bir standart arayışına girmişti. Gaziler Birliği Tanı El Kitabı, DSM'nin ilk şekli olarak kabul edilmektedir (1952). Sonraki gözden geçirmeyle DSM II'nin çıkış tarihi 1968'dir. İlk DSM'ler görece daha yalın, tümleşik içerikte ve telgraf ifadeli tanımlarla dolu mütevazı metinlerdi. Şimdi, DSM I'den DSM IV'e şizofreni tanımına (1952, 1968, 1980, 2000) göz atalım:

Okuyucu için uyarı: Çok dikkatle okumanıza gerek yok. (Ruh hekimi ya da adli psikiyatri uzmanı olmayı planlamadığınız sürece!) Teknik bir jargon olduğu için size bir şey ifade etmeyebilir. Oyun olarak bakın: Tanım tarzlarının zaman içinde nasıl değiştiğine dikkat edin yeter.

DSM I - Şizofrenik Reaksiyon
Terim 'dementia praecox'la (erken bunama) aynı anlamda kullanılmıştır. Temel olarak gerçeklik ilişkisinde ve kavram oluşturmada ortaya çıkan, değişik derecelerde ve bir arada olmak üzere duygusal, davranışsal ve entelektüel bozukluklarla seyreden psikotik reaksiyonlardır. Gerçeklikten uzaklaşma eğilimi güçlüdür, duygusal uygunsuzluk, düşünce akışı bozukluğu ve regresif davranışlarla karakterli bazılarında yıkıma giden özelliktedir.

DSM II - Şizofreni
Bir grup bozukluğu içeren geniş bir kategori olarak tanımlanmış olup düşünce, duygu ve davranış bozukluğu karakteristiktir. Düşüncedeki bozukluk, kavram oluşturmadaki değişkenlikle belirgin olup gerçeğin yanlış yorumlanmasına, bazı hâllerde sanrı ve varsanıların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Psikolojik olarak self-protektif (kendini koruyucu) görünmektedir. Doğal olarak ortaya çıkan duygulanım bozuklukları; ambivalans, sığlık, uygunsuz duygulanım tepkileri ve eşduyum yitimidir. Davranış tuhaf, regresif ve uzaktır. Şizofrenilerde zihinsel durum *düşünce* bozukluğu yüklemi taşıdığından bir *duygudurum* bozukluğu olan majör affektif hastalıktan ayrılmalıdır.

DSM II ve DSM III arasındaki en önemli fark, el kitabındaki her hastalık için ayrı bir tanı ölçütünün kullanılmasıdır.

DSM III - Şizofrenik Hastalık için Tanı Ölçütleri
A. Hastalık evresinde aşağıdakilerden en az bir tanesinin bulunması:
1. Tuhaf sanrılar (içerik saçma olup gerçeklik temeli yoktur); örn. kontrol edilme sanrıları, düşünce yayımlanması, düşünce sokulması ve düşünce fakirleşmesi.
2. Bedensel, büyüklük, dinsel, nihilistik ya da perseküsyon (kötülük görme) veya kıskançlık içeriği taşımayan sanrılar.
3. Herhangi tipte bir varsanının eşlik ettiği kıskançlık ya da perseküsyon sanrıları.
4. İşitsel varsanılar; hastanın davranış veya düşünceleri üzerinde sürekli yorum yapan sesler ya da biri diğeriyle karışan aynı anda iki ya da daha çok ses.
5. İşitsel varsanılar, içeriği bir ya da iki sözcükten ibaret, depresyon ya da elasyonla görünür ilişkisi yok.
6. Enkoherans, çağrışımlarda gevşeme, mantıksız düşünce, konuşmada fakirleşmiş düşünce içeriği (aşağıdakilerden en az bir tanesinin olması koşuluyla).
   a. Küntleşmiş affekt.
   b. Varsanı veya sanrı.
   c. Katatonik ya da diğer bir davranış düzensizliği.
B. İş, toplumsal ilişkiler ve özbakım olmak üzere, bu alanlardan birinde önceki işlev düzeyine göre gerileme.

C. Süre: Yaşamının herhangi bir evresinde, hastalığa ait belirtilerin en az altı ay sürmüş olması, şu an hastalığa ait kimi bulguların varlığı. Altı aylık dönemde A'da tanımlanan belirtilerin aktif olarak bulunması.
D. Tam anlamıyla depresif veya manik sendrom; psikotik herhangi bir belirtiyi izleyerek gelişmiş ya da A'da belirtilen semptomlara bağlı olarak semptomun devam süresince kısa sürmüş.
E. 45 yaşından önce başlamış olması.
F. Zihinsel geriliğe veya organik bozukluğa bağlı değil.

Bu tanım ve tarifler okuyucuya karışık ve dolambaçlı geliyorsa öyle olduğundandır. DSM IV'te tanımlar daha da yalınlaştırılmıştır.

DSM IV - Şizofreni İçin Tam Ölçütleri
A. *Karakteristik Belirtiler:* Aşağıdakilerden ikisi (ya da fazlası), bir ay boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) zamanın büyük kısmını alacak biçimde varsa:
1. Sanrılar,
2. Varsanılar,
3. Bozuk konuşma (enkoherans, amacından sapmış),
4. Katatonik davranış ya da belirgin davranış bozukluğu,
5. Negatif belirtiler; affektif düzleşme, alogia veya avolisyon. (Not: Sanrılar, tuhaf ve işitsel varsanılar; hastanın davranış veya düşünceleri üzerinde sürekli yorum yapan sesler ya da biri diğeriyle karışan aynı anda iki ya da daha çok ses şeklindeyse- A semptom grubunda tek bir ölçüt yeterlidir.)
B. Toplumsal/İşle ilgili işlev bozukluğu: Hastalığın başlangıcından itibaren belli bir zamanı alacak şekilde; iş, toplumsal ilişkiler ve özbakım olmak üzere bu alanlardan birinde başlangıç öncesi işlev düzeyine göre gerileme (hastalık, çocukluk ya da ergenlikte başladıysa beklenen kişiler arası, akademik ve mesleki düzeye ulaşamamak).
C. *Süre:* Hastalık belirtilerinin en az altı ay boyunca süreklilik kazanması. Bu altı aylık sürenin en az bir ayı (iyi tedavi edildiyse daha azı) aktif evre ölçütlerini (A) karşılamalı, prodromal ya da rezidüel belirtiler içermeli. Prodromal veya rezidüel dönemlerde, sadece negatif belirtiler ya da A ölçütlerinden iki veya daha fazlası şiddeti azalmış biçimde bulunmalı (örn. tuhaf inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar gibi).

D. Şizoaffektif ve duygudurum bozukluğu dışlama: Psikotik özellikli duygudurum bozukluğu veya şizoaffektif bozukluk dışlanmıştır çünkü ya (1) aktif evre esnasında majör depresif, manik ya da mikst episod gözlenmemiştir ya da (2) aktif evre belirtileri sırasında ortaya çıktıysa bile o evre kadar kısa sürmüştür.
E. Madde/genel tıbbi durum dışlanması: Durum maddenin doğrudan etkisine (ilaç veya madde kötüye kullanımı) veya genel tıbbi duruma bağlı değildir.
F. Yaygın gelişimsel bozuklukla ilişkisi: Otistik bozukluk ya da yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa şizofreninin başlangıç tanısı belirgin varsanı ve sanrıların bir aydan daha uzun sürmesi (iyi tedavi görmüşse daha az) hâlinde konulur.

DSM'nin standart bir araç olarak ortaya çıkışından başlayarak bugüne dek, şizofreni tanımları gerek içerik gerekse biçim olarak oldukça değişim göstermiştir. Bu değişiklikler neden yapılmıştır; bir ilerleme anlamında mı yoksa değişiklik olsun diye mi?

DSM I ve II'deki betimleyici tanımlardan DSM III ve diğerlerine, tanı ölçütlerine yönelme gerçek bir gelişme ihtiyacından doğmuştur: Tanımların tanım olarak netliği! 1950'li ve 1960'lı yıllarda yapılan araştırmalar, psikiyatrik tanıların kararsızlığından ve güvenilmezliğinden söz etmektedir. Pek çok açıdan onlarca eleştiri söz konusuydu: *Guguk Kuşu* gibi güçlü filmler, sırf öfkeli olduğu için ya da karşı çıktığı için insanların yanlışlıkla şizofreni diye tanılanıp sonuçta insanlık dışı tedavilere uğradığını işliyorlardı. Ve ardından kamuya mal olmuş çok önemli makale geldi: *'On Being Sane in Insane Places; Akıldışı Çevrede Akıllı Olmak Üzerine'*. Birkaç araştırmacı, nispeten minör düzeyde işitme varsanıları olduğunu söyleyerek (gümbürtü diyen bir ses) psikiyatri hastanelerine başvurmuşlar ve yatırılmışlar; ciddi bir şeylerinin olmadığının anlaşılması üzerine de taburcu edilmişlerdir. 1970'te yayımlanan bu makale kapsamlı tartışmalara yol açmış; bazı hastanelerin ruhsal hastalığı taklit edenleri gerçek hastalardan ayırt edemediği çıkarımına yol açmıştır.

Tanı uygulamalarını kapsayan kıyaslamalı çokuluslu çalışmalar, ciddi tutarsızlıkların olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin, Uluslararası Pilot Şizofreni Çalışması, yirmi ülkede gerçekleştirilmiş ve şizofreni tanısının, diğer ülkelerle kıyaslandığında, en çok Sovyetler Birliği ve Amerika Birleşik Devletleri'nde konulduğu sonucuna ulaşmıştır. İngiltere ve Amerika kıyaslamalı benzer bir çalışmada ise

Amerikan ve İngiliz ruh hekimleri aynı hastaları değerlendirmişler; sonuçta Amerikalıların şizofreni tanısını İngilizlerin de duygudurum bozukluğu tanısını diğerlerine göre daha çok koyduğu anlaşılmıştır.

DSM I ve II'nin gelişimindeki güdülenmenin taşıdığı amaca henüz ulaşılamadığı açıktır. Yalın tanımlamalar tanısal tutarlılığı sağlamakta pek yeterli gözükmemektedir. Bazı hastalıklar için, örneğin şizofreni, sınırlar oldukça genişken bazıları için (örneğin, duygudurum bozuklukları gibi) oldukça dardır. 1960'lar ya da 1970'lerde sürdürülen tanılama uygulamalarının, güvenilirlik ve kesinlik kazanabilmesi için ciddi bir denetim ve gözden geçirmeye gereksinimi vardır. Adımların daha kesin olması -tanı ölçütleri- aşikâr olan tek çözüm seçeneğidir.

Tanı ölçütlerinin amacı aynı bilgiyi ya da aynı hastayı değerlendiren iki klinisyen arasında görüş birliğinin sağlanmasıdır. Buna 'güvenirlik' adı verilir. Güvenirlik, korelasyon (ilişki) katsayıları kullanılmak suretiyle niceliksel olarak ölçülebilmektedir. 0,6 ila 0,7 düzeyindeki güvenirlik iyi olarak nitelendirilirken 0,8 ila 0,9 mükemmel anlamına gelir. Tanı ölçütlerinin devreye girmesiyle birlikte güvenirlik katsayılarının yükseldiği araştırmaların bildirdiği bir sonuçtur. Aynı nesnel ölçütleri kullanmalarına bağlı olarak, ruhsal hastalıklar alanındaki klinik uygulamalar küresel olarak gelişmiş ve güvenilir hâle gelmiştir. Diğer bir yararı ise nesnel tanı ölçütlerinin kullanılması sonucunda, gerek genetik çalışmalar gerekse görüntüleme çalışmaları 'tanıyı güvence altına aldığından', psikiyatrik araştırmalarda gelişme kaydedilmiştir. Standartlaşmış tanı sayesinde farklı kurumlardan alınan hastaları aynı havuzda toplamak olanaklı hâle gelmiş, örneklem genişledikçe istatistiksel güvenirlik artmıştır. Bu, özellikle genetik çalışmalar açısından büyük önem taşımaktadır.

Nesnel tanılama ölçütlerinin hastalara sağladığı yarar ise yirmi ila otuz yıl boyunca psikiyatrik tanı bir parça gizem doluydu ve ruhsal hastalığın ne anlama geldiği çoğu insan için yeterince açık değildi. DSM III'ten başlayarak ruhsal hastalık tanımı giderek nesnelleşmiş ve bir o kadar da kamuya mal olmuştur. Aslında herhangi bir insan DSM kitabını edinip tanımlara bakabilir ya da internetten ulaşarak da öğrenebilir. Böylelikle özgüllük taşıyan bir tanıya sahip olup olmadıklarını da anlayabilirler. Kendilerini hasta ya da tüketici olarak tanımlamaları, bir anlamda, doktorla ilişkilerinde belli bir eşitliği de beraberinde getirmektedir. Çünkü tanılama süreciyle ilgili bilgiye ulaşabilmeleri onları güçlü kılmaktadır.

Tanısal Ölçütlerin 'Sorunlu' Yanları

Zahmetsiz nimet olmaz derler. Nesnel tanı ölçütleri inkâr edilemeyecek yararları sağlarken beraberinde kimi sorunları da taşımıştır.

Sorunlardan biri, DSM tanımlarının kimilerince çok fazla ciddiye alınmasıdır. DSM tanımları mevcut en iyi kanıta dayandırılmıştır. Belirti ve bulguların sendrom düzeyinde kümelendirilmesi, karakteristik klinik seyir ve bunlara ek olarak ailesel örüntü, tedavi yanıtı özgül hastalıkların birbirinden ayrılmasını sağlayan unsurlardır. DSM, güvenilir bilimsel temele sahiptir. Ancak yanılmaz/şaşmaz değildir! Eğitim programlarında, programların nitelik güvencesinde kullanılıyor olması DSM'yi kurumlaştırmış; çok övgü almış, çok az kuşku duyulmuştur. Hem hekimlerin hem de diğerlerinin bilmesi gereken, sendrom tanımları açısından kaydedilen ilerlemeye karşın çoğu ruhsal hastalığın patofizyolojisi hakkında öğrenmemiz gereken daha pek çok şeyin bulunduğudur. Öğrendikçe tanım ve sınıflamalar değişecektir. Dahası, çalışmaların DSM'de bulunmayan tanımları da kullanabilmesi, ruhsal hastalıkların nedenini olabildiğince derinlemesine araştırması gerekmektedir. Örneğin, erken yaşta başlayan Alzheimer hastalığının gidişi geç yaşta başlayanlarla kıyaslandığında daha kötü seyretmektedir: Erken ve geç başlangıçlı Alzheimer farklı patofizyolojilere sahip iki ayrı hastalık olabilir mi? Çoğu bilimsel araştırmacı, DSM ölçütlerinin patofizyolojiyi öğrenme ve anlama açısından yaratıcılığı ve düşünsel esnekliği sınırlandırdığı kanısındadırlar.

DSM ölçütlerine yönelik ikinci eleştiri, geçerliliğin güvenirliliğe feda edilmesidir. Şizofreniyle ilgili ölçütlerin evrimi buna iyi bir örnek teşkil eder. Tarihsel olarak, aynı zamanda doğru olarak, şizofreni, Kraepelin ve Bleuler tarafından zihinsel işlevleri çok yönlü etkileyen birden fazla sistemin katıldığı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Özellikle duygusal tepkime ve düşünme becerisi alanında değişikliklere yol açmaktadır. Bu kavramlar DSM I ve II'de yansıtılmıştır. DSM III yazılırken amacını aşan şizofreni tanılama uygulaması dolayısıyla tanısal güvenirlik temel bir endişeydi; dolayısıyla belirtiler, nesnel biçimde kolayca tanınabilsin/tarif edilebilsin düşüncesine odaklanılmıştı. Özellikle varsanılar (sesler işitme) ve sanrıların (dış güçler tarafından denetlendiği, kötülük görme yanlış inancı) tarifleri öncelikliydi. DSM III tanı ölçütleri sayesinde şizofreni tanısı çok daha fazla güvenilir hâle geldi ama süreç içinde kavramın aslı gözden

yitmiş olabilir. 1980 sonrası yetişmiş ruh hekimleri, DSM III ve sonraki basımdaki ölçütleri öğrendikleri için işitilen seslerle ilgili sonsuz sayıda soru sorma becerisine sahiptirler. Ancak bu tanıyı almış kişinin şizofreni yaşantısını, buna dair geniş ölçekli intrapsişik sorunları gözden kaçırdıkları bir yana yanlış değerlendirebilmektedirler. Araştırma düzeyinde şizofreni patofizyolojisini öğrenmiş olmak basitçe varsanı ve sanrıdan daha fazlasını açıklayabilmelidir: Örneğin, bu insanların duygusal tepkimeleri, düşünme becerileri açısından yaşadığı *değişiklikler* nereden kaynaklanmaktadır? Bu *değişiklikler* (negatif belirtiler kavramı çerçevesinde -geçerliliği artırma amacıyla- DSM IV'te gözden geçirilmiştir) aslında hastalığın özgül belirtileridir. Güvenirlik sınırları içinde tanımlanması zor olmakla birlikte klinik açısından (geçerlilik) sanrı ve varsanıdan daha önemli olabilir.

DSM tanım ve tanı ölçütlerine aşırı bağımlı olmaya yöneltilen üçüncü eleştiri klinik tavrın insansızlaştırılmasıdır (dehumanize). İster kanser, kalp krizi isterse depresyon olsun tüm hastalar hekim için önce insandır; onların bir 'hastalık olgusu'nu temsil ediyor olmaları ikinci planda gelmelidir. Çağdaş hekim, çok yönlü baskı altında bir insandır; bir an önce tanı koyup tedavi etmeye zorlanmaktadır. DSM'de tanılama bir dizi soru listesine dayandığı için tanı hemen konulabilmekte ve hekim hız kazanmaktadır. Dolayısıyla sistemin gerektirdiklerine uyum sağlamaktadır. Ancak bu, hastanın duygusal ve ruhsal gereksinimlerinin bireysel olarak karşılandığı anlamına gelmemektedir. Doktora giden insan, kendi toplumsal ve ekonomik sistemi içinde 'teklik' özelliği taşıyan ve sağlığıyla ilgili derde uğramış bir insandır. O, belirti ve bulguların insan şeklinde paketlenmiş şekli değil; belirti ve bulgu sergileyen bir insandır! DSM ölçütleri, doktorun çoğu kez doğrudan özgül belirti ve bulguları sorgulama işlemine balıklama dalıp, karşısındakinin toplumsal, ekonomik, ruhsal ve kendi sistemi içinde 'teklik' özelliği taşıyarak yaşayan bir insan olduğunu unutmasına yol açmaktadır. Bu sürecin hasta açısından insansızlaştırma (insan yerine koymama) olması bir yana, olumsuz tıbbi sonuçlara yol açma olasılığı da vardır; örneğin, yazılan reçeteyi dini ya da kültürel nedenlerle kullanmaması hâlinde tedavinin gerçekleşmemesi gibi.

Sürece Önsöz

Kalan dört bölümde dört büyük grup hastalıkla (şizofreni, duygudurum bozuklukları, demanslar ve anksiyete bozuklukları) ilgili olarak şimdiki bilgi durumumuz özetlenmekte; bu hastalıkların sendrom düzeyinde ayrıntılı tanımları, patofizyolojisi hakkında elde olanlar, öğrendiklerimiz ve olabilecek en uygun tedavileri hakkında bilgiler yer almaktadır. Karne tablosunda belirtildiği üzere bu hastalıkların sendrom düzeyindeki tanımları güvenilir sağlamlıktadır. Tanı, belirti ve bulgularla bunların zaman içindeki seyrini (azalması-çoğalması) içeren 'klinik öykü' adı verilen bilgilere dayanmaktadır.

Sadece iki hastalık için, Alzheimer ve Huntington, laboratuvar testlerine sahibiz. Alzheimer hastalığında, beyindeki karakteristik plak ve düğümler ancak ölümden sonra tespit edilebileceği için yaşayan insanlarda laboratuvar tanısı pek işlevsel değildir. Laboratuvar testlerindeki ilerleme, patofizyolojiye dayanması hâlinde işlevseldir. Örneğin, Huntington hastalığında kullanılan test, hastalığı doğrudan tanımlayan genetik bozukluğa yani 4. kromozomdaki karakteristik mutasyona dayanmaktadır. Gerek genetik gerekse görüntüleme araçları şu an tüm diğer hastalıklara uygulanmaktadır. Ancak gelecekte hiçbiri yalın bir laboratuvar testi ile tanımlanabilecek kolaylıkta tanı koyduracak gibi görünmüyor.

Çoğu ruhsal hastalığın patofizyolojisi oldukça karmaşıktır. Nedenler ve düzenekler, genlerden çevreye geniş bir gam içinde çok yönlü bakış açısıyla anlaşılabilmektedir. Bundan sonraki dört bölümde dile gelen patofizyoloji öyküsü sonraki yıllarda hız kazanacağa benzemektedir. Bu olunca karne notlarımız da -hâliyle- yükselecektir; iyi olan haber, yirmi yıl öncesiyle kıyasladığımızda bugün daha çoğunu biliyor olmamızdır. Daha da iyisi, ruhsal hastalıkların çoğu için giderek gelişen tedavi olanaklarına sahip olmamızdır.

Her hastalık belli bir hastanın öyküsü içinde sunulmuştur. Ruhsal hastalıkla ilgili özgün bir öğrenme eğer o hastalığın insan yaşamı üzerindeki etkisi algılanırsa mümkündür. İşin içindeki insan özünü kaçırmak, bu kitabın tüm bakışını ıskalamak anlamına gelir. O insanların beyinlerini, zihinlerini ve ruhlarını, bilim adına tümleşik hâle getireceğiz derken insan varlıklarının taşıdığı kutsallığın ve değerin yitip gitmesini göze alamayız.

Bölüm 8
Şizofreni
bölünmüş bir zihin

Zihnimde bir yarık açtım-
Sanki beynim ikiye bölünmüş gibi-
Eşleştirmeye çalıştım -birleşme yerlerinden ilmek ilmek-
Ama uyduramadım.
Çok çabaladım önceki düşüncelerimle
Arkamdaki düşünceleri birleştirmeye
Ama sıraları yere saçılan misketler gibi
Gürültüyle dağıldı.

Emily Dickinson
'Poem 937' (Şiir 937)

Scott'ın anne ve babası, Sue ve Phil, şaşırmış ve korkmuşlardı. Scott, dağınık saçları, üzerine oturmayan bol elbisesine karşın yakışıklı bir çocuktu ve artık görünüşüne aldırmaz olmuştu. Seyrek yıkanıyor ve dişlerini fırçalamıyordu. Kız kardeşi Laura bile Scott'ın hâlinin, soğukkanlı ergen pasaklılığının -normal kabul edilebilecek- sınırlarının ötesinde olduğunu söylemeye başlamıştı. Zamanının çoğunu odasında yalnız geçiriyor, arkadaşlarıyla takılmaya ilgisiz kalıyordu. Madde mi kullanıyordu? Depresyonda mıydı? Yolunda gitmeyen neydi?

Ne olduğunu söylediğim takdirde muhtemelen aklımı kaçırıyor olduğumu düşünecekler ve beni ruh doktoruna götürecekler. Kendi kendine böyle düşündü Scott! Tanrım, ne kadar ürkütücü! Belki de onlara söylemeliyim.

Herkes her zaman benimle alay ediyor. Bunun ne kadar kötü olduğunu söylesem ne annem ne de babam inanır.

Nasıl olduğunu hayal bile edemezsin. Tüm yaşamım değişti: Şey gibi... Uyanıyorum ve sanki cehennemde yaşıyorum. Etrafımdaki hemen herkes bana işkence eden bir iblise benziyor. Sabah okula gitmek zorundayım, herkes bana bakıyor. Koridorda toplanacaklar. Benim hakkımda konuştuklarına kalıbımı basarım. Etrafımda dönüp, gülerek şakalar yaparken adımı seslendiklerini duyuyorum. Evet, öyle! Gerçekten, "Scott'a bakın, şimdi kapıdan içeri girdi. Sanki tüm gece otuzbir çekmiş gibi duruyor. Otuzbirci Scott! Otuzbirci!" diye sesleniyorlar. Dünyanın en gülünç şeyiymiş gibi bana gülüyorlar. "Otuzbirci Scott! Otuzbirci!" sesleri kafamda dönüp duruyor. Bu sesleri hep duyuyorum, sanki onlar olmadığı zaman bile! Bazen başka kötü şeyler de söylüyorlar, "Scott, sen bir götleksin" ya da "Scott, defol git!" gibi...

En iyi iki arkadaşım, Kevin ve Clyde, bana destek olmak için hiçbir şey yapmadılar. Aslında onlar da sırt çevirdiler. Benim en iyi arkadaşlarım olmaktan vazgeçtiler ve beni yalnız bıraktılarsa dert değil! Tamam! Ancak anlamadığım, onlar da bana işkence etmek istiyor. Bilmiyorum neden? Ben asla onlara bir şey yapmadım. İyi vakit geçirirdik; beraberce müzik dinler, araba tamir eder, böyle şeyler yapardık... Şimdi araba akü sünden bana elektrik sinyali gönderiyorlar. 12 voltluk araba akü sünden gelen pek güçlü olmasa da vücuduma elektrik şoku verebiliyorlar. Anlamıyorum, akımı havadan nasıl yolluyorlar, duvarlardan bile geçiyor! Ama yapıyorlar! Hatta meme uçlarıma kadar ulaşıyor. Onları görmek istemiyorum. Olup biteni kime anlatsam inanmaz. YAKIP KAVURUYOR, İNCİTİYOR BENİ! Benimle konuştuklarını hissedebiliyorum, okuldaki çocukların söylediği kötü şeyleri söylüyorlar.

Bunları sır olarak tutmalıyım. Yoksa beni kilit altına alırlar. Belki de alıp başımı kaçıp gitmeliyim.

Artık çalışmamı gerektirecek bir şey yok. Kafama girmiyor, girse de aklımda tutamıyorum. AMMA DA TUHAF HA! Aklıma bir şey geliyor, ardından milyonlarca düşünce ama gerisini getiremiyorum. Beynim bebek beyni gibi... Birden her şey kayboluyor, beynim bomboş! Bir çukurun kenarındayım ve içine düşmeme ramak kaldı...

Kafam çok karışık, korkuyorum. Bunu kimseye anlatamam. Kendi başıma halletmeliyim. Bir zamanlar ben de onlar gibiydim, şimdi onların dışındayım. Neden böyle oldu? Ben ne yaptım? Kimim, ne yapıyorum, ne düşünüyorum; hiçbiri benim denetimimde değil. Tanrım, bir şeyler yapıp tüm bunların önünü kesmeliyim ama ne yapacağımı bilmiyorum. Guguk

Kuşu'ndaki deliler gibiyim, aklımı yitiriyorum. O zaman en iyisi kendimi öldürmek. Ömrümün kalanını böyle yaşayacaksam ölmek en iyisi...

Sue ve Phil çözemiyorlardı; coşku dolu Scott içine kapanmış, zaman zaman düşmanca davranmaya başlamıştı. Hiçbir çocuk mükemmel değildir ama gerek Scott gerekse Laura onur kaynağı çocuklardı. Değişik ilgi alanlarına sahip, pek çok arkadaşı olan iyi öğrencilerdi. Scott'a bak; her şey çok farklı hâle gelmişti! Uyuşuk, çekinik, kokan, kir pas içinde biri olup çıkmıştı.

On yedisinde olan Scott, hayranlık uyandıran bir oğlan çocuğuydu. Sue, ufak tefek olduğundan boyu 1.45 cm, kilosu 50 kg'ın altındaydı, Scott'un doğumunda zorlanmıştı. Yirmi dört saat süren doğum işlemi sezaryen sınırına gelmişse de forseps* kullanılmasıyla doğurabilmişti. Bebek dört kilodan fazlaydı. Doğduğunda -özellikle ilk ve sonraki birkaç hafta- Scott'un kafası muza benziyordu. Giderek kafasının şekli düzeldi; uyaranlara yanıt veren, gözleri pırıl pırıl ufacık bir adamdı. Sue ve Phil, karyolasında ona bakarken birlikte yarattıkları küçücük mucizeyi merak ediyorlardı. Sorunu olabileceği akıllarına bile gelmiyor, hatta tam tersini düşünüyorlardı. İştahla emiyor, yüksek sesle ağlıyor, başını dik tutabiliyor, elini kolunu aktif biçimde oynatabiliyordu. Komşularının ondan bir hafta önce doğan çocuklarıyla kıyaslandığında her şeyi ondan önceydi. Sadece konuşmada biraz gerideydi, 18 aylıkken daha birkaç sözcük söyleyebiliyordu. Fakat daha sonra tam cümlelerle konuşmaya başlamıştı. Bir bebek olmaktan ziyade her şeyi bir anda ve doğru olarak yapmak ister gibi bir hâli vardı.

Phil, oğlan çocuğuna sahip olduğu için heyecan içindeydi; onunla oynamadığı oyun kalmamıştı. Scott büyüdüğünde bedensel ve zihinsel oyunlarda son derece başarılıydı. Yüzmeyi iki, dama oynamayı üç yaşında öğrenmiş, beş yaşında satranca başlamıştı. Lise beyzbol takımının yıldız oyuncusu olmuştu. Tenisi oldukça iyi öğrenmiş, babası ve arkadaşları için zorlu bir rakip olmuştu. Sağ ve solunu iyi kullanıyor, özellikle beyzbol ve teniste önemli bir üstünlük sağlıyordu. Sağ ya da sol elini ne zaman kullanacağı bilinemediği için karşısındakiler şaşkınlığa düşüyorlardı.

(*) Forseps iki kollu, büyük, pens gibi bir araç; doğumda çocuğu çekmek için kullanılır. Bazen forseps baskısı sonucunda bebeğin kafatasında biçim değişiklikleri olursa da bu geçicidir. (ç.n.)

Scott'ın atletik başarıları Phil ve Sue'yu hoşnut kılmakla birlikte onda en çok sevdikleri, şen şakrak ve sevecen doğasıydı. Afacan Denis'e benzeyen, mavi gözlü, sarı kafalı bir oğlandı ancak çoğu zaman Anthony Angel* gibi davranıyordu. Daha bir buçuk yaşındayken ve sonrasında yıllarca süren törensel bir oyunları vardı; yatağına yatırıp üzerini sıkıca örttükten sonra Sue, "Seni seviyorum," derdi. Arkasını dönüp kapıdan çıkacağı sırada Scott, "Hayır, önce ben seni seviyorum" diye seslenirdi. "Önce ben seviyorum." Phil, Sue, Scott ve daha sonra Laura'nın katıldığı ve aileye ait özel bir ifade hâline gelmişti. Birbirlerini ne denli sevdiklerini bu yolla gösteriyorlardı.

Scott onların altın çocuğuydu. Anne ve babası, Scott'ın hayranlık doğuran bir bebekten ele avuca sığmaz oyun çocuğu hâline gelişini; bazen ciddi bazen kıkırdayan lise öğrencisine dönüşünü; çocukluktan ergenliğe, dobiş bedeninin kaslı hâle erişmesini hayranlıkla gözlemişlerdi. Her aşamada yakışıklı ve çekici bir çocuk olmuştu. Zihni de benzer bir gelişim içindeydi; kışları kelebeklerin nereye gittiklerini soran çocuk, uçakların nasıl uçtuğunu da merak ediyordu. Sınıfın ilk yüzde 25'inde yer alırken notları B'den aşağı değildi. Ondan büyük şeyler bekliyorlardı. O istediğini olabilecek bir çocuktu; avukat, mühendis, veteriner, pilot, başarılı bir iş adamı...

Lise son sınıfa geçtiği senenin yazında her şey parçalanmaya başlamıştı. Kız arkadaşıyla ayrılmışlardı. Bir yıldır birbirine delicesine aşıktılar ve bu Scott'ın ilk ciddi ilişkisiydi. Phil ve Sue, yolunda gitmeyen şeyin ne olduğunu asla öğrenemediler. Scott, onlara karşı çok açık olmasına karşın bu konuyu onlarla paylaşmamıştı. Daha sonra odasına kapanıp yalnız geçirdiği zamanlar artmaya başladığında -başlangıçta müzik dinlerken sonraları iki üç saat boyunca sessizce duvarı seyrediyordu- 'aşktaki hayal kırıklığı' ya da 'ergenin büyüme sancıları' olduğunu düşünmüşlerdi. Çok yakın iki arkadaşıyla, Kevin ve Clyde, ilişkisini kestiğinde şaşkına dönmüşlerdi. Üçü, çocukluktan bu yana hiç ayrılmamış, hep birlikte davranmışlardı: Oyun oynarlar, alışveriş merkezinde dolaşırlar, gece yarısı pizza sipariş ederler, eğlenirlerdi. Clyde'lerin garajındaki 1982 model Pontiac'ı defalarca söküp toplamışlardı. Dayanamayıp Kevin ve Clyde'ı sorduklarında tuhaf bir bakışla Scott, "Onlara, onlarla birlikte olmak istemediğimi söyledim. Çünkü beni artık sevmiyorlar. Onlar benim gerçek dostla-

---

(*) Çok başarılı bir beyzbol oyuncusu. (ç.n.)

rım değil!" diye yanıtlamıştı. Bu çok garip gelmişti, Phil ve Sue gerçekten şaşırmışlardı.

Scott, sanki kişilik değiştiriyordu; dost canlısı, dışa dönük, inisiyatif sahibi biriyken ağırkanlı, hantal birine dönmüştü. Süpermarkette kasiyer olarak yaz işi bulmuştu. Bu işi bulabilmek için bir önceki yaz alışveriş paketlerini arabalara taşımış, çok çalışmış, aldığı sorumluluk ve verilen bahşişler onu memnun etmişti. Oysa yeni başladığı işini temmuzun ortasında terk etmiş ve üstelik birkaç hafta boyunca ailesine bundan söz etmemişti. Tek açıklaması, "Müşteriler benim konuşmamla, bakışımla alay ediyorlardı," olmuştu. Giderek yaşlanan anne ve babası için Scott tuhaf görünüyordu. Ancak o yaştaki çocukların çoğu anne ve babasına zaten böyle görünmekteydi. Phil ve Sue'ya göre, çocuğun nasıl davrandığı, ne giydiğinden ve saçını nasıl taradığından daha önemliydi. Scott, onların sevgili atlet oğulları, sarı saçlarına altın halkacıklar takıyor, çuval gibi, yırtık kot giyiyordu. Ne zamanki altın sarısı saçlarını yıkamaz olup saçları yağ içinde ve kokmaya başlayınca her zamankinden daha çok üzülmeye başladılar. Görünüşüyle hiç ilgilenmez olmuştu. Sabaha karşı uyuyor, amaçsız biçimde vakit geçiriyordu. Aslında farklı bir dünyaya çekilmişti. Sonbaharda okul başladığında sabahları kalkmakta zorlanıyor, okula gitmek istemiyordu.

Başlangıçta ergenlere özgü duygu dalgalanmaları olabileceğini düşünen Phil ve Sue, madde mi kullanıyor kaygısıyla -mahremiyete saygıyı koruyarak- yokluğunda Scott'ın odasına bakmışlar ve bir şey bulamamışlardı. Gördükleri ise işaret ifade edecek şeyler değildi; birkaç araba dergisi, rock dergisi ve birkaç *Playboy* mecmuası. Ne yapacaklarını, ne düşüneceklerini bilemez hâldeydiler. Hiç olmazsa bir süre için Scott'a zaman tanımaya karar verdiler.

Daha sonra bir gece Scott ortadan kayboldu. Akşam 8 civarında, 'düşüneceği şeyler' olduğunu, dolaşacağını söyleyip, çıkıp gitmişti. Yüzünde yabanıl bir ifade vardı ve zihni çok meşgul görünüyordu. Bir saat içinde dolaşıp geleceğini düşündükleri için nereye gittiğini sormamışlardı. Daha önce hep böyle olmuştu çünkü. Saat gecenin 10'u olduğunda kaygılanmaya başlamışlar, gece yarısına ulaştıklarında ise iyiden iyiye korkmaya başlamışlardı. Scott, yaptığı şeyleri hep söyleyen bir çocuk olduğu için bu şekilde gözden kaybolması olağan değildi. Sabahın 1'inde polisi aramaya karar verdiler. Polisin yapacağı bir şey yoktu; gençler anne ve babalarına bilgi vermeden tüm geceyi dışarıda geçirebiliyorlardı, hem kanun güçleri yedek ebe-

veyn yerine konamazdı. Saat 01.30 civarında bir telefon geldi, Scott bulunmuştu. Bir kamyon şoförü, köprüde dikilen çocuğun bir anda öbür tarafa atladığını görmüştü. Scott rayların üzerinde yatıyordu. Ambulansla hastaneye götürülmüştü, yaşıyordu ancak ağır yaralanmıştı.

Yaşamını kurtarmak ve kırık iki bacağın tedavisi öncelikliydi. Anesteziden uyandığında ailesiyle konuşmaya başlamıştı, öykünün gerisi böyle gelmişti. Anlattıkları dehşet vericiydi; Kevin ve Clyde, okuldaki diğer çocuklar gibi şeytana hizmet ediyorlardı. Onunla alay ediyor, kulağına isimler fısıldıyor ve işe yaramaz olduğunu söylüyorlardı. Uzaktan gönderdikleri elektrikle bedenine işkence ediyorlardı. Kevin ve Clyde etraftayken havada kükürt kokusu oluyordu. O gece kulağına 'defolup' gitmenin yolunu fısıldayanlar Kevin ve Clyde idi. Köprüye gidip atlaması gerekiyordu! Sadece verilen emirlere uymuştu. Onların kendi üzerindeki kontrolüne direnebilmesi olası değildi.

Ne olmuştu Scott'a? Böyle şeyler ancak filmlerde, romanlarda olurdu; gerçek hayatta insanların başına böyle şeyler gelmezdi. Bu gerçek olamazdı! Scott, ümit vadeden, normal ve iyi bir çocuktu. Anestezi, kırık bacağının ağrısıyla böyle konuşuyordu. Kendinde değildi, bu bir *ruhsal hastalık* olamazdı!

Çektiği işkenceyle ilgili anlattıkları gerçeği çok aşıyordu. Ortopedi kliniğinde, bacağı askıda kaldığı altı hafta boyunca ona bakan ruh hekimi Scott'ın hastalığını ailesine uygun bir dille anlatmıştı. Madde kullanım öyküsünün olmadığı, duygudurum bozukluğuna işaret edecek bir bulgunun yokluğunu belirledikten sonra doktor, Scott'ın şizofreni olabileceğini söylemiş; Scott'ın tanımladığı, insanı esir alan, artmış acılı iç yaşantıların şizofreniye özgü olduğunu söylemişti. 'Psikotik' nitelikli belirtileri de tutuyordu; etrafta kimse olmadığı hâlde işitilen sesler, başkalarından işkence görme, onların denetiminde olma, onlardan gelen dolaylı mesajlar vb. Doktor, dışa vuran en önemli belirtinin kişilik değişmesi, düşünme netliğinin kaybolması ve sosyal çekilme olduğunu açıklamıştı.

Scott'ın 'beynindeki kırığın' bacağındaki kırığa göre daha zor iyileşeceğini üzülerek ifade etse de söylediği diğer şeydi. Şizofrenideki beyin kırığı ne askıya ne alçıya alınabilecek bir kırıktır. Memnuniyet verici olan ilaçların psikotik belirtilere iyi gelmesiydi. Özellikle de son zamanlarda kullanılan yeni ilaçlarla tedaviden sonra birkaç hafta içinde Scott'ın varsanıları ve sanrıları iyileşecek, belki de tamamen

kaybolacaktı. Phil ve Sue çok rahatlamışlardı. Ancak doktor, şizofreninin karmaşık yapıda bir hastalık olduğunu, kurbanın yaşamını ve kişiliğini çok yönlü etkileyeceğini söylemişti. Yaşamı yükselen bir tenis topu gibi kavrayan, herkesin bildiği o Scott'ın tam olarak geri gelmesi biraz zor olabilirdi. Şizofreni, duygu ve dürtüleri boşaltan bir hastalıktı, ilaçlar yitip giden bu zihinsel özellikleri tekrar şırınga edebilme başarısını gösteremiyordu. Ancak ailenin göstereceği sevgi, şefkat ve destek elbette yardımcı olurdu.

Sonraki birkaç yıl tüm aile için zor ve iniş çıkışlarla doluydu. Beklendiği üzere Scott'ın psikotik belirtilerinin kaybolması yaklaşık altı ayı bulmuştu. Scott, Noel'den sonra -zor da olsa- okula dönebildi. Yeterince kredisi olduğu için arkadaşlarıyla aynı zamanda okulu bitirebilecek durumdaydı. Scott'ın tuhaflığının hastalığına bağlı olduğunu anladıktan sonra Kevin ve Clyde, son derece olumlu yaklaşmışlardı: Hastanede yattığı süre boyunca ve evine döndükten sonra Scott'ı yalnız bırakmamışlar, sık sık uğrayıp güncel olaylar hakkında onu sürekli bilgilendirmişlerdi. Hafta sonu gezmeleri, okula gitmeler, birlikte araba tamir etmek... Scott da elinden geleni yapmıştı. Ancak bir şeyler değişmişti. Çok fazla istekli görünmüyordu. Dikkatini yoğunlaştıramıyor, aklını toparlayamıyordu. Okulunu bitirdi. Ancak eski hâline kavuşmaya çabalarken yüksek eğitime ara vermesi gerektiği hususunda herkes hemfikirdi. Sesler, şeytanlar -ilaç kullanmasına rağmen- lise mezuniyetinden hemen sonra tekrar baş gösterdi. İlaç dozu artırıldı ancak bu kez huzursuzluk ve korku başlamıştı. Doktor, daha öncesinde çok ciddi bir intihar girişimi olduğundan, psikozu dinene kadar, birkaç hafta için hastaneye yatırmaya karar verdi.

İşte o zaman Phil, Sue ve Laura, yaşamlarında ilk kez 'şizofreni tedavi birimi'nin nasıl bir yer olduğunu gördüler. Yaşları on beş ila otuz arasında değişen otuz kişi vardı; Scott'ınkine benzeyen belirtiler sergiliyorlardı. Gördükleri tüyler ürperticiydi! Scott'ın geleceği böyle mi olacaktı? On sekiz yaşındaki bu genç çocuk, otuzuna geldiğinde televizyonun önüne çakılıp, birbirine eklediği sigaraları içerken oturduğu koltukta sürekli öne arkaya sallanan biri hâline mi gelecekti? İlk akıllarına gelen; Scott'ı da alıp bir an önce oradan kaçmak, hiçbir koşulda hastaneye yatırmamak olmuştu. Scott'ın hissettiği de aynıydı; oraya geliş nedeni, oradakiler gibi yerinde duramaması, adımlaması, uğradığı zihinsel işkence olmasına karşın gene de onlar gibi olmak istemiyordu. Doktor açıklamıştı; oradaki herkesin derdi aynıydı, aileleri vardı, -onlar gibi- acı çekiyordu. Ardından, hastaların

ve ailelerinin oluşturduğu bir dernekten söz ederek (NAMI-National Alliance for the Mental Illness; Ruh Hastaları Ulusal Birliği) ilişkiye geçebileceklerini hatta sonraki ay yerel şubenin hastanede yapacağı toplantıya katılabileceklerini söylemişti. Orada hiç ummadıkları biçimde, kendileri gibi olan insanlarla karşılaşacaklarını, aynı korku ve kaygıya karşı mücadele veren insanları bulacaklarını ifade etmişti. Doktorun, Phil ve Sue'ya söyledikleri, sonrasında son derece önemli bir öneri haâline gelmişti. Çünkü izleyen yıllarda NAMI, onlar için gerçek bir bilgi, öneri, teselli hatta ümit kaynağı hâline gelmişti.

Psikotik belirtileri on gün içinde yatışan Scott, hastaneden çıkabilecek hâle gelmişti. Ondan sonraki iki üç yıl boyunca zaman zaman hastalığı tekrar etmiş ve hastaneye yatmıştı. Phil ve Sue, sigortanın, ruhsal hastalıklar için bir 'üst sınır' koyduğunu fark etmişlerdi; tüm yaşam süresi içinde sadece altmış gün ancak yetecek bir destek! Scott'tan sorumlu, hastanenin atadığı Sosyal Hizmet Uzmanı (Sosyal Çalışmacı), kalıcı maluliyet için başvurabileceklerini söylemişti. Ancak bu tam bir bozgun anlamına geliyordu: Scott mutlak daha iyi olacak, asla yaşamı boyunca malul hâle gelmeyecekti. Ancak Scott'ın kolej masrafları için ayırdıkları para bitip Laura'nınkinden yemeye başladıklarında artık teslim olmaya karar verdiler. Bürokratik işlemlerin tamamlanması bir yıl almıştı. Üstelik Scott'ın yarı zamanlı ya da daha fazla çalışabilecek hâle gelmesiyle sigorta güvencesi işlemeyecekti. Süreç son derece zorlu ve caydırıcıydı. Oysa bunun bir yolu olmalı; şizofrenisi olanlar, iyileşmeye -üretken hâle gelmeye- çalıştıkları için onları cezalandırmayacak bir sağlık güvencesine kavuşmalıydı.

Beş yıl ya da biraz daha fazlası geçmişti; hastalık atakları tekrarlamaz olmuş, Scott dengeye kavuşmuş, hatta daha iyi hâle gelmişti. Sonunda yarı zamanlı bir iş bulmuş, yerel halkevi okulunda kimi dersler almaya başlamıştı. Bahçe malzemelerinin satıldığı Garden Center'da tezgâhtar olarak işe giren Scott, insanlarla kurduğu ilişkiden hoşnuttu. Ancak yüzeyin altında seyreden hastalığı güdü ve enerjisini çalıyor, insanları doğru okuma becerisini etkiliyordu, hâlâ biraz güvensiz ve kuşkuluydu. Altın Çocuk, eski parıltılı hâline asla geri dönememişti. Aile hastalıkla yaşamayı öğrenmişti, sevgili, sevimli oğullarını çok seviyorlardı. Kendilerine bir şey olması hâlinde Scott'ın nasıl ayakta kalacağı kaygısı zaman içinde biraz hafiflemişti.

Şizofreni, ruh hastalıkları içinde -belki de- en acımasız ve en yıkıcı etkiye sahip olanıdır. Nüfusun yüzde 1'ini etkileyen bu hastalık, kurbanlarını çok genç yaşta yakalamakta, onların tam anlamıyla topluma katılımlarını önlemektedir. Üstelik topluma her yıl milyarlarca doları bulan ekonomik bir yük bindirmektedir.

Bir genç hastalığı olarak onlu yaşların sonu ile yirmili yaşların başında ortaya çıkan şizofreni pek çok görünüme sahiptir. Bazıları, Scott örneği, hastalanmadan önce tamamen sağlıklı görünen kişiler olmaları nedeniyle belirtiler ortaya çıktığında aileleri ve çevreleri şaşkınlığa uğramaktadırlar. Bazılarında ise özellikle hasta olmayan kardeşleriyle kıyaslandığında geriye dönük olarak izi sürülebilecek sinsi işaretler söz konusudur. Bunlar; çocukluklarında utangaç, daha az işbirliği sergileyen, anksiyetesi fazla ya da yavaş öğrenen çocuklar olabilir.* Söz konusu 'işaretler'in hiçbiri Scott'ta yoktu ancak başka iki tanesi belirgindi; ilki, doğumu zordu ve uzun sürmüştü. İkincisi, doğum sırasında örtük bir kafa zedelenmesi geçirmişti. Ne tam sağlak ne de tam solaktı. Her iki elini de kullanıyordu.

Hastalık sırasında ortaya çıkmış belirtileri geriye dönük yüklemlerle 'erken işaretler' olarak değerlendirmek yanıltıcı olabilir. Bir kere hastalandıktan sonra çocuğun hayatında geriye dönük 'delillere' ulaşmak oldukça kolaydır! Son on yılda, becerikli bazı bilim insanları, 'prospective design' (İleriye Dönük Araştırma Kurgusu) adını verdikleri yöntemi kullanarak erken işaretlerin ne olabileceğini araştırmışlardır. Anlamı, şizofreni belirgin hâle gelmeden önce çocuk hakkında bir biçimde var olan (kayıtlanmış) bilgilere ulaşılmasıdır.

Emory Üniversitesi'nden Elaine Walker ve Rich Lewine'in uyguladığı yöntem, çocuklardan en az bir tanesinin şizofreni olduğu bir ailenin kendi çektikleri video çekim kayıtlarına -NAMI'de mevcut- bakmaktır. Çekimde görülen çocukların her biri, eğitim görmüş profesyoneller tarafından sergiledikleri iletişim ve gösterdikleri eşgüdüm açısından diğer çocuklarla kıyaslanarak değerlendirilmişlerdir. Değerlendiriciler, sonradan şizofreni olan çocuğun hangisi olduğunu bilmiyorlardı. 'Körlemesine' yapılan bu çözümlemelerin ışığında, Walker ve Lewine sonradan şizofreni geliştiren çocukların düşük becerili, sakar, hantal eğilimli çocuklar olduğunu bulmuşlardır.

(*) Bu özellikler tek başına şizofreniyi tanımlamaz ya da herhangi birinin varlığı bir çocuğun şizofren olacağını göstermez! (ç.n.)

İngiltere'de Robin Murray ve ekibinin yaptığı bir çalışma ise başka bir yaklaşımı sergilemektedir. İkinci Dünya Savaşı'ndan hemen sonra yapılan ulusal nitelikli bir sağlık tarama çalışmasını gözden geçirmişlerdir. 1947 yılının tek bir haftasında doğan çocuklar belirlenmiş ve düzenli aralıklarla yapılan sağlık kayıtları incelenmiştir. İleriye dönük ve yenilikçi nitelikli bu çalışma, bize sadece şizofreni değil, diğer pek çok ruhsal hastalık hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. Son birkaç yıl itibarıyla bu çocuklardan 37 tanesinde şizofreni ortaya çıkmıştır. Murray ve arkadaşları, sonradan hastalanan bu deneklerin, çocukluklarında diğer çocuklardan hangi yönlerden farklı olduklarını sağlık ve okul kayıtlarına bakarak araştırmışlardır. Hastalığın ortaya çıkmasında, ruh hekimlerinin 'tetikleyici' diye tanımladıkları işaretlere dair (hastalığa yatkınlık yaratan ancak hastalık belirmeden önce gözlenen belirtiler) ilginç saptamaları olmuştur; bunlardan biri bu çocukların sağ ve sol ellerini karışık biçimde kullanmalarıdır. Benzer diğer bir çalışma, Michael Davidson'ın İsrail'de yaptığı ve orduya ait sağlık kayıtlarını (İsrail'de kadın ve erkeklerin askerlik hizmetlerini düzenleyen, devlet politikası gereği tutulan kayıtlar) esas alan çalışmadır. Dolayısıyla hastalık başlamadan önce, onlu yaşların sonlarına doğru, askeri yetkililerce teste tabi tutulmuş temsili bir grupta şizofreninin sonraki gelişimini araştırma şansı vardı. Buna göre ileride hasta olacakların diğer insanlarla kurdukları toplumsal ilişkilerde sorunlar vardı. İleriye dönük bu çalışmalar, şizofreninin, beyin/zihin gelişmesi sırasında (henüz belirtiler ortaya çıkmadan önce) baş gösteren normal dışılığa bağlı olduğu yolundaki güçlü kanıtlar arasında kabul edilmektedir.

Şizofreni Nedir?

'Şizo' sözcüğü, ne yazık ki, argoda aşağılayıcı bir terim hâline gelmiştir. Şizofreni adını yirminci yüzyıl başlarında İsviçreli ruh hekimi Eugene Bleuler koymuştur. Bleuler; daha önce Alman ruh hekimi Kraepelin tarafından özgün ayrı bir klinik tablo olarak tanımlanıp, 'demansiya prekoks' (erken bunama) olarak adlandırılan bu durumu, özellikleriyle tarif edecek bir isim seçmek istemiş ve şizofreni demiştir. Kraepelin'in erken bunama adını verişindeki neden; hastalığın düşünme becerisini etkilemesi, kalıcı ve süreğen olması (demans=bunama) ve genç insanlarda erkenden (prekoks=erken) ortaya çıkmasıdır.

İsviçre'deki meslektaşı Bleuler, Kraepelin'in şizofreni tanımındaki bazı noktalarda ona muhalifti. Bleuler, Kraepelin gibi, büyük bir psikiyatri hastanesinde çalışıyor (Burgholzli) ve onun kadar çok hasta görüyordu. Bleuler, başlangıç belirtilerinin ardından bazı hastaların iyileşme gösterdiğine inanıyordu. Dolayısıyla nörodejeneratif süreçlerdekine benzer biçimde hastanın zaman içinde daha da kötüye gideceğini öngören 'demans' terimi yanıltıcıydı. Dahası, bazı hastalarda hastalık daha geç yaşlarda (yirmili, otuzlu hatta ender olarak kırklı yaşlarda) ortaya çıkıyordu. Dolayısıyla 'erken bunama' anlamındaki demansiya prekoks teriminin tanımlayıcı doğruluğu kesin olan başka bir terimle -şizofreni- değiştirilmesini önerdi. Aklın yarılması anlamındaki bu terim, eski Yunancadaki şizo (yarılma) ve fren (akıl) sözcüklerinin bitiştirilmesinden oluşmaktaydı. Bleuler, şizofreninin asıl özelliklerinin düşünme ve konuşma işlevi düzeyinde sağlıklı düşünememe ve çağrışımların bozukluğu olduğuna inandığı için bu adı seçmişti. Zaman içinde şizofreni terimi giderek yerleşti ve Kraepelin'in teriminin yerini aldı.

Şizofreni, belirtilerinin çeşitliliği açısından, tanımı ve açıklaması zor olan bir hastalıktır. Şizofreninin en dikkat çekici yanı, insan beyninde bilişsel ve duygusal sistemleri kapsayacak genişlikte bir incinmeye yol açmasıdır. Hastalığın belirti ve bulguları oldukça değişiktir. Örneğin, algı alanındaki bozukluklar (varsanılar), yorumsal düşünceler (sanrılar), davranışın amacına ulaşmaması ve duygusal ifadelendirim bozuklukları (duygusal küntlük) bunlardan sadece birkaç tanesidir. Onca belirti ve bulgudan hiçbiri tek başına hastalığı tanımlama gücüne sahip değildir. Çünkü bu belirtiler bir hastadan diğerine bulunabilir ama tüm hastalarda ille de olan bir belirti veya bulgu yoktur. Bu nedenle şizofreni, tek bir zihin/beyin sistemini etkileyen diğer hastalıklardan (Alzheimer hastalığı-bellek; depresyon-duygudurum) farklı bir hastalıktır.

Belirti ve bulguların bu denli karışık ve farklı olması nedeniyle hastalığı doğal bir biçimde alt bölümlere ayırma çabası dolayısıyla daha yalın biçimde ele alma gündeme gelmiştir. En geniş biçimde kabul gören alt bölümleme 'pozitif' ve 'negatif' belirtiler diye bilinenidir. Terminolojiyle ilgili kafa karıştıran husus, pozitif belirtilerin 'pozitif' anlamında herhangi bir olumluluk taşımamasıdır. Aslında pozitif belirtiler, varsanılar gibi hoşa gitmeyen deneyimleri kapsar. Terim, on dokuzuncu yüzyıl nörologlarından İngiliz John Hughlings-Jackson'dan türetilmiştir. Bilim ve tıpta sık rastlandığı üzere

Jackson'ın kuramı, ilgisiz bir alandan (Darwin'in Evrim Kuramı) taşınmış yeni fikirlerden doğru biçimlenmiştir. Jackson, insan beynini soğana benzetmiş; en içte ilkel düzeyde yapıların olduğunu, sonraki katmanların onun üzerine kapanarak ilkel özü sarmalayan daha gelişmiş yönetici işlevlere sahip -evrimleşme ürünü- 'üst' yapılar olduğunu düşünmüştür. Psikozdaki pozitif belirtileri bir tür 'salıverme olgusu' (release phenomenon) olarak anlamlandırmıştır. En içteki özden kaynaklanan ve evrimleşmenin alt basamaklarına ait düşünceler, beyindeki üst katmanların denetimsizliği sonucu yüzeye çıkmakta, bu yolla varsanılar ya da sanrılar oluşmaktadır. Öte yandan negatif belirtiler basitçe işlev kaybı, olasılıkla sinir hücresi kaybı sonucunda ortaya çıkmaktadır. Apati, çevreye ilgisizlik gibi belirtilere yol açmaktadır.

Yirmi yılı aşkın bir süredir araştırma programım, şizofreni belirtilerine ve hastalığı olabilecek en iyi biçimde tanımlamaya odaklanmıştır. En önemli katkılarımızdan biri de Jackson'ın fikirlerini modernleştirerek yeniden sunmak olmuştur. Darwin kısmını bir kenara koyarak -kanıtlanmamıştır çünkü- pozitif ve negatif belirtileri tanımlayıcı biçimde yeniden tarif ettik. Negatif belirtilerin altta yatan bilişsel ve duygusal yetersizliği yansıtması açısından önemini vurguladık.

Modernleşmiş biçimiyle bu yeni kavramlaştırma; pozitif belirtileri normal işlevlerin aşırılaşması (olmaması gerekenin varlığı), negatif belirtileri ise normal işlevlerin kaybı (olması gerekenin yokluğu) olarak tanımlamaktadır. Etkilediği zihinsel işlevlerin türüne bakarak belirti ve bulguları pozitif ve negatif olarak sınıfladık; ikisi birden insanoğlunun zihinsel işlevselliğinin neredeyse tümünü kapsamaktadır. Belirtiler ve ilişkili olduğu zihinsel işlevler kısaca Tablo 8-1'de özetlenmiştir.

Pozitif belirtiler hastalığa dikkat çeken belirtilerdir. İnsanların ruhsal bir hastalığı olduğu kanısı sergilediği pozitif belirtilerden kaynaklanmaktadır. Çünkü pozitif belirtilerin gerçeklik duygusunun hasarlandığına işaret eden bir niteliği vardır. Scott'ın pozitif belirtileri onu intihara sürüklemekle kalmamış, bahsettiği zaman anne ve babasını ürkütmüş ve şaşkınlığa uğratmıştır.

TABLO 8-1

Şizofreni Belirtileri

BELİRTİLER	ZİHİNSEL İŞLEVLER
Pozitif	
Varsanı (halüsinasyon)	Algılama
Sanrı	Yorumsal düşünme
Düzensiz konuşma	Dil ve düşüncenin örgütlülüğü
Düzensiz davranış	Davranış planlaması ve gözlemi
Uygunsuz duygulanım	Duygusal tepkiler ve değerler
Negatif	
Alogia	Düşünce ve dil akıcılığı
Duygusal küntlük	Duyguların ifadelendirimi
İstençsizlik (avoli)	Başlama ve sürdürme yetisi
Dikkat azalması	Dikkati odaklama yetisi

Negatif belirtiler ise hastalığın ortaya çıkışındaki ilk belirtilerdir. Örneğin, Scott önceden hoşlandığı şeylere ilgisiz kalarak içine kapanmıştı. Pozitif belirtilerin tedaviye yanıtı, negatif belirtilere kıyasla daha iyi ve çabuktur. Pozitif belirtiler azalmaya başlasa da hasta hâlâ tam olarak 'iyi' hissetmemektedir. Negatif belirtiler inatçı olup yaşamın pek çok alanında yetersizliğe yol açmaktadır; iş, okul, arkadaş, aile, yakın ilişkiler vb. Negatif belirtiler bazen tembellik ya da kötü bir huy gösterisi gibi yanlış değerlendirmelere yol açabilir; aslında bir işe başlama ve sürdürmede zorlanan kişi günlük yaşama dair ilgi ve hoşnutluğunu yitirmiştir. Dürtü ve hoşlanımdaki bu azalma, şizofren için, en az pozitif belirtiler kadar rahatsızlık vericidir. İnsanı, kimlik ve kişiliğinden yoksun bıraktığı için negatif belirtilerin en kötüsü olduğu düşünülebilir.

Şizofreninin Nedeni Nedir?

Genç bir insan hastalandığında akla gelen refleks soru "Anne ve babanın hatasının ne olduğu?" sorusudur. Şizofreni ne anne ve babanın neden olduğu ne de anne ve babanın önleyebileceği ya da durdurabileceği bir hastalıktır... Phil ve Sue'yu ümitsizliğe sevk eden buydu. Hastalığın ortaya çıkışı, yol açtığı incinme, kurbanını ve ailesini teslim alışı, anne ve baba sevgisi ve bakımından bağımsızdır. Şizofreni bir beyin/zihin hastalığıdır. Çoğu vakada birden fazla neden beyin/zihin gelişmesinde örselenmeye yol açabilecek biçimde bir araya

gelmekte olup, anne ve babanın kötü olması bu nedenler arasında değildir.

Genetik Etkiler

Şizofreninin gelişmesinde genetik etmenlerinin katkısının olabileceğine işaret eden çalışmalar, şizofreniyi biyolojik temele oturtan erken kanıtlar arasındadır. Beşinci bölümde anlatıldığı üzere, genler ve hastalıkların oluşmasındaki katkıları üzerine yapılan araştırmalarda kullanılan yöntemler giderek gelişmektedir. Şizofreniyle ilgili erken genetik çalışmalar sadece ailede gözlenen ruhsal hastalıklara dayanmaktaydı. Bu gözlem sonucunda, genlerin rolünün olabileceği düşünülmüş, ancak aynı sonucun ailedeki öğrenilmiş davranışa ve rol modeline bağlı olabileceği açısından bu kanıtlanmamıştır. Şizofrenideki ailesel geçiş örüntüsü, genlerin rolü olasılığını akla getirmektedir. Bir ebeveyn şizofrense, çocuklardan birinin şizofreni geliştirme olasılığı yüzde 10'dur. Her ikisi de şizofrense olasılık yüzde 40'a, 50'ye çıkmaktadır. Benzer biçimde kardeşlerden birinin şizofren olması hâlinde olasılık yüzde 10'ken, kardeşlerden biri ve beraberinde bir ebeveyn şizofrense; diğer kardeş için olasılık yüzde 20 olmaktadır. Dolayısıyla, aile üyelerinden birinin hastalığı hâlinde ılımlı olan olasılık, başka aile üyelerinin katılmasıyla belirgin biçimde yükselmektedir.

Son 50 yıl süresince, bu ve benzeri gözlemleri, genetik etkiye işaret eden araştırmalar hâline dönüştürecek son derece gelişmiş yöntemler kullanılmıştır. Benzeyen ve benzemeyen (tek yumurta-çift yumurta) ikizlerde yapılan kıyaslamalı çalışmalar, gen etkisini ortaya koyan doğrudan çalışmalardır. Eş hastalanma (konkordans) oranı, tek yumurta ikizlerinde diğerlerine göre daha yüksektir. Bu da hastalığın genetik olma olasılığını yükseltmektedir. Çünkü çift yumurta ikizlerinde gen paylaşımı yarı yarıya (yüzde 50) iken, tek yumurta ikizleri neredeyse bütünüyle aynı genleri paylaşmaktadırlar. Bugüne dek yapılan ikiz çalışması sayısı, 10'dan fazla olup araştırılan ikiz eşlerinin sayıları 100'den fazladır. Tek yumurta ikizlerinde (monozigot-MZ) eş hastalanma oranı yüzde 40 civarında iken, çift yumurta (dizigot-DZ) ikizlerinde bu oran yüzde 10 civarındadır. Çift yumurta ikizlerindeki oran, kardeşlerden birinin hastalanması hâlinde mevcut olan oranla aynıdır. Hastalığın ortaya çıkışındaki genetik etki, bu çalışmaların sonucunda, MZ/DZ oranı olarak da ifade edilmektedir.

Şizofrenide bu oran 4'te 1 olup, genlerin oynadığı role işaret eden bir kanıt değerindedir.

Şizofreninin anne ve babanın kötülüğüne ve yetersiz aile koşullarına bağlı olduğundan kuşku duyanlar, ikizlerin aynı aile çevresinde ayrı biçimde davranacak biçimde etkilendiğine dikkat çekerek tartışmayı sürdürebilirler. Seymour Ketty ve Leonard Heston adında iki yetenekli araştırmacı, şizofrenide genlerin rolünü yalıtacak bağımsız bir yaklaşımın öncüsü olmuşlardır. Aile çevresi ve genler olmak üzere iki rolü; biyolojik anne ve babasından ayrı bir çevrede büyüyen, evlat edinilmiş çocukları incelemek suretiyle ayrıştırmışlardır. Her iki grup evlatlık da 'normal', 'sağlıklı' olarak tanımlanan ailelerde büyümüşlerdir. Çalışmada biyolojik annesi şizofren olanlarla olmayanlar karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da aynı bulguya ulaşılmıştır. Biyolojik annesinden ayrı büyümüş evlatlıklardaki şizofreni oranı ile şizofrenisi olan anneyle aynı ortamda yetişmiş çocuklardaki şizofreni oranı eşdeğer (yüzde 10) bulunmuştur. Öte yandan sağlıklı anneye sahip olanlardaki şizofreni oranı ise genel toplumdaki oranla aynıydı: yüzde 1.

Aileler, ikizler ve evlatlık çalışmalarında bildirilen oranlar şizofreninin 'genetik bir hastalık' olduğuna kanıt teşkil eder görünse de -yakından bakıldığında- işin aslı göründüğü kadar basit değildir. Tek yumurta ikizlerinin hemen hemen aynı genlere sahip olduğunu düşündüğümüzde, şizofreni eğer tamamen genetik bir hastalıksa, tek yumurta ikizlerindeki 'eş hastalanma' oranının yüzde 100 olması gerekecekti. Bulunan oran hiçbir zaman yüzde 40'ın üstüne çıkmamıştır. Aile ve genler üzerinde yapılmış çeşitli çalışmalar genlerin oynadığı role dikkat çekse de, şizofreninin nedeni tek başına genler değildir. Şizofreninin gelişmesi için -daha sonra sözü edilecek- diğer etmenlerin genetik yatkınlığa eklenmesi gerekecektir. Aslında bu, iyi bir haberdir. Çünkü genlerde değişiklik yapmak, diğer yatkınlık oluşturan etmenlerde değişiklik yapmaktan daha zordur. Bu, uzun dönemdeki en önemli amaç olan, yatkınlığı olan çocuklarda şizofreniyi önlemek açısından son derece önemlidir.

Beşinci bölümde belirtildiği üzere, bilim insanları, moleküler genetiğin ve moleküler biyolojinin araçlarını kullanarak şizofreni ve diğer ruhsal hastalıkların oluşumunda genlerin katkısını araştırmaktadır. Başlangıçta Huntington hastalığına yol açan tek bir genin bulunmasıyla şizofreni için de tek bir gen etkisi olabileceği düşünülmüşse de bu gerçekleşmemiştir. Çoğu uzman, bugün, şizofreninin çok etmenli

olduğunu, aynı insanda ve farklı insanlarda birden fazla genin katılımının yanı sıra genetik olmayan etkinin ya da çevre etkisinin de işin içinde olduğunu düşünmektedir. Çeşitli araştırma raporlarında yer alan ve "Beşinci kromozomda (11. veya 12. ya da başka bir kromozom) şizofreni bulundu," bildiriminin tekrarlanabilen bir bulgu olmaması, birden çok genin katılımını düşündüren gerçeklerden bir tanesidir. Tek bir gen, şizofreni nedenselliğinde, küçük nitelikli bir kırılmayı açıklayabilir. Ancak bu, genetik etkinin bilimsel açıdan araştırılması için zor bir durum olmakla birlikte insan açısından yine de 'iyi haber' sayılır. Çünkü bu sayede, hastalık için birden çok genin bir araya gelmesi gerektiğine göre, yatkınlık taşıyan çocuklar 'kötü yazgısı ana rahminde yazılmış' insanlar olarak düşünülmeyecektir.

Genetik etkiye yönelik vurgu, özellikle şizofrenik bir bireye sahip ailelerde amacını aşan bir karamsarlığa yol açabilir. O vakit iyimser nitelikli başka bir ifadeye bakalım: Yaratıcılık, özgünlük ve şizofreni ilişkisi. Duygudurum bozuklukları ile yaratıcılık arasındaki ilişki, son 20 yıldır kamuya sık yansıyan hususlardan biridir. 30 yıl önce yaratıcılık ve ruhsal hastalık ilişkisi konusunda nesnel nitelikli bilimsel araştırmama başladığımda, şizofreni ile de bir bağ bulabileceğimi düşünüyordum. Aslında ilk çalışmalarım 1970'li yılların başındaydı; deha ve şizofreni arasında var olduğundan söz edilen ilişki beni çok etkilemişti. En sevdiğim yazar James Joyce'un Lucia isimli bir kızı vardı ve yaşam boyu şizofreniden çekmiş, Jung tarafından tedavi edilmiş ve İngiltere'de bir akıl hastanesinde ölmüştü. 20.yüzyılın kültür anıtlarından Bertrand Russel'ın amcası, oğlu ve kız torununda şizofreni vardı. Albert Einstein'ın oğlu şizofrendi. Dahası, o zamanlar Iowa'daki meslektaşlarımdan Leonard Heston, şizofren annelerin evlatlık verilmiş çocuklarında yaratıcı ilginin varlığını gözlemlemişti. Dolayısıyla şizofreni ile yaratıcı düşünme eğilimleri ve özgünlük arasında genetik bir bağlantı olabilirdi.

Bu gözlemler ilginç diğer bir gerçekle katıştırılabilir: Şizofrenisi olanlar çoğu kez evlenmez ve çocuk sahibi olmazlar, ancak hastalık yüzyıllar boyunca aynı oranı koruyarak var olmayı sürdürmektedir. Peki, bu nasıl açıklanabilir? Yanıt; pekâlâ, 'şizofreni genleri evrimsel bir yarara sahip oldukları için varlıklarını sürdürüyor' olabilir. İnsanlık için yararlı kimi yetiler *onlar* (ister bireysel isterse grup olarak) sayesinde devam ediyor olabilir. Ruhsallık niteliği taşımayan kimi hastalıklar söz konusu olduğunda doktorlar bu yoruma hiç de yabancı değillerdir; örneğin, orak hücreli anemi Afrika'da yerleşiktir

çünkü sıtmayı önlemektedir.* Yakın zamanlı kimi olaylar ve filmler deha ile şizofren ilişkisini yeniden ön plana çıkarmıştır. Ünlü *Shine* filminde, hastalığı aşırı cezalandırıcı ve uzak bir babaya bağlamakla birlikte, şizofreni benzeri hastalığı olan bir müzik dehasının sanatsal zaferi anlatılmaktadır. 1994 yılında yetenekli iktisatçı John Forbes Nash'in (Oyun Teorisi çalışmasıyla) Nobel ödülü alması şizofreniyle uğraşan insanlar olarak bizi sevince boğmuştur. Nash, sadece ekonomiye değil matematik alanına da önemli katkılarda bulunmuş, otuzlu ve kırklı yaşlarında şizofreniyle boğuşmuş, sonunda belirgin biçimde iyileşerek eşinin katkısıyla üst düzey işlevselliğe ulaşmış bir insandır. Nash'in biyografisinin girişindeki bir anekdot şizofreni ve deha arasındaki olası ilişkiyi yeniden gündeme getirmiştir. 1959'da psikiyatri hastanesine yatırıldığında bir arkadaşı Nash'e, "Senin gibi mantıklı ve akıllı bir adam nasıl olur da uzaylılardan mesaj aldığını söyler, buna inanır?" diye serzenişte bulunur. Arkadaşını süzen Nash yanıtlar; "Matematikle ilgili düşüncelerimin kaynağı her neyse, bu düşüncelerimin kaynağı da o. Dolayısıyla her ikisini de ciddiye alıyorum."

Şizofrenisi olan insanların dünyayı algılayışı gerçekten olağandışı ve özgün bir biçimdedir. Böylesi bir yeteneğe sahip olmak içbakış yanılgısına yol açmakta ve biz de buna 'psikoz' demekteyiz. Öte yandan bu yetenek, sonradan gerçekleşecek özgün fikir ve gözlemlerin kaynağı olabilir. Einstein, şizofren bir çocuğun babası ve esasen kendisi de yeterince eksendışı biri olarak buna iyi bir örnek teşkil edebilir. Mekanik yasalarını bularak sanayi devriminin kapılarını açan Isaac Newton, içe kapanık, yalnız ve eksendışı biriydi; kırklı yaşlarında psikotik bir atak geçirmişti. Matematik, bilim, soyut yaratıcılık alanlarında vergili insan olmakla şizofreni arasında -kim bilir belki- bir bağlantı vardır. Durum ne olursa olsun, yer çekimi yasası, mekanik yasalar ve görelilik kuramını özgünlük ve güzellik taşıyan iki zihne borçluyuz: Newton ve Einstein.

(*) Orak hücreli anemide, alyuvar orak şeklinde olduğu için sıtma etkeni plazmodyum -yüzük şeklinde olduğundan- alyuvarın içine yerleşememektedir. (ç.n.)

Nörogelişimsel Etmenler: Şizofreni ana karnındaki kara yazgı mıdır?

Çeşitli genetik ve genetik olmayan etmenler bir araya gelip birbirine eklenerek sonunda şizofreniye nasıl yol açmaktadır? Günümüz klinik nörobilimcilerinin çoğu şizofreninin nörogelişimsel bir hastalık olduğunu düşünmektedirler. Beynin düzen gözeten sıralı gelişiminde, hamilelik sırasında bir şey ya da farklı şeyler olmakta ve bu, erişkin genç yaşama doğru devam etmektedir.

Genel tıpta ve çocuk hastalıkları alanında nörogelişimsel bozukluklar oldukça iyi tanınmaktadır. Bunların bir kısmı gebelikte başlayan beyin normal dışılıkları olup, çocuk gerçek anlamda ana karnındaki kötü yazgısıyla doğmaktadır. Down sendromu (trisomi 21) 21. kromozomdaki bozukluk sonucu oluşan genetik bir hastalıktır. Genetik mutasyon (yapısal sapma) klasik olarak değişik derecede zihinsel geriliğe yol açmaktadır. Mongol yüzü diye bilinen fiziksel özelliklerin yanı sıra sevimli ve sevecen bir kişilik, otuzlu kırklı yaşlarda zekâ işlevlerinde ortaya çıkan gerileme söz konusudur. Trisomi 21, geç yaşta anne olan kadınlarda görülür; anne yumurtasındaki genler -bölünme sırasında- yaşla birlikte etkinliğini yitirmektedir. (Kadın yumurtalığında yumurta temini yaşam boyu sürer ancak miktar olarak ne artar ne de yenilenir.) Yaşı geç anne adayları bebeklerinde bu hastalığın olup olmayacağını öğrenebilmek için gebeliğin başında genetik test yaptırmaktadırlar.

Aynı devamlılığın öte ucunda tamamen non-genetik (genetik olmayan) nedenlerle ortaya çıkan nörogelişimsel bozukluk örneği Fötal Alkol Sendromu (FAS) vardır. FAS, annenin hamileliğinde tükettiği aşırı alkol ile rahimde gelişmekte olan ceninin (Fetüs) fazla miktarda alkole maruz kalması sonucu ortaya çıkmaktadır. FAS'la doğan çocuklar, düşük doğum ağırlıklı, kafatası ve beyni ufak, öğrenme güçlüğü olan ya da düşük derece zihinsel gerilik ve davranışsal aşırılık sergileyen çocuklardır. Tipik yüz özellikleri ise ayrık gözler, basık burun, üst dudak girintisinin olmayışıdır. Iowa'da Victor Swayze başkanlığında yürüttüğümüz ve FAS'lı çocuklarla yapılan çalışmalarda beyin orta hattında yer alan bölgelerin birbiriyle bağlantılanmasında yetersizlik gözlenmiş ve görüntülenmiştir. (Korpus Kallosum'un gelişmemesi. Bk. Bölüm 4 ve 6.) Alkolün ne zaman ve nasıl böylesi bir soruna yol açtığı henüz bilinmemektedir. Alkol tüketen bir annede alkol doğrudan bebeğe geçmekte ve beyin dokusuna gir-

mektedir. Bunun nedeni alkolün yağda erimesi ve beynin yağ açısından zengin oluşudur. Öylesine içilmiş bir kadeh şarabın böylesi etkiye yol açmayacağı, hasarın ortaya çıkışında miktarın yüksekliği ve içmenin sürekliliğinin belirleyici olduğuna dair kanıtlar vardır.

Her iki nörogelişimsel bozukluk da doğum öncesinde başlamaktadır. Trisomi 21'de yanlış bir genetik programlama devrededir. FAS'ta ise beyin bölgelerinin bağlantılanmasıyla ilgili genetik planın akışı toksik bir madde tarafından sekteye uğratılmaktadır. Geri dönüşsüz hasar her iki durumda da bebek doğmadan önce oluşmakta, tanı, doğum odasında ya da yaşamın ilk günlerinde konabilmektedir.

Şizofreni, farklı nitelikte nörogelişimsel bir bozukluk olup; ister genetik isterse genetik olmayan etmenler açısından, bebeğin ana rahmindeki - diğerlerinde olduğu gibi- kara yazgısı düzeyinde anlaşılmaması gerekir. Şizofrenisi olanların büyük bir kısmı doğumda tamamen normal ya da görece normaldir. İlk belirtilerin ortaya çıkışı çok geç bir zamanda olmaktadır. Bazılarında hastalık öncesi kimi işaretler olmakla birlikte Scott örneğinde olduğu üzere çoğu hastalanmadan önce normal insanlardır. Beyin gelişiminin süreklilik içeren bir süreç olduğunu bilmekteyiz (Bölüm 4). Trisomi 21 ve FAS'ın aksine şizofrenide beyin gelişimini olumsuz etkileyen etmenler üst üste ve değişik zamanlarda ortaya çıkmaktadır. Yeterince yüklüyse, bunlardan herhangi bir tanesi hastalığa yol açabilir. Ancak çoğu vakada hastalığın ortaya çıkması için bu etmenlerin birbirine eklenmesi gerekmektedir. En kritik olan normal dışılık, beynin gelişmesinin son evrelerinde (10'lu yaşların sonu, 20'li yaşların başı) beynin 'büyüme işini' tam bitireceği anda ortaya çıkandır. Bu dönem zorlu bir dönemdir; anne ve baba ocağından ayrılmak, kendi başına yaşamayı becermek, meslek seçimi, yaşamı paylaşacak insanların seçimi ve en son noktada evlenmek...

Şizofreninin beyin gelişimini farklı evrelerde etkileyen nörogelişimsel bir bozukluk olduğuna dair bilimsel kanıtlar giderek güçlenmektedir. Genetik ve çevresel olmak üzere farklı türde etmenler söz konusudur. Genetik etmenlere değinmiştik. Bilim insanları çevresel etmenlerin önemini belgelemişlerdir. Örneğin, şizofrenlerin doğumu, anne ve bebeğin virütik enfeksiyonlarla en çok karşılaşabilecekleri kış aylarına rastlamaktadır. Örneğin, grip salgınları sırasında doğanlarda şizofreni oranı oldukça yüksektir; dolayısıyla virüsler bir etmen olabilir. Çocuk felci ve HIV virüsü sinir sistemi üzerinde yol

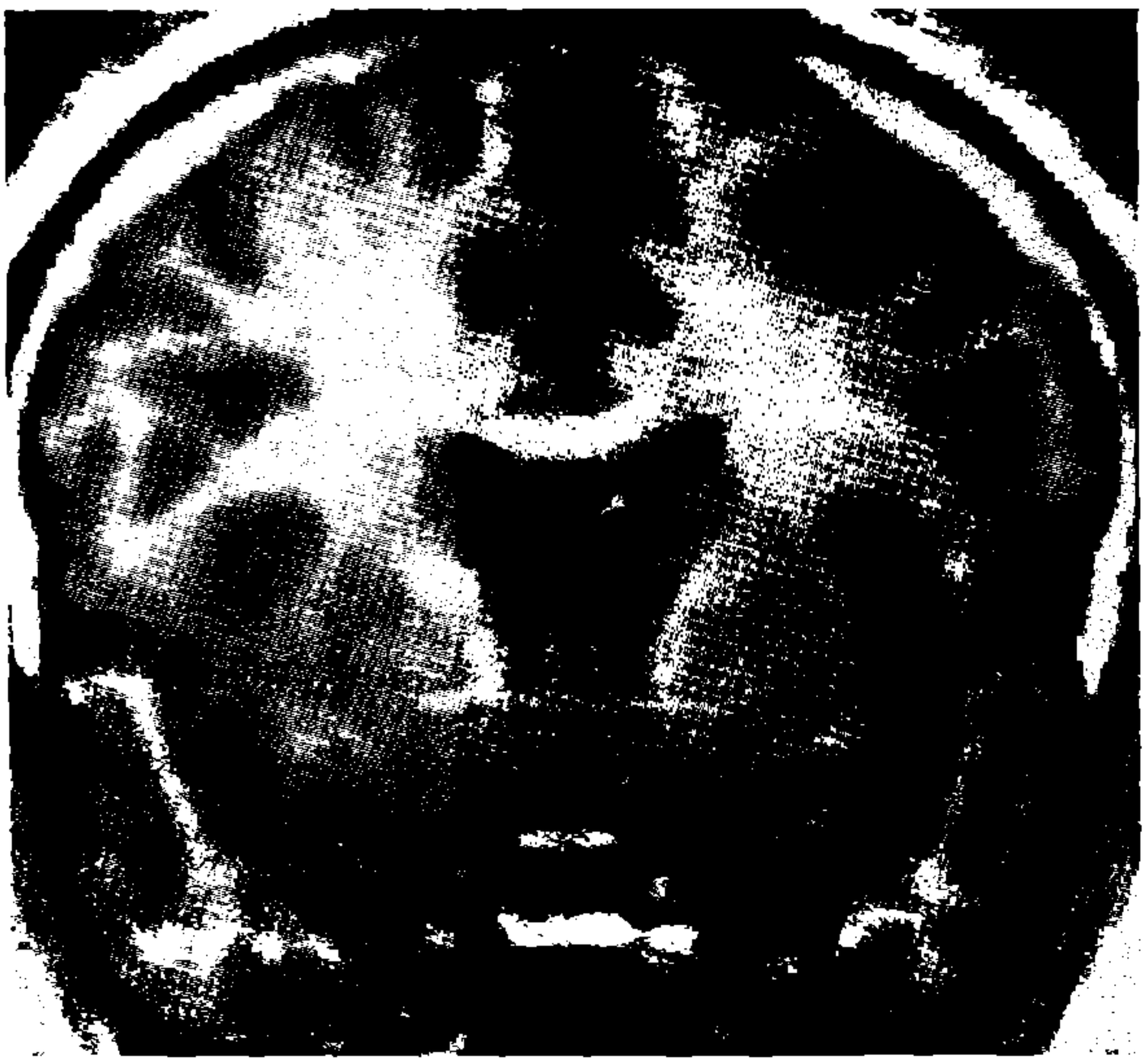
açtıkları hasarla tanınırlar. Bu virüslerin hücreyi işgal ederek genetik materyali değiştirdikleri de bilinmektedir. İkinci Dünya Savaşı sırasında açlığın olduğu bölgelerde yapılan çalışmalar gebelik sırasındaki beslenme bozukluğunun, şizofreni gelişimine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Şizofrenisi olanlarda doğum sırasında örselenme ve doğumla ilgili diğer aksilikler normal insanlara kıyasla biraz daha fazladır (Scott'ta olduğu gibi). Bu tür aksilikler örtük biçimde beyin incinmesine yol açmakta ve şizofreniyle sonlanan evrelenmiş gidişi başlatmaktadır.

Nörogelişimsel normal dışılıklarla ilgili güçlü kanıtların kaynağı nörogörüntüleme çalışmalarıdır. Biz ve diğer araştırma grupları-, şizofreni hastalarının beyinlerinde, beyin gelişim sürecinde oluşan aksamaya dair doğrudan bir işareti araştırmak için özellikle MR'ı kullanmaktayız. Bunlardan biri 'ektopik gri cevher*' ya da minik sinir hücresi adacıklarının, gebeliğin ikinci üç ayında kortekse doğru nöronal göç adı verilen zorlu görevlerini (Bölüm 4) yerine getirirken güzergâhı uygun biçimde belirleyememeleridir. Pek sık olmamakla birlikte ektopik gri cevher olgusu, şizofrenlerde normal, sağlıklı insanlardan daha sık görülmektedir. Şekil 8-1'de şizofrenisi olan birinin



Şekil 8-1: Şizofrenisi olan bir kişide ektopik gri cevheri gösteren MR taraması.

(*) Ektopik: Olması gereken yerden farklı bir yerde. (ç.n.)



Şekil 8-2: Şizofrenisi olan bir kişide cavum septi pellucidi genişlemesini gösteren MR taraması.

beynindeki ektopik gri cevher görüntüsü (erkek şizofrenlerin yüzde 5'i) yer almaktadır. Şizofrenik erkeklerde yüzde 20 oranı sıklığında rastlanılan diğer bir bulgu ise Şekil 8-2'de yer almaktadır. Normalde hepimiz iki beyin küremiz arasında 'cavum septi pellucidi' adı verilen bir yarıkla doğarız. Erken çocukluk döneminde beynin gelişmesi boyunca bu yarık kapanır. Oysa şizofren erkeklerin yüzde 20'sinde bu yarığın kapanmadığı görülmektedir. Demek ki, erken çocukluk döneminde ya da daha sonra, beynin büyüyüp gelişmesinde bir aksaklık oluşmaktadır.

Şizofreni belirtilerinin ortaya çıkışından hemen sonra yapılan geniş örneklemli görüntüleme çalışmalarında, hastalık başlangıcından önce, beyin gelişim bozukluğu gözlenmiştir. Klinik bilimciler bu çalışmaları 'İlk Atak Araştırmaları' diye anmaktadır. Yakın zamanda hastalanmış, 10'lu yaşların sonu ya da 20'li yaşların başında olan genç insanların beyni MR kullanarak görüntülenmiştir. Bu çalışmalar, bize tedavide kullanılan ilaçların ya da hastalığın süreğenleşmesi sonucunda belirecek değişmelerin hemen öncesinde, oyunun başında olası nedenleri inceleme olanağı verdiği için son derece bilgilendirici çalışmalardır. Bugüne değin Avustralya'dan Şark'a, Avrupa'dan

Amerika ve Kanada'ya beş ya da altı tane 'ilk atak' çalışması yapılmıştır.

İlk atak hastalarının beynindeki değişikliklerin, kronik hastaların beyninde gözlenen değişikliklerle aynı olması bu çalışmaların ortak ve tekrar eden bulgularından biridir. Bu değişiklikler, karıncıkların ve olukların genişlemesi, beynin küçülmesi, bunun özellikle prefrontal korteks ve hipokampus bölgelerinde olması gibi özetlenebilir. Ek olarak, beyin kabuğu, toplam hücre sayısı değişmemekle birlikte incelmiştir. Bunun nedeni, muhtemelen, sinir hücresinden diğerleriyle bağlantı yapmak üzere çıkan dalların kaybıdır. Beyinde gözlenen bu yapısal değişmeler (beynin küçülmesi, karıncıkların genişlemesi) hastalıktan en az birkaç yıl öncesinden itibaren var olan ve hastalığı başlatan değişikliklerdir. Akla en uygun yorum ise bu değişikliklerin, beynin gelişmesinde ortaya çıkan ve sonunda şizofreniye yol açan ana soruna eklenen işaretler olduğudur.

Judy Rapaport ekibinin Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü'nde (National Institute of Mental Health-NIMH) yürüttüğü yakın tarihli 'çocuklukta başlayan şizofreni' çalışması, yukarıdaki çıkarımı doğrulayan kanıtlar sunmuştur. Aynı ekibin şu an yürütmekte olduğu çalışma ise sağlıklı çocuk ve ergenlerde gözledikleri beyin gelişmesi sürecini, şizofrenisi olan çocuk ve ergenlerle kıyaslamak üzerine olup, zaman akışı içinde, MR kullanılarak her iki gruba ait beyin ölçümleri yapılmaktadır. Bu ilginç çalışma, zihinsel ve toplumsal olgunlaşmanın en zorlu dönemi olan ergenlik dönemine odaklanmıştır. Onların beyinleri öylesine bağlantılar oluşturmaktadır ki büyüyüp, olgun erişkinler hâline gelmeleri bu sayede gerçekleşmektedir. Temel nörobilim bulguları, bu süreç içinde başlangıçta bağlantıların aşırı olduğunu, daha sonra budandığını söylemektedir. NIHM grubu, 13-18 yaşları yani ergenlik yılları sırasında, beyinde hem sağlıklı olanlarda hem de şizofrenlerde gelişme ve değişme olduğunu ifade ederek gelişme eğrisi açısından iki grup arasında fark olduğunu göstermiştir. Çocukluk başlangıçlı şizofreni hastalarında beynin gelişmesi sürecinde toplam beyin hacmi azalmakta, gri cevher miktarı artmaktadır. Bu da göstermektedir ki, şizofrenideki beyin değişmeleri birden fazla noktayı kapsayacak biçimde ve zaman içinde (ceninin gelişme aşamasından ergenlik dönemine) gerçekleşmektedir.

Bu, neden sorun oluşturmaktadır?

Bir hastalığın ortaya çıktığı anın tam olarak belirlenebilmesi, nasıl önlenebileceği açısından önemli bir adımdır. Şizofreninin ana karnın-

da yazılmış bir yazgı olup olmadığı sadece genetik mi, değil mi sorusuyla sınırlı değildir. Doğumdaki örselenmeler, virüs enfeksiyonları gibi genetik olmayan unsurların da sorgulanması gerekmektedir. Beyindeki örselenme, ceninin gelişim evresine rastlamışsa hastalığın ilerlemesini durdurabilecek olanaklar oldukça azdır. Ancak öte yandan ergenlik döneminde beynin olgunlaşması esnasında oluşan değişiklikler söz konusuysa (olasılıkla böyle!) bunların ne olduğunu belirleyip erkenden önleme şansına sahibiz demektir. Günümüzde geliştirilmekte olan, Alzheimer ve diğer nörodejenaratif bozukluklarda kullanılan tedavi programları bu stratejiye dayanmaktadır; hastalığa yol açan nörobiyolojik süreçlerin tanımlanması, ortaya çıkışının ya da ilerlemesinin engellenmesi. Aynı şeyin şizofreni için de geçerli olabileceği ümidini taşımaktayız.

Beynin Bağlantı Bozukluğu Olarak Şizofreni

Buraya kadar doğum örselenmesi, virüs enfeksiyonları, madde kullanımı, diğer toksik maddeler, hormonal değişiklikler gibi genetik ya da genetik olmayan etmenlerin bir arada, karmaşık biçimde şizofreniye yol açabileceğinden söz ettik. İnsanda beynin gelişmesi uzun bir süreyi kapsamakta olup (yirmili yaşlara kadar uzamakta) bu süre boyunca tüm bu etmenler beyin gelişimini etki altında bulundurmaktadır. Nörogelişimsel sapmaların tam olarak oluşturduğu etki nedir? Beyinde/zihinde şizofreni odağına yönelecek olsak nereye bakmamız gerekecek? Sorunun yanıtı için 'işlevsel genomik' (functional genomics) düzeyinde düşünmemiz gerekmektedir. Başka bir deyişle özgül gen etkisinin beyin/zihin işlevselliğinde bozukluğa yol açan 'tercümesi' nasıl gerçekleşmektedir?

Şizofreninin beyindeki yerini ararken her yere bakmamız gerekeceği bir yana, tek bir yeri bulmak da kolay görünmüyor.

Alzheimer gibi kimi hastalıklarda, özgül hücre ve hücre katmanlarında karakteristik değişmeler söz konusudur. Huntington gibi beynin tek bir bölgesini etkileyen hastalıklar vardır. Ancak şizofreni söz konusu olduğunda en yetenekli araştırmacılar bile ne özgül bölgesel normal dışılıklar ne de özgül sinir hücresi bozukluğu tanımlayabilmişlerdir. Kuşkucu yaklaşanlar, şizofreninin bir beyin hastalığı olarak artık düşünülemeyeceğini ileri sürmüşlerdir. Başka bir açıklama ise şizofreninin beyni Alzheimer ya da Huntington'dan daha farklı bir yolla etkilediği olmuştur. Çünkü özgül bir hücre grubunda

ya da özgül bir bölgede hasara yol açmamaktadır. Bunun yerine beyin bölgelerini birbirine bağlayan yolları etkilemekte, sinyal aktarımında kesinti oluşmakta, bir bölgeden diğerine gidip gelen mesajlar birbirine karışmakta ve kargaşaya yol açmaktadır. Nörobilim dilinde bu, şizofreninin belli hücreleri ya da bölgeleri değil, beyindeki yaygın sinir devrelerini etkilediği anlamına gelmektedir. Böylesi bozukluklar, bazen 'yanlış bağlanma' sendromları olarak da anılmaktadır.

Şizofrenisi olan hastalarla konuşurken onları en çok rahatsız eden sorunun ne olduğunu sorduğumda şöyle yanıtlarla karşılaşmaktayım:

Kafam karmakarışık.
Düşüncelerim birbirini tutmuyor.
En ıvırzıvır şey bile aklımda kalıyor; ayıklayamıyorum.
Sanki uyaran bombardımanı altındayım.

Kısaca şizofrenisi olan çoğu insan, düşünme ve duyumsama yetilerinde bir düzensizliğin, bağlantısızlığın ya da bu tür bir aksama olduğunun öznel düzeyde ayrımındadırlar. Görüntüleme araçları (Bölüm 6'da değinilmişti) aynı ödevleri yerine getirirken şizofren hastaların beyinlerinin sağlıklı olanlardan farklı bir işlevsellikte olduğunu gözlemlememize olanak sağlamaktadır. Bu çalışmalar bize göstermiştir ki, 'tutarsızlık', 'bağlantısızlık' biçimindeki öznel yaşantılar, altta yatan, beynin farklı bölgeleri arasında mesaj alışverişi sorununun (etkili ve doğru biçimde mesaj gönderip, mesaj almak) yansımasıdır.

Mükemmel bir metafor olmamakla birlikte beyin için bilgisayarları bir model olarak kullanabiliriz. Tipik olarak, bir bilgisayar pek çok kaynaktan gelen bilgiyi sürekli olarak bağlantılandırmak ve aynı hatta bir araya getirmek zorundadır. Kullanılan program, saklanan veriler, tarayıcı, yazıcı gibi çevre birimleri örneğinde olduğu gibi... Bir seferinde birden fazla şeyi istediğimizde ya da makine ile program arasında bir bağdaşmazlık olduğunda bilgisayarların nasıl apışıp kaldığına, bazen çöktüğüne hepimiz tanık olmuşuzdur. Veri aktarım hızı düştüğünde veya dosyaların aşırı büyük olması hâlinde bilgisayarın -bunlarla baş edemeyip- ileri derecede yavaşladığını bilmekteyiz. Şizofrenide altta yatan beyin normal dışılığı da bunu çağrıştırmaktadır: Çünkü benzer biçimde sorun, birden fazla katılımcı unsurun tümleşik hâle gelememesidir. Dolayısıyla şizofrenide,

MR ya da PET'te anatomik ve işlevsel olarak kimi bölgelerde normal dışılık saptamakla birlikte özgül ve tek başına bir bölgeyi belirlememiz olanaklı görünmüyor.

Beynin bazı alt bölgelerinde, özgüllük taşıyan, göreli olarak ısrar eden normal dışılıklara rastlanmıştır. MR kullanarak yapılan yapısal ölçüm çalışmalarında frontal loblar, temporal loblar ve hipokampusta azalma olduğu gösterilmiştir. Biz, yaptığımız yakın tarihli çalışmalarda bunlara talamus ve beyinciği de eklemiş bulunmaktayız. Bu alt bölümler sayıca pek çok olup beynin her tarafına yayılmıştır. Bu bulguların akla uygun bir sonuca ulaşabilmesi için söylenmesi gereken, şizofreninin onlardan herhangi birinde değil, aralarındaki bağlantı ve ilişki yüzünden hepsinde olduğudur. Kötü çalışan bir bilgisayara benzeterek, beyin şebekesinde farklı istasyonlardan gelen karışık bilgiler sonucunda dosyalar bozulmakta, bilgiler karışmakta ve sistem çökmektedir. Az sayıdaki şizofren hastada, nörogelişimsel bozukluk (bağlantı bozukluğu) sinir hücreleri arasındaki iletinin akson düzeyinde bozulması gibi daha yaygın bir haberleşme sorunu sonucudur. Özellikle ektopik gri cevher olgularında bu durum belirgindir. Oysa çoğu kez bozukluk daha ayrıntıda seyreder; sinapslar arasında ya da dendrit çıkıntıları arasındaki alışverişi kapsamaktadır.

Ölüm sonrası (postmortem) yapılan çalışmalarda, şizofrenide, Alzheimer'de olduğu türden bir bulguya rastlamayız. Ancak yaşayan beyinde, PET türü görüntüleme araçları kullanarak işlevsel devreler arasındaki aksamayı gözlemleyebiliriz. Bu çalışmalar, sinyal aktarımı ve bilgi iletiminde aynı görevi yaparken normallerle kıyaslandığında şizofren hastaların aynı biçemi ve aynı hızı sergileyemediğini göstermektedir.

PET merkezimizde, sağlıklı gönüllülerle şizofren hastaları birbirinden farklı ödevleri yerine getirirken incelemekteyiz. Örneğin, geçmiş deneyimleri anımsama, öğrenme ve tekrar anımsama (listelenmiş sözcükler, öyküler), hoşnutluk veren ya da hoşnutsuz olan görsel uyaranlara yanıt, ses dinleyip hangi kulaktan geldiğini saptama, belli bir ritimle parmak vurma ya da belli bir zaman aralığının ne uzunlukta olduğunu söyleme gibi. Görüldüğü gibi farklı zihinsel ödevleri içeren uzun bir liste. Bütün bunlar, şizofrenisi olan insanlarda farklı türde zihinsel sorunları (dikkat yoğunlaşması, anı çözümü ve kullanımı, duygusal tepki verme ya da hoşnutluğu yaşama gibi) araştırmak üzere seçilmişlerdir.

Bu ödevleri yerine getirirken şizofrenisi olan insanlardaki kan akışı örüntüsünde bozukluk gözlenmiştir. Ancak bazı bölgelerdeki bozukluk, tüm ödevler sırasında gözlenmekte olup talamus ve beyincik buna örnektir. Beyinciğin, zaman hakemi olarak, işlevi bozuk bir 'metronom' gibi sinyal eşgüdümü ve eşzamanlılığı kaybına yol açtığını düşünmekteyiz. Beyne giren ve çıkan bilgi yükünün süzücüsü ve ayarlayıcısı olan talamusun süzme görevini yerine getiremediğini, aşırı yüklenme ile kişinin düşüncesinin yavaşladığını varsaymaktayız. Sonuçta, bir görevin gereği yerine getirilirken beyinde anahtar nitelikteki bilgi işleme merkezleri arasındaki eşgüdümsüzlük ve iletişimsizlik söz konusudur. Şekil 8-3'te (A-C) şizofren beyninde beyin devreleri arasındaki bozukluk gösterilmektedir. Bu nedenle, var olduğu düşünülen örselenmeyi görebilmek için Alzheimer ya da Huntington hastalığında kullanılandan farklı teknikleri kullanmak zorundayız. Genetik etki düzeyinde anlamamız gereken şey, beynin yaygın dağılımlı bölgeleri arasındaki iletişimin kuruluşu ve sürdürülmesinin (sinapslar, hücreler, bağlantı düğümleri, talamus vb. tüm unsurları içerecek biçimde) genler tarafından nasıl düzenlendiğinin anlaşılmasıdır.

Şizofreni Nörokimyası

Beyin devrelerini birbirine bağlayan hatlar, sinir hücresinin her iki ucundaki bir diğer sinir hücresiyle haberleşmesini kimyasal mesajcılar aracılığıyla sağlamaktadırlar. Beynin kimyasal aktivitesinde oluşan aksamalar çıplak gözle ya da mikroskopla görülmeyen türden bir diğer 'lezyon'un nedenidir. Çeşitli kaynaklardan ulaşan kanıtlara dayanarak şizofrenide kimyasal düzensizliklerin bulunduğunu, bunların belirtilere yol açtığını ve beyin kimyasına etkili ilaçlarla düzeltilebileceğini söyleyebiliriz.

Şizofreni belirtilerinin oluşmasında katılımı olduğu belirlenen ilk nörotransmitter (ileti taşıyıcısı) dopamindir. Dopaminin şizofrenide çok önem taşıdığı farklı kanıtlara dayanmaktadır. İlki, amfetamin gibi uyarıcı ilaçlar kullanılarak şizofreni belirtilerinin benzerinin oluşturulabilmesidir. Amfetaminin etkisi, yüksek derecede dopamin salınımı sonucudur. Sürekli amfetamin kullananların beyninde kalıcı değişmeler görülmekte ve yatkınlığı olanlarda genetik olmayan bir etmen şizofreni gelişmesinde rol oynamaktadır.

Bildiğimiz ikinci kanıt, antipsikotiklerin nasıl etki ettiğidir. Şizofreni belirtilerini azaltan ilaçların hemen hepsi beyindeki dopamin alıcılarını (bunlar sinir hücresi zarında yerleşmiş yamalar olup, kimyasal iletileri algılayacak biçimde düzenlenmiştir) engelleyerek dopamin sisteminin aktivitesini azaltmaktadır. Antipsikotik ilaçların tamamına yakını, klasik klorpromazinden daha yeni olan risperidon, olanzapin kadar, bu alıcılara (reseptör) kitlenmekte ve ileti geçirmeye çalışan dopamin moleküllerinin önünü kesmektedir. Dopamin azaldığında ise psikotik belirtiler de dinginleşmektedir. Tüm bu gözlemler sonucu 'şizofrenide dopamin hipotezi' kavramlaştırması ortaya çıkmıştır. (İsveçli nörofarmakolog Arvid Carlsson, 1960'larda Nobel adayı) Solomon Snyder ve Phillip Seeman (psikofarmakolog) tarafından yapılan birbirinden bağımsız postmortem (ölüm sonrası) beyin dokusu incelemeleri, hipotezi doğrulayan kanıtlar sağlamıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre ilacın dopaminin etkisini (tip 2) önleyebilme yetisi ile antipsikotik etkisi arasında doğrudan bir bağlantı vardır. Şizofrenisi olan hastalarda özellikle limbik beyin bölgelerinde (nukleus akkumbens) dopamin alıcılarının sayısında artma olduğu tespit edilmiştir.

Dopamin Hipotezi, otuz yıl boyunca şizofrenideki kimyasal düzensizliğin açıklayıcısı olarak kabul görmüştür, kısacası; şizofreni belirtileri birinci planda dopamin sisteminin aşırı aktivitesine bağlıdır. Ancak geçtiğimiz 10 yılda, gerek nörotransmitterler hakkında öğrendiklerimiz gerekse geliştirilen yeni antipsikotik/antişizofrenik ilaçlardan sağladığımız bilgiler doğrultusunda varsayım bir parça bulanıklaşmıştır. Dopamin varsayımı başka bir varsayımla -tam anlamıyla- yer değiştirmemiş olsa da, serotonin ve glutamat isimli kardeş nörotransmitterlerle baş etmek zorunda kalmıştır. Çünkü yakın zamanlı nörokimyasal ve nörofarmakolojik çalışmalar sonucu edinilen bilgilere dayanan kimi varsayımlar, şizofreni belirtilerinin gelişiminde serotonin ve glutamata anahtar nitelikte roller yüklemektedir. Klinik bilimciler, birden fazla nötotransmitter sisteminin etkileştiği ya da birbirinin etkisi üzerinde oynamaya yol açtığı, karmaşık nitelikli kimyasal bir düzensizliğin sonucunda şizofreni geliştiği düşüncesindedirler. Ana unsur dopamin olmakla birlikte diğer nörotransmitterlerin de hatırı sayılır rolü vardır.

Eldeki Tedaviler Nelerdir?

Son 50 yıl içinde ruhsal hastalıkların tedavisindeki en önemli gelişme, şizofrenide kullanılan yeni ilaçlar olmuştur. Şizofreni başta olmak üzere ruhsal hastalıkların tam anlamıyla iyileştirilmesini hepimiz istemekle birlikte buna henüz ulaşamadığımızı bilmekteyiz. Yine de durup dinlenip, kat ettiğimiz yola bir bakmamız gerek.

50 yıl önce şizofreni tanısı konmuş bir insanın önünde üç ya da dört tane seçenek vardı ve hepsi de pek hoş olmayan türden seçeneklerdi. Bir tanesi cerrahi girişim olup Portekizli nörolog Egas Moniz'in geliştirdiği prefrontal lökotomiydi (beyinde bir noktanın çıkarılması). Bir diğeri insülin koma tedavisi olup, diğeri de elektroşok uygulamasıydı. Her üç seçenek de kimi hastalarda iyi sonuç veren oyalayıcı (palyatif) girişimlerdi. Şizofreni hastalarının çok büyük bir kısmı süreğenleşmiş hastalar hâline geliyor ve yaşam boyu bakım gerektirecek biçimde yaşıyorlardı. Şaşkınlık, güdü yoksunluğu, psikotik alevlenme nedeniyle kendilerine bakıp bağımsız bir yaşam sürdürmüyor, günlük yaşam isteklerini bile karşılayamıyorlardı. Dünyadaki hastane yataklarının yarısı şizofreni acısı çeken insanlar tarafından tutuluyordu.

Yeni Tedaviler Yapay Ümitler

Yeni ilaç bağlamında ilk ürün, Torazin ticari adıyla 1950'lerin başında sahneye çıkan Largactil'dir. İlaçla ilgili ilk çalışmayı Jean Delay ve Pierre Deniker isimli iki Fransız ruh hekimi yapmışlardır. İlacı mani, şizofren, depresyon gibi farklı tanılar almış psikiyatri hastalarında denemişler ve ilacın sakinleştirici, esenleştirici etkisini gözlemlemişlerdir. Ancak ilacın asıl etkisinin hastaların huzursuzluğuna, hareketliliğine ve korkusuna yol açan sanrı ve varsanılar üzerinde olduğunu tespit etmişlerdir. Gözlemlerinin, Birleşik Devletler de dahil, pek çok ülkede olumlanmasının ardından şizofreni tedavisinde yeni bir dönem açılmış oldu. Psikiyatri hastaları için ihtiyaç duyulan yatak sayısı giderek azaldı, kapatılan kurumlarla birlikte çoğu insan yaşamlarını normal olarak sürdürebilecekleri hâle gelip, toplum içinde tedavi görmeye başladılar. Çok geçmeden Haloperidol gibi (Belçika'dan Paul Janssen geliştirmiştir) başka antipsikotikler listeye eklenmiştir.

Böylelikle ruh hekimleri özellikle ilk atak vakaların tedavisine daha umut dolu yaklaşmaya başlamıştır. Çünkü ilk atağın anında

tedavi edilmesi hâlinde (bir tür hücum tedavisi) sonrasındaki hastalık tekrarları yeni ilaçlarla engellenecek, belki de şizofreniyi tedavi etmek olası hâle gelecekti. Ancak zaman içinde ümitler giderek kayboldu ve şizofreni, acımasız, ürküntü veren bir hastalık olarak algılanmaya devam etti. Antipsikotik ilaç mucizesi ise şu hâle indirgendi: Varsanı ve sanrılar başta olmak üzere psikotik belirtileri azaltıyor ancak negatif belirtilere yeterince iyi gelmiyordu. Psikozu geçmekle birlikte hastalar, salim düşünebilme, zevk alma, bir şeye başlama ve bitirme yetileri açısından yeterli hissetmiyor ve bunun acısını çekiyorlardı.

Oysa beklenen, psikotik atağın ortalarında gerçekleşen başvuruyla hastaneye yatırılan hastaların, antipsikotik ilaç tedavisiyle hızla iyileşmeleri, okullarına, işlerine dönmek üzere taburcu edilmeleriydi. Ancak hastalar, gerek kendi çabaları gerekse aile ve çevre desteğine rağmen, bir zamanlar alıştıkları ve onlara kolay gelen şeyleri yapmakta zorlanıyorlardı. Okulla ilgilenmiyorlar, gün ortasında işyerini bırakıp tüm zamanlarını televizyon karşısında ya da yatakta geçiriyorlardı. Negatif belirtilerin bilişsel ve duygusal işlevsellikte azalmaya bağlı olduğu giderek daha açık anlaşılmaya başlanmıştı. Antipsikotikler akıl-yarılmasını (schizo-phrenia), Bleuler'in tanımlayıp adını koyduğu, insanı yetersizleştiren zihin ve duygu bölünmesini iyileştiremiyordu. 1960'larda antipsikotiklerle birlikte başlayan umut çağı, şizofreninin tedavisi, daha öteye gidememişti. Evet, hastalar daha farklı hâle geliyordu ama iyileşmiyorlardı.

Yeni Kuşak İlaçlar

Yakın zamanda yeni gelişmeler oldu, şizofreni tedavisinde beslediğimiz umut canlandı. Yeni kuşak antipsikotik ilaçlar geliştirildi. Bunların gerçek 'antişizofrenik' ilaçlar olması bekleniyor. Bunlar 'atipik antipsikotik' adı verilen ilaçlardır.

Klozapin, atipik antipsikotiklerin ilkidir. Avrupa'da kullanılmaktayken beyaz kan kürelerinin sayısında tehlikeli derecede düşmeye ('agranülositoz' adı verilir) yol açtığı için sonradan kaldırılmıştır. Herbert Meltzer ve John Kane, Amerikalı iki ruh hekimi, hastalığı ciddi biçimde süreğenleşmiş hastalarda ilacın kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Bunlar 'tedaviye dirençli' diye anılan ve denenen ilaçlara yanıt vermeyen hastalardır. Durum bu denli ümitsiz olunca riskli bir adımı göze almakta sakınca yoktu, agranülositoz gelişip

gelişmeyeceği haftalık beyaz küre sayımı ile denetlenmekteydi. Şükürler olsun, Klozapin işe yaramıştı; hastalığı süreğenleşmiş olanlar belirgin biçimde iyileşmişlerdi.

Klozapin pek çok açıdan ilginç bir ilaçtır. İlk olarak, bugüne dek geliştirilmiş antipsikotiklerin ve geliştirilme amacının (dopaminin tip 2 reseptörünü önleme) aksine, dopamin sistemi üzerinde yoğunlaşmış bir etkisi yoktur. Üstelik şizofreninin hem pozitif hem de negatif belirtileri üzerinde etkilidir. İlacı kullananların yaşamla ilgisi düzelirken, düşünme becerisi gelişmiş, hoşnutluk düzeyi artmıştı. Üstelik klozapinde kas katılığı vb. belirtiler en az düzeydeydi.

Bilişsel düzeyde yeterince etkin olmamaları ve negatif belirtileri iyileştirmede yetersizlikleri bir yana, eski antipsikotikler, dopamin sisteminin engellenmesi sonucu istenmeyen yan etkilere sahip ilaçlardı. Ekstrapiramidal (beynin iskelet-kas sisteminden sorumlu) altsistemi etkiler, çoğu kez EPS kısaltması kullanılan; kaslarda katılık, yüzde boş, donmuş bir ifade, titreme ve ayak sürüyerek yürüme gibi belirtileri içerir. Eski antipsikotiklerin yol açtığı ve hoş olmayan diğer bir yan etki ise akatizidir. Öznel planda yoğunlaşmış anksiyete duyumudur. Kişi yerinde duramaz, adımlar atar ya da amaçsız bir biçimde etrafta dolaşır. Bu yan etkilerden dolayı çoğu şizofreni hastası klasik antipsikotikleri kullanmayı istemez. Onlara göre tedavi, hastalığın kendisinden beter bir durum hâline gelmektedir. EPS belirtileri gibi bir paha ödemektense hastalığın belirtilerine rıza gösterenler vardır.

Böyle bakıldığında atipik ilaçlar Tanrı'nın gönderdiği bir lütuftur. Haloperidol'u geliştiren Paul Jansen ömrünü şizofreni için daha iyi tedaviler bulmaya adamış bir insandır, sentezleyip araştırdığı diğer bir ilaç ise Risperidon'dur. Dopamin haricindeki nörotransmitterleri de etkileyen bu ilaç, klozapin için uygulanan kan tablosu takibini gereksinmeyen ilk atipik antipsikotiktir. Bunu Jansen'in rehberliğinde diğerleri izlemiştir: Olanzapin (Zyprexa), quetiapine (Seroquel) ve ziprozidon (Zeldox). Bu ilaçlar günümüzde ilk elden kullanılacak ilaçlar hâline gelmiştir. Özellikle ilk-atak hastalarında, birincil olarak seçilen ilaçlar bunlar olup, şizofrenide kullanılan eski antipsikotiklerin yerini almaktadır. 'Atipik' olma özelliği, D2 blokajını (önlenmesi) daha az yaptığı için daha az EPS'ye yol açma, hem psikotik hem de negatif belirtileri iyileştirme ve zihinsel uyanıklığı artırma etkilerinden kaynaklanmaktadır. Atipik ilaçlar tardiv diskineziye (geleneksel antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda yüzde 20-30 oranında gö-

rülen ve geri dönüşsüz olan hareket bozukluğu) daha az yol açmaktadır. Tardiv diskinezide yüz buruşturma, oynatma, adımlama gibi görüntüyü kötü etkileyen belirtiler mevcuttur.

Buna rağmen atipik antipsikotiklerin de kendilerine özgü yan etki sorunları vardır. En önemlilerinden bir tanesi bazılarının yol açtığı kilo sorunudur. Kısmen artmış iştah, kısmen de ilacın doğrudan etkisine bağlı olarak gelişmektedir. Görece diğer bir yan etki ise şeker hastalığı eğiliminin artmasıdır. Endokrin sistem üzerindeki etkisi diğer bir sorun olup prolaktinle ilgilidir. (Prolaktin göğüs büyümesini uyarır.)

Bilişsel ve Psikososyal Rehabilitasyon Tedavisi

Şizofreni tanısının sonlanım açısından pek hoş olmadığının düşünüldüğü dönemlerde psikoterapi, psikososyal rehabilitasyon ya da bilişsel eğitim kimsenin umurunda olmamıştır. Oysa atipik ilaçlarla tedavi edilen şizofren hastalarda ilgi ve uyanıklığın artmaya başlamış olması, özellikle hasta yakınlarında (bu yeni tedavilere muhtelif psikoterapötik müdahalelerin eklenmesiyle) sonucun daha iyi olacağı ümidini doğurmuştur. Yeni yaklaşımlar ortaya çıktıkça, bu bakış açısını vurgulayan tedavi programları, temel destek unsuru hâline gelecektir. Bu tip programların iki unsuru vardır.

Öncelikle, şizofreni hastalarının günlük yaşamın nasıl düzenleneceği konusunda yardıma gereksinimleri vardır. Ruh hekimleri buna psikososyal rehabilitasyon adını vermektedirler. Hastalık, ergen ve genç yetişkin çağlarda, kişinin aileden topluma çıktığı anda ortaya çıkmakta ve gelişimin en kritik dönemine çelme atmaktadır. Dolayısıyla şizofrenisi olan genç erişkinlerin, olgunlaşmanın doğal sürecinden geçmeyi öğrenmeye ihtiyaçları vardır; bağımsız yaşamak, iş aramak, günlük yaşamı planlamak vb. gibi. Yanlarında başkaları varken ürkek ve korkak olan bu hastalar nasıl arkadaş edinilir, gruplara nasıl katılım sağlanır bellemek zorundadırlar. Kısa süreli yatışlar, grup tedavisi programları, ayaktan izleme programları bu açıdan son derece yararlıdır.

Bilişsel Yeniden Öğrenme, ikinci yaklaşım türüdür. Bu stratejiye dayanan tedavi programları, henüz emekleme çağındadır. Yaklaşımın esası şizofreni için karakteristik olan temel bilişsel normal dışılıklara odaklanmaktır. Hastalara dikkatlerini özgülleştirip yoğunlaştırmayı, sorunları daha kısa sürede ve etkili biçimde çözmeyi, düşünme ve

konuşmayı, zihinsel ve eylemsel eşgüdümü öğretmeyi amaçlayan bir biçimde düzenlenmiş tedavilerdir. Bu yaklaşım, dördüncü bölümde sözünü ettiğimiz 'nöronal plastisite-sinir sistemi esnekliği' kavramına dayanmaktadır: "Nöronlar birlikte bağlanır birlikte çalışır." Şizofreni hastalarının, inme hastaları ya da öğrenme/işitme özürlü çocuklar gibi, yeniden öğrenme/belleme gibi bir sürece katılabileceği, dolayısıyla, beyinlerinin yeni bağlantılar oluşturup biçimlendirebileceği ümit edilmektedir. Bunun anlamı, düşünmeyi öğrenerek daha etkin bir işlevsellik kazanacaklarıdır.

Bölüm 9
Duygudurum Bozuklukları
duygusal bugi-bugi'ye (roller-coaster'a) binmek

Bütün bildiğimizin tersine doğrunun
filizlenip büyümesi için
97 veya 98 Fahrenheit'lık doğal kan sıcaklığı
yerine 103 veya 104 Fahrenheit daha elverişli olabilir.

William James
Varieties of Religious Experience

Marcia'nın kafası karışmıştı. Hal gerçekten tuhaf davranıyordu. Karakterinin tamamen dışında şeyler yapıyordu.

Marcia ve Hal, evliliklerinin on beşinci yılını kutlamaya hazırlanıyorlardı. Muhteşem geçmiş 15 yıl! İşin gerçeği, iki çocuk doğuran Marcia artık kilosu 52, bel ölçüsü 55 olan kadın değildi ama hâlâ güzel olan şişman bir kadındı. Gebelik bahanesini kullanması gerekecek kişi Hal olmalıydı, Marcia'nın mükemmel aşçılığı sayesinde 70 kilodan 90 kiloya çıkmış ve sevimli şiş bir göbek edinmişti.

Servetleri de şişkinleşmişti. Hal, Santa Fe'de müteahhitti ve işinde son derece yetenekliydi. 1980'li yıllarda ve 1990'ların başında pazar bir parça durgunlaşsa da 1995'ten sonra bir patlama olmuştu. En durgun zamanlarda bile iyi iş yapmıştı. Hal, ne yaptığını bilen ve yaptığını doğru yapmaya çalışan bir adamdı. Titizliği saygı uyandırırdı. Sezgisi çoğu insandan daha iyiydi ve tüm ayrıntıları düşünürdü. 120 dönümlük bir arazi başkaları için boşa giden bir toprak parçası iken, onun gözüne ilginç biçimde kıvrılan, Jemez ya da Sangre de Cristo dağlarına bakan iyi yerleştirilmiş evlere giden yollar olarak görünürdü. Uyduruk müteahhitlerden biri değildi. Toplum ve çevreye önem veren bir insandı. İnsanlar ona güvenirdi, dürüst, daha fazla

kazanacağım diye kaliteden ve standartlardan ödün vermeyen bir işadamıydı. Kasırgaların toprağı Santa Fe'de, Hal toplumun kazancıydı. Yerlilerinin çoğu dolar tanrısına tapınıp topraklarını satarken; bezirgânı, seyyahı, sahillerden akın edip kirlenmemiş güneybatıda her şeyi sonuna kadar sömürüyordu. Hollywood'un Santa Fe'yi keşfedişi aynı günlerdedir. O'Keefe ve Los Alamos geleneği, kurtlarla hızlı dansa meraklı bu insanların saldırısı karşısında boyun eğmişti. Hal ve Marcia, Santa Fe'nin eskilerindendi; her ikisi de ticaret erbabı olmalarına karşın kendilerini Santa Fe çevresinin ve tarihinin korunmasına adamışlardı.

Ancak Hal tuhaf davranmaktaydı.

Çiftin daha içe dönük olanı Hal idi, ancak şu günlerde durmaksızın konuşuyordu. Geçen gece akşam yemeğinde kuzeybatıdaki tepelerde yapacağı evleri anlatırken, ışık hızıyla konuşmuş, milyon dolara mal olacak evleri ünlülere ve bir numara beysbol oyuncularına satmaktan söz etmişti. Arazi için krediyi alırken zorlanacak ancak bir çıkış yolu bulacaktı. Üçüncü binyılda dünya barışı adına oraya 'Principe de Paz' (Barışın Başkenti) adını verecekti. Dediğine göre bu başlı başına büyük bir tasarıydı, alıcı kaydetmek için planları vardı. Önce kendine bir ya da iki tane uçak alacaktı. Araştırmıştı, iyi kullanılmış bir uçak için 150 bin dolar yetecekti. İki motorlu bir uçak olacaktı. Daha sonra uçuş dersleri alacak ve insanları kendi uçuracaktı. Arazinin üzerinde çok yükseklerden uçacak ve müşterileri, kartalların gözünden araziyi göreceklerdi. Üçüncüsü at çiftliği kuracak, ahırlar yapacaktı; arabalardan bıkan insanlar doğaya dönmek isteyeceklerdi çünkü.

Kimi düşünceleri Marcia'ya güzel görünmüştü. Onu kaygılandıran, çalışırken sergilediği atılganlık ve şatafattı. Hal, genelde sistemli bir insandı. Müteahhit olarak işinde risk elbette vardı. Ancak makul ve onları aşırı zorlayacak kadar değil! Her zaman yaptığı; 300-400 bin dolar sınırı içinde, 10-20 ev yapacağı bir arazi alır ve bir seferde bir ya da iki ev olmak üzere yavaş yavaş yapardı. Çoğu özellik taşıyan evler olmakla birlikte, ederi yarım milyonu bulan ve müşterisine özel bir ev nadir olurdu. Böylesine geniş ölçekli bir işi göze alamazlardı. Kaldı ki uçak almak onların sınırlarının ötesindeydi. Çocukları 11 ve 13 yaşına gelmişti. Eğitimleri için bir kenara para koyma öncelikliydi ve bu konuda anlaşmışlardı. Böylesi bir plan birikimlerini alıp götürecekti. Ve... Michelle Pfeiffer'la Tom Hanks'in

Santa Fe'ye taşınmalarını istemek... Bunların hiçbiri Hal'ın yapacağı iş değildi.

Bunun nasıl olacağı ise tuhaftan da öteydi. Çok hızlı konuşuyor, bağlantıyı kaybediyordu. Uyuyamıyordu. Gecenin bir veya ikisine kadar ayakta oluyor, masasında çalışıyor, üç ya da dörtte tekrar kalkıyordu. Belki de uykusuzluk onu perişan ediyordu. Geçen gece 01.30'da kalkmış, uyumasına rağmen Marcia'yla sevişmek istemişti. 04.30'da tekrar kaldırmış ve gene istemişti. İyi görünse de bu bile fazlaydı...

Hal, her zaman çalışkan ve enerjik bir insandı. Ancak şimdiki Hal'ın vahşileşmiş, evcil bir hayvandan farkı yoktu. Neler oluyordu?

Sabahın beşinde kalkmıştı. Aynaya baktı; Kendini MÜTHİŞ hissediyordu. Hele Marcia ile olanlar MUHTEŞEMdi.

Görüntüsünü inceledi, gördüğü onu mutlu etmişti. Tom Cruise kadar yakışıklı olmasa da gerçek bir aygırdı. Buz mavisi gözlerine dikkatle baktı ve gülümsedi. Karşı konulamaz bir hâli vardı. Dişleri bembeyaz ve düzgündü. Dişler... İnsan hakkında neler söylemez ki... Gözleri aşağıya, çenesindeki girintiye kaydı, kadınların en hoşlandığı yanlarından biriydi. Çene yapısı ve bıraktığı etkiden kendi de hoşnuttu. Kapının ardındaki boy aynasına bakmak için döndü, vücudu iyi yontulmuş bir heykel gibiydi. Kadınlar 'o' tarafını da beğenirlerdi. Kendi kendine kıkırdadı.

Belki de adımı Dick olarak değiştirmeliyim. Dün gece Marcia karşı koyabilir miydi sanki! Bugünden tezi yok kendimi DICK Davis olarak tanıtmalıyım, elbette arada Hal denme**sinde** sakınca yok! İşte karşınızda güneybatının en büyük müteahhidi! VE en müthiş aygırı!!! Arazi... Arazi... Arazi... Büyük... Büyük arazi... Bak... Büyük araziye havadan bak... Büyük arazi... Durma bak... Sonra insanlara tak... Arazi işi batak... Tak... Batak... Arazi batağı... Barış Başkenti değil .ik Başkenti, .ik Şubesi...*

Su yeterli olmayabilir. Bir yolunu bulmalı. Cazibemle bunu hallederim. Barış Başkenti'nden milyonlar kazanacağım. Milyonlar!!! Daha çok haberleşmeliyim! (sertleşmeliyim!) Michelle Pfeiffer'a birden fazla satabilirim belki... İnternetten e-posta adresine bir bakayım... Bir fotoğrafımı yollarım. Burayı ziyaret etmeli. Atla uçağa, kap gel!

(*) Erkek cinsel organı için kullanılan argo sözcük. (ç.n.)

Hal aynaya tekrar baktı. Evet, gözleri maviydi, dişleri beyaz, girintili bir çenesi vardı. Bu heykelimsi vücudun ufak da olsa bir göbeği VARdı. Aldırmadı, kendini hâlâ MÜTHİŞ hissediyordu.

İnşaat planı ne olacak? Büyük müydü gerçekten? Göze almaya değerdi. Onlara servet kazandıracaktı. Hem onun hem Marcia'nın hayatı ömür boyu güvence altında olacaktı. Belki ufak tefek ödünler... Kimsenin ruhu bile duymaz... Hem işler böyle gidiyor zaten...

Son bir bakış daha: MÜTHİŞ görünüyordu. Eninde sonunda güneybatıdaki arazi işinin tamamı onun olacaktı.

Sonraki birkaç hafta içinde Marcia'nın kaygıları yerini bulmuştu. Dışa dönük, hoş bir insan olan Hal, sıra dışı acayip bir insan hâline gelmişti. Birbirine yakın bir çifttiler, yeni bir girişim söz konusu olduğunda önceden konuşur ve strateji belirlerlerdi. Oysa şimdi Hal, başına buyruk davranıyordu. Bankadan hatırı sayılı miktarda (bugüne dek çektiklerinin çok üstünde) kredi çekmiş ve Marcia'nın istemeyeceği bir riskin altına girmişti. Başkan Jack Selini'yi ikna etmişti, Başkent işi, tatilciler için çiftlik, özel uçak vs. bunlar geleceğin simgeleriydi. Artık ikisinin milyonları bulan inşaat kredisi borçları vardı. Uçuş dersi almayı bir süre için erteleyen Hal, bir pilot, bir büro yöneticisi ve ilave iki sekreter olmak üzere yeni insanları işe almış, personeli arttırmıştı. Hal'ın coşkusundan ve ününden etkilenerek plan konusunda ikna olan avukatları, yeni işe alınanlar için iki yıllık sözleşme düzenlemiş, sözleşmeye prim, ikramiye hatta ortaklık payı vb. maddeler koymuştu. Yetenekli insanları almak için bu gerekliydi.

Bu kararlarla ilgili konuşmaya kalktığında Hal, Marcia'ya bağırmıştı. Nasıl olur da o, en iyi arkadaşı, aldığı kararlardan kuşku duyar ve onu eleştirmeye kalkardı! Özellikle de kuşku duyan başkaları varken! İki rakibi daha şimdiden planın kokusunu almışlardı. Engellemeye çalışıyorlardı. Birbiriyle sürekli dalaşan bu ikisi kumpas kurmuş gibiydiler. Komplo giderek büyüyordu. Hal, sırrını açık etmişti; Tom Hanks, Michelle Pfeiffer ve Oprah Winfrey'le internet üzerinden mektuplaştıklarını biliyorlar ve mektuplarına sızmaya çalışıyorlardı. Bunu anlamıştı, internet ilanları arasında bir görünüp kaybolan "Principe batıyor!" gibi yazıları onlar gönderiyordu. Bütün bunları bağıra çağıra anlatan Hal, bazen cümlesini tamamlayamıyordu. Bütün bu sorumlulukların onu kaygılandırması gerekirken; ufak

bir kredi için bile kâbus gören bu adam son derece *mutlu* görünüyordu. Garip olan buydu! Coşkulu, hareketli ve aşırı güvenliydi. Kişiliğindeki bu ani değişme ürkütücüydü.

Marcia aile doktorunu denemeye karar verdi. Hal'ın hasta olduğuna hem de kafadan hasta olduğuna karar vermişti.

Dr. Schwartz öyküyü telefonda dinledi. Anlayışlıydı, sorunun ne olduğunu anlayabilmek için Hal'la görüşmesi gerektiğini söylemişti. Hal'ın ailesi hakkında birkaç soru sormuş, Hal'ın kız kardeşinin depresyon geçirdiğini duyunca düşünceli bir tonda "Hımm!"lamıştı.

"Manik-depresif hastalık olabilir," demişti.

Haber kötüydü ancak hiç olmazsa Hal'ın tuhaf davranışını açıklamaktaydı. Dr. Schwartz iki öneride bulundu; ona hemen bir randevu verecekti, Hal bunu kabul edebilirdi ya da oradaki ruh hekimlerinden birinden randevu alacaktı. Marcia, her iki seçeneğin de kabulünün zor olduğunu konuşur konuşmaz anladı.

Hal, o akşam kaygılarından usul usul bahseden Marcia'yı sadece bir ya da iki dakika dinlemiş ardından öfkeyle patlamıştı:

"DELİ olduğumu düşünüyorsun! Ne CESARETLE? Gördüğün en akıllı adam benim! Jack Selini'yle konuştum, krediyi hemen verdi. Buna ne diyeceksin? Hollywood'daki herkesle haberleşiyorum. Ben, kendim bir 'yıldız'ım!"

Marcia gerçekten onlarla haberleşip haberleşmediği hakkındaki kuşkularından söz etti; belki de Hal'ın konuştuğu, o insanların kendileri değil sekreterleri ya da yardımcılarıydı. Ayrıca internette rakiplerinin gönderdiğini söylediği mesajların doğruluğundan emin değildi. Çok hızlı konuşuyor, bazen saçmalıyordu. Uyumuyordu ve aklını cinselliğe takmıştı.

Hal için bardağı taşıran son damla buydu. Kapıyı çarpıp çıkmış, arabasına atlayıp gitmişti. Lastikler cayırdamıştı. Bunun ardından ne gelecek diye kaygılandı Maria.

Birkaç saat sonra merakını gidermişti: Arayan polisti. Hız yaptığı için alıkonulmuştu. Memur arabayı durdurunca arabadan fırlamasıyla, tartışmaya başlaması bir olmuş, devriye arabasına binmesi söylendiğinde memuru yumruklamış ve arabasıyla kaçmaya kalkmıştı. Lastiklerine ateş edilerek durdurulabilmişti. Kelepçelenmiş ve görevli memura saldırıdan tutuklanmıştı. Şimdi karakoldaydı. Bağırıp çağırıyor, sağa sola saldırıyordu. Kimliğinde Harold Davis yazmasına karşın 'Dick Davis' olduğunu söylemişti. Memur doğru yeri arayıp aramadığını soruyor ve Ted Danson, Michelle Pfeiffer ve

Tom Hanks için evler yapan ünlü bir müteahhit olup olmadığını öğrenmek istiyordu. Michelle Pfeiffer'la 'çok özel ve özellikli' bir ilişkisi olduğundan bahisle ortak bir filmde oynayacaklarını söylemişti. Ayrıca çok önemli şeylerin olacağına dair ipuçları vermiş, Barış Prensi'nin yerleşmek üzere Santa Fe'ye geleceği gibi bir şey söylemişti. Olup biteni açıklamak üzere Bayan Davis polis karakoluna kadar gelebilir miydi acaba?

Olabildiğince çabuk, hız yapmaksızın gitti.

Hal, yorgun, aklı başından gitmiş, dağınık bir hâldeydi. Savunucu ve moralsiz görünüyordu. Polise yumruk atan birine anlayış göstermeyecekleri her hâllerinden belli iri kıyım üç memurun arasındaydı, kelepçeleri çıkarmamışlardı. Gömleği yırtılmıştı. Hal'ın durumuna çok üzüldü. Belli ki geceyi nezarethanede geçirecekti. Üstelik memurları onun hiç de kötü birisi olmadığına ikna etmek bir hayli vakit alacak gibi görünüyordu... *Kötü* sözü yerine *hasta* mı deseydi acaba? Böylesi dehşet verici iki olasılıktan birini seçmek zorunda kalacağı aklının ucundan bile geçmemişti. Onun kocası sevgili Hal, ikisi de değildi çünkü!

Ağlamak üzereydi.

Derin bir soluk aldı. Polislerin gözlerinin içine bakarak, çatallanan ince bir sesle Hal'ın kişiliğinde son zamanlarda baş gösteren değişmelerden söz etmeye başladı. Onlara Hal'ın gerçekten müteahhit olduğunu hem de iyi tanınan, orta halli ama meslek içinde bilinen ve saygı duyulan biri olduğundan bahsetti. Normal koşullarda duyarlı, sevilen, güven duyulan nazik biriydi. Kontrolünü nadiren kaybeden ve yaşamı boyunca kimseye vurmamış bir insandı.

Şu son günlerde ona bir şey olmuştu. Her şeyi değişmişti. Kendine aşırı bir güven gelmiş, büyük büyük planlar yapmaya başlamış, yüksek miktarda borçlanmıştı. Ona bile, karısına, kaba ve huysuz davranmaya başlamıştı. Öylesine korkmuştu ki, doktoru aramış; o da Hal'ın manik-depresif hastalığı olabileceğini söylemişti. Bu olay da -zaten- ruhsal bir sorunu olabileceğini söylemesi üzerine çıkmıştı.

Polisler Marcia'nın beklediğinden çok daha fazla anlayış gösterdiler. Manik birisiyle ilk kez karşılaşmıyorlardı. Görünüşe göre, bu konuda Marcia'nın bildiğinden fazlasını biliyorlardı. Hal'ı Albuquerque'deki akıl hastanesine götürmeyi teklif ettiler, 48 saat orada kalacak ve değerlendirilecekti. Sorun mani ise tüm suçlamalar düşecekti.

Marcia'nın konuştuğu süre boyunca Hal sessiz kalmıştı. Ancak 'akıl hastanesi, 48 saat tutulma' sözleriyle yanlış bir düğmeye basılmıştı.

"Benim bir şeyim yok," diye bağırmaya başlamış; "Bana bunu yapamazsınız, avukatımı çağırın, bankerimi arayın! Ne kadar önemli biri olduğumu onlar söyleyeceklerdir. Tarihin akışını değiştiriyorsunuz! Michelle buna çok kızacak!" diye söylenmişti.

O güne dek kocasıyla neredeyse hiç kavga etmemiş, görüş ayrılığına bile düşmemiş olan, ona sevgiyle bağlı, şefkat gösteren Marcia, kocasının isteği dışında onu akıl hastanesine gönderme kararı veriyordu. Yaşamındaki en zor ve en cesur kararı buydu. Kocasının bunu -yaşamlarının kalan kısmında- bir koz olarak kullanacağının farkındaydı. Bu karar evliliklerini yıkabilir, Hal'ın toplum içindeki itibarını azaltabilirdi. Çocukların duyacağı korku ise cabası... Ancak ikisi de kötü seçenekler arasında akla en uygun olanı buydu. Polisler de onunla aynı fikirdeydi. Tüm yol boyunca karşı çıkan Hal'ı, elleri kelepçeli, Albuquerque'deki hastaneye götürdüler.

Önce Marcia, en sonunda Hal, hoş bir şaşkınlık yaşıyorlardı. İlk günler oldukça zor geçmişti; planlarını duyanların onun 'deli' olduğunu düşünmesi Hal'ı çok huzursuz etmişti. Mani tanısı konmuş, tedavi olmayı zoraki kabullenmişti. Onu sakinleştirecek, öfkesini ve hareketlerindeki aşırılığı azaltacak ilaçların yanı sıra bir duygudurum düzenleyicisi, lityum, vermişlerdi. Öfkesiyle şişmiş Hal, birkaç gün sonra neler yaptığını ve Marcia'yı ne denli korkuttuğunu anlayınca pişmanlık duyan biri hâline gelmişti. Şans eseri, Principe de Paz işi henüz başlarda olduğu için kötü sona yol açacak ölçüde derinleşmemişti. Çok sonraları o geceki olaydan 'hayra çıkan' bir olay olarak söz edebilmişler hatta Hal gibi nazik birisinin polisi yumruklamasını eğlenceli bir hâle getirmişlerdi. Bütün bunlar olmamış olsaydı, kim bilir tedavisi ne kadar zaman sonra gerçekleşecekti?

Sonraki on yıl boyunca Hal ve Marcia, Hal'ın zaman zaman binmek zorunda kaldığı, duygusal bugi-bugiyle yaşamayı öğrendiler hatta başarılı bir biçimde yaşadılar. Manisi olan insanların sıklıkla yaşadığı üzere Hal'ın da depresyon dönemleri oldu. Atakları öncesinde olup bitecekleri sezip uygun tedavi arayışına girmenin değerini her ikisi de anlamışlardı. Sorunu gerek Jack Selini'ye gerekse diğerlerine anlatmak zorunda kalmış olsalar da müteahhit olarak Hal'ın saygınlığı zarar görmemişti. Aslında daha da arttı. Duygudurumuyla ilgili

sorunların dürüstçe dile gelişi, çevreden aldığı destek ortadaydı. İçtenliği ona yarar sağlamıştı.

Yirmi beşinci yıldönümlerinde; Hal Davis'in geliştirip inşa ettiği, Santa Fe'de gerçekleşmiş en iyi merkezlerden biri olan gerçek Principe de Paz için kadeh kaldıracaklardı.

* * *

20. yüzyıla, 1970'li yıllara geri dönecek olursak nüktedan bir yazarın yazdığı bir Broadway oyunu vardı: 'Durdurun Dünyayı İnecek Var'. Bu duyguyu yalnızca duygudurum bozukluğu olanlar iyi tanırlar: Sanki birileri onları alıp, freni ve vitesi olmayan, hızlanınca durmayan, yavaşladığında hızlanmayan; "İnmek istiyorum!" diye haykırdığında yanıt verecek sürücünün bulunmadığı duygusal bir bugi-bugi'ye bindirmişti. Tepeden aşağı kurşun gibi inmek dehşet ve korku duygusu yaratırken, bir dalganın önünde yukarı doğru çıkmanın coşkusu, zamanla, bunun sonunun geleceği ve tepeden aşağı düşme duygusunun yeniden yaşanacağı bilgisiyle buluşuyordu.

Milyarlarca insanın bu duygusal bugi-bugi'nin üzerinde olduğu bazen gözden kaçıyor. Duygudurum bozuklukları ruhsal hastalıklar içinde en yaygın olanıdır. Yeryüzünde yaşayan insanların yüzde 1'i bu bozukluğun en ciddi biçimi olan iki uçlu (bipolar) hastalık ya da manik-depresif hastalıktan mustariptir. Hal'ın sorunu (dolayısıyla Marcia'nın) buydu. Tanımın daralması ya da genişlemesine bağlı olarak; insanların bir diğer yüzde 10 ila 25'i yaşamlarında en az bir kez depresyon geçirmektedirler. İkinci bölümde sözünü ettiğimiz, kâbuslarla uyanan Jim, depresyondaydı. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, gelişmekte olan ülkelerde depresyon, topluma bindirdiği ekonomik maliyet açısından kalp hastalıklarından sonra -kanserin önünde- ikinci sırada yer almaktadır. Söz konusu maliyet açısından dünya genelinde bir sıralama yapacak olursak depresyon dördüncü sırada (solunum enfeksiyonları, ishale yol açan hastalıklar ve doğuma yakın sırada oluşan hastalıkların ardından) yer almaktadır.

Hemen hemen herkesin duygudurum bozukluğu çeken bir yakını ya da aile üyesi vardır; ya da kendisi bunu çekmektedir. Insan, bir başka insana dönüp yaşadıklarını paylaşmaya başladığında, kendisini acıyla kaynayan kalabalık bir kazandaymış gibi hisseder. Duygudurum bozuklukları ölümle sonuçlanabilir. Hastalığı olanların

yüzde 15'i, geride 'ne yapabilirdik, ne yapılmalıydı' diye soran dost ve aileler bırakarak intihar etmektedir.

Duygudurum Bozukluğu Nedir?

Bazen affektif bozukluk olarak adlandırılan duygudurum bozuklukları, birincil olarak, kişinin dış dünya algısındaki duygusal renklenmeyi etkileyen hastalıklardır. Hastalığın iki temel biçemi, depresyon ve mani, duygusal gamın birbirine karşıt iki ucunda yer almaktadır (Duygudurum Termometresi). Kişinin duygusal ısısı normalken duygudurumu 'nötral' yani renklenme yansıtmayan olarak kabul edilir. Manide dünya pembe gözlüklerin ardından göründüğü gibidir, duygudurum 'yükselmiştir'. Depresyonda ise dünyanın renklenmesi mavi yani üzüntü doludur.* Bazı insanlar termometrenin nötral kısmından gamın sadece negatif ucuna doğru hareketlenir; depresyon geliştirir. (Bölüm 2'deki Jim gibi).

Duygudurum Termometresi

-10	-5	0	+5	+10
Hastayım hissi		Nötral		Neşeli
Çökkün				Coşkun
Hüzünlü				Uçmuş
Üzgün				Bulutlarda

TABLO 9-1:

Duygudurum Bozuklukları Sınıflaması

Depresif Bozukluklar	**İki uçlu Bozukluklar**
Majör depresyon	İki uçlu, manik evre
Distimi	İki uçlu, depresif evre
	İki uçlu, karma veya hızlı döngülü
	Siklotimi

Hal gibi olan diğerleri ise duygusal bir bugi-bugide dikine çıkan eğriler çizerken, çizginin hem üstünü hem altını görürler. Nedeni,

(*) İngilizcede, mavi anlamına gelen 'blue' sözcüğü, aynı zamanda hüzün, tasa vb. anlamları da içermektedir. (ç.n.)

duygudurumun iki ucu arasında gidip gelmeleridir; onların hastalığına iki uçlu (bipolar) denmesi bu yüzdendir. Sadece depresyon yaşayanların durumu ise 'tek uçlu' (unipolar) olarak tanımlanmaktadır. Manik-depresif hastalık terimi bu grup hastalıklar için eskiden kullanılan bir terimdir. Tarihsel önemi açısından hâlâ kullanılmasından yana olanlar vardır. Duygudurum bozukluklarının iki uç arasındaki sürüklenmenin daha az olduğu, daha hafif iki biçemi vardır. Majör depresyonu olan bir insanın termometredeki yeri 7-10 arasındadır. İki uçlu bozukluğun 3-4 arasında yer alan kısmında distimi vardır. İki uçlu bozukluğun orta şiddetteki biçemine 'siklotimi' adı verilmektedir. Tablo 9-1'de duygudurum bozuklukları sınıflaması yer almaktadır.

Yüzyıllar boyunca duygudurum bozukluklarını tıbbi hastalık olarak değerlendiren hekimler tedaviyi de ona göre yapmışlardır. 'Tıbbın babası' olan Hipokrat'ın yazılarında mani ve melankoli tedavi ettiğini bildirdiği hastalıklar arasındadır. Daha sonra bir başka hekim, Galenos, etkisini 18.yüzyıla kadar sürdürmüş olan 'beden sıvıları kuramı'nı ortaya atmıştır. Kurama göre insan bedeni; kan, balgam, sarı ve kara safra olmak üzere dört beden sıvısından oluşmuştur. Sağlıklı hâlimizde bu dört sıvı denge içindedir. Sıvıların herhangi birinin miktarındaki artma sıvı dengesizliğine yol açarak hastalığa neden olacaktır. Örneğin, depresyon ve melankoli kara safranın aşırılığına bağlıdır. Melankoli, (melan=siyah; kolik=safra) sözcük anlamını buradan almaktadır.

Aynı kurama göre sıvı dengesindeki ılımlı değişmeler farklı kişilik ve huy özelliklerinin oluşması anlamına gelmektedir. Kan düzeyinde bir artma iyimserlik, kara safradaki artış karamsarlık, balgamdaki artma soğukkanlılık, sarı safradaki artma ise kolay kızma ve huzursuzluk anlamına gelmektedir. Beden sıvıları yaklaşımı, bazı tedaviler için, artmış sıvıyı azaltmanın hastalığı iyileştireceği gibi tıbbi nedensellik zeminleri oluşturmuştur. En kolay ulaşılan kan olduğu için 'flebotomi' yani hacamat en yaygın tedavi yöntemlerinden biri olmuştur. Özellikle enfeksiyonlar, ateşli hastalıklar (kızarma, kızıllık olduğu için) için kullanılan bu tedavi yöntemi 19.yüzyıla kadar yerini korumuştur. 20.yüzyıla gelindiğinde kanı azaltmak için sülükler kullanılmıştır. Ne demeli, şükürler olsun ki, melankolide kara safrayı bulmak ve çıkarmak oldukça zordu!

Yüzyıllar boyunca tıbbi bir hastalık olarak görülmesinin yanı sıra duygudurum bozuklukları, aynı zamanda yetenek ve yaratıcılıkla

bir arada anılmıştır. M.Ö. 4. yüzyılda, "Felsefe, politika, şiir ve sanatta sivrilmiş olanların melankoliye yatkınlıkları vardır," yorumunu yapan Aristo'dur.

Duygusal bugi-bugi'ye binmenin ürküntü veren yanları olmakla birlikte bu insanlar, daha derinden duyumsayıp, toplum için yarar sağlayacak biçimde ifadelendirme becerisine sahip vergili insanlardır. Maimonides, Martin Luther, St. Augustine, St. John veya Gerard Manley Hopkins gibi dini liderlerin başa çıkmak zorunda kaldıkları ümitsizlik ve bunalım dönemleri geçirdikleri bilinmektedir. Duygudurumla ilgili sorunlar, yazarlar ve sanatçılar arasında oldukça yaygındır; John Keats, Leo Tolstoy, Ernest Hemingway, William Styron, Robert Lowell ve Sylvia Plath. Bu bozukluklar Oliver Cromwell, Abraham Lincoln ve Teddy Roosevelt gibi büyük önder ve politikacıları da etkilemiştir. Bunlar kadar ünlü olmasa da, bu insanlar kadar önemli daha pek çok insan gelişmiş duyularını yaratıcı bir dağarcığa dönüştürüp insanlığa armağan etmişlerdir. Ruh Hastaları İçin Ulusal Birliği'nin (National Alliance for Mentally Ill) sloganında dile geldiği üzere "Ruh Hastaları Hayatımızı Zenginleştirir".

Duygudurum bozuklukları dönemler hâlinde gelir ve gider. Yeti yıkımına yol açan şizofreni ve demans gibi hastalıklar süreğenleşme eğilimi taşırlar. Duygudurum bozukluğu olan insanlar yaşamlarının önemli bir kısmını duygudurum termometresinin 'nötral' bölümünde asılı kalmak için harcarlar. Bu noktada kalabilmeleri ya da hafifçe yükselmeleri hâlinde normal bir işlevsellik sergilemektedirler. Bölüm 2'de andığımız Jim'in tek, annesinin iki depresyon atağı vardı. Çevremizde böylesi insanlar vardır, ruhsal bir hastalık geçirip iyileşmişler ve 'tamamen normal' hâle gelmişlerdir. Kronik depresyonu olanlar daha azdır. Bipolar bozukluk söz konusu olduğunda ataklar mevcuttur ancak ataklar arası dönemde, bu kişiler başkalarına göre biraz daha enerjik olmalarına karşın, normal insan hâli sergilerler. Duyarlı hâlleri, tepki verme kolaylıkları nedeniyle duygudurum bozukluğu olanlar iyi arkadaş, iyi eşlikçi, sağlam dostlardır. Duygusal termometrenin +1 veya +2 çevresinde olanlar, yaşamlarının büyük bir kısmında canlı, eğlenceli, ilginç olan insanlardır.

Depresif Atak

Depresif döneme giren insan, bir anlamda perişandır. Depresif belirtilerle yaşamak hiç de eğlenceli değildir. Tablo 9-2'de depresyon belirtileri listelenmektedir.

Ana sorun, duygusal tonda kendini gösterir ancak depresyonu olan insanlarda aktivite ve bilişsellik de bozulmuştur. Bu bölümün öncesinde tanımlandığı üzere, duygusal belirti ön planda olup bilişsellikle ve aktiviteyle ilgili belirtiler duygusal değişmelerle birlikte seyretmektedir. Ancak başka bölümlerde değinildiği üzere (bölüm 3 ve 4) alt ayrımlar hem kavramsal hem de nöral düzeyde keyfe keder ayrımlardır.

TABLO 9-2:

Depresyonun Belirtileri

Duygusal
Çökkün ruh hâli
Hoşlanım ve ilgi azalması
Bedensel
Kilo kaybı veya alımı
Uykusuzluk veya aşırı uyuma
Psikomotor hareketlenme veya yavaşlama
Yorgunluk veya enerji kaybı
Bilişsel
Değersizlik duyguları veya aşırı suçluluk duygusu
Düşünme ve yoğunlaşmada azalma, kararsızlık
Tekrarlayan ölüm ve intihar düşüncesi

Listeye bakan birisi "Hımmm... Bunların çoğu bende olmuştu. Arada bir depresyona mı giriyorum?" diye düşünecektir.

Günün her saatinde, haftanın her gününde beden ısımız nasıl 36,5°C olacak biçimde 'mükemmel normal' değilse, duygudurum termometremiz de normal sınırlar içinde dalgalanmalar göstermektedir. Bazı insanlar -1 ve +1 arasında sabitlenmiş biçimde sağlıklı bir gidişe sahiptir. -1 civarında olanlar ise daha çok özeleştirel ve dünyaya biraz daha karamsar bakanlar ya da uyku zorluğu çekenlerdir. Yolunda gitmeyen şeyler varsa, çoğumuz birkaç gün boyunca -2 veya

-3 civarında seyrederiz. Böylesine bir 'batma' hissi, çoğu kez meslektaşımızdan gelen bir eleştiri sonucu, kopan bir ilişki, bir aile üyesinin ya da dostun hastalığı, şiddetli bir soğuk algınlığı, laf dinlemeyen haylaz bir çocuk hakkında duyulan kaygılar, yaşlanan bir ebeveyn, sınavda kötü sonuç alma gibi nedenlerle ortaya çıkabilir. Duygusal tonumuz üzerinde etkili çok farklı şeyler vardır.

Bu biçimde normal sınırlar içinde kalan dalgalanmalar ile tanı almış bir hastalık arasındaki fark üç şeye dayanır: Belirtilerin sayısı, ciddiyeti ve süresi. Ruh hekimlerinin majör depresyon tanısı koyabilmeleri için DSM IV sınıflamasına göre; bir tanesi azalmış ilgi ve hoşlanım duygusu olmak üzere, en az beş belirtinin günün çoğu kesiminde, her gün ve en az iki haftadır olması gerekmektedir. Belirtilerin varlığı, kişinin normal hâlinden farklılık yaratacak şekilde olmalıdır. Bu ölçütler 'hafif ama normal hüzün' ile 'patolojik -hastalık sonucu- hüzün' arasındaki sınırların belirlenmesinde işe yaramaktadır.

Listedeki ilk iki belirti depresyonda yer alan iki ana duygusal normal dışılıktır. Depresyonu olan insan üzüntü, hüzün, umutsuzluk, dibe batma duygularını tanımlar. Üzgün ve üzüntülü duygular yerine bazı insanlar, eskiden ilgi duyup hoşlandıkları şeylerden tat alamamaktan söz ederler. En çok hoşlandıkları müzik kulağa eskisi kadar hoş gelmiyordur, tenis oynama çağrısı eskiden olduğu kadar çekici değildir artık. Hoşlandığı şeyler ondan uzaktır. Bir arkadaşla buluşmak, yemek yemek, bir kahve içmek anlamsızdır. Aile üyeleri ve dostlar, büyükannenin torunlara eskisi kadar ilgi göstermediğini fark etmişlerdir. Ya da eşlerden biri cinsellik de dahil her şeye boş vermiştir; cuma akşamlarını dört gözle bekleyen ergen kendini eve kapatmıştır.

Listedeki ikinci grup belirti 'vejetatif' (organlarla ilgili) ya da bedensel olarak bilinen belirtilerdir. Bu belirtiler daha ciddi depresyon hâlleri için önemli ipuçları değerindedir. Depresyonu olan insanın iştahı azalmıştır, kilo kaybı olabilir. Ancak hafif depresyonda ya da atipik depresyonda tersi, iştah artması olabilir. Benzer biçimde uykusuzluk depresyonun şiddeti ile doğru orantılı bir belirti iken hafif depresyonda ya da atipik depresyonda aşırı uyku hâli görülür. Uykusuzluk -ortaya çıktığı zaman dilimi açısından- bazen, *başlangıçta (inisiyal), ortasında* ve *sonunda (terminal)* olmak üzere üçe ayrılır. *Başlangıçta* olanı, uykuya geçememek ve uyumadan önce en az yarım saat boyunca dönüp durmaktır. *Ortada* olanı, gecenin bir yarısında uyanmak, bir-iki saat boyunca uykusuz kalıp sonunda rahatsız bir

uykuya dalmaktır. *Sonunda* olanı ise normal zamanından bir ya da iki saat önce uyanıp bir daha uyuyamamaktır. Uykusuzluk çeken insan bunun hoş olmayan bir deneyim olduğunu bilir; çünkü çoğu kez, bu dönem boyunca aynı şeyleri defalarca düşünmenin ötesinde akla gelen olmadık kaygılar söz konusudur.

Ruh hekimleri uykusuzluk ve iştahsızlık belirtilerini melankoli adı verilen ve depresyonun en ciddi biçemi diyebileceğimiz durumu anlamak için kullanmaktadır. Aynı durum için kullanılan diğer bir terim ise endojen depresyon olup (endo=içsel, jen=oluşan, büyüyen) görünen bir neden olmaksızın ani olarak başlayan depresyondur. Terminal uykusuzluk ve iştahsızlığın yanı sıra melankolisi olanların yakındığı başka belirtiler de vardır; ilgi ve hoşnutluğun kaybı, duygudurumun normalden farklılaştığına (bir kayıp yaşantısı olmadan) dair öznel bir farkındalık gibi. Gün içerisinde duygudurum değişmeleri, sabahları kötü hissedip günün ilerleyen saatlerinde daha iyi hissetme (günlük değişme), aşırı suçluluk duygusu, davranışsal huzursuzluk ya da davranışsal yavaşlama melankolinin sayılması gereken diğer belirtileridir. Melankolisi olanlar, içinde bulundukları hâli normal hâllerinden son derece farklı bir şey olarak tanımlarlar ve bunların nedensiz geliştiğinden yakınırlar: "Böyle hissetmem için bir neden yok!" Bu tabloyla ilgili iyi bir yan, ilaçlara hemen yanıt vermesi ve tedaviden sonra hastaların eski hâllerine -en azından başlangıçtan önceki- dönebilmesidir.

Depresyonu olanlar hareket eylemliliğindeki değişmelerin ayrımındadırlar. Dibe doğru giden duyguları, hareketlerini de etkilemekte ve yavaşlamaya neden olmaktadır. Yürüyüşü ağırlaşmış, adım esnekliği azalmış, hem düşüncede hem konuşmada mıymıntı bir hâl oluşmuştur. Daha ileri evrede kişi gün boyunca oturduğu ya da yattığı yerden kalkmaz hâle gelmiştir. Nasıl hissettikleri sorulduğunda, enerjilerinin boşaldığını, bir şeye kalkışamayacak kadar yorgun olduklarını söylerler. Bazılarında ise yavaşlamanın tam tersi bir durum vardır; 'psikomotor ajitasyon.' Yerinde duramaz, kıpırtılıdır. Ellerini kenetler, elbiselerini çekiştirir ve bağlantısız biçimde motor gibi konuşur. Psikomotor ajitasyonu olanlar duygudurumlarını, gergin ve huzursuz olarak tanımlarken, ümitsizlik ve üzüntü yaşadıklarını ifade ederler.

Duygulanım bozukluğu olmasına karşın depresyonda bir dizi bilişsel belirti vardır. Depresyonu olanlar düşüncelerinin net olmadığından ve yoğunlaşamamaktan yakınırlar. Akıllarını yaptıkları işe

vermekte zorlanır, odaklanamazlar; okurken, seyrederken -ne seyredip ne okuduğunu- sorsanız söyleyemezler. Değersiz hissettikleri için özgüvenlerini kaybederler. Bu nedenle işe gitmek, sınava girmek, bir şey yapmak istemezler; gönülsüzdürler. Geçmişle ilgili olaylar hakkında suçluluk hissedip 'keşke şöyle yapsaydım' ya da 'keşke hiç yapmasaydım' türünden düşüncelere dalarlar. Bazen öyle bir 'suç' ya da 'kabahat' bulurlar ki, onlara göre onarılması olanaksızdır. Kaldı ki, söyledikleri zaman, sözünü ettikleri kabahat ya da suçun hissettikleri suçlulukla orantısız bir öneme sahip olduğu anlaşılır, ölüm düşüncesinin yoğunlaşmasıyla intihar olasılığı ortaya çıkar.

Depresyonda bilişsel belirtiler psikotik belirti düzeyinde ciddiyet kazanabilir (sanrı ve varsanılar gibi). Buradaki psikotik belirtilerin şizofrenide görülen psikotik belirtilerden farkı, duygudurumla tutarlı olmasıdır, işitme varsanıları; Tanrı'dan gelen ve kabahatinden ötürü sonsuz işkenceyle cezalandırılacağını bildiren seslerdir. Öğretmeni ya da arkadaşı yaptığı her işte başarısız olacağını söylemektedir. Sanrısal düşünceler değersizlik ve suçluluk duygularına odaklanır. Sanrıların içe dönmesiyle, bir ceza olarak iç organlarının ölümcül bir hastalık nedeniyle çürümekte olduğuna inanır. Sanrılar dışa dönükse, izlem ve gözlem sonucunda polisin onu eninde sonunda bulacağını, etraftan gönderilen sinyallerle cezaya uğradığına inanır.

Intihar düşünceleri en zorlu belirtidir çünkü depresyon, intihar riskinin en yüksek olduğu hastalıktır. Bu risk, depresyonun ciddiyetine bağlı olarak artar. Ciddi depresyon olgularında intihar sonucu ölüm oranı yüzde 15'tir. Depresyon şiddetinin daha az olduğu diğer olgular için varolan risk önemsenecek düzeydedir. İntihar düşünceleri hastaneye yatırmayı ya da yakından gözlemde tutmayı gerektirecek tıbbi acil durumlar olarak değerlendirilir.

İntihar düşüncesi olan ve depresyon çeken bir insana yakınları ya da ailesi nasıl davranmalı? Uygar dünyanın ürettiği ve mutlak surette kaldırılıp atılması gereken kimi dedikodular vardır: "Eğer hakkında konuşuyorsa yapmaz!", "İntihardan söz ederseniz intiharını kolaylaştırırsınız!" gibi... Oysa gerçek tamamen aksine işaret etmektedir, intihardan söz edenler arasında intihar riski yüksektir; hele daha önce girişimi varsa, risk daha da yükselmektedir. İntihar edecek kaygısı taşıdığınız yakın birisine yaklaşırken en iyi yol konuyu doğrudan dile getirmek "Yaşamına son vermeyi hiç düşündün mü?" diye açıkça sormaktır. Çoğu zaman bu soru kişiyi rahatlatır ve teselli olarak algıladığı bu soruya iyi tepki verir. İntihar düşüncesi

olup da tedavi görmeyen birini tedavi arayışı için yüreklendirmek gerekir. İzleyen birkaç soru ile riskin ciddiyeti hakkında fikir edinmek mümkündür; özgül bir plan yapmış mı, silah ya da ilaçlar açısından ulaşma veya temin etme kolaylığı var mı? Evde depresyonu olan birisi varsa, ortalık yerde silah bulunmaması gerektiğini söylemeye gerek yok elbette!

Ergenlerde ve genç erişkinlerdeki intihar riski daha da ürkütücüdür. Bu risk, toplumsal şiddetle birlikte oldukça yüksektir. Ergenlerin intihar girişimi, intiharı tamamlamanın ne denli kolay olduğunun ayrımına varmaksızın gerçekleşir. Üstelik ergenlerin, düşünce ve duygularını anne ve babalarıyla tartışmaya isteksiz olmaları diğer bir sorundur. Böylesi durumda, çocuğun en yakın arkadaşıyla bu kaygıları paylaşmak bir yol olabilir. Tüm intihar girişimleri, 'yardım çağrısı' gibi görünse de mutlak surette ciddiye alınmalıdır. Yardım çağrısı asla azımsanmamalı ve göz ardı edilmemelidir.

Buraya dek tanımlanan klasik depresyon tablosunun yanı sıra tanımı yapılmış, şiddeti daha az başka depresyon biçemleri de vardır. Klasik depresyon uzun dönemde tedaviye oldukça iyi yanıt veren klinik bir tablodur, şiddeti daha az olanların süreğenleşme olasılığı vardır.

Atipik depresyon, melankolinin karşı ucunda yer alır. Atipik depresyonu olanlar geri çevrilme ve önemsenmemeye özellikle duyarlı olan insanlardır. Duygudurumu olumlu uyaranlardan etkilenmeyen melankoliklerin aksine atipik depresyonu olanlar olumlu ve olumsuz uyaranlara yoğun tepki veren, ancak olumsuz uyaranlara özel biçimde duyarlı olan insanlardır. 'Yüzgeri edilme' duyarlılığı, kolay incinirlikleri nedeniyle özellikle aşk hayatında zorluklar yaşamalarına neden olur. Çok ilişki kurup sık ayrılık yaşarlar. Diğer belirtiler de melankoliden farklıdır; kilo kaybı, uykusuzluk, iştahsızlık yerine kilo alma, aşırı uyuma ve iştah artması vardır. Abur cubur yiyip atıştırmaya yatkındırlar. Elleri kolları yataktan kalkamayacak, hareket edemeyecek kadar ağırlaşmıştır. Çoğu tedaviye yeterince yanıt vermemelerine karşın SSRI adı verilen, Prozac gibi, serotonin geri alım engelleyici ilaçlara iyi yanıt verirler. Psikoterapi ile ilacın birlikte uygulanması, tek başına ilaç tedavisine göre daha iyi sonuç vermektedir.

Distimi, şiddeti daha az ama inatçı bir duygudurum bozukluğudur. DSM IV ölçütlerine göre distimisi olanlarda devam süresi en az iki yıl olan bir duygudurum zorluğu sözkonusudur. Süreğen-

leşmiş biçimde kendilerini 'berbat' hissederler. Duygudurum termometresindeki yerlerini 4-5 civarında tanımlarlar. "Doğduğum andan beri depresifim", "Yaşamım boyunca böyleydim" sözleriyle durumlarını ifade ederler. Klasik olarak depresyonda mevcut belirtiler distimide de vardır; yani enerji kaybı, değersizlik duyguları, düşüncenin yoğunlaşmaması. Ancak distimide bilişsel belirtiler duygudurum belirtilerinden önde gelir. Distimi ölçütleri, belirtilerden iki tanesinin varlığını ve en az iki yıldan bu yana devam ediyor olmasını tarif etmektedir. Bazı olgularda duygudurumun kötüleşmesiyle görece bir majör depresyon sendromu gelişebilir. Sendrom iyileşince süreğen distimi durumuna geri dönerler. Bu iki durum arasında gelgitlerin olduğu olgular 'çifte depresyon*' olarak değerlendirilir.

Manik Evre

Mani, depresyonun diğer ucudur. Hal örneğinde olduğu üzere manisi olan birinin duygudurum termometresindeki yeri 6-10 arasındadır. Manikler, en azından belirli bir süre boyunca, çevreleri için eğlenceli insanlardır; keyifli, coşkulu ve dostça davranırlar. Eşlikçi diğer belirtiler olmasaydı, sürekli mutlu oldukları için manikler ideal olarak tanımlanan bir durumu sürdürüyor olacaklardı. Oysa, manikler aynı zamanda huzursuzdurlar veya en ufak engellemede ya da planları durdurulduğunda son derece huzursuz hâle gelirler. Artık çevreleri için pek eğlenceli değildirler.

Bu bölümün başında öyküsünü anlattığımız Hal'ın sergilediği manik belirtilerin dökümü Tablo 9-3'te verilmiştir.

TABLO 9- 3:

Maninin Belirtileri

Huzursuz, giderek yükselen duygudurum
Şişkinleşmiş kendilik değeri veya büyüklük hissi
Uyku ihtiyacının azalması
Normalden daha konuşkan olma veya aralıksız konuşma
Fikir uçuşmaları, yarışan düşüncelere dair öznel farkındalık
Dikkat dağınıklığı
Amaçlı hareketlerde artma, psikomotor ajitasyon

(*) Double depression; distimi tablosu üzerine majör depresyonun eklendiği durum. (ç.n.)

Sonuçları acı da olsa hoşnutluk taşıyan eylemlere katılmada aşırılık

Depresyonda kişinin kendisiyle ilgili kuşkularına karşın, manide sınırsız bir özgüven vardır. Duygudurum aşırılaşması ile birleştiğinde bu özgüven kişiyi büyük planlar yapmaya, eserler besteleyip, kitaplar yazmaya, liderlik taslamaya, işleri büyütmeye, işler kurmaya vb. götürür. Geleceği öngörme, insanların zihinlerini okuma, inanılmaz ustalıklar gibi yeteneklere sahip olduklarına inanırlar. Büyüklük sanrıları sınıra ulaştığında ise artık Mesih'tirler, peygamberdirler, Michael Jordan ayarında sporcu, Prince ayarında sanatçı olarak görürler kendilerini.

Manik evre çok ani başlar, giderek artan değişikliklerle seyreder. Manik evrenin başlarında ve hemen sonrasında içgörü bulunmakla birlikte, çevresine göre oldukça değişmiştir. İleri olgularda, alçakgönüllü, yumuşak doğada bir insan sözkonusu iken 'normal kişilikle', 'manik kişilik' arasındaki fark çarpıcıdır. Manisi olan insanlar duygudurum termometresinde +1, +2 civarında yer alırlar.

Manik evre esnasında dev bir enerji dalgası söz konusudur. Uyku gereksinimi azalmış, geç saatlere kadar proje/plan üzerinde çalışmaya başlamış ve ancak bir-iki saat uyur olmuştur. Tazelenip yataktan atlarcasına kalkıp tekrar çalışmaya başlarlar. Depresyondaki uykusuzluğun aksine manide neredeyse uykuya yer yoktur ve nedense yorgunluk hissedilmemektedir. Günler duruma uyar biçimde uzamış ve çalışmayla geçer olmuştur. Proje plan üretip başlamada, tamamlamaya göre, daha başarılıdırlar. Manik evrede ilk bir iki haftadan sonra, manik, kitap yazmaya başlamış, belleğini büyütmek için bilgisayarı sökmüş öylece bırakmış, yeni ve daha büyük bir ev için alışverişler yapmıştır. Jonglör örneği gibi havaya attığı bir dolu top vardır, ancak tutarken aynı ustalığı sergileyemez; sonunda etraf, başlamış, bitmemiş işler çöplüğüne dönmüştür. Enerjideki artma ajitasyonla (şiddetli hareketlilik) sonlanabilir. Bu noktaya ulaştığında, kişi engellenmesi hâlinde huzursuzlaşıp saldırganlaşabilir.

Manik kişi, konuşkandır. Yakınlarına hatta tanımadıklarına yaklaşırken yeni planlardan, yakın zamanda yaşadıklarından büyük bir coşku ile söz eder. Hızlı ve yüksek sesle konuşurlar. Konuşması engellenemez. Kısaca 'evet' ya da 'hayır' olarak yanıtlanabilecek bir soruyu yanıtlanması beş-on dakika sürer. Kesmeye kalktığınızda aldırmaz, hatta kesildiği için bağırıp çağırabilir. Ruh hekimleri buna 'baskılı konuşma' adını vermektedir. Baskılı konuşmanın gerisinde

'fikir uçuşması' vardır. Sorulduğu zaman, yarış hâlindeki düşüncelerinden ve aklına aynı anda gelen düşüncelerden söz eder. Bu düşünce zenginliğini ifadelendirmeye kalktığında, birinden diğerine atladığı için konuşma, bağlantısını yitirip saçma sapan bir hâle gelebilir. Bazen uyaklar oluşturup, tekerlemeler, söz oyunları yaparak eğlenirler.* Çağrışım kopukluğu şizofrenide olan çağrışım bozukluğunu anımsatsa da, manik hızlı ve coşkulu biçimde konuşmaktadır. Mani azalmaya yüz tuttuğunda konuşma hızı düşer, yine de şizofreni ve manideki düşünce bozukluğunun ayrımı zordur.

Artmış enerji, düşünsel zenginlik odaklanabilir ve tımar edilebilirse gerçek bir yaratıcılık ve üretkenlik gelişebilir. Ancak manik kişi zapt edilmesi olanaksız bir ata binmiş gibidir. Dikkati kolayca dağılır, proje ve planlar tam ortasında çöker çünkü yeniler eskilerin yerini almıştır; yönü değişmiştir. Sonuç; tamama erişmeyen ve kaybolmuş yoğun bir eylemliliktir.

Manide en çok hasar yaratan belirti, yumuşak biçimde ifadesini bulan, 'sonuçları acı da olsa hoşnutluk taşıyan eylemlere katılmada aşırılık' belirtisidir. Duygudurum termometresindeki yeri 'sıfır' noktasına yakın olan bir insan, manik evrede kişiliğinin tamamen dışında düşünmeye ve davranmaya başlamıştır. Sadık ve adanmış bir eşken, artmış bir cinsellikle olmadık ilişkiler yaşayan bir insan hâline gelmiştir. Harcama nöbetleri sırasında aşırı yüklü faturalar söz konusudur. Bardaki herkese içki ısmarlanır, tüm arkadaş ve dostlara armağanlar alınır. Bir 'mutluluk nöbeti'ne tutulmuş gibidirler. Ertesi sabah duygusal bir acıya yol açacak, aşırı faturalarla yüklü, alıp başını gitmiş bir eğlencedir yaşanan.

Manik evre görece ani başlar, birkaç gün boyunca giderek artar ve sonunda yerleşik hâle gelir. Tedavisiz kaldığı durumlarda evre, birkaç günle birkaç ay içinde kendiliğinden son bulur. Manik evredeyken olup bitenlere dair az da olsa içgörüsü olmasına karşın, evre sonlandığında kişi saçılmış bir hayatı toplamaya çalışırken kendini oldukça kötü hissetmektedir. Manikler, evlilikleri bitirebilir, aile serv etlerinin hatta mesleklerinin sonunu getirebilirler. Maniden dönüş yolu oldukça engebeli bir yoldur, kazalar olabilir; bu nedenle bipolar bozukluğu olanlar manik evreden kısa bir süre sonra (birkaç gün-birkaç ay) depresyon dönemine girerler. Depresyona geçişin ruhsal

---

(*) Klang çağrışım adı verilir. 'Üzme beni, çiklet gibi çiğnerim seni' örneğinde olduğu gibi. (ç.n.)

dinamikler açısından açıklaması; kişinin yapmış olduğu, neden olduğu geçmiş olaylarla ilgili içgörüsüdür. Ancak olup biten daha çok beynin siklik (iniş-çıkış dönemleri hâlinde) nöral (sinir hücresiyle ilgili) aktivitesiyle ilgili görünmektedir.

Depresif evreden sonra manik evreye girenler sayıca azdır ancak mani geçirenlerin büyük kısmı sonrasında depresyona girmektedirler. Hastalık gerçekten 'iki uçlu'dur. İki uçlu duygudurum bozukluğu olan insanlar hastalanmadan önce uzunca süre normal yaşam süren insanlardır. Bazıları duygudurum termometresinde +1 civarında, ruhsal olarak hoş bir iklimde yaşayan insanlardır. Bazıları, çok hızlı seyreden döngüler nedeniyle, kararlı bir duygudurum düzeyine ulaşamadıkları için talihsizdirler. Ruh hekimleri bu insanlara hızlı döngülü adını vermektedirler. Hızlı döngüdekiler, birkaç saat ile birkaç gün arasında değişen bir tartım boyunca, bindikleri duygusal bugi-bugi'de bir o yöne bir bu yöne gidip gelenlerdir.

Duygudurum termometresinde +5 civarında yerleşmiş olanlar için hipomaniden söz edilmektedir; manik coşku ve düşünce bozukluğundan eksik bir durumdur. Kişi, konuşkan, enerjik ve sevinçlidir. Yabancılara gösterdiği aşırı dostluk, dostlarına yönelik aşırı şefkat gibi orta şiddette uygunsuz davranışlar sergileyebilir. Harcama nöbetleri düzeyinde olmasa da dürtüsel nitelikli harcamaları vardır. Majör depresyon atakları hipomani ataklarıyla seyrediyorsa 'İki Uçlu Bozukluk Tip II' olarak adlandırılır.

Siklotimi, bipolar duygudurum bozukluğunun en hafif biçimidir. Duygudurum termometresinde +3 ile -3 arasında dalgalanma seyri gösterir. Birinden diğerine sapma birkaç gün ile birkaç hafta arasında değişen sürelerle baş gösterir. Siklotimi, bir hastalık olmaktan daha çok normal kişiliğin bir değişeni olarak kabul edilebilir. Çünkü siklotimisi olanlar, ender olarak doktora başvururlar.

Duygudurum Bozukluklarına Neden Olan Nedir?

Herhangi bir insana, "İnsanlar neden depresyona girerler?" diye sorsanız yanıt, "Başlarına kötü bir şey gelmiştir, baş edemedikleri sorunları vardır" biçiminde gelir. Aynı soruyu bunama ya da şizofreni için sorduğunuzda, "Beyinlerindeki bir şey doğru düşünmelerine ya da hatırlamalarına engel oluyor," yanıtını alırsınız. Nedeni, depresyonun duygudurumla ilgili olması ve duygudurumun dünyada olup biten her şeye duyarlı olmasına bağlıdır. Çoğumuz duygudurum bo-

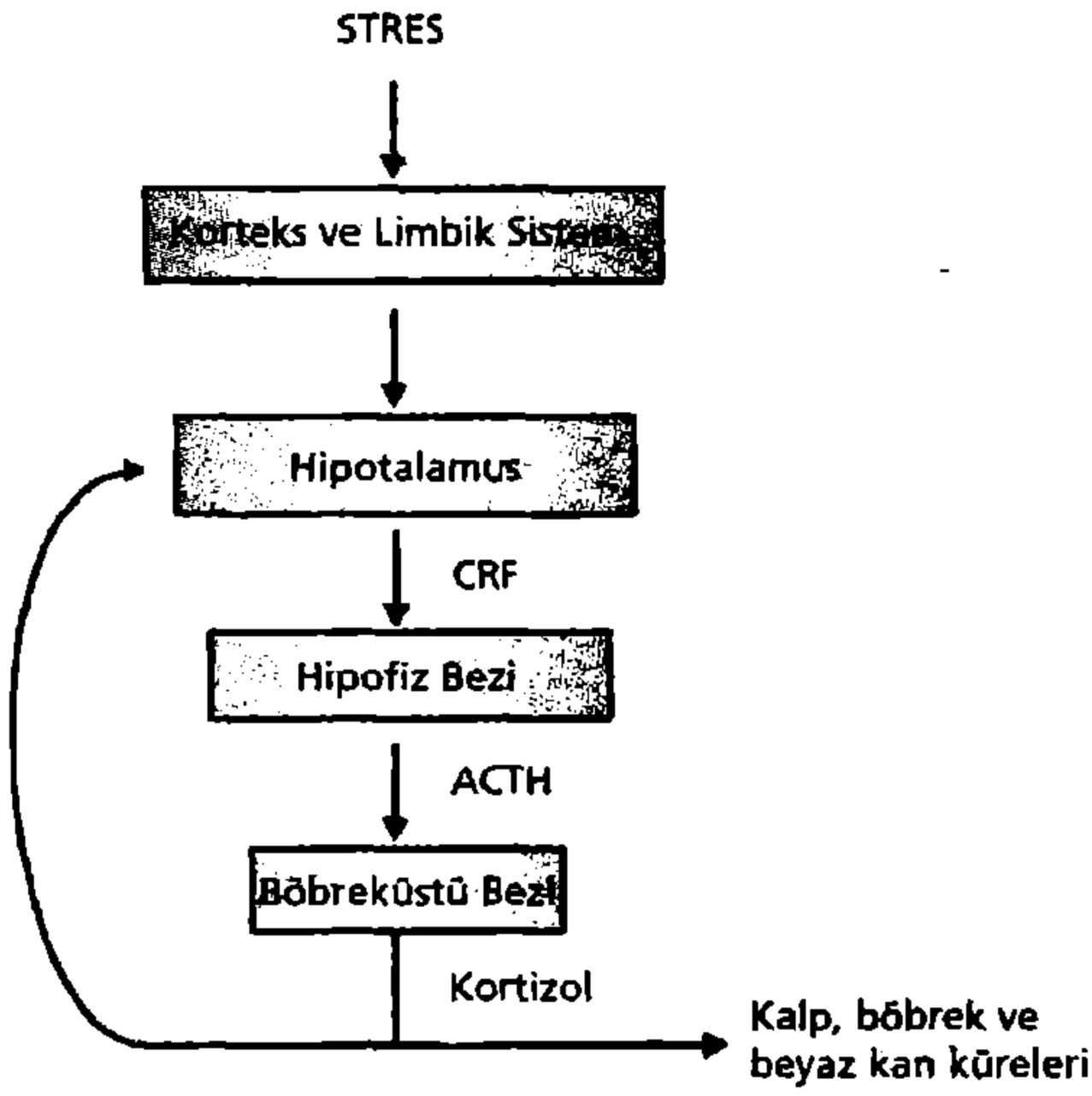
zukluklarının kişisel deneyimlerle ilgili olduğunu benimseme eğilimi taşırız. Depresyonun, maninin beyin kimyasındaki değişmelerle ilgili olduğu görüşünü taşıyan çok az insan vardır.

Aslında çoğu ruhsal hastalıkta olduğu üzere duygudurum bozukluklarının oluşmasında kişisel yaşantılardan beyin kimyasına kadar değişen pek çok etmen karışık biçimde etkilidir. Bu etmenler bir kişiden diğerine değişen biçimde katkıda bulunmaktadır.

Stresin ve Kişisel Kayıpların Rolü

Stresin ne olduğunu bildiğimizi düşünürüz: Baskı altında kalıp yüklendiğimiz ve baş edemediğimizi düşündüğümüz durumlardır. Sınav zamanı, son tarihe yaklaşmış işler, evlilik planı, boşanma, haylaz çocukları yola sokma, eleştirel bir anne ve babayla baş etme, hastalık, sevdiğimiz birinin hastalanması, ev alma, ev satma, yeni doğum, tatil planı, yaşlıya bakma... Liste sonsuza kadar uzar, bunlar olurken stresliyizdir. Üçüncü binyılın karmaşık ekonomik ve toplumsal yapılaşması içinde kalım kavgası vermek zaten son derece stresli bir çabayı gerektiriyor. Baş ediyor olabilmemiz gerçekten bir mucizedir.

Stres daha çok zihinsel düzeyde yaşanırken, bedensel olarak da etkilidir. Bedenimiz ince ayarda bir sistemdir; stresle baş etme ve uyum işi endokrin sistemin (hormon ve metabolizmadan sorumlu) işidir. Stresle ilgili geribildirim sistemi aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 9-1: Hipotalamus-Hipofiz-Böbreküstü Bezi Ekseni.

Günlük yaşamımızda karşılaştığımız stres beyin kabuğunda ve limbik sistemde duygusal zorluk olarak kayıtlandıktan sonra, bedenin diğer organlarına uyarıcı sinyaller gitmektedir. Son hedef böbreküstü bezleridir. (Böbreklerin üzerinde yerleşmiş -ad: üstünde, renal: böbrekle ilgili- hormon bezleridir) Böbreküstü bezleri, yaşamı koruyan ve sürdüren bezlerdir. Uyku, iştah, böbrek işlevi, bağışıklık sistemi ve bedensel iyi oluş hâlini düzenleyen anahtar rol üstlenmiş olan 'kortizol' adını verdiğimiz maddeyi salgılarlar. Kalım için uygun miktarda kortizol yaşamsal bir önem taşır. Addison hastalığında böbreküstü bezleri kortizol salgılamayı durdururlar. Başkan John Kennedy bu hastalığın ünlü kurbanları arasındadır. Düzenli olarak kortizol verilmezse (Başkan Kennedy'e verildiği üzere) kortizol yetmezliğine bağlı ölüm gelişir.

Endokrin sistemi, taşıdığı önem açısından, belli denetleme noktalarına (hipotalamus ve hipofiz bezi gibi) iletiler yollar. Hipotalamus ve Hipofiz, CRF (Kortikotropin Serbestleştirici Faktör) ACTH (Adrenokortikotropik Hormon) gibi ulakları kullanmaktadır. Hipotalamus kortizol düzeylerine duyarlı olup, denetlenmesinden sorumludur. Böbreküstü bezlerinin kortizol üretiminin artması hâlinde, hipotalamus, hipofiz bezi aracılığıyla böbreküstü bezlerine 'işi ağırdan alması' biçiminde ileti yollar. Emory Üniversitesi'nden Charles Nemeroff, duygudurum bozukluklarında endokrin işlevlerinin anlaşılması üzerine katkıda bulunan çalışmalar yapmıştır.

Stres yanıt sisteminin duygudurum bozuklukları sırasında ölçülebilmesi hâlinde, sistemin kendiliğinden düzenleyici özelliğinin aksamaya uğradığı ortaya çıkacaktır. Bir dönem, kortizol üretimi düzenleyici sistemi, depresyon için olası bir 'laboratuvar testi' olarak kullanılmıştır. Deksametazon Baskılama Testi (Dexamethazone Suppression Testi; DST) olarak bilinen bu işlem, kortizon benzeri yapay bir madde olan deksametazonun verilmesi esasına dayanmaktadır. Böylelikle hipofizden böbreküstü bezlerine, kortizol düzeyinin yeterince yükselmesi nedeniyle, 'düğmeyi kapat' uyarısı gönderilmektedir. Normal durumda kortizol üretiminin gün içinde, 24 saat üzerinden, belli bir salgılanma örüntüsü vardır: gelen günle yüzleşeceğimiz için, 05.00-06.00 saatleri arasında, üretimi artmaktadır. Gün ortasına doğru en üst düzeye ulaşan kortizol daha sonra yavaş yavaş azalmakta ve 22.00-23.00 saatlerine gelindiğinde, uykuya geçeceğimiz sırada, üretim iyiden iyiye yavaşlamaktadır.

DST çalışmaları, duygudurum bozukluklarında kortizol düzenleyici sistemin iyi çalışmadığını göstermiştir. Deksametazon verilişi kortizol üretimini azaltmamaktadır. Aksine, duygudurum bozukluğu olan insanlarda yüksek kortizol düzeyleri gün boyunca devam etmektedir. Nemeroff'un çalışması, Şekil 9-1'de gösterildiği üzere, Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal Eksen aşırılığında CRF'nin asal olduğunu göstermiştir. Kortizol aşırı üretiminin nedeni budur. Çoğu araştırma ve yeni ilaçların keşfi, CRF üzerine odaklanmıştır. Hiperkortizolemi (kanda yüksek kortizol) örüntüsünün depresyondaki uyku sorununun (özellikle uykusuzluk) nedeni olduğu düşünülmektedir. Şu an DST (yanlış pozitif sonuç verdiği için -aşırı diyet, anoreksiya nervoza, soğuk algınlığı, grip gibi hastalıklarda da aynı sonuç alınmaktadır.) artık bir laboratuvar testi olarak kullanılmamaktadır. Depresif bir atağın ortaya çıkmasında değişik pek çok etmen nasıl söz konusu ise benzer biçimde, bu geribildirim döngüsü de, pek çok nedene bağlı olarak düzensiz çalışmaya başlamaktadır. Stresli yaşam olayları biyolojik bir tepkiye yol açmakta, bir kez başladıktan sonra, duygudurum bozukluğu tetiklenmektedir.

Stres ve duygudurum bozukluğu ilişkisi hayvan modellerinde ele alınmıştır. İlk grup çalışmalar, çocuk ruh hekimi Rene Spitz'in gözlemi sonucu gelişmiştir: Anne sevgisi ve okşamasından yoksun kalan çocuklarda 'anaklitik depresyon' adını verdiği ciddi bir apati* gelişmekteydi. Wisconsin Üniversitesi'nden Harry Harlow ve William McKinney anneden ayrılmanın etkisini maymunlarda çalışmışlardır. Tam olarak yalıtılmış bir ortamda ya da başka maymunları görüp bedensel temasın olmadığı çelik kafeslerde yetişen maymunlarda, insanlardaki depresyona benzeyen bir sendrom gelişmekteydi. Böylesine yalıtılmış bir çevrede altı ay ya da bir yıl kalan maymunlar daha sonra doğal yaşam çevrelerinde normal tepki veremez hâle geliyorlardı. Çökkünlük ve moral bozukluğu içinde davranıyor, bir köşede büzülüp başka hayvanlarla oynamaktan kaçınıyorlardı.

Pennsylvania Üniversitesi'nden Martin Seligman benzer bir 'öğrenilmiş çaresizlik' modeli kullanarak stres ve depresyon ilişkisini farelerde araştırmıştır. Fareler, kaçamayacakları biçimde, elektrik şoku gibi ağrılı uyaranlara uğradığında maymunlardakine benzer çekilme ve moral bozukluğu sendromu geliştiriyorlardı. Öğrenilmiş çaresizlik gelişen farelerde, insanlarda olduğu gibi, beyin-adrenal

---

(*) Duyarsızlık, ilgisizlik. (ç.n.)

döngüsünde bozukluk vardı; kortizol düzeyleri yüksekti ve deksametazonla baskılanmıyordu. Dahası, bu çökkün hâlleri trisiklik grubu antidepresan ilaçlarla -insanlarda olduğu üzere- iyileşiyordu.

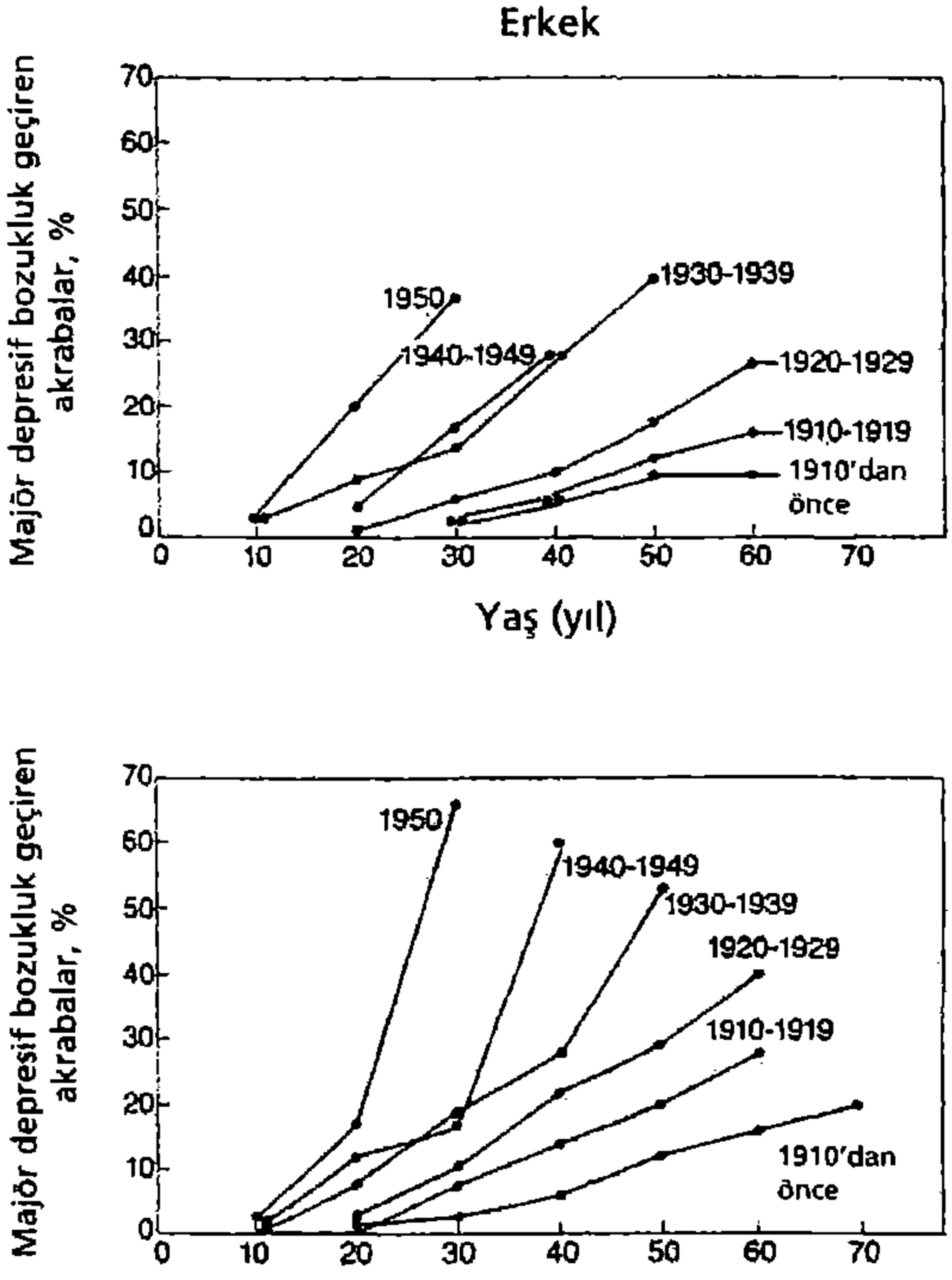
Stres ve duygudurum bozukluğu ilişkisindeki diğer bir yön ise depresyon oranının hızlı biçimde artması gözlemidir. Iowa, Columbia, Harvard, St. Louis Washington Üniversitesi ve Chicago Rush Tıp Fakültesi'nden bir grup çalışmacı 'Ortak Depresyon Çalışması' adını taşıyan bir proje geliştirmişlerdir. Çabalarımızı ortaklaştırarak duygudurum bozukluğu olan 1000 hastayı ve onların sayısı 3000 olan yakınlarını yoğun biçimde değerlendirdik. Erken başlangıcın daha kötü bir sonlanım gösterip göstermediği üzerinde durduk. Değerlendirme anındaki yaşlarını esas alarak hastaları doğum tarihlerine göre alt gruplara 'kohort*' ayırdık, 'Kohort Etkisi' adını verdiğimiz bir sonuca ulaştık; genç yaş dağılımı içinde olanlarda hastalık diğerlerine göre (daha ileri yaş dağılımı içinde olanlara göre) daha erken yaşta başlamaktaydı.

Şekil 9-2'de sözünü ettiğimiz çalışmadan alınmış grafikler mevcuttur. Grafikte aile üyeleri arasında depresyon oranına yer verilmekte olup, örneklem geniş olduğundan temsil gücü yüksektir. Dolayısıyla ülke için genellenebilir. Grafiklerde 'kümülatif' adı verilen yığılmanın olduğu riske yer verilmekte, yaşamlarının hangi diliminde insanların depresyon geçirebilecekleri gösterilmektedir. Denekler doğum tarihi esas alınarak altı gruba ayrılmıştır: 1910-1919, 1920-1929, 1930-1939, 1940-1949 ve 1950-sonrası. Son iki gruptakilerin çoğu doğum patlaması dönemine aittir. Örneklem, cinse bağlı olarak depresyon prevalansını araştırmak üzere kadın ve erkek olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Grafikler, majör depresyonun, aynı yıl doğama ve cinsiyet bağlamında gelişmekte olduğuna işaret etmektedir. Özellikle yaş grupları arasında çarpıcı bir farklılık vardır. 1930 öncesi doğanlar ele alındığında düzleşen grafik, 1930 sonrası doğanlar ele alındığında yükselmeye başlamaktadır. 1940 sonrası doğanlara (doğum patlaması dönemi) baktığımızda ise eğri neredeyse dikleşmektedir. Kadınlar, erkeklere kıyasla daha kolay depresyona girmektedirler.

Demografik nitelikli bu eğilim, doğum patlaması döneminde doğanlarda depresyonun çokluğu, stres ve duygudurum ilişkisinin bir başka yansımasıdır. 'Patlama dönemi' insanları, yakın tarihin, başka bir kuşakla kıyaslandığında, en yarışmacı kuşağıdır. Çünkü sayıla-

---

(*) Kohort: İstatistik olarak aynı özelliği taşıyanlar, özellikle aynı yıl doğanlar. (ç.n.)



Şekil 9-2: Orta yaşta beklenenden fazla doğum yapanlarda yükselen depresyon oranları: On yıl aralarla doğum yılı grubu ve cinsiyete göre.

rı çoktur. Koleje girmekle başlayan yarış, insan yerine bilgisayarları kullanmaya dönüşen bir ekonomi nedeniyle, işe girmek yarışına dönmüştür. 'Altın Çağ'* vaadiyle büyümüşler ancak ekonomik maddeciliğin, şiddetin başını alıp gittiği bir dünyada yaşamaya başlamışlardır: İdealizmin yerini açgözlülük ve çıkar kuşkusu almış, ulusal liderlerin zayıf noktaları yalanlar, teypler ve seksle ortaya çıkıvermiştir. Bu şekilde eşleştirilmiş bir grupta, ekonomik ve toplumsal baskıların yüksek oranda depresyona yol açtığını bilimsel olarak kanıtlamak olası değildir. Depresyonu salt genetik ve biyolojik olarak modellediğimizde 'kohort etkisi'ni açıklamak olanaksızdır. Dolayısıyla çevresel streslerin duygudurum bozukluklarının gelişmesinde katkısı olabileceğini bir kanıt parçası olarak ele almak gerekmektedir.

(*) Age of Aquarius; yazar güneşin kova burcuna girmesiyle birlikte bireysel ve toplumsal refahın en üst düzeye ulaşacağı yolundaki ezoterik inanca gönderme yapmaktadır. (ç.n.)

Stres ve duygudurum bozuklukları tartışmasında neden ve sonucu birbirinden ayırmak bazen zor olmaktadır. Çünkü depresyon ya da maninin kendisi de ruhsal açıdan bir stres etmenidir. İnsan bir kez depresyon ya da mani geçirmişse, özgüveni aşınmaya başlamıştır. Depresyon ve maninin tekrarlayacağını bilmek korkulu bir bekleyişe neden olur. Üstelik geçmişe baktıklarında duygudurum bozukluğunun ne denli acı verici olduğunu da anlamaktadırlar. Dahası, bu hastalıklar insan yaşamında uzun süreli etkiler bırakabilmektedir; boşanma, iş kaybı gibi... Böylesi hayal kırıklıkları, gelecek düşüncesini ve başarısını etkileyebilmektedir. Neden-sonuç ilişkisine en iyi gelecek şey, en iyi biçimde tedavi ve sonraki atakların etkin biçimde önlenmesidir.

Genetik Etmenler

Şizofreni, demanslar ve diğer ruhsal hastalıklarda olduğu üzere duygudurum bozuklukları ailede bulunan bir hastalıktır. Klinik bilimciler, duygudurum bozuklukları araştırmalarında 'Doğuştan mı, sonradan mı?' (Nature vs. Nurture) bilmecesini çözüme ulaştırmak üzere eldeki tekniklerin hemen hepsini kullanmışlardır.

Soruyla ilgili ilk ve en yalın girişim, hastanın birinci derece yakınlarında (ebeveyn, kardeşler ve çocuklar) duygudurum bozukluklarına rastlanma oranının, genel nüfusa göre daha fazla olup olmadığını belirlemektir. Yapılan çoğu çalışmada, özellikle bipolar bozukluk başta olmak üzere, yüksek seyreden bir oranın varlığı gösterilmiştir. Akrabalardaki hastalık oranı, tanımın hangi genişlik ya da darlıkta yapıldığına bağlı olarak değişmektedir. Duygudurum bozukluğu olanların yüzde 20'sinde anne ve babanın da benzer bir sorunu olduğu ve kardeşlerle çocukları söz konusu olduğunda oranın yüzde 30'a kadar çıktığı saptanmıştır.

Beşinci bölümde ele alındığı üzere, duygudurum bozukluklarında genetik araştırma yapan bilimcilerin odaklandığı soru unipolar ve bipolar terimlerinin 'türsel gerçeklik' taşıyıp taşımadığıdır. Genetikçiler, bipolar duygudurum bozukluğu olanların ya da majör depresyon geçirenlerin akrabalarında sadece bipolar bozukluk ya da majör depresyon olup olmadığını bilmek isterler. Türsel gerçeklik taşımaları hâlinde bu hastalıkların her biri ayrı genetik hastalık olmak durumundadır. Örtüşüyorlarsa, birbiriyle bağlantılı hastalıklardır. Genetik mutasyonlar açısından bu oldukça önemli bir sorudur.

Soruyu yanıtlamak ya da bir sonuca ulaştırmak kolay değildir. Örneğin, bipolar bozukluğu olanların akrabalarında hastalığın görülme oranı, unipolar olanlara kıyasla daha yüksektir. Ortak Depresyon Çalışması örneğinde bipolar duygudurum bozukluğu olanların akrabalarında bipolar bozukluk oranı yüzde 10, unipolar bozukluk oranı yüzde 24'tür. Bipolar duygudurum bozukluğu olanların akrabalarında unipolar bozukluk da yüksek oranda görülmektedir. Öte yandan tek uçlu hastalara bakıldığında; akrabalarda bipolar hastalık oranı yüzde 5, unipolar hastalığa rastlanma oranı yüzde 29'dur. Bu verilerin olabilecek en iyi yorumu; türsel gerçeklik için belli ölçüde kanıt olduğu, duygudurum bozukluğunun bu iki biçemine yatkınlık açısından iki durum arasında örtüşme olduğudur.

Evlat edinme ve ikiz çalışmaları, duygudurum bozukluklarının nereye kadar genetik ve ailesel olduğunu anlamada aile çalışmalarının tamamlayıcısı olmuştur. Benzeyen ve benzemeyen ikizler arasındaki eş hastalanma oranı (konkordans) şizofrenide olduğu gibi oldukça yüksektir. Her iki tip ikizde de hastalığın ortalama oranlarının görece yüksek olması, duygudurum bozukluklarının şizofreniye kıyasla daha sık göründüğü anlamına gelmektedir. Tek yumurta ikizlerinden birisinde duygudurum bozukluğu varsa, diğerinde çıkma oranı yüzde 65'tir. Benzemeyen ikizlerdeki eş hastalanma oranı yüzde 14'tür. MZ:DZ oranı 4:1'dir. Dolayısıyla güçlü bir genetik unsur söz konusudur. Evlat edinme çalışmaları bu sonuçları desteklemektedir.

Linkage adı verilen yöntem (Genetik Bağlantı- Bkz. Bölüm 5) ile genetik teknoloji kullanılarak çalışılan en öncelikli ruhsal hastalık duygudurum bozuklukları olmuştur. *Nature* dergisinde 1987 yılında yayımlanan 'Eski Düzen Amish'* çalışması, yazılı basında birinci sayfaya çıkmış bir araştırmadır; 11. kromozomun kısa koluyla bağlantı olduğu desteklenmiştir. Ancak başka ailelerin eklenmesiyle yeniden bakıldığında linkage puanları belirgin olma özelliğini yitirmiştir. Sonraki çalışmalarda başka genlerle (Kromozom 18'de farklı yerler, Kromozom 21q, Kromozom 4p16, Kromozom 6 ve X kromozomu) bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Başka aday genleri kapsayan çalışmalar da pozitif sonuçlar vermiştir. Şu ana kadar yapılan çalışmalar nöral geçiş açısından, özellikle dopamin ve serotonin reseptörleri olmak üzere, aday genlere odaklanmış çalışmalardır. Moleküler gene-

---

(*) Old Order Amish, Jacob Amman'ın kurduğu tarikat. (ç.n.)

tik çalışmaları ise daha kolay tanı koyulabilen ve daha ciddi olduğu için, bipolar bozukluğa yoğunlaşmıştır.

Daha önce sözünü ettiğimiz üzere duygudurum bozuklukları ile yaratıcılık arasında bağlantı vardır. Iowa Üniversitesi lowa Yazarları Çalışma Grubu'nda, yaratıcı yazarlar arasında yürüttüğüm çalışma, yaratıcı yazarlık ile duygudurum bozukluğunun ailelerde birlikte görüldüğü sonucunu vermiştir. Yani, ailesel geçiş hâlinde duygudurum bozukluğuna yatkınlık aynı zamanda yaratıcılığı da kapsamaktadır. 'Deha ve Delilik' ilişkisine modern bilimsel teknikler kullanarak yaklaşan eşleştirilmiş çalışmada (yaş, cins, eğitim ve sanat dışı meslek sahibi olmak üzere), 30 yazarla kontrol grubunu araştırdım. Çalışmaya şizofreni ve yaratıcılık ilişkisine duyduğum ilgi nedeniyle başlamıştım. (Bölüm 8'de Joyce, Einstein ve Russell'ın ailelerinden söz etmiştim.) Beklediğim, yazarların kendilerinin ruhsal hastalığı olmadığı idi, ancak birinci derece yakınları arasında artmış bir şizofreni oranı söz konusuydu.

Birinden ötekine, yazarlarla ayrı ayrı görüştüm; beni şaşırtan, büyük çoğunluğunun şizofreni değil de duygudurum bozukluğundan mustarip olmasıydı! Bu benim varsayımımın tamamen karşıtı bir durumdu.

Üstelik akrabaları da duygudurum bozukluğu sergilemekteydi. Akrabalar, aynı zamanda yaratıcı insanlardı! Duygudurum bozukluğu ya da yaratıcılık taşımadığı açık seçik belli olan tek bir aile vardı. Çoğu her ikisini de taşımaktaydı.

Otuz yazar ve ailelerinden elde edilen verilerin kontrol grubundan elde edilenlerle karşılaştırması da son derece şaşırtıcıydı. Yazarların yüzde 13'ü Tip 1 Bipolar Bozukluk, yüzde 30'u Tip II Bipolar Bozukluk sergilerken, majör depresyon oranı yüzde 37 idi. Yüzde 30'nun alkol bağımlılığı vardı. Tüm bu oranlar kontrol grubundan çok daha yüksekti. Birinci derece yakınlara bakıldığında, duygudurum bozukluğu oranı kontrol grubundan fazlaydı. Bipolar bozukluğu olanların oranı yüzde 3, majör depresyon yüzde 15, alkol bağımlılığı yüzde 7 idi. Yaratıcılık açısından oranlar kontrol grubuna göre daha fazlaydı. Yüzde 20'si yaratıcılık açısından başarılı insanlardı. Çalışma grubundaki yazarların akrabaları arasındaki yaratıcılık sadece yazma ile sınırlı değildi; aralarında dansçılar, ressamlar, mucitler, müzisyenler ve fotoğrafçılar vardı. Ailelerde varolan bu özellik, belli bir kişiliği ve bilişsel tarzı yansıtmakta olup, yaratıcılığa zemin oluşturmakta ancak aynı zamanda kişiyi duygudurum bozukluğuna da yatkın hâle

getirmektedir. Kişilik ve bilişsel testlerin uygulanması sonucunda bu grubun; entelektüel olarak dış dünyaya açık, yürekli, meraklı ve sorgulayan özellikler taşıdığı ortaya çıkmıştır. Hayata böyle yaklaşmak dünyayı yeni ve farklı algılamayı ve yaratıcılığı sağlarken, onları yüzgeri edilmeye ve duygudurum dalgalanmalarına duyarlı hâle getirmektedir.

Kay Jamison, Ruth Richards ve Hagop Akiskal yaptıkları çalışmalarla bu genel yönelimi destekleyen bulgulara ulaşmışlardır. Birbirini doğrulayan çalışmaların sonuçları 'deha ve delilik' ilişkisi tartışmasında dalgalanma yaratmıştır. Farklı yaratıcılık biçimleri ile duygudurum bozukluğu arasında açık bir bağlantı vardır. Şizofreni ile yaratıcılık bağlantısı ise unutulmuş ve gözden düşmüştür. Belki bu durum, şizofreninin önde gelen bilimcileri, matematikçileri ve ailelerini etkilemesine duyulan amacını aşmış bir tepkiden kaynaklanmaktadır. Yaratıcılığın karmaşık bir özellik olduğu kuşku götürmez. Yaratıcılığın daha 'insani' biçemleri duygudurum bozukluklarıyla bağlantılı iken, ruhsal hastalıkla ilişkili olanı matematik, fizik gibi daha soyut alanlarda yer almaktadır.

Duygudurum Bozukluklarının Nörokimyası

Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NIMH) yetenekli nörobilimcilerinden Juli Axelrod, trisiklik antidepresanların tedavi edici etkisinden sorumlu işleme düzeneğini araştırırken, duygudurum bozukluklarının nörokimyasını anlatan bazı özellikleri ortaya çıkarmıştır. Şekil 9-3'te görüldüğü üzere, imipraminin, transmitter nitelikli nöronlarda norepinefrin geri alımını önlediğini gözlemlemiştir.

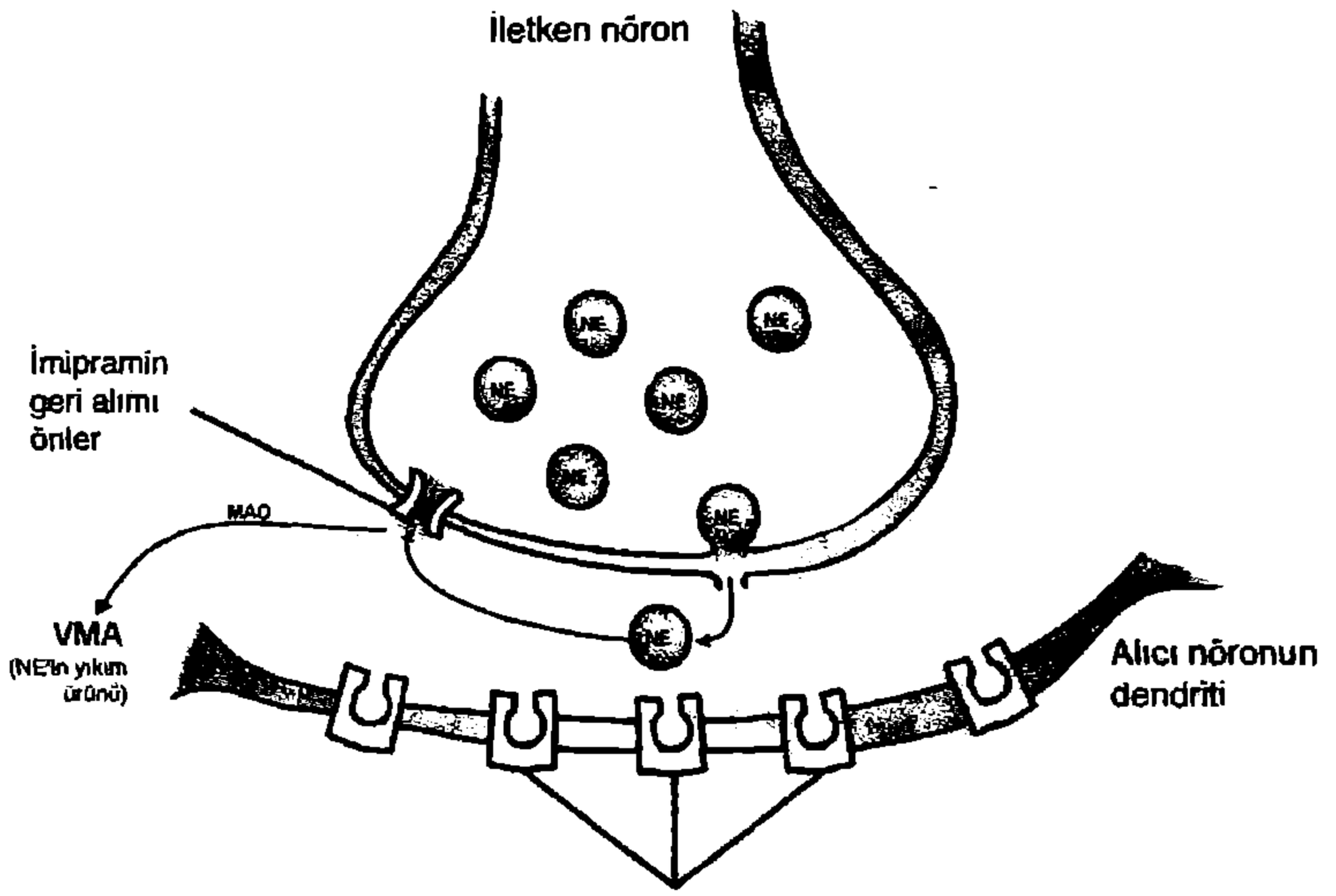
Bu buluşu nedeniyle Axelrod, 1970 yılında Nobel Ödülü almıştır. Juli, mütevazı ve tatlı bir adamdır, bu haber başta kendisi olmak üzere çevresinde sürpriz olarak karşılanmıştır. Ödül nedeniyle NIMH'de yapılan basın toplantısında dolaşan söylentiye göre, enstitü başkanı bir gün laboratuvara gelip bir şeye ihtiyacı olup olmadığını sorar. Daracık, küçük laboratuvarına sığışmış olan Axelrod, utangaçlıkla yanıtlar; "Arabam için park yeri tahsisine izin verir misiniz?"

Onun öncü keşfi, duygudurum bozukluklarında sonradan Katekolamin Varsayımı olarak tanınacak gelişmenin temelini oluşturmuştur. Nörepinefrin gerialımının önlenmesi, sinaps için gerekli transmitter miktarının artması ve dolayısıyla bütününde nörepinefrin sistemi eylemliliğinin yükselmesi anlamına gelmektedir. Bu

saptama, aralarında Joseph Schildkraut, William Bunney, John Davis ve Arthur Prange'ın bulunduğu kimi ruh hekimlerini, duygudurum bozukluklarında nörepinefrin işlev bozukluğunun özellik taşıdığı çıkarsamasına götürmüştür. En açık formülasyon Joseph Schildkraut'tan gelmiştir:

Hepsi olmasa da, bazı depresyonlar, beyinde adrenerjik reseptör alanlarındaki katekolaminlerin, özellikle de norepinefrinin görece ya da somut eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Tersine bir durum olarak, duygudurum yükselmesi de bu aminlerin artmasıyla bağlantılı olabilir. *(American Journal of Psychiatry, 1965;122:509-522)*

Şekilde görüldüğü üzere varsayımı destekleyen diğer bir husus ise depresyon tedavisinde etkili monoaminooksidaz önleyicilerinin de (MAOI) norepinefrin miktarını artırmasıdır. Etkileri, MAO enzimi aracılığıyla norepinefrinin parçalanmasını önlemeleri sonucu oluşmaktadır. İki büyük ilaç grubu norepinefrini artırırken, işlevsel bir bozukluğu da düzeltiyor görünmektedir. Dördüncü bölümde değinmiştik; norepinefrin beyinde çok yaygın bulunduğundan genel düzenleyici bir işleve sahiptir. Tanınmış hedef bölgelerinden biri de nöroendokrin araştırmaların işaret ettiği kortizol düzensizliğinin oluştuğu hipotalamustur. Burası, belki de antidepresan ilaçların kendilerine hedef seçtikleri özgül bölgedir.



Şekil 9-3: Trisiklik antidepresanların etki mekanizması:
Geri alımın engellenmesi.

Yeni trisiklik ilaçların devreye girmesiyle, klinik bilimciler bazılarının başka bir nörotransmitter, serotonin, üzerinde etkili olduğunu gözlemlediler. Aslında imipramin (Tofranil) seçici sayılabilecek norepinefrin engelleyicisi iken, güçlü bir antidepresan olan amitriptilin* hem serotonin hem de asetilkolin sistemini etkilemektedir; serotonin geçişini artırırken asetilkolin geçişini azaltmaktadır. Klinik olarak tedavide antidepresanlara yanıt, bireysel farklılıklar sergiler. Bazı insanlar Tofranil'e iyi yanıt verirken bazıları için Elavil/Laroxyl daha iyi gelmektedir.

Sonuçta katekolamin varsayımı, serotonin varsayımı ile tamamlanmış oldu. Serotonin de norepinefrin gibi beyinde yaygın olarak bulunur ve aynı düzenleyici etki özelliği taşır. Bu gözlemler sonucunda, özgül olarak serotonin üzerinde etkili, serotonin geri-alım engelleyicileri diye bilinen (SSR1) ilaçlar bulunmuştur. Bunların en ünlüsü Prozac'tır. Etki düzenekleri trisikliklere benzer, fark, özgül olarak serotonin üzerinde etkili olmalarıdır. Serotoninin geri alımını engellenmek suretiyle, sinir hücresinin diğeriyle birleştiği son aralıkta serotonin miktarını artırılır. SSRI grubu ilaçlar geliştikçe, depresyon çeken çoğu insan için seçkin ilaçlar hâline gelmiştir. Ancak herkes aynı tedavi yanıtını vermediği için trisiklik ilaçların kullanımı da sürmektedir.

Bütün bunlar depresyonun nörokimyası açısından ne söylemektedir? Bir kuram, farklı tipte depresyonların olduğu, birinin norepinefrine diğerinin serotonine bağlı aksamalara bağlı olarak geliştiğidir. Daha olası görünen ise bu iki nörotransmitterin asetilkolin dopamin örneğinde olduğu üzere, ortak bir denge-hâli için birbiriyle bağlantılı olarak iş gördükleridir. 'Şizofreni bir dopamin hastalığıdır' kabulü ne denli yanlışsa, 'duygudurum bozukluğu bir norepinefrin serotonin bozukluğudur' kabulü aynı ölçüde yanlıştır. Çünkü beyindeki kimyasal sistemlerin birbirleriyle etkileşiminin oldukça çapraşık olduğunu bilmekteyiz. Kitabın diğer bölümlerinde değinildiği üzere serotonin, şizofreni gibi başka hastalıklarda rol oynadığı gibi norepinefrin de -örneğin, anksiyete bozuklukları gibi- başka hastalıklarda rol oynamaktadır. Ruhsal hastalık kavramlaştırmasında 'Tek Nörotransmitter=Tek Hastalık' yaklaşımı yalınlığı ve anlaşılması açısından zihinsel uygunluk taşısa da, gerçek olamayacak kadar kolay görünmektedir.

(*) Elavil, Türkiye'de Laroxyl. (ç.n.)

Sinir Hücresi Devrelenmesi ve Duygudurum Bozukluğu

Üzüntü, çökkünlük, neşe, mutluluk gibi içsel yaşantılarımız beyin bölgeleri arasında ileti taşıyan nörotransmitterler aracılığıyla oluşmaktadır. Nörotransmitterler, pek çok yaşantı alanından derledikleri bilgi parçacıklarını bağlantılı hâle getirmektedir. Ruh hekimi, erken dönem yaşantılarına bağlı olarak, örneğin ebeveyn kaybı kişiyi reddedilmeye duyarlı ve kayba yatkın hâle getirdiği için, kişinin depresyon geliştirdiğini söyleyebilir. Depresyonun tanı olarak ortaya çıkışı, yeter sayıya ulaşmış olayların ortaklaşmasıyla gerçekleşir. Böylesi kaybı olan insan, aynı zamanda onu depresyona yatkın hâle getiren bir iki gen taşıyor olabilir. Depresyon, üniversiteye gitmek için ailesinden ve arkadaşlarından ayrıldığı zaman tetiklenmekte; kişi, okulda ve sınavlarda başarısız olmaktadır. Boğulma hissi ve umutsuzluk, Sylvia Plath'ın otobiyografik anlatımında tanımladığı biçimiyle, sırça bir fanus gibi insanı kuşatır. Olayların akışı Plath'ın *The Bell Jar (Sırça Fanus)* isimli kitabında anlattığından farklı değildir; erken yaşta babasını yitiren Plath, ilk depresyonunu, New York'ta arkadaşlarından ve ailesinden uzak, *genç bayan* editör olarak kavga verdiği sırada geçirmiştir.

Depresyon hissi, şimdiki duygusal yaşantımızı kayıtlayan ve geçmiş duygusal yaşantıların ışığında yorumlayan beyin bölgeleri arasındaki etkileşimin ifadesidir. Beynin bunu gerçekleştirişi, duygulanımın nöral temellerini işlevsel görüntüleme aracılığıyla araştıran nörobilimciler tarafından haritalandırılmıştır. Üzerinde çalışmaya aday bölgelerden biri, duygusal algılama ve işlemede anahtar rol üstlenmiş olan limbik sistemdir (bkz. Bölüm 4 ve 11).

İşlevsel görüntüleme çalışmaları, limbik sistemin kortikal bağlantılarının daha önce bilinenden çok daha geniş olduğunu göstermiştir. 'Duygusal zorlanma deneyleri'ne (üzüntü yaşantısını içsel olarak oynamak gibi) katılan sağlıklı gönüllüler araştırıldığında, beynin 'olağan şüphelileri' amigdal ve hipokampusun dışında kortekste yaygın bir alanın işin içinde olduğu saptanmıştır. Duygu yaşantısı, beyin tarafından, tek bir nitelik olarak değil, zevk, korku ya da üzüntüden oluşmuş bir bütün olarak tanınmaktadır. Depresyon devrelenmesi bu yaygın sistem içinde konuşlanmıştır. Frontal lobların tabanındaki bölgeler, frontal lob ile temporal arasında insula diye bilinen ve anterior singulat girus üzüntü duygusunun ortaya çıkmasında katkısı olan ve limbik sistem uzantısı içinde yer alan unsurlardır. Çoğu ruh

hekimi-nörobilimci farklı bölgelerin geçmiş anıları bugünkü yaşantılarla nasıl bağladığını ve onlara şimdiki duygulanma biçimini ne şekilde yüklemlediğini ayrıştırmaya çalışmaktadır. Oldukça karmaşık olan bu bağlantılanma seti, yaşadığımız duyguları ve onlarla ilgili bilişsel yüklemlerimizi belirlemektedir, kısaca; "Hay Allah, bugün berbat hissediyorum!" derken olup bitenler!

Duygudurum Bozuklukları Nasıl Tedavi Edilir?

Duygudurum bozukluklarının tedavisi modern psikiyatri ve modern tıbbın en büyük başarılarından biridir. Mani ve depresyonda etkili tedaviler söz konusudur. Dört tedavi yöntemi vardır; duygudurum düzenleyicileri, antidepresanlar, elektroşok tedavisi ve psikoterapi.

Duygudurum Bozuklukları

Duygudurum düzenleyicileri birincil olarak bipolar bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Adından da anlaşılacağı üzere bunlar, duygusal bugi-bugi aktivitesini durdurmakta, duygudurum dalgalanmalarını eşitlerken duygusal barometreyi sıfır noktası civarında tutmaktadır. Bipolar bozukluk, insanı güçsüzleştiren bir hastalıktır, dolayısıyla mani ve depresyon arasında savrulan insanlar açısından, duygudurum düzenleyicileri Tanrı'nın lütfudur. Manik dönemdeki yükselme öznel olarak eğlenceli bir durumdur. Bu nedenle manisi olanlar, duygudurum düzenleyicisini eğlenceyi engellediği için almak istemeyebilirler. Ancak eninde sonunda olup bitenlerin yıkıcı yanları hakkında bir içgörü gelişmektedir. Yetenekli ozan Robert Lowell, bipolar bozukluktan mustaripti. 1970'lerden sonra kullanılmaya başlayan lityum tedavisinden yararlanışını çok içten bir biçimde dile getirmektedir. Arkadaşlarından biri, Lowell'ın iyileşmesini şöyle anlatmaktadır:

"Bana lityum kapsülleriyle dolu şişeyi gösterdi. Kopenhag'tan gelen bir tıp armağanı... Sorunu hakkında bir şey biliyor muydum? 'Tuz eksikliği' imiş! 18 yıl boyunca hastalanmadığı tek yıl bu yılmış. 18 yılda, 14-15 atağı olmuş. İnsanı rezil eden, israfa sebep olan bir durum işte! Seansı 50 dolardan haftada beş kez tedavi, taksi parası cabası! Oysa şimdi, günde bir kapsül ve hafta bir kez tedavi... Yüzü yumuşamış, atakların yol açtığı huzursuzluk kaybolmuştu."

Lityum, hâlâ kullanımda olan, en erken keşfedilmiş ruhsal etkili ilaçlardan biridir. Lityum, doğada tuz olarak bulunur ve periyodik

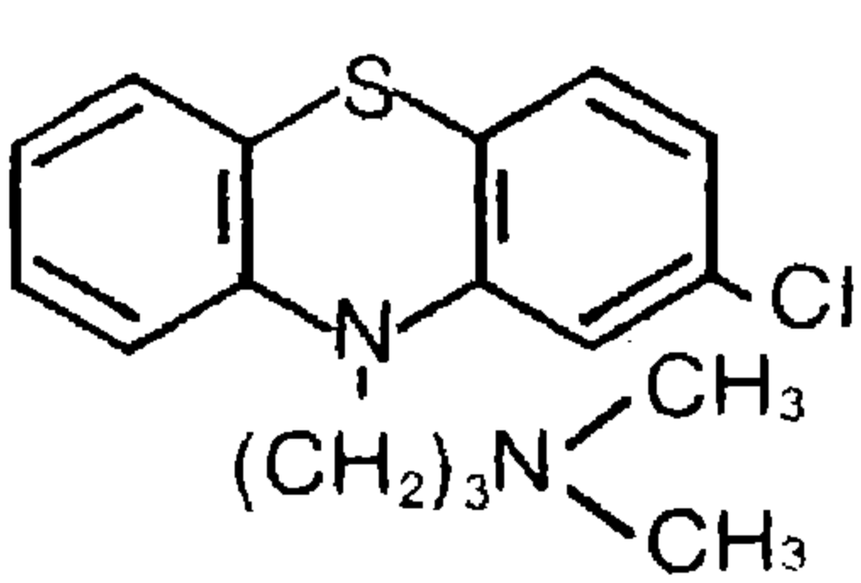
cetvelde sodyuma yakın yer alır. Lityum diye bildiğimiz lityum klorür olup, kimyasal olarak sofra tuzuna (sodyum klorür) çok benzer. Tıpta ilk kez tansiyon yüksekliği olan hastalarda, düşük sodyum diyeti kapsamında tuz yerine kullanılmıştır. Ancak yüksek dozlarda ortaya çıkan yan etkileri nedeniyle kullanımı terk edilmiştir. 1940'ların sonlarına doğru Avustralyalı ruh hekimi John Cade, lityum klorürün rahatlatıcı etkisinin farkına varmış, hareketli psikotik hastalarda deneme niteliğinde kullanınca gayet iyi yanıt verdiklerini saptamıştır.

Cade'in gözlemi hemen hayata geçmemiş, 1960'larda Danimarkalı ruh hekimi Mogens Schou, manik hastalarda lityum etkisiyle ilgili sistematik bir çalışma yapmıştır. Lityum verilince manik evre birkaç hafta içinde iyileşmekteydi. Bunun üzerine bipolar bozukluğu olan hastalarda, duygudurum normalleşmesi açısından lityum etkisini araştıran görece geniş örneklemli ileri dönük bir diğer araştırma daha yapmıştır. Önceden manik ya da depresyon evresine girerek tekrar hastalanan denekler kararlı bir duygudurum sergilemiş ve tekrarlayan hastalık oranları ciddi biçimde düşmüştür. 1960'lı ve 19-70'li yıllarda kan lityum düzeylerini belirleyen tekniklerin gelişmesiyle, lityum kullanımı daha güvenli bir hâle gelmiştir. Birleşik Devletler'de 1970'den bu yana kullanılan lityum klorür, eldeki en önemli duygudurum düzenleyicilerden biridir.

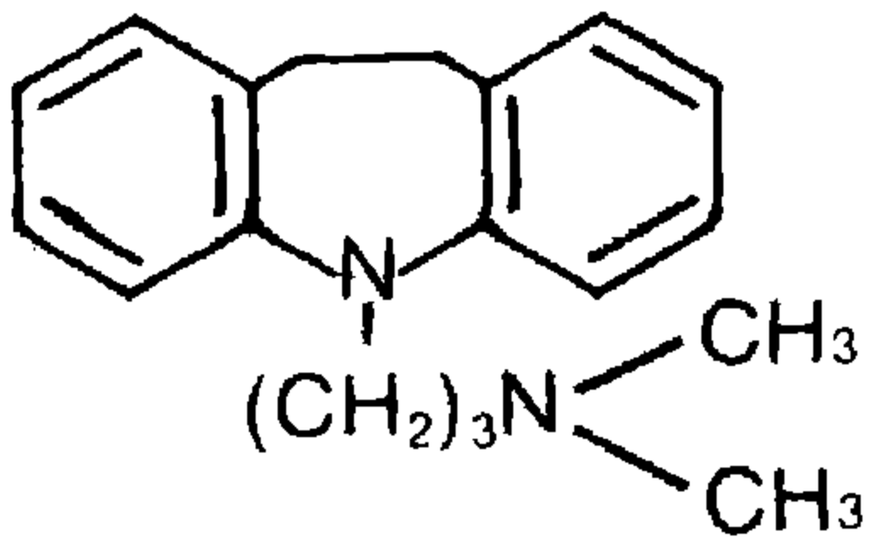
Çoğunluğun aksine, lityum tedavisine yanıt vermeyen ve duygudurum döngüsü süren hastalar için nörolojide epilepsi (sara) tedavisinde kullanılan ilaçlar, bu gruba eklenen diğer ilaçlardır. Özellikle hızlı döngülü hastalarda bu grup ilaçların çok büyük yararı vardır.

Antidepresan İlaç Tedavisi

İlk antidepresan ilaç, klorpromazinle (Largactil) aynı anda sahne alan imipramindir. Aslında, yeni bir antipsikotik geliştirme düşüncesiyle, klorpromazin formülünde yapılan bir değişiklik sonucu ortaya çıkmıştır. İlacı geliştiren İsviçre firması, CIBA Geigy, o dönemin ölçüleri içinde, yeni bir ilaç için gerekli standart değerlendirme sürecini her ayrıntıda gerçekleştirmiştir: İlaç örneklerini ruh hekimi Roland Kuhn'a vermişler, o da değişik hastalarda ilacı kullanmıştır. Kuhn, klorpromazine benzemekle beraber, ilacın varsanı ve sanrılar üzerinde çok az etkisi olduğunu gözlemlemiştir. Öte yandan ilaç depresyon belirtilerine gayet iyi gelmiştir. Duygudurum sendromunda ilacın tedavi edici özelliğini keşfeden Kuhn olmuştur. Kısa bir süre sonra



Klorpromazin
(ilk nöroleptik)



İmipramin
(İlk antidepresan)

Şekil 9-4: Klorpromazin ve imipramin arasındaki kimyasal yapı benzerliği.

Atlantik Okyanusu'nu geçen ilaç, ABD'de öncü psikofarmakologlar tarafından kullanılır hâle gelmiştir.

Modern ölçüler içinde imipramin (Tofranil) 'eski' sayılabilecek bir ilaçtır. Ancak ciddi depresyon vakalarında, mevcut en iyi araçlardan biri olarak kullanımı sürmektedir. Kimyasal yapısı üç halkalı olduğu için trisiklik (üç halkalı) olarak bilinen antidepresan ilaçların ilk örneğidir. Şekil 9-4'te kimyasal atası klorpromazinle birlikte imipramin molekülü görülmektedir.

Giderek büyüyen antidepresan ilaç pazarında pay kapma yarışındaki ilaç şirketlerinin rekabeti sonucu, trisiklik grupta geliştirilen başka ilaçlar imipramini izlemiştir. Böylelikle bir süre sonra klinikçiler, dört-beş ilaçtan birini seçebilecek hâle gelmiştir. Yeni ilaçlar geliştikçe trisiklik antidepresanların depresif belirtileri gidermekteki etkinliği pekişmiş olup, aralarındaki fark, yol açtığı yan etkiler düzeyinde kalmıştır. Bazılarının yatıştırıcı etkisi ön plana çıkmıştır. Örneğin, desipramin (Norpramin) yatıştırıcı özelliği en az olan, buna karşın amitriptilin (Elavil) yatıştırıcı özelliği en yüksek olan ilaçlardır. Bazılarının yan etkisi, klinisyenleri bu etkiyi farklı amaçlarla kullanmaya yönlendirmiştir, örneğin uykusuzluk ve anksiyete yakınması ciddi olarak belirgin bir hasta için yatıştırıcı özelliği en fazla olan ilacın kullanılması gibi... Zaman içinde anlaşılan diğer bir husus, tedavi edici etkinin ortaya çıkmasının iki veya üç haftayı bulmasıdır. İlaçların, ağız kuruluğu, kabızlık gibi rahatsızlık yaratıcı yan etkileri vardı. Hastalara bu etkileri 'yaşamaları' gerektiği ancak iki üç hafta sonunda olumlu bir etki için buna değeceği söyleniyordu.

En çok kullanılan trisiklik ilaçlar; imipramin, amitriptilin, protriptilin (Vivactil), doksepin (Sinequan) ve klomipramindir (Anafranil).

Farklı kimyasal yapıları ve karma nörokimyasal profilleri nedeniyle 'atipik' antidepresanlar sonradan listeye eklenenlerdir; amoksapin (Asenden), trazodon (Desyrel), maprotilin (Ludiomil), mirtazapin (Remeron) ve bupropion (Wellbutrin) gibi...

Monoaminoksidaz engelleyicileri (MAOl) bu gruba seçenek oluşturan ilaçlar olarak gündeme gelmiştir. Çoğu yan etkiyi sergilemedikleri hâlde depresyon giderici etkileri daha azdır. Dolayısıyla trisiklik gruptan bir ya da iki ilaca yeterince yanıt vermeyen hastalarda denenen ilaçlardır. Doktorların 'ikinci sıra tedaviler' adını verdikleri tercihleri simgelemektedirler: Isokarbokzasid (Marplan), fenelzin (Nardil) ve tranilsipramin (Parnate). Bazı yiyeceklerle etkileşime girmeleri, örneğin kırmızı şarap, eski peynir, çikolata ile geçimsizliği önemli bir sorundur. Birlikte alınması hâlinde kan basıncı, yaşamı tehdit edecek boyutta yükselebilir. Çoğu insan, ilaç alırken, yanı sıra sıkı bir diyet takibi gibi bir zahmete pek katlanmak istemez.*

Bu antidepresan ilaçlardan kiminin serotonin geçişini de etkilediğinin ortaya çıkmasıyla, bir Amerikan firması olan Eli Lilly, norepinefrin üzerinde en az etkiye sahip ancak 'seçici' olarak serotonin üzerinde etkili bir ilaç geliştirmeye odaklandı. Yenilikçi ve ileriyi gören bu bakış açısı sonucunda seçici serotonin gerialım engelleyicileri (SSRI) adında yeni bir ilaç grubu ortaya çıktı. Bu grubun ilk ürünü Lilly'nin floksetini olup Prozac adı ile pazarlanmıştır. Peter Kramer'ın *Prozac'ı Dinlerken* isimli kitabı ilacın ününe ün katmıştır. Kramer, kozmetik cerrahinin insanları daha çekici kıldığı benzeştirmesinden yola çıkarak, bu yeni ilaçları 'duygudurum parlatıcıları' olarak ele almış ve bunların dünyaya bakışı, kozmetik olarak değiştirdiği saptamasında bulunmuştur. Psikoaktif ilaçlarla ilgili bu yorum, felsefeciler, etikçiler arasında 'yanında-karşısında' kümelenmesi oluşturacak bir tartışmayı başlatmıştır. Tartışma, 'normalden biraz daha iyi' hissetmek isteyen insanların ilaç yazdırmak için doktora gitmesine yol açmıştır.

(*) Yazarın dile getirdiği hususlar kendi ülkesi ve kendi tıp uygulaması içinde düşünülmesi gereken hususlardır. Türkiye ya da dünyanın başka bir ülkesi için ille de gerekli genelgeçer tercihleri yansıtmaz. Örneğin, MAOI grubunun başka bir türü olan RIMA-Moklobemid; Aurorix kullanıldığında gıda sınırlanması gerekmez. Dolayısıyla tıp dışı okurların söz konusu hususları bir rehber gibi almamaları gerekir. (ç.n.)

Fluoksetini öğrenmem henüz Prozac adı verilmeden önce olmuştur. Eli Lilly, yeni geliştirdikleri bileşikle ilgili olarak, ilaç şirketlerinin 'opinion leaders- görüş önderleri' adını verdikleri belli başlı ruh hekimlerine çağrı çıkarmıştı. Aralarında ben de vardım. Yan etkilerini duyduğumda, suskun biçimde bu ilacın havalanmayacağını düşünmüştüm. Bu da akıllı bir 'görüş önderi'nin ne denli yanılabileceğine örnektir! Trisiklik antidepresanlann aksine fluoksetinin yan etkileri arasında uykusuzluk, iştahsızlık, kilo kaybı ve huzursuzluk vardı. Bunlar, benim 'klasik depresyon' modelim olarak melankolideki hedef belirtilerdi zaten. Ruh hekimlerinin ve hastalarının ilacı kabullenmeyeceğini düşünmüştüm. Öngöremediğim şey ise Prozac'ın enerji veren etkisinin bedeli olarak insanların bu yan etkilerle baş etmeye istekli olduğu idi; gerçekten de kilosu fazla ve çok uyuyan biri, böylesi yan etkilere 'can kurban'dı.

Havalanamayacağını düşündüğüm Prozac, roket gibi çıkış yaptı ve çıkışını o günden bu yana sürdürüyor. Yanına katılan rakipleri Paroksetin (Paxil, Türkiye'de Seroxat), sertralin (Zoloft, Türkiye'de Lustral), fluvoksamin (Luvox, Türkiye'de Faverin), sitolopram (Celexa, Türkiye'de Cipram) oldu. Ayrıca başka ilaç şirketleri serotonin-norepinefrin gerialım engelleyicisi olarak venlafaksini (Efexor), serotonin transpor engelleyicisi karşıtı nefazodonu (Serzone) geliştirdiler. Bu ilaçlar trisikliklerden daha daha çabuk etki göstermektedir çünkü enerji düzeyini yükseltirken, insanlar doğal hâllerine dönmekte, özgüvenleri artmaktadır.

Yan etkisi olmayan ilaç yoktur. Depresyonu olan insanlar için, benim varsayımıma göre, uykusuzluk ve iştahsızlık nahoş belirtilerdir. Bazıları içinse SSRI'nın enerji etkisi anksiyete olarak yaşanır, daha gergin ve sıkıntılı olurlar. Ender olarak SSRI alan insanlarda dürtüsellik artmaktadır.

Elektrokonvülsif Tedavi (Şok Tedavisi)

Hakkında basında çıkan olumsuz yazılara ve sürekli kötü algılanmasına karşı EKT, depresyonun, bazı hâllerde maninin en etkili tedavi araçlarından biridir. *One Flew over Cuckoo's Nest (Guguk Kuşu)* gibi filmlerde EKT, kötü davranan hastaları yola getirmek ve onları otlaştırmak için kullanılan kindar bir tedavi olarak resmedilmiştir. Resim, sahne oyunu olarak mükemmel ancak çağdaş psikiyatri içinde EKT'nin yerini anlatmaktan uzaktır.

Modern EKT, ilaç ve psikoterapiye yanıt vermeyen ciddi depresyon vakaları için yararlı bir tedavidir. EKT uygulaması beyni harekete geçiren (sara benzeri tablo oluşturan) ufak miktarda elektriğin verilmesidir. Verilen elektrik beyin elektrosu (EEG) aracılığıyla izlenebilir. EKT uygulaması öncesinde hasta, kısa etkili barbütürat verilmek suretiyle uyutulur, ardından kas gevşetici verilir. Daha eskilerde kas kasılması bir risk etmeniydi.

EKT, haftada üç kez olmak üzere, 4 ila 8 seans hâlinde uygulanır. Bilinen ilk yan etkisi bellek kaybı olup, EKT tedavisi esnasında olup bitenleri kapsar. Uygulama sayısı arttıkça, bellek sorunu da katlanır ancak EKT kesildikten sonraki birkaç hafta içinde durum normale döner. Uzun süreli bellek kaybı yaptığına dair kanıt yoktur. İlaç tedavisine yanıt vermeyen hastalar, intihar riski yüksek kişiler, kalp sorunu nedeniyle ilaç alamayanlar ve hamileler için hâlâ tek tedavi seçeneğidir.

Psikoterapi

İlaç almak istemeyen ya da kişisel sorunları psikoterapiye daha iyi yanıt verecek kişiler için psikoterapi tek seçenektir. Depresyonun psikoterapisinde kişiye, olumsuz bilişsel tepkileri tanıması ve bunları yeniden ele alıp olumlu hâle getirmesi için yardım edilir. Psikodinamik psikoterapide ise önceki yaşantıların nasıl olup da depresyona yol açtığını ve bunun izlerini anlaması için kişiye yardım edilir.

İlaç kullanmayı seçen insanların çoğu aynı zamanda psikoterapiden de yarar sağlamaktadır. Sağlık ekonomisi düzenleyici sistemin öğrettiği/dayattığı talihsiz bir eğilim vardır; psikoterapiyi azımsamak ve yerine sadece ilaçları koymak! Bu nedenle depresyonu olanlar, çabucak tanı koymak adına, çoğu kez kısaca değerlendirilir ve hemen ardından antidepresif bir ilaç verilir. Oysa duygudurum bozukluğu yaşantısı insanın kendilik değerini ve özgüvenini silip süpüren bir özellik taşır. Depresyon geçiren insanın, onu dinleyecek kulağa, yardım önerilerine çok gereksinimi vardır, kaldı ki 'yarası' biraz da bunlarla iyileşir. İdeali, doktorun psikofarmakoloji olduğu kadar psikoterapi eğitimi de almış olmasıdır; böylelikle bakım ve tedavi bir tür devamlılık kazanır. Böyle bir doktor, hastasını bir 'insan' olarak görür ve hastalığa yol açan toplumsal ve duygusal etmenlerin anlaşılmasını kolaylaştırır. Tüm bunlar duygudurum bozukluğunun

sonucudur. Sağlık sisteminin giderek parça bölük hâle gelmesi nedeniyle, bu tür tümleşik tedaviler çok az uygulanır olmuştur. Çünkü kâr ya da zararı gösteren 'yekûn/toplam' çizgisi insan ıstırabının önüne geçmiştir.

Bölüm 10
Demanslar
yaşarken ölmek

Sona gelen bilge insanlar karanlığın haklı olduğunu bilirler
Çünkü sözleri hiçbir şimşeği çaktırmamıştır, onlar
O iyi geceye tatlı tatlı girmezler
.....
Ve sen baba, o üzgün yükseltide
Lanet et, kutsa beni o sert gözyaşlarınla, duam o ki
O iyi geceye tatlı tatlı girme
Öfke, öfkelen ışığın sönmesine

Dylan Thomas
Do Not Go Gentle Into That Good Night

Anayola döndüğü sırada dikiz aynasını ayarlayan Wayne'in gözü, eski ama yepyeni duran Lincoln arabasının kol koyacak yerine tıkıştırılmış mendile takıldı.

Her zaman mutlu, güvenli, güzel görünen ve asla mendilsiz olmayan bir kadındı.

Onun oturduğu koltukta, ortak yaşamlarında tükettikleri onlarca kilometrenin, gözle ancak fark edilen aşınmışlık izleri vardı. Her güne bir serüven; öne doğru eğilip yol haritasına kapanır, sonraki kasabada bulunan antikacı dükkânına, gidilecek düğüne ya da yetişilecek mezuniyet törenine göre güzergâhı belirlerdi. Evlilik vb. törenlerden haz etmezdi, antika hiçbir zaman çekici gelmemişti ama şoför koltuğuna saçılan coşkusuyla neye yetişeceğini bilmeden hızlanır, bir an önce yetişmek isterdi: Yeter ki yüzündeki

tebessümü eksik olmasın! Eline aldığı mendille, okulun ilk günündeki bir çocuk gibi zıplayarak arabadan inerdi.

Haritaya bakmaktan ne zaman vazgeçmişti, bilmiyordu

Çiseleyen yağmurun camda bıraktığı izleri silmek için sileceklere uzandığında arabayı sağa çekmiş, gözlerine dolan yaşlarla dünya iyiden iyiye bulanıklaşmıştı.

Bunu yapamam, mümkün değil yapamam. Mezarına gitmeyi tercih ederim. Tanrım, yardım et! BEN onun mezarına gidiyorum!

Pearl 64 yaşındaydı. Altı ay önce kocası Wayne tarafından gönülsüz biçimde Fairview Manor bakımevine getirilmişti.

Altmış beş yaşında ve su tesisatçısı olan Wayne, işinin gücünün başında bir insandı. Hafta içi bir gün ve hafta sonları (cumartesi, pazar günleri) karısını görmeye gider, onu, önündeki tabla nedeniyle ayağa kalkamayacağı sandalyesinde oturur vaziyette bulurdu. Çünkü dolaşmasına izin verilmesi hâlinde odalara dalıyor; diğerlerine vuruyor, "Orospu!" gibi kötü laflar ediyordu. Sonra da ayağı kayıp yere devriliyordu. Onu görmeye geldiği her seferinde duyduğu suçluluk, içini buran acı ile baş edemiyordu. Evde bakamaz hâle gelmiş olmasına karşın 'doğru olan' şeyi yapıp yapmadığından emin değildi. Ondan ayrılır ayrılmaz dünyası kararıyordu. Alzheimer hastalığı ile ilgili bilimsel çalışmalar hakkında yazılanları yakından izliyor, beklenmedik bir gelişme ile -çok geç olmadan- Pearl'e yardım edilebileceğini umuyordu. Aynı hastalığa yakalanacağı, daha kötüsü, üç çocuğunun ve yedi torunun eninde sonunda benzer şeyi yaşayacağı duygusu onu ürkütüyordu.

Pearl ve Wayne 45 yıl önce evlenmişlerdi. Teksas'ın bir kasabasında birlikte büyümüş iki çocuk sevgiliydiler. Liseye geldiklerinde evlenmeye karar vermişlerdi. Her iki aile de üniversiteye devam etmelerini istiyorlardı. Bir yaş büyük olan Wayne, gönülsüz biçimde Galvestone'da koleje başlamış, Pearl'ü görmek için her hafta sonu 60 km. yol yapar olmuştu. Zaman zaman kampüste Wayne'i ziyarete giden Pearl, öğrenci topluluğundaki partilere katılır, geceyi üniversiteli kadınlar derneğinde kendinden yaşça büyüklerin yanında geçirirdi. Ertesi yıl Pearl de Galveston'a başladı. Mezuniyeti bekleyemeyeceklerine göre artık evlenebilirlerdi. Wayne için Pearl dünyanın en güzel kızıydı, beriki de dünyanın en yakışıklı erkeği! Sevgileri yoğunlaştıkça bedensel temasları daha tutkulu hâle gelmişti. Bedenlerini buluşturmak için mezun olmayı (yıllarca) bekleyemeyecekleri ortadaydı. Kolejdeki ilk yılı izleyen yaz, Pearl hamile kalmıştı. Korku ve piş-

manlık içinde yaşadıkları zor durumu ailelerle paylaştılar, hayal kırıklığı ve kabul karışıktı, hızlı ve sessiz biçimde evlendiler. Ardından yeni yaşamlarına başlamak üzere Houston'a taşındılar.

Uygun koşullarda başlamamış olmasına karşın mutlu bir evlilik olmuştu. Ne okulu bıraktıkları için ne de öğrencilik yaşayamadıkları için pişmanlardı. Wayne, uzak bir kuzeninin tesisat şirketinde çalışmaya başlamıştı. Çalışkandı, kısa sürede vazgeçilemez biri hâline gelmişti. Sonunda iş onun oldu. Şirket, önceleri küçük ve idareliyken, savaş sonrası yaşanan inşaat furyasını yakalamış ve kalkınmıştı. Pearl ve Wayne giderek zenginleştiler. İlk çocukları Bill'i hemen ardından gelen iki çocuk daha izlemişti. Önce ufak bir apartman dairesi sonra ufak bir ev! İlk yıllarda maddi zenginlikleri olmamasına karşın birbirlerine duydukları aşk onların zenginliği olmuştu.

Otuzlu yaşların ortasında, artık tam olarak öğrenciliklerinde hayalini kurdukları hayatı yaşıyorlardı: Futbola eğilimi nedeniyle Küçükler Ligi'nde oynayan sağlıklı üç çocuk, yüzme kulubü, 'rüya evi'ne dair planlar, karışık çiftlerde iddialı tenis oyunculuğu, Disneyland ya da Hilton Head türü yerlerde yaz tatili... Kırka geldiklerinde rüya evinde oturmaktaydılar, kışları Park City'de kayak yapıyorlardı. Çocukların üçü de kolejde okuyordu. Ellili yaşa geldiklerinde 'tam zamanlı' bir balayı yaşıyorlardı. Çocukların hepsi uçup gitmiş, tüm ev ikisine kalmıştı. İnandıkları değişmemişti; 'dünyanın en güzel kızı', 'dünyanın en yakışıklı erkeği.' Birbirlerine hâlâ çok âşıktılar. Neredeyse 'gerçek olamayacak kadar güzel!'

Evet, gerçekten öyle! Altmışlı yaşların başında Pearl'ün kişiliği değişmeye başlamıştı. Son derece hanımefendi biriyken küfreder olmuştu. Çok fazla içen biri değildi ama tek bir içkiyle bile sarhoş oluyordu. Kendini denetlemiyor, en yakın arkadaşlarıyla bile dalaşıyordu. Wayne'i, en yakın arkadaşının karısıyla ilişki kurmakla suçluyordu. Eşyaları koyduğu yeri unutuyor ve adlarını anımsamakta zorlanıyordu. Şaşkınlık ve çabalama ile geçen bir iki yıldan sonra Wayne bir ruh hekimine gitmeye karar verdi. Birkaç saat süren görüşmeler, manyetik rezonans taraması ve bazı psikolojik testlerin ardından gelen haber kötüydü: Pearl'ün hastalığı, Alzheimer hastalığı denilen bir bunama türüydü. Hastalığın seyri çok değişken olduğundan geleceği belirsizdi. Hastalık kiminde yavaş kiminde hızlı ilerliyordu. Uzun zamandaki sonuç, kişilik ve bellek bozukluklarının ilerlemesi ve nihayetinde tam bir yıkımdı.

Pearl, ağır bir vakaydı. Altmışlı yaşların ortalarına geldiğinde günün büyük bir kısmında bilinci yarı açık hâldeydi. Bir yere götürmek olanaksız hâle gelmişti; huzursuzlanıyor ve dağıtıyordu. Sürekli altına kaçırdığı için gün boyu bezlemek gerekiyordu. Oturma odasında duran düğün resmindeki güzel ve hayat dolu Pearl'e benzeyen tek yanı yüzündeki ifadeydi. Kişiliği tamamen değişmiş, âdeta yok olmuştu. Wayne ona yönelik görevlerini aksatmadan yerine getiriyordu. Gündüzleri yalnız kalmasın diye bir hemşire tutmuştu, akşamları da kendisi bakmaktaydı. Pearl'ün bezi değiştiriliyor, temiz ve bakımlı hâlde olması sağlanıyordu. Wayne, hâlâ güçlü ve sağlıklı olduğu için şükrediyordu, yoksa Pearl'ü kaldırmakta, taşımakta zorlanabilirdi. Düşünmek için ara verdiğinde (çok az yaptığı bir şeydi) sanki cehennemin orta yerine mancınıkla fırlatılmış gibi hissediyordu.

Yıkımın iyiden iyiye ilerlediği noktada, sözel ve bedensel olarak saldırganlaşan, yerinde durmayan Pearl'ün peşinden koşacak, ona bakacak birini bulmak olanaksızlaşmıştı. Wayne, onunla evde olmak zorunda kaldığı için sık sık işi aksatıyor ve ihtiyaçlarını karşılamaya çalışıyordu. Ancak bunun düzenli bir hâl alması, hiç hazır olmadığı ve istemediği bir zamanda, Wayne'in emekli olması anlamına geliyordu. Çocukların üçü de uzak yerlerde yaşıyorlardı. (Annelerini bu hâlde görmelerini istemediği için bir yönüyle buna memnun oluyordu.) Aile doktoru, Pearl'ün bakımevine yerleştirilmesi için Wayne'i sıkıştırıyordu. İstemeye istemeye sonunda bunu yapmıştı. Şu an için olan; süreğen bir kaygının yol açtığı acıyı, süreğen hâle gelmiş bir suçlulukla takas etmiş olmasıydı. Fairview Manor'a gelmek ıstıraptı, ayakları geri geri gidiyordu. Ona göre Pearl hâlâ eski Pearl idi, ama artık boş bakan gözlerinin ardında kocasını bile tanımayan biri hâline gelmişti.

Demans Nedir?

Demans yaşlanma hastalığıdır. Buna tiktakları duyan saatli bir bomba gibi bakmak mümkündür; yaşlı nüfusun giderek arttığı düşünülürse, sonraki yıllarda hepimizi tehdit eden bir sorunla karşı karşıyayız. Yaşlılarda bunamanın olması ve giderek soluklaşan bir resim hâline gelen bir insan, onu seven aile üyelerini umutsuzluğa sokmaktadır. 65 yaşın altında pek görülmemekle birlikte yaşla birlikte bunama olasılığı artmaktadır. 65 yaş üstü insanların yüzde 5'inde ciddi bunama belirtileri varken, şiddeti daha az olan vakaların oranı yüzde 10'dur.

Ağır demans vakalarının oranı, seksenli yaşlarda yüzde 20'ye, doksanlı yaşlarda yüzde 30'a kadar çıkmaktadır. Kalp hastalığı ve benzeri hastalığı olan yaşlılarda oran daha da yüksektir.

65 yaş üstü insanların genel nüfusa kıyasla oranlarının giderek artması geleceğin en önemli sorunlarından biridir. Pearl örneğinde olduğu üzere yüksek bir maliyet söz konusudur. Sevilen bir insanın göz göre göre yitip gitmesine tanık olmanın acısı bir yana, bakım masraflarının tüm birikimleri alıp götürmesi mali bir yıkımı da beraberinde getirmektedir. Aileye ve topluma çıkan tıbbi giderlerin yükselmesiyle, bu insanların bedenlerini canlı tutma çabamız onlara sağlıklı bir zihinsel hayat verebilme becerilerimizin önüne geçmektedir. Demansı olanlar yavaş yavaş ve inatçı bir biçimde 'akıllarını yitirirken' bedenleri sağlam kalmaktadır. Yaşlı insanların çoğu, böylesi bir hâle düşmektense kalp kriziyle çabucak ölebilmeyi umut eder hâle gelmiştir.

Demanslar tek bir hastalık değildir, farklı nedenlerle ortaya çıkan ve seyri farklı hastalıklar olduğu için gruplara ayrılır. En belli başlıları Alzheimer hastalığı ve vasküler demanstır. (multi-infarkt demans olarak da bilinir). Huntington hastalığı gibi (bazen Parkinson hastalığıyla beraber görülür) daha az rastlanan biçimleri de vardır. Farklı nedenlere bağlı olarak gelişebilmelerine karşın belirtiler birbirine benzerlik taşımaktadır.

Tüm demanslarda değişmez belirti bellek ve bilişsel alandadır. Bunun yanı sıra evde, işte ve toplumsal planda bağlantılı davranmak, işlevsel olmak giderek zorlaşmaktadır. Başlangıç döneminde dikkat ve bilinç nispeten iyidir. Ellili yaşları sürerken, neredeyse herkes isimleri ya da yakın zamanlı yaşantılara ilişkin ayrıntıları anımsamakta zorlanabilir. ("Arabanın anahtarlarını nereye koydum?") Demanslardaki bellek kaybı normal sayılabilecek bu unutkanlıktan daha farklı olup doğrudan işlevselliğe **dokunmaktadır, örneğin** yaşlanan insanda, beklendiği üzere, zihinsel problemleri çözmede, kafadan hesap yapmada vb. yavaşlama gözlenir. Ancak demansı olan insandaki yavaşlama günlük işlevsellikten alıkoyacak kadar ciddidir. Bilişsel alan ve bellekteki sorunlara ek olarak bilişsel alan dışında da belirtiler vardır; sanrısal düşünceler, varsanılar, depresyon, aşırı kuşku hâli ve ajitasyon gibi.

Demans genellikle sinsi bir gelişim sergiler. Oyunun başında hem kurbanın kendisi hem de yakınları yaşananı normal yaşlanmadan ayırt etmekte kuşkuya düşerler. Eşlikçi bedensel sorunlar varsa (işit-

me ve görmede azalma gibi) tanı koymak hekim için de zordur. Çünkü bu tür fiziksel sorunlar düşünme becerisi üzerinde stres yaratan niteliktedir. Eşlerin her ikisinin de sağ olduğu hâllerde, eşler birbirlerinin zayıf yanlarını telafi edecek biçimde davranırlar. Demans bazen eşlerden birinin ağır hastalığı ya da ölümünden hemen sonra ortaya çıkar. Geride kalan eş artık kendi başına sürdüremez hâldedir. Böylesi bir durumda bile erken başlangıçlı bir demansı yas tepkisinden veya depresyondan ayırmak zordur. Tablonun gerçek bir demans olması hâlinde -çevreye ilgisizlik, kişilikte değişiklik, duygulanımda oynaklık gibi- bilişsel belirtiler eninde sonunda belirginleşecektir.

Bilişsel alanda ortaya çıkan değişmelerin farklı tipleri olmakla birlikte dört ana gruba ayrıldığını söyleyebiliriz. Bu belirtiler, Yunancada 'yokluğu, yitimi' anlamına gelen 'A' harfi ile başmaktadır. Tablo 10-1 Demansın 4 A'sı diye adlandırılabilecek bu belirtileri göstermektedir.

TABLO 10-1:

Demansın 4 A'sı

Amnezi	Bellek kaybı
Agnozi	Nesneleri tanıma becerisinin kaybı
Apraksi	'Nasıl yapılır' bilgisinin kaybı
Afazi	Konuşma kaybı

Amnezi, bilgi ve yaşantıyı hatırlama becerisinin kaybı olup, hastalığın ilk belirtisidir. Agnozi çok açık görüyor olmasına karşın, nesneleri tanıma ve tanımlama becerisinin kaybı olup, hastalığın sonraki evrelerinde ortaya çıkmaktadır. Apraksi ise diş fırçalama, araba kullanma gibi becerilerin nasıl olduğunu anımsamada zorluk olup, konuşma yetisinin kaybı olan afazi gibi geç gelişen bir belirtidir. Amneziyi izleyerek demansa en çok dikkat çeken belirti apraksidir. Alışverişten dönerken yolunu yitiren ya da arabayla kaza yapan bir anne bazen ilk belirtidir. Çalışmaya devam etmekte olan insanlarda, zihinsel becerilerin kaybı sonucu, rutin olarak yaptığı işlerde zorlanma ortaya çıkmıştır. Demansta görülen kişilik ve duygusal değişmeler hastalığa işaret eden belirtiler olabilir. Yıllar boyu müşterilerine sabırla yaklaşmış esnaf birden değişmiş, yanında çalışanları şaşırtacak ölçüde huzursuz hatta kaba davranmaya başlamıştır.

Demans ilerledikçe bellekteki azalma giderek belirginleşmektedir. Bellek bozukluğu başlangıçta yakın geçmiş hatırlamasındaki değişikliklerle ortaya çıkar; zihnimizden yaptığımız ufak tefek hesaplamalar, bir kenara yazana kadar telefon numarasını akılda tutmak gibi... Kişide uzak geçmiş hatırlaması henüz bozulmamıştır, bu nedenle, iyi anımsadıkları için, çocukluk ya da ilk gençlik anılarından söz etmeyi tercih ederler. Demansın gelişme evresinde kişi, ayrımında olduğu bellek kaybı sorununu, 'seçici hatırlama'* aracılığıyla örtmek ister. Ancak bir süre sonra uzak geçmiş anıları, yaşantıları da aynı sonu paylaşır. Artık çocuklarının, torunlarının isimlerini, doğum tarihlerini anımsamamakta -benzer biçimde- temeli sağlam tüm öğrenmeleri yitirmiş olmaktadır. Demansın ilerlemesiyle gelişen kişilik değişmeleri ve duygusal farklılıklar nedeniyle o insan 'aynı insan' değildir. Toplumsal beceriler ('tarzı düzgün bir insan'), doğal nitelikli refleksler olarak, demansın başlangıç belirtilerinin anlaşılmasını zorlaştırabilir. Ancak bu özellikler zaman içinde kaybolarak o insanla ilgili izlenimin devamını olanaksız hâle getirir.

Demansın bilişsel nitelik taşımayan belirtileri bilişsel olanlardan daha çok soruna yol açabilir. Alzheimer hastalığı vakalarında üçteiki oranında sanrı ve varsanı gibi psikotik nitelikli belirtiler gelişmektedir. Komşularının çocuklarına ya da hayvanlarına daha önce hiç ses çıkarmayan ve iyi davranan insan, artık onlardan kuşkulanmakta, aleyhinde bir şeyler çevrildiğini düşünmektedir. Evlilik ilişkisi zora binmiştir çünkü sadakatsizlik, kullanılma vb. kuşkuları başlamıştır. Pearl, Wayne'in mutfaktaki gereçleri sakladığını, süpermarketteki kızla kırıştırdığı için anlamlı biçimde gülümsediğini, cinsel olarak onu suistimal ettiğini vb. söylüyor olabilirdi. Bu tür sanrılar bazen bellek problemleriyle bağlantılı gelişebildiği gibi, bazen de çok ani ortaya çıkabilir. Kaynağı ne olursa olsun, aile üyelerinin utanmalarına yol açar. Bakımevindeyse, sanrılar mallarının çalındığı, odasına girildiği vb. şeklini alır. Belirtiler arasında huzursuzluk ve ajitasyon da vardır. Ilımlı, efendi bir insan birden saldırganlaşıp çevresindeki insanlara agresif davranabilir: Giderek zayıflayan zihin, sağlığını yitirmemiş güçlü bir bedende (hele iri yarı ise) gerçek bir tehlike hâline gelebilir. Böylesi insanlar evde olsun, bakımevinde olsun bakımı özellikle zor olan insanlardır.

(*) Ya da işine geleni hatırlama. (ç.n.)

Seçenek oluşturan diğer bir tablo, yavaş yavaş dış dünyadan çekilip ilgisiz ve duyarsız hâle gelmektir. Bu durumda olayın gerçek bir demans mı yoksa 'yalancı demans' *(pseudodemans)* denilen ve depresif hastalığın eşlik ettiği bir hâl mi olduğuna karar vermek zordur. Bölüm 9'da aktarıldığı üzere depresyon belirtileri ile demansın bilişsel belirtileri karışabilir. Depresyon hastalarında da hatırlama zorlukları, zihinsel becerilerde yavaşlama, çevreye yönelik ilgisizlik, duyarsızlık, vazgeçmişlik bulunabilir. Yalancı demans ile demans arasındaki ayrım, demansın özellikle başlangıç evresinde oldukça zordur. Bu ayrımın yapılması, aşağıya doğru inip sonunda çatallanan bir yol benzetmesindeki kadar zordur; çünkü çatalın her biri çok farklı bir yöne gitmektedir. Örnek: Anne, duyarsız, ilgisiz, içe çekilmiş, zihinsel yavaşlama sergiliyorsa, baba altı yıl önce ölmüş olduğu için, belki de depresyondadır. İlaçla hatta EKT ile (yaşlıların depresyon tedavisinde çok iyi sonuçlar verdiği için) tedavi edilmelidir. Ancak öte yandan demans ise EKT son derece uygunsuz bir tedavidir; çünkü mevcut bellek sorununu hâliyle artıracaktır.

Demansı olan insanlarda tedaviye iyi yanıt veren ikincil bir depresyonun gelişebileceğini bilmek gerekir. Alzheimer hastalarında yüzde 40 oranında ciddi boyutta depresyona rastlanmaktadır, özellikle multi-infarkt demansta oran daha yüksektir. Demansı olan insanlarda tabloya bindirme yapmış ya da ikincil olarak gelişmiş olan depresyonun belirtileri; kilo kaybı, kendini değersiz bulma ("Hiçbir işe yaramıyorum!" yorumu), ağlama atakları, uykusuzluğa dönmüş uyku bozuklukları olup, ilaç tedavisine olumlu yanıt verirler.

Yaşlı insanlarda ortaya çıkan geç-başlangıçlı psikoz, bilişsel ve psikotik nitelikli belirtileri içermesi açısından demansla karışabilen diğer bir durumdur. Nadir görülen bu hastalıkta antipsikotik ilaçların kullanılması iyileşme için yeterlidir. Geç başlangıçlı psikozun en çok görüldüğü insanlar işitme kaybı olan ya da katarakt veya retina sorunları nedeniyle görme sorunları yaşayanlardır. Uyaran yoksunluğu dış dünyanın yanlış yorumlanmasına yol açmakta, kişi çevreye karşı kuşkulu, uzak ve neticede sanrısal hâle gelmektedir. Özbakımları ihmale uğramış, etrafta olup bitenlere aldırmaz olmuşlardır. İşitme ya da görme kaybının öncelikli tedavisi diğer belirtiler için tedaviyi kolaylaştırır, başarısını artırır. Düşük dozda antipsikotik ilaçlardan yarar sağlayabilirler.

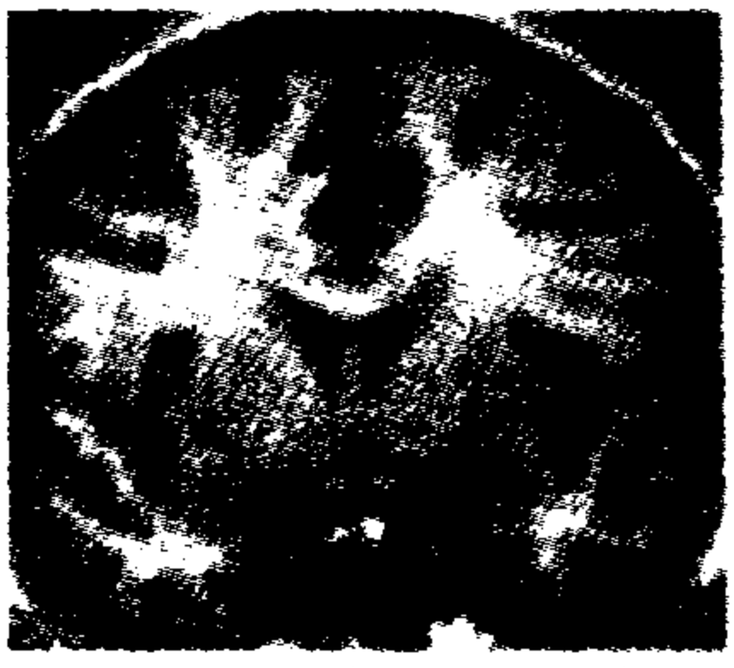
Demansla ilgili sınırların bu kadar karışık olması, bir yandan normal yaşlanma, öte yandan başta depresyon olmak üzere diğer ruhsal

hastalıklar, demansın olup olmadığı kararının -en güvenilir koşulda- nasıl verileceği sorusunu gündeme getirmektedir. Özellikle başlangıç evresinde tam bir tanı koymak oldukça zor olabilir. Çünkü iyi olasılıklara odaklanmış benimsemeler yeğ tutulmaktadır. Örneğe dönecek olursak; baba normal yaşlanan bir insandır, anne çökkün hissetmektedir. Çoğu hekim böylesi bir tutum içindedir. Hekimi gerçekten yolunda gitmeyen şeylerin olduğuna inandırmak çoğu zaman aile üyelerine düşer, anne veya babayı en iyi onlar tanıdıkları için kişilik değişmelerini ya da farklılaşan zihinsel becerileri daha iyi gözlemleyebilmektedirler. Benzeri durumlar, yaşlı ebeveynin yüksek toplumsal beceriye sahip insanlar olması hâlinde yaşanır. Bu kişiler özellikle kısa süreli zaman boyunca yaşadıkları geri plan değişmelerini başarıyla örtebilmektedirler.

Muhtelif laboratuvar testlerinin bu konuda yardımcı olduğunu bilmekteyiz. Zihinsel yavaşlamaya ve bilişsel azalmaya yol açan tıbbi sorunlar (karaciğer hastalığı, tiroid hastalığı, vitamin eksiklikleri) laboratuvar aracılığıyla saptanabilir ve bunama görüntüsündeki durum ilaçla tedavi edilebilir. Ancak çoğu zaman test sonuçları fikir vermeyebilir, MR taraması gibi daha ileri tetkikler gerekebilir.

MR taraması, nadir de olsa, bunama belirtilerine yol açan bir beyin tümörünü ortaya çıkarabilir. Aynı yolla kişinin vasküler (damarsal) demansa yol açan 'ufak çaplı' beyin kanamaları geçirip geçirmediği de anlaşılabilir. Kaudat nukleus, substansiya nigra gibi gerek Huntington gerekse Parkinson hastalığında etki altında olan beyin bölgelerinde küçülme olup olmadığı yine aynı yolla anlaşılabilmektedir. (Bu hastalıklar, MR'da, ancak ileri evrelere ulaştığında saptanabilmektedir.) MR, beyin dokusunda frontal ve temporal bölgeler başta olmak üzere yaygın kayıplar olup olmadığını gösterebilmektedir. Yaşlı insanlarda, MR aracılığıyla saptanan beyin küçülmesi/doku kaybı sonucunun yorumu bazen yanıltıcı olabilir çünkü yaşla uyumlu değişmeler de aynı sonucu verebilmektedir.

Resim 10-1'de dört ayrı insana ait taramalar yer almaktadır: yirmili yaşlarda sağlıklı bir insan, kırklı yaşlarda sağlıklı bir insan, altmışlı yaşlarda sağlıklı bir insan ve altmışlı yaşlarda Alzheimer tanısı konmuş diğer bir insan. Görüleceği üzere normal beyinde yaşla birlikte seyreden bir doku kaybı zaten vardır. Ancak bu ileri yaşlarda belirgin hâle gelmektedir. Alzheimer hastalığındaki doku kaybı ile normal yaşlanmadaki doku kaybı arasındaki farkı ortaya koymak zor olabilir. Değişiklikler ileri boyuta taşındığı zaman, tanı daha açık



20 yaş



40 yaş



60 yaş



Alzheimer hastası

Şekil 10-1: Yaşlanmaya ve hastalığa bağlı değişiklikleri gösteren MR taramaları.

hâle gelmektedir. Bazı vakalarda PET veya SPECT taraması yardımcı olabilir çünkü paryetal ve temporal bölgelerde azalmış kan akımı demans için karakteristik bir bulgudur.

Nöropsikologların uyguladığı, bilişsel işlevi çok yönlü değerlendiren (bellek, dikkat, dil becerisi, genel bilgi, el becerisi vs.) nöropsikolojik testlerde hastaların sergiledikleri edim, tanıda yardımcı olur. Başlangıç hâlindeki olgularda depolanmış bilgilerin kullanılması sonucu, hasta normal sayılabilecek bir edim sergileyebilir. Ancak kısa süreli belleğe dayanan ölçmelerde durum farklılaşır, işlev kaybı ortaya çıkabilir. Beyin taraması için dile getirilen hususlar burada da geçerlidir; bunamanın başlangıç dönemlerinde nöropsikolojik testlerin yorumlanması dikkat gerektirir: Hastanın önceki işlev düzeyini bilmek, aile üyelerinden toplanmış bilgiler (örn. işlev düzeyindeki değişmeler), testin değerlendirmesinde önem taşır. Nöropsikolojik testler, geç başlangıçlı psikoz ya da depresyon tanısı konmuş hastalarda, bilişsel durumun tedaviyle değişen seyrinin izlenmesinde de kullanılmaktadır. Demans, bu hastalıklara ikincil olarak gelişmişse, tedaviyle altta yatan hastalık iyileşeceğinden, nöropsikolojik testler giderek daha iyi sonuç verir hâle gelmektedir.

Demans, bir grup belirti ve bulguyu barındıran bir sendromdur. Kolayca ayırt edilebilen bir örüntüye sahiptir. Ancak işin aslı, demansın, her biri bazen ayrı hastalıkmış gibi görünen farklı tiplerinin olmasıdır. Bu alt tipler, gerek nedenler gerek belirtiler gerekse seyir ve sonlanım açısından belli farklılıklar taşımaktadır. Depresyona veya geç başlangıçlı psikoza ikincil olarak gelişen demanslar dışlandığı takdirde, geri kalan vakalar ya Alzheimer ya da vasküler tip demans vakaları olup, ikisi birlikte demans grubunun yüzde 80-90'ınını oluşturmaktadır. Önemli ancak daha az rastlanılan diğer demans türleri; Huntington hastalığı, Parkinson demansı, Pick hastalığı, AIDS'e bağlı demans vb. olarak sıralanabilir. Bunları daha ayrıntılı olarak ele almak gerekir.

Demansın Binbir Yüzü

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, yirminci yüzyılın başlarında, ilk kez Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. Alman ruh hekimi Alzheimer, ruhsal hastalıkları bilimsel olarak araştıran ünlü Münih araştırma takımının (Emil Kraepelin, Franz Nissl, Korbinian Brodman) üyelerinden biridir. Bunlar gündüzleri hastalarına bakan, geceleri laboratuvarlarına kapanan ve hastalarında gözledikleri acı veren belirtilerin (bellek kaybı, düşünme yetisi kaybı, işkence eden sesler, yeis vb.) gerisindeki olası beyin düzeneklerini tanımlamaya çalışan klinisyen-bilimcilerdi. Alzheimer, yaşamlarının ileri evrelerinde bilişsel kayıplar sergileyen hastaların beyninde Nissl boyası ile saptanabilen belirgin bir normal dışılık olduğunu saptamıştı. Sinir hücreleri sanki önce patlamış daha sonra karışık bir yumak hâline gelmiş bir görüntü sergiliyorlardı. Beyinde yağ ya da çamur birikintisi benzeri alanlar oluşmuştu. Kraepelin için bu 'düğümler' ve 'plaklar' hastalığın 'markası' niteliğinde olduğu için, hastalığa -arkadaşının keşfi onuruna- Alzheimer hastalığı adını verdi.

Alzheimer hastalığı, o yıllardan günümüze yaşlı insanların belası olmayı sürdürüyor. Gayet iyi tanınan ancak geri plan nedenselliği çok iyi bilinmeyen (nörodejeneratif-sinir hücresi yozlaşması-niteliksel) bir hastalıktır. Bugün hastalığın kısmen ailesel olduğu, başlangıcının kırklı yaşlardan seksenli yaşlara dek farklı zamanlarda ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Bundan yaklaşık on beş-yirmi yıl önce bazı araştırmacıların ilginç gözlemleri kimi kanıtların oluşmasına

yol açmıştır. Nörogelişimsel herhangi bir bozukluğu olan insanlarda (örn. Down sendromu veya trisomi 21) Alzheimer hastalığı erken yaşlarda (yirmili-otuzlu yaşlar) gelişebilmektedir. Down hastalığı mekanizması bilinen bir hastalık olduğu için moleküler biyologlar Alzheimer hastalığını bu yönüyle araştırmaya başladılar. Trisomi 21 hastaları 21. kromozomun ekstra bir kopyası ile doğuyorlardı. Dolayısıyla Alzheimer hastalığı, bu kromozom üzerindeki bir genin işlevselliği sonucunda ortaya çıkıyor olabilirdi.

Alzheimer geni araştırması, ruhsal hastalıkları moleküler mekanizmalar düzeyinde irdeleyen çalışmaların güçlü ve zayıf yanlarını simgelemektedir. Down sendromu ve Alzheimer ilişkisi dikkatlerin 21. kromozomda yoğunlaşmasına yol açmıştır. Kromozom üzerindeki bir bölgenin 'amiloid prekürsör protein' (APP) ürettiği belirlendi. Alzheimer hastalığındaki plaklar, 'beyin çamuru' diyebileceğimiz, amiloid adı verilen ve sinir hücrelerinin birbirleriyle haberleşmesini engelleyen bir proteinden oluşmaktaydı. 1987 yılında, araştırmacıların, on beş Alzheimer hastasında APP ile ilgili bir mutasyon geni olduğunu keşfetmesiyle hastalığın mekanizması tam olarak tanımlanabildi. Genin bulunması, ölümcül amiloid plaklarının birikmesinin engellenebileceği ve hastalığın tedavi edilebileceği ümidini doğurdu.

Çok kısa bir süre sonra bu mutasyon geninin Alzheimer hastalarının hepsinde bulunmadığının anlaşılmasıyla ümitler bir kez daha sönmüş oldu. Daha sonra aynı yöntemle Kromozom 19 çalışıldı ve başka bir sorumlu daha ortaya çıktı; apolipoprotein E'nin □4 aleli, (kısaca APO□4). İki kopya olarak APO□4 taşıyan insanlarda 80 yaş itibariyle Alzheimer hastalığı riski yüzde 90'a kadar çıkıyordu. Bu bulgu ile insanların APO□4 açısından taranması böylelikle yatkınlık taşıyanların bulunması ve APO□4'ün sağlıklı biçimi olan APO□2'nin birikiminin sağlanması biçiminde bir tedavinin geliştirilmesi söz konusu olmuştu. Böylelikle muhtemel kurbanların hastalığa yakalanması önlenmiş olacaktı. □4 aleli taşıyan insanlarda yapılan işlevsel görüntüleme çalışmalarında hastalığın başlamasından çok daha önceki zamanlarda beyin kan akımında farklılık tespit edilmişti. Böylelikle önceden saptanabilen bir 'işaret' belirlenmesi hâlinde, hastalığın önlenebilmesi mümkün olacaktı.

Sonraki çalışmalarda ek olarak iki kromozom ve bunların üzerindeki genler araştırılmaya başlandı: Kromozom I ve 14. Bugün ulaşılan noktada hücre ölümüne yol açan amiloid birikiminin hastalığın

nedeni mi yoksa sonucu mu olduğunu bilemiyoruz. Öyküye eklenen diğer bir etmen ise 'presenilin' adını taşımaktadır. Olgularda rastlanma oranı yüzde 5 olan bu etmenin iki değişkeni vardır; presenilin I (Kromozom 14) ve presenilin II. Presenilin I mutasyonunu saptayan test mevcuttur. Tanımlanan kromozomların doğrudan nedensellik mi yoksa duyarlılık mı yarattığı, önleme ve tedavi için kaç tanesinin daha hedef alınması gerektiği hususu henüz açıklığa kavuşmamıştır. Sonuç olarak;

1. Hastalığın esasının beta amiloid protein (BAP) olup olmadığı;
2. Amiloid birikimi sonucu gelişen bağışıklık sistemi yangısına bağlı olup olmadığı;
3. APOE aracılığıyla amiloidin giderilmesine bağlı olup olmadığı;
4. Tau diye bilinen başka bir proteinin sorumlu olup olmadığı bilinmemektedir. (Yumak oluşumuyla yakından ilgili görünmektedir.)

Alzheimer hastalığının tedavisinde bu soruların yanıtları belirleyici olacaktır.

Genlerin dışında, Alzheimer için tanımlanan risk etmenleri arasında; kadınlarda daha çok görüldüğü başta gelmektedir. Kadınlar daha uzun yaşadığı için 'yaş riski' yükselmektedir. Kafa travması, düşük eğitim düzeyi, Alzheimer hastası birinci derece bir yakına sahip olmak diğer etmenler olarak sıralanabilir. Böylesi bir yakını olan insanın 90 yaşına kadar yaşaması hâlinde risk yüzde 50 oranındadır.

Kesin tanılama, karakteristik beyin değişmelerinin otopsi sonucu tespitiyle yapılacağından (Alzheimer'in tanımladığı plaklar ve yumaklar) yaşadığı sürece insana kesin Alzheimer tanısı koymak -bu anlamda- olası değildir. Hastalığın başlangıcında plaklar ve yumaklar temporal loblarda ve kısmen hipokampusta ortaya çıkar. Bu yerleşim özelliği hastalığın başlangıcındaki belirtinin neden bellekle ilgili olduğunu açıklamaktadır. Hastalık ilerledikçe plak ve yumaklar beynin diğer bölgelerine yayılmaya başlarlar. İleri evrelerde beyin kabuğunu sarmış vaziyettedir.

Nörokimyasal olarak birincil bozukluk asetilkolin sistemdedir. Dördüncü bölümde değinildiği üzere kolinerjik nöronlar nukleus

basalis adı verilen (Meynert) kabukaltı (subkortikal) bölgede ortaya çıkmaktadır. Tüm beyne gönderdikleri bağlantı unsurları aracılığıyla düzenleyici (ayarlayıcı) bir işlev üstlenirler. Alzheimer hastalığında kolinerjik nöronların tahrip olduğu anlaşılmıştır. Klinik olarak yıllardan bu yana bilinen; kolinerjik sistemi engelleyen antihistaminik ilaçlar gibi maddeler -özellikle yatkınlığı olanlarda- bellek bozukluklarına ve bilişsel işlev kayıplarına yol açmaktadır. Bu bilgiye dayanan tedavi yaklaşımları Alzheimer hastalığı olanlarda kolinerjik sistemi geliştirmeye odaklanmıştır.

Alzheimer hastalığı, dejeneratif (hücre/doku yıkımı yaratan) nitelikli demansların en bilinen örneğidir. Tüm demans vakalarının yüzde 50'sini oluşturur. Zengini yoksulu ayırt etmeksizin (örneğin, Ronald Reagan) 2,5 milyon Amerikalıyı etkileyen bir hastalıktır. Ellili, altmışlı ya da biraz daha ileri yaşlarda sinsi biçimde başlamaktadır. Bazı insanlarda hastalık çok ağır ilerlemektedir; tanı, başlangıçtan 15-20 yıl sonra konulabilmektedir. Bazılarında ise çok hızlı ilerlemekte, 10 yıl içinde sona doğru gitmektedir. Araştırmacıların ana hedefi, önleyici ve tedavi edici bir yöntemin bulunmasıdır. Bundan sonraki yıllarda moleküler biyoloji ve genetik araçlarıyla bunun mümkün olacağını ümit etmekteyiz. Bu konuya Bölüm 12'de tekrar değineceğiz.

Vasküler Demans (Multi-infarkt Demans)

Demansların bilinen ve sık rastlanılan ikinci önemli şeklidir. Bu hastalığa yakalananların oranı yüzde 20-30 civarındadır.

Klasik olarak, vasküler demansın, daha önce küçük çaplı beyin kanamaları (inme) geçirmiş olan insanlarda gelişen belirtileri anlattığı söylenebilir. Tipik olan inme, geniş çaplı bir kanama olup, karşı tarafta beliren felçle kendini gösterir. Kanamanın genişliğine bağlı olarak konuşma ve algılama da bozulabilir. Olay daha küçük çapta beyin bölgesini besleyen yine küçük çaplı bir damarda gerçekleşmişse ya da hareketle ilgisiz bir alanı tutmuşsa fark edilmeden geçip gider. Böylesi kanamalar/inmeler 'sessiz' olarak adlandırılır. Multi-infarkt demans gelişmiş insanlarda böylesi ufak çaplı bir dizi kanama söz konusudur; bunların bir kısmı büyük bir kısmı küçük olup, olay anında hiçbiri tanılanamamıştır. Başlangıç inmelerinin sessiz olması ilk belirtinin entelektüel alanda ortaya çıkacağı anlamına gelmektedir. İnmelerin büyük olduğu ama zihinsel işlevlerin henüz

etkilenmediği örnekler de vardır. Ancak inmelerin devamı hâlinde belli bir noktada belirtiler gelişmeye başlamaktadırlar. Böylesi küçük inmeler geçiren her insanın demans geliştireceği söylenemez. Bu sendromun gelişmesi tekrarlayan inmelere bağlıdır.

İnmeler herhangi bir tip damar hastalığı olan insanlarda daha sık gelişmektedir. İnme sırasında beyni besleyen damarlarda oluşan pıhtı damarı tıkamakta ve ilgili bölgeye giden kan akımı kesilmektedir. (Tıpta buna 'infarkt' adı verilmekte olup hastalık adını buradan almaktadır.) İnmenin göstergeleri, tıkanan damarın büyüklüğüne ve beslediği bölgeye göre değişmektedir. Söz konusu olan hareket ve duyu ile ilgili korteks alanını besleyen bir damarsa, felç kaçınılmazdır. İnmenin bilinen tipik klinik biçimi budur.

Vasküler demansın başlangıcı, belirtileri ve klinik seyri Alzheimer'dan farklıdır. İlk belirtiler büyük ya da daha az şiddette bir inmeden hemen sonra gelişmektedir. Daha sonra durum dengeye kavuşmakta, ya çok silik bilişsel belirtiler izlenmekte ya da belirtisiz geçmektedir. Ancak ilkini izleyen inmeler baş göstermişse, adım adım ilerleyen bir yıkım başlar. Bilişsel işlevler her inmeden sonra biraz daha gerilemektedir. İnmeler geçirmiş insanlarda 4A belirtilerinden bir ya da iki tanesine rastlamak mümkündür. Sol beyin yarım küresindeki dil merkezlerini etkileyen bir inme varsa, afazi görülür. Apraksi ise sağ beyin yarım küresindeki olaylarda gelişir. Tek başına bu belirtiler eşlikçi bilişsel belirtilerle bir arada değerlendirilmediği sürece demans tanısı konulamaz. İnmeler, yeterli sayı ve genişliğe ulaştığında multi-infarkt demans gelişir; bu noktada artık çoklu bilişsel işlev bozuklukları ve diğer belirtiler (psikoz ve depresyon gibi) görülmektedir.

Depresyon hem inme hem de vasküler demans için ortak bir belirtidir. Bir dönem depresyonun varlığı, felcin ya da afazinin ruhsal katılımcı unsuru olarak değerlendirilirken, Iowa Üniversitesi'nden Vasküler Demans Uzmanı Bob Robinson, hayvan modelleri ve farmakolojik müdahaleleri kullanarak yaptığı çalışmaların sonucunda inme sonunda gelişen depresyonun sanıldığı gibi ruhsal kökenli değil, norepinefrin yollarının hasarına bağlı olduğunu göstermiştir. Sol beyin küresini etkileyen inmelerde depresyonun gelişme olasılığı daha yüksek olup, duygusal merkezlerle bağlantı sağlayan yolların hasar görmüş olması söz konusudur.

Serebrovasküler (beyin dolaşım sistemi) veya kardiyovasküler (kalp dolaşım) sisteme ait risk oluşturan etmenler aynı zaman-

da vasküler demans için de risk oluşturmaktadır. Yüksek tansiyon, şeker ve yüksek kolesterol düzeyleri, aralarında riski en yüksek olanlardır. Tansiyon yüksekliğinin denetlenebilmesi hâlinde vasküler demans riski de düşmektedir. Pıhtı nedeniyle inme geliştirme riski taşıyan insanların ufak dozlarda Aspirin'den (pıhtılaşmayı, dolayısıyla beyinde pıhtı oluşumunu önlediği için) yarar sağlayabilirler. Vasküler demansın gelişmesiyle klinik tablonun seyri, altta yatan hastalığın seyriyle yakından ilişkilidir. Dolayısıyla tedavi önceliği altta yatan ve sebep teşkil eden hastalığa aittir. Vasküler demansı olan ve depresyon sergileyenler antidepresif tedaviden yarar sağlarlar.

Soyut düzlemde iki ayrı hastalık olarak tanımlanmış olmasına karşın Alzheimer hastalığı ve Vasküler Demans bir kişide aynı anda mevcut olabilir. İkisi arasındaki en önemli farklılık, Alzheimer'in yavaş ama sürekli olarak kötüye gitmesi, vasküler demansın ise adım adım ilerlemesidir. İkisinin de belirtileri arasında ortaklıklar ve benzerlikler vardır. (4A olsun, diğer bilişsel ve bilişsel olmayan belirtiler olsun, her iki hastalıkta da görülebilmektedir.)

Gerçek yaşamda hangisinin hangisi olduğuna karar vermek, hem hekimler için hem de aile yakınları için oldukça zordur. Tanısal testler yardımcı olmakla birlikte karar için yeterli olmayabilir. Nöropsikolojik ölçme sonuçları ise neredeyse özdeş niteliktedir. Vasküler demans hastalarında çoklu infarkt alanlarını MK ya da BT ile saptamak mümkündür. Karar vermede en etkili yol bu olabilir. Çoklu inme alanlarına bağlı olarak, vasküler demansta da Alzheimer hastalığında görüldüğü gibi beyin dokusunda azalma oluşabilir. Bu noktada MR taraması sonuçları kafa karıştırıcı olabilir. Alzheimer hastalığı ile birlikte seyreden vasküler demans olasılığı, özellikle sürekli kötüye giden olgularda, ayrım sadece otopsi incelemesi sonucu yumak ve plakların tespiti sonucu yapılabilir. Bu nedenle, aileler, olası bir Alzheimer riski açısından, demans tanısı konmuş yakınları için ölümleri hâlinde otopsi talebinde bulunmaktadırlar.

Huntington Hastalığı

Huntington hastalığı en az görülen demans tiplerinden biridir. Tedavi olanaklarının geliştirilmesi ve ruhsal hastalıkların önlenmesi adına, bir hastalığı ne denli farklı düzlemlerde incelememiz gerektiği konusunda Huntington hastalığı iyi bir örnek teşkil etmektedir. Öykünün büyük bir kısmını Bölüm 5'te aktarmıştık.

Karışık gen etmenlerinin yanı sıra gensel olmayan etmenlere bağlı olarak gelişen Alzheimer hastalığının aksine Huntington hastalığı son derece yalındır. Ruhsal hastalıklar arasında 'en genetik' olanı Huntington hastalığıdır. Kromozom 4'ün kısa bacağına yerleşmiş tekil nitelikli bir genetik mutasyon sonucunda oluşmaktadır. Söz konusu genetik mutasyon, Mendel Yasaları'na bağlı bir geçiş göstermektedir. Otosomal-dominant ve 'penetran/dalıcı, etkili' (yani genin tek kopyası mutlak surette taşındığı ve hastalığa yol açtığı) bir geçiş söz konusudur; gen, o genin bir kopyasını taşıyan ebeveynden geçmektedir. Dolayısıyla Huntington hastalığı olan bir insanın çocuğunun bu hastalığı geliştirme riski 50/50 şeklindedir. Bugün, Huntington hastası ebeveyni olan bir insanda bu genin geçip geçmediğini anlayacak, geçerliliği yüksek klinik testlere sahibiz. Kişi yüzde 50'lik talihsiz gruptaysa hastalanacağı kesindir, evlenmiş ve çocuk sahibi olmuşsa, çocukların her biri için 50/50 biçiminde *hastalığın* görülmesi riski vardır. Geni taşımıyorsa, ailenin kötü kaderinden kurtulmuş *ve* gönül rahatlığıyla çocuk sahibi olabilir anlamına gelmektedir. Huntington hastalığındaki genetik süreç melodram niteliğinde bir süreçtir; kromozomun belli bir bölümü, ya siyah renkli ya da beyaz renkli şapkayı seçecek, kötü bir hastalığa yakalanacak ya da sağlıklı ve keyifli bir hayat sürecektir.

Beyaz/siyah şapkalı genler düzeyinde yalınlaştırmış olmamıza karşın klinik dram oldukça karışıktır ve katlanarak gelişir. Kaderi Huntington hastalığı olarak biçimlenmiş kişi, o tek geni, döllenme anında sahiplenmektedir. Kromozom 4'te yerleşik bu gen, 'çoklu trinükleotid tekrarı' (multiple trinucleotide repeats) adı verilen bu normal dışılıkta mükerrer oluşan yabancı kodların sonucu, genetik haberleşmenin tekerine çomak sokulmakta, giderek biriken yanlış bir bilgi yığını oluşmaktadır. Genin nerede olduğunu bilmemize, taşıdığı normal dışılığı anlamamıza karşın gerçek ürününün ne olduğunu hâlâ bilmiyoruz. Bildiğimiz beynin gelişmesini ve tümleşik bir işlevsellik sergilemesini etkilediği hatta özgül bir bölgede bu etkiyi ürettiğidir (kaudat nükleus). Siyah şapkalı genle doğan çocuk doğum esnasında normaldir ve sonraki 40-50 yıl boyunca da normal olmayı sürdürecektir. Gen, her ne yapıyorsa, etkisi bunca uzun zaman sonra, gecikerek ortaya çıkıyor! Kadın ya da erkek, bu tehlikeli siyahı taşıyan kişi, özellikle genetik testler öncesi zamanda evlenecek, çocuk sahibi olacak ve çocukları da aynı kaderi taşıyacaklardı. Hastalığa gen neden olduğuna göre aradan geçen yıllar boyunca,

herhangi bir zamanda (belki de doğum öncesinde) beyinde hasarını oluşturmaya başlıyor, ancak açık belirtiler çok daha sonra gelişiyor denilebilir. Belirtiler çok daha sonra ortaya çıkmakla birlikte Huntington hastalığının doğumla birlikte oluştuğunu söyleyebiliriz. Ancak beyindeki hangi süreçlerin sonucu olarak hastalığın başlangıç için özgül bir zamanı seçtiğini söylemek zor görünüyor.

Genin ne yaptığını bilmemekle birlikte, kaudat nükleusu etkilediğini bilmekteyiz. Bölüm 4'te anlatıldığı üzere bu nükleus beyinde subkortikal bölümdedir. Motor işlevsellikle ilgili ayarlayıcı görevi vardır. Huntington hastalığının bilişsel ve duygusal belirtileri olduğu dikkate alınırsa, kaudat nükleusun motor işlev düzenlemesinden fazlasını yaptığı anlaşılmaktadır. Kaudat nukleusun harap oluşunun nasıl meydana geldiği henüz anlaşılmamıştır. Karışık ve anlaşılması zor olan, tek bir genin bu denli özgül bir etkiye sahip olması, tek bir nükleusun bu denli kapsamlı bir etki sergilemesidir.

Hastalığın ilk belirtisi kişilikte ortaya çıkan değişmeleridir. Dostça davranan, neşeli bir insan birden huzursuz ve değişken bir hâle gelir. Öfke patlamaları, uzun süren umutsuzluk dönemleri gözlenir. Çoğu Huntington hastasının başlangıçta depresyonu vardır. Dikkat ve yoğunlaşma sorunları, bellek yakınmaları diğer belirtiler arasındadır. Tüm bunları depresif bir sendromdan ayırt etmek oldukça zordur. Gördüğüm ilk Huntington hastası derin bir umutsuzluğa kapılmış olan 40 yaşlarında bir kadındı. Oğlunu öldürmüş ardından canına kıymaya kalkmıştı. Babası Huntington hastası olduğu için başlangıçta depresyon yerine Huntington hastalığı tanısı koydum. Gen henüz bulunmamış, genetik testler yapılmıyordu ancak otosomal-dominant geçişli bir hastalık olduğu, hastalığı bulan George Huntington tarafından 1872'de ifade edilmişti. Hastada tipik motor davranış bozuklukları henüz başlamamıştı (daha sonra ortaya çıktı). Huntington hastası olan herkeste eninde sonunda 'kore' adı verilen hareket bozuklukları (ellerde kollarda gelişigüzel kıvranma hareketleri ve yüzde buruşturma ifadesi) gelişir. Hastalık ilerledikçe konuşma bozulur, bilişsel belirtiler şiddetlenir, kişilik değişmeleri üst kertededir ve kurbanlar, hastalığın başlangıcından sonraki 5-20 yıl arasında bir süre içinde ölür.

Hastalık ne denli erken başlamışsa, sonuç o denli çabuk ve kötüdür. Genin taşıyıcıları için şu an mevcut koruyucu nitelikli herhangi bir önlem yoktur. Tedavisi de yoktur. Diğer genetik hastalıklarda olduğu gibi umudumuz, geni biliyor olmamız, bir süre sonra beyni

nasıl etkilediğini anlayacağımız, genin kendini açık etmesinin önüne geçip hastalığı engelleyeceğimizdir. Yine de hastalığın kendisi (Huntington hastalığı) bu umudun gerçekleştirmenin ne denli zor olduğunu simgelemektedir. Çok şey bilmekle birlikte yapabildiğimiz o denli az ki!

Diğer Demans Tipleri

Alzheimer hastalığı, vasküler demans, Huntington hastalığı sık rastlanılan ve üzerinde en çok çalışılan hastalıklar olup demans grubunun 'üç büyükler' idir. Başka demans türleri de vardır. Bunların bazıları düşünülenden daha yaygın olabilir. Alzheimer olarak tanı konmuş hastaların büyük kısmında sonradan otopsi yapılmadığı için tanı denetlenmemiş olmakta, başka demans biçimleri yanlışlıkla Alzheimer olarak adlandırılmış olabilmektedir. Dolayısıyla aileler, başka demans tiplerinin de olabileceğini, bunların bir kısmının Huntington ve Alzheimer gibi kalıtsallık özelliği taşıyabileceğini bilmek zorundadır. Bazı tiplerin ise çok etmenli ya da sadece çevresel etmenlere bağlı gelişebileceği diğer bir husustur.

Parkinson hastalığı, Alzheimer'a benzediği için, demansla bağlantılı bir hastalık olabilir, Parkinson hastalarında titreme gibi hareket bozuklukları, yüzde boş bir ifade ve sarsak kısa adımlı bir yürüyüş vardır. Düşük şiddette demans geliştirmiş kimi insanlarda yine düşük şiddette Parkinson belirtilerinin olması, hastalığın ille de Alzheimer'a bağlanmaması gerektiğine işaret eden bir bulgudur. Ancak sorun, erken demans belirtileri olan hastalara tedavi amacıyla verilen antipsikotik ilaçların Parkinson hastalığı benzeri yan etkiler yapmasıdır. Demansiyel sendrom Alzheimer'da görülen belirtileri paylaşmaktadır ve zamanla seyri kötüye gitmektedir. Parkinson tipi demansın tanısı, Alzheimer'dan farklılığı, otopside Lewy cisimciklerinin görülmesi ve substansiya nigradaki sinir hücresi kaybının saptanmasıyla mümkün olmaktadır.

Parkinson hastalığı da, Alzheimer gibi çok etmenli bir nedenselliğe sahiptir. Ailesel bağlantısı olduğu, bu nedenle genetik bir unsurun devrede olduğu düşünülmektedir. Ancak genetik olmayan biçimlerinin varlığını bilmekteyiz. Örneğin, 1917'deki grip salgınında gribe yakalanmış kişilerin bir kısmında sonradan Parkinson hastalığı salgını gelişmiştir. Bu örnekte neden, bir virüstür. Uzamış kafa travması

etkenlerden bir diğeridir. Bunun en iyi örneği boksör Muhammed Ali'dir.

Parkinsonizm sonucu gelişen diğer bir demans çeşidi *Lewy Cisimli Demans*tır. Parkinson hastalığıyla ortak yanları kas katılığı ve yüzdeki anlamsız, ifadesiz boş bakıştır. Ancak bellek kaybı ve bilinç bozuklukları daha yoğundur ve daha erken baş gösterir, hareket bozuklukları giderek daha şiddetlenir. Parkinson hastalığına benzer biçimde özgül bir otopsi belirtisi vardır; Lewy Cisimciği. Küresel yapıdaki bu oluşumlar nörofilament ve diğer proteinleri içermektedir. Lewy tipi demansın Parkinson hastalığından farkı, Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan L-dopa tedavisine yanıt vermemesidir. Üstelik bu ilaç böylesi hastalarda kötü etkilemekte ve görsel varsanılara yol açmaktadır.

Pick hastalığı (frontotemporal demans), demans olgularının yüzde 5'ini karşılamaktadır. Parkinson örneğinde olduğu gibi Alzheimer hastalığından farkı ancak otopsi ile anlaşılabilmededir. Pick hastalığının ilk belirtilerinden biri toplumsal ilişkilerdeki bozulma ile ortaya çıkmaktadır. Bilişsel belirtilerden çok önce dikkati çeken, toplumsal davranışların tuhaf ve kabul edilemez niteliğe bürünmesidir. Seçici olarak frontotemporal bölgede görülen atrofi (küçülme, büzüşme) bulgusu nedeniyle MR taraması özgül bir tanı için dü-
şünülebilir. Hasarın dağıldığı bölge itibariyle klinik belirtiler daha çok kişilik değişmeleri biçiminde ağırlık kazanmakta, bellek kusuru daha sonra eklenmektedir. Otopside plak ve yumaklar olmadığı için Alzheimer'dan ayırıcı tanısı yapılabilir ayrıca Pick cisimciklerinin varlığı (farklı boyanan sinir hücresi artıkları) tanı için yeterlidir. Hastalığın nedeni bilinmemekle birlikte ailelerde görülmeye devam etmektedir.

Creutzfeldt-Jacob hastalığı, 1990'lara kadar karanlıkta kalmış, tüm dünyada ancak birkaç vakada ortaya çıkmış (özellikle Avrupa'da) bir hastalık iken, etle bulaştığı anlaşılınca 'deli dana' hastalığı olarak ünlenmiştir. Creutzfeldt-Jacob hastalığı, enfeksiyon gibi bulaştığı için demanslar arasında ilginç bir yeri vardır. İlk tanımlanan vakalar, Güney Pasifik'te yerleşik insan beyni yiyen yamyamlar olup, hastalığın bu yolla bulaştığı anlaşılmıştır. Stan Prusiner, enfeksiyonun, klasik olarak virüslerle değil prionlarla (protein esaslı enfeksiyon ajanları) bulaştığını, bu tip enfeksiyon bulaşmasının ilk örneği olarak göstermiştir. Bu keşfi ile Stan Prusiner 1997'de Nobel Ödülü almıştır. Hastalığa tutulanlarda bellek sorunları, kişilik ve davranış

değişmeleri gibi klasik demans belirtileri gözlenmektedir. Hareket güçsüzlüğü ve eşgüdüm zorluğu gibi ek belirtiler de görülmektedir. Bulaşmayı izleyerek hastalık hızla ilerlemekte ve birkaç ay ile bir yıl içinde hastalar ölmektedir.

HIV demansı genetik olmayan nedenlere bağlı olarak gelişen demansların ikinci örneğidir. HIV (Human Immunodeficiency Virüs) sinir hücrelerine yayılarak onları yıkıma uğratmaktadır. HIV ya da AIDS hastalarında bilişsel ve duygulanım alanındaki belirtiler ilk görülen belirtilerdir. Depresyon, sanrılar, duyarsızlık, mutsuzluk, varsanılar ve ek olarak bellek kaybı, dikkat kaybı ve bilinç bozuklukları gibi bilişsel belirtiler mevcuttur. AIDS'i olan insanların yardım aramasına neden olan çoğu kez zihinsel nitelikli bu belirtilerdir. Hastalarda ayrıca, HIV'in hedef aldığı ve CD4 adı verilen reseptörlerin yaygın olarak bulunmasına bağlı olarak, nörolojik belirtiler de vardır. Hareket eşgüdümü bozulmuş, kas güçsüzlüğü baş göstermiş, hatta felçler gelişmiş olabilir. Bu demans türü için geliştirilmiş tedavilerin olması bir şanstır çünkü hastalığın ilerleyişini biraz da olsa yavaşlatabilmektedir. Böylelikle hastalar tam olarak AIDS geliştirmemekte, AIDS'i olanlarda da ilerleyici bilişsel yıkım bir ölçüde önlenebilmektedir.

Alkole bağlı demans genetik olmayan demansların bir diğer örneğidir. Tiyamin adı verilen vitamin eksikliğine bağlı olarak gelişen bu tablo Wernicke-Korsakoff sendromu adını alır, ileri alkol bağımlılarında ortaya çıkmaktadır. Belirtiler tipik bir karmaşa içinde ve hızla ortaya çıkmaktadır: göz hareketlerinde bozukluk, hareket eşgüdümü bozukluğu, tutarsız konuşma, bellek bozukluğu. Tiyamin eksikliğinin giderilmesine bağlı olarak bu belirtilerin kimilerinde iyileşme ya da şiddetinde azalma sağlanabilmektedir.

Demanslar Nasıl Önlenir ya da Nasıl Tedavi Edilir?

Nüfus yapısı hızla değişip, 70 üzeri insanların sayısı hızla artarken benim kuşağım 'sandviç kuşağı' konumunda olup, bu, hiç de kısmanılası bir şey değildir. Ara yerde tıkanıp kaldığımız ve sırtımıza binmiş iki sorumluluktan biri, giderek büyüyen çocuklarımıza duyduğumuz sorumluluk diğeri ise giderek yaşlanan ebeveynlerimize karşı ödevlerimizdir. Yakın zamanda bu sorumluluğu ülkede doğumu patlatan kuşağa devredeceğiz. Onların sorumluluğunu üstlenecekleri yaşlı nüfus daha da büyüyecektir çünkü insan yaşamı giderek

uzamaktadır. Hem çocuklara hem de ebeveyne bakmak küçümsenecek bir iş değildir. Bir yandan okula başlayacak kadar büyümüş çocuklar öte yandan demans nedeniyle evde ya da kurumda bakım isteyen anne ve babalar...

Doğum zengini kuşağın kendisi, altmışlı yaşlara doğru hızla yaklaşmaktadır. Yolun aşağısına doğru baktıklarında kendilerinde bile demans gelişme olasılığı hiç de uzak görünmemektedir. Şu an bile herhangi birimizin demans geliştirme riski, ölüm ve vergi kadar gerçeklik taşıyan bir konudur. Geleceğin, bu hastalıkların tedavisiyle ilgili nelere gebe olduğunu bilebilmeyi hepimiz çok istiyoruz. Ya da önlenip önlenemeyeceklerini... Çoğumuzun tercihi; sağlam bir bedende giderek düşkünleşen bir zihne sahip olarak yaşlanmaktansa, giderek düşkünleşen bir bedende sağlam kalan bir zihinle yaşlanmaktır. Kırk ila altmış yaşlar arasında 'demans olurum' korkusu hiç de öyle muhayyel bir korku değildir artık. Aksine, Wayne gibi, bakımevi vb. yerlerde bu hâle gelmiş yakınlarını ziyaret eden herkes, kendisi için taşıdığı riskin giderek daha fazla ayrımında olmakta ve bu korkuyla yaşamaktadır. Ailelerin, çocukların farklı yerlerde yaşamaya başlaması, ülkenin her yerine dağılmış olması nedeniyle yaşlanan ebeveynlerin kaygısı her zamankinden fazladır.

Olayın iyice farkında olan nörobilimciler ve ilaç firmaları, sinir hücrelerinin hastalanarak ölmesine yol açan nedenleri araştırmakta, enjekte edilmiş hücreler aracılığıyla hücrenin kendini onarma olanakları üzerinde çalışmaktadırlar. Yeni sinir hücrelerinin beyinde tek bir yerde, (hipokampusta) gelişebileceğini söyleyen nörobilimciler oldukça ilgi uyandırmıştır. Çünkü bu zamana kadar, nöronların, başka vücut hücreleri gibi, bölünerek kendilerini çoğaltma becerisinden yoksun olduğu kabulü nörobilimin ana dogmalarından biriydi. Hipokampal hücreler kendilerini çoğaltabiliyorsa belki diğer beyin hücreleri de yapabilir. Böylelikle yıkım yaratan hastalıkları önleyebilir ya da travma nedeniyle yitirilmiş hücrelerin yerine yenisini koyabiliriz. Ancak sıklıkla yaşadığımız üzere aşırı abartılı biçimde basına yansıyan bu gelişmeler aynı zamanda gerçek dışı ümitlerin yeşermesine de sebep olmaktadır. Hipokampus beynin en ilkel* bölümlerinden biridir. Dolayısıyla orada gözlenen hücre yenilenmesi beynin diğer bölgelerine genellenemez. Yine de bu keşif, kaderi de-

(*) Türsel gelişme ardışıklığı açısından. (ç.n.)

mans olan insanların karamsarlığını bir parça da olsa azalacak bir olasılığa işaret etmektedir.

Demans o güne dek zihinsel açıdan sağlıklı yaşamış insanları etkilediği için, demans başladıktan sonra nasıl tedavi edileceği değil, bu hâle gelmenin nasıl önüne geçileceği çok daha önemli bir amaç hâline gelmektedir. Dolayısıyla araştırmaların çoğu yatkınlık taşıyan insanlarda risk etmenlerinin tanımlanmasına odaklanmıştır. APO□4 rolünün tanımlanması, genetik testlerde kullanılmaya başlanması bu gelişmelerin örneklerinden biridir. Kuşkusuz bu ve benzeri testlerin yol açabileceği bazı etik ve ekonomik sorunları bilmekteyiz. Bunları bir kenara bırakacak olursak, asıl sormamız gereken soru; aileleri (bu geni araştırmak üzere) taramanın tıbbi yararı nedir ve bu tarama rutin olarak uygulanmalı mıdır? Bu soruyu yanıtlamak pek kolay görünmüyor; çünkü APO□4 aleli aranması kesinleşmiş tanısal bir test değerinde değildir. Çünkü Huntington hastalığındaki Kromozom 4 taraması kesin bir 'evet-hayır' sonucu sağlarken, burada sadece bir 'belki' sözkonusudur. Ancak kişinin yüzde 30-40 oranında demans geliştireceği olasılığını haber vermektedir. Gen varsa ve test pozitifse hastalık bu oranda görülebilir ancak önlemek mümkün değildir. Genetik testin belli bir 'son' biçimlememesi bir yana, işe yarayacak bir müdahale de önermiyor.

Kalıtsal ya da kısmen kalıtsal olduğunu bildiğimiz bir ruhsal hastalık için sorumlu geni bulup, bununla ilgili genetik bir test geliştirmenin amacı bu riski taşıyan insanların belirlenmesi ve önleyici müdahalelerin ön plana çıkmasıdır. Hekimler ve nörobilimciler etkisizleştirici bir atakla bu belaların yayılmadan önce yolunu kesmek istemektedirler. Önleyici müdahalelerin donanımı için ilk elde gerekli olan, sorumlu genin saptanmasıdır. Sonraki adım, ilgili genin beyinde yol açtığı hasarı nasıl gerçekleştirdiğinin anlaşılmasıdır. Enerji paketi diye adlandırdığımız (hücre çekirdeğindeki) mitokondrilerin enerjilerini mi boşaltmaktadırlar, yoksa önemli beyin bölgelerinde görev yapan nörokimyasallara mı (Parkinson hastalığında substansiya nigradaki dopamine; Alzheimer hastalığında nukleus basalisteki Meynert'e) saldırmaktadırlar? (Bu hastalıklarda dopamin ve asetilkolin önemli bir rol oynadığı için senaryo akla yakın durmaktadır.) Başka bir olasılık; sinir hücresinin koruyucu derisi olarak bakabileceğimiz zarını etkileyerek hücrenin iç ve dış çevre iletişimini mi bozmaktadırlar? Hücrelerin ya da reseptörlerin sinyal düzeneklerini kesintiye mi uğratmaktadırlar? Bütün bunların hepsi yerinde sorulardır.

Genetik mutasyonun tek başına nedensellik taşıdığı gerçeği Huntington hastalığı için geçerlidir. Alzheimer hastalığında devrede olan pek çok gen vardır ancak özgül etkileri, bunun tedavi ve önlemedeki yeri konusu, oldukça karışık ve henüz araştırma safhasındadır. Öykünün kalanı bundan sonraki yıllarda giderek ortaya çıkacaktır. Yani, genlerin neyi nasıl yaptıklarının anlaşılması zaman alacaktır. Öykünün devamında, son adım, başında kara şapkasıyla genin yolladığı yıkıcı iletileri ve etkilerini giderecek müdahale ve ilaçların bulunması olacaktır.

Bütün bunları beklerken yapacağımız başka bir şey var mı? Yanıt 'evet'tir.

Geliştireceğimiz ya da yatkın olduğumuz demansın türü ne olursa olsun, iyi bir bedensel sağlık amaçlamalıyız. Bedenimizdeki en önemli fabrika beyindir, günlük enerjinin hatırı sayılır bir kısmını beyin tüketmektedir: Kan damarları boyunca sağlıklı bir beslenme hattı ve yeterli miktarda kimyasal teminine ihtiyaç duyar. Çünkü yıkım ürünlerini, zehirli atıkları süzebilmek için bu maddeler gereklidir. Dolayısıyla sahibi, egzersiz programı yapmak suretiyle kalbini düzenli pompalar vaziyette tutmalı, kan temin edilmeli ki, beyinde ve damarlarda birikintiler oluşmasın. Beslenmesini sağlayacak, protein, karbonhidrat ve yağ açısından dengeli bir beslenme uygulamalı; böylelikle beyin gereksindiği gıdayı alabilmeli. Diyet tercihleri geçici, gelip gidicidir, bu nedenle beyin için doğru besinin ne olduğunu öğrenmeliyiz. Beyin yağdan yana zengin bir organdır; akson ve dendrit denilen uzantılarının, hücre zarının yalıtımı için bol miktarda yağ kullanmaktadır. Dolayısıyla damarları gözeteceğim derken beynin gereksindiği yağ miktarını kritik düzeylere indirmemek gerekir.

Kesin bir tanımlama olmadığı için farklı besinlerden ılımlı miktarları içeren bir beslenme en uygunu gibi görünmektedir. Kadınlarda beynin korunması açısından östrojen ilavesi, meme ve rahim kanseri riski gözetilmek koşuluyla önemlidir. Ayrıca protein üretimi ve sinir hücrelerinin atmak için çok uğraştığı atıkların süzülmesi açısından ılımlı miktarlarda vitamin kullanımının işe yaradığı bilinmektedir. Ginkgo biloba gibi gıda takviyeleri açısından da durum böyledir. Ginkgo, beynin kan teminini artırıcı özelliğe sahiptir. Kuramsal olan bu kabul, deneysel olarak da araştırılmaktadır. Vitamin E, yine ılımlı miktarlarda olmak üzere, besinlerin yakılması sonucu oluşan serbest

radikallerin hücre tarafından işlenmesi ve uzaklaştırılmasında yardımcıdır.

Nitelikli bedensel sağlık bakımını, benzer biçimde, zihinsel bakımla birleştirebilir miyiz? Böylelikle demansa uğrama riskini azaltabilir miyiz? Yanıt, yine 'evet'tir. Cinsel işlev ya da kas işlevselliği için ne denir, 'ya kullan ya da at' (use it or lose it) aynı şey beyin için de geçerlidir. Yüksek eğitim düzeyinin Alzheimer riskini azalttığı bilinmektedir. Eğitim düzeyi düşük insanlarda yetmiş yaşında Alzheimer geçirme riski yüzde 40 iken eğitimli olanlarda yüzde 10 civarındadır. Seksen yaşında ise oranlar, yüzde 80 ile yüzde yüzde 20'dir. Eğitim düzeyi tek başına öykünün tamamı değildir, eğitim düzeyi yüksekliği daha iyi bir iş, ekonomik durum, iyi beslenme, iyi bakım vb. olanaklar açısından bir aracıdır.

Eğitim düzeyimiz ne olursa olsun, demans riskini azaltmak amacıyla bugünümüzde ve yarınımızda yapacağımız şeyler vardır. Bedensel yaşam tarzımızı değiştirip iyileştirebiliriz, beynimizi çalıştırmak suretiyle iyi bir zihinsel bakım yapabiliriz. Televizyon karşısında oturup bir yandan atıştırıp içerken, abuk sabuk diziler seyrederken beynin çalıştığı söylense de, bulmaca çözmek, kitap okumak, bilgisayar öğrenmek, yeni bir dil edinmek, beceri ve düşünce geliştirmek gibi eylemliliklerle kıyaslanamaz. Yaşlandıkça daha çoğunu daha az bir gayretle becermenin yolunu bulmuşuzdur. Ancak beynimiz, daha çoğunu ve daha çok çalışarak yapılanı tercih edecektir. Sağlıklı olmak için gerek bedenimizi gerekse beynimizi çalışır hâlde tutmak en işlevsel yoldur.

Yaşı olgunlaşmış her birey, bedensel ve zihinsel sağlığını iyi bir düzeyde tuttuğu sürece, İnsan Genomu Projesi ve Venter Celera, Alzheimer ve diğer ruhsal hastalıkların genlerini bulmakla ilgili araştırma süreçlerini ivmelendireceklerdir. Genlerin tanımlanmasıyla birlikte, bozukluğu nasıl ürettiği bilgisi nörobilimciler, ruh hekimleri ve nörologlara geçecek, böylelikle genler, gen ürünleri, insan düşüncesi ve davranışı gibi başlıklar tümleşik bir çerçeveye oturmuş olacaktır. Genin yol açtığı bozukluğun geriye döndürülmesi ya da önlenmesi, bununla ilgili kimyasal stratejileri belirleyecek olan moleküler biyoloğun ya da hücre biyoloğunun ellerinde olacaktır. Bu arada demans ve diğer ruhsal hastalıkların kurbanları, beraberinde onları seven yakınları, aileleri; genin bulunduğu, anlaşıldığı... ve neticede hastalığın önlendiği bir anı umut içinde bekleyeceklerdir.

Bu keşifler Pearl'ün zamanına yetişmeyebilir, ancak belki de Wayne'in yararlanma şansı olacaktır. Her şey yolunda giderse, Pearl ve Wayne'in üç çocuğu, anne ve babasının yaşadığı acıyı asla yaşamayacaklar.

Bölüm 11
Anksiyete Bozuklukları
yoldan çıkan stres düzenleyici

Bizimle çok fazla bu dünya; son zamanlarda ve yakında,
Almak ve harcamak, güçlerimizi pisliğe dönüştürüp
Doğada bizim olanın çok azını görüp;
Kalplerimizi satmışız, mahvedilmiş bir harika!

William Wordsworth
The World is Too Much with Us

Asla yetemeyeceğimi biliyorum. Dinlenmeye ihtiyacım var. Boğuluyorum. Artık baş edemiyorum. Biraz geri durmaya ihtiyacım var ama zaman bulamıyorum. Çok zor durumdayım.

21. yüzyılın nakaratlarıdır bunlar.

Yüzyıl öncesi dünyaya baktığımızda, nostaljiyle anımsadığımız, masum ve yalın bir zaman olduğunu anlarız. Atla ya da at arabasıyla seyahatin, elle yazılmış mektuplarla haberleşmenin tuhaf bir çekiciliği var. Şimdi sahip olduklarımızla onları takasa koyar mıydık? Belki evet belki hayır! Yanıt günümüzün karmaşa baskısı dolu yaşamı ile kıyasladığımızda, modern çağın 'konforu'na verdiğimiz değere bağlıdır. Ancak seçim hakkımız yok. 21.yüzyıla girdik bile, zamanı geriye alamayız.

Yaşamımızı giderek kolaylaştıran onca şeye sahip olduğumuz hâlde günlük yaşamın giderek zorlaşması tuhaf bir paradokstur. Zaman ve emek alacak çoğu şeyi yerimize yapan araçlarımız var; çamaşır makinesi, bulaşık makinesi, elektrikli ya da gazlı ocaklar, elektrik süpürgesi, kahve makinesi, meyve sıkacağı vb. onca ev eşyası. Ayaküstü yiyebileceğimiz lezzetli yiyecekler, evimizde, arabamızda, cebimizde telefonlarımız var, sürekli bağlantı hâlindeyiz; arabalara,

uçaklara, metrolara vs. televizyonlara, internete, CD'lere, DVD'lere, walkman'lere; masamızda, çantamızda ya da elimizde gezdirdiğimiz bilgisayarlara sahibiz.

Yalın ifadesi, pek çok şeyimiz var. Kafamızın alamayacağı sınırlarda daha çoğuna ve daha hızlısına sahip olabiliriz. Sonuç olarak anksiyetemiz var, kontrolden çıkacak gibi hissediyoruz. Bazılarımız insanın elini kolunu bağlayacak ölçüde şiddetli anksiyete yaşıyor. Bu, anksiyete bozukluğudur.

* * *

Gözleri hâlâ kapalı olan Michelle, gri gün ışığının panjurlardan henüz sızmadığını hissedebiliyordu. "İşte, gene başlıyoruz," diye düşündü. *Günün birinde belki, geç saate kadar uyuyup kendi iç saati yerine saatin ziliyle uyanmayı o da isteyecekti.* Orada öyle yatmış düşünüyordu, içindeki panik duygusunun kabarmaya başladığını hissedebiliyordu. Kalbi vurmaya başlamıştı, arada bir kaçırdığı vurumlar oluyordu.

Tanrım dayanamıyorum. Başladığı anda deliye dönüyorum. Ne kadar iyiydim, oysa şimdi düşündüğüm tek şey kalp krizi geçirir miyim? Büyükbaba Fred! Ellili yaşlardaydı, kar küremek için çıkmış ve oracıkta düşüp ölmüştü. Grammy Jo onu bulduğunda yerde yatıyormuş. Kendi ölümü çok ürkütüyordu onu. Babam 55 yaşında ama geçirdiği kalp krizleri, üç damarın değiştiği bir baypas ameliyatı... Ona bir şey olacak diye annem, Jerry ve ben çok korkuyoruz. İşte başladı gene! Kalbim sanki saatte yüz kilometre yapıyor! Nabzıma bakmam lazım.

Eli körlemesine bileğine gitti; işaret parmağını vurumun olduğu damarın üzerine koydu. Ortalık karanlık olduğundan diğer elindeki saati göremiyordu ama kalbinin hızlı çarptığını ve arada bir atım atladığını söyleyebilirdi.

Derin birkaç nefes aldı. Nefes almakta zorlanıyordu.

Boğuluyorum, soluk alamıyorum. Ya kalp krizi geçirip kendi kendime ölürsem? Belki 911'i aramalıyım.

Yataktan fırlayarak ayağa kalktı. Başı dönüyordu, sersemlemişti. Midesinde başlayan bulantıyla eli ağzında banyoya koştu, eğilip klozeti iki yandan kavrayarak kustu. Elleri titriyordu.

Tekrar dönüp uyumak istiyorum. Kahveyi yut, metroya atla, işe koştur; bir gün daha böyle nasıl geçecek? Oraya gideceğim, masada dağ gibi yığılmış evrak... Yanıtlanmamış telefonlar, mektuplar, e-postalar... İnsanlar gelip neden işin gerisinde kaldığımı soracaklar. Sözde önümüzdeki haftaya yeni ürünle ilgili sunum yapacağım. Yetişmesine olanak yok! Akşama kadar iki ya da üç kez daha böyle yoklayacak, üstelik ne zaman geleceğini de bilemiyorum. Tuvalete koşturup kusacağım. Gebe olduğumu sanacaklar. Yirmi yedi yaşındayım ve otuzuma gelmeden kalp krizinden ölüp gideceğim. Söz veriyorum; doktordan randevu alıp neyim var neyim yok öğreneceğim.

Michelle'in sorunu, iki üç ay kadar önce, eviyle işi arasındaki uzun yolu kat ettiği sırada ortaya çıkmıştı. Pfizer firmasının pazarlama bölümünde iş bulmuş, Ağustos'ta Michigan'dan New York'a göç etmişti. Büyük bir fırsattı! Üst düzey yöneticilerin bulunduğu, Manhattan kanyonlarını oluşturan gökdelenlerden birinde çalışıyordu. Üç ay önce iş görüşmesi için geldiğinde, bindiği asansörde bina sakinlerini gözlemleme şansı olmuş, Orta-Batı elbisesiyle kendini kılıksız, tekdüze hissetmişti. Derli toplu, moda giyinen, bir ellerinde kahve diğerinde çörekleriyle yanı başında dikilen New Yorklular kadar kibirli biri olmak için ant içmişti.

Referans mektupları, mülakatlar ve 3.8 mezuniyet ortalaması yeterince ikna edici olduğundan işe alınmıştı. Üç saat süren 'mini test' yapmışlardı; kadınlarda cinsel işlev bozukluğu için kullanılacak yeni bir ilaçla ilgili metni okuması, ilaç için olası bir isim bulması ve pazarlama stratejisiyle ilgili bir ön hazırlık yapması istenmişti. Kadınlarda cinsel işlev bozukluğuyla ilgili çok az şey bilmesine karşın soruları severek yanıtlamıştı. Viagra ile uyumlu olacağını düşündüğü için 'Elegra' adını seçmişti. Pazarlama aşamasında ilaç için kullandığı tema ise 'Mutfağının Aşçısı Yatağının Haspası' olmuştu. Kısa bir sürede son derece etkileyici yeni fikirler geliştirdiği için olumlu bir etki bırakmıştı.

Önerdikleri maaş Michigan'dan gelen bir kız için astronomik sayılabilecek bir miktardı. Otomobil endüstrisinin iniş çıkışları sırasında işten atılma-yeniden işe alınma mücadelesi veren ailesinin ona öğrettiği, ekonomik güvencenin en önemli amaç olduğuydu. Mic-

higan Üniversitesi'nden bazı arkadaşları, New York koşullarında o maaşın yeterince yüksek sayılamayacağını söylemiş ancak onlara inanmamıştı. Şansı vardı; kendine yer ararken onlarla birlikte kalmıştı. Ancak fiyatlarla karşılaşınca şaşkınlığa uğramıştı. Tek başına kirada oturmak maaşın yarısını en başta alıp götürüyordu. Yiyecek fiyatları çok yüksekti. Gardırobunu Bloomies, Banana Republic ya da GAP'ten* aldıklarıyla değiştirebilmesi uzun zaman alacağa benziyordu, Michigan'dan getirdikleriyle idare etmek zorundaydı. Kendine iyi davranıp, şimdiki mesleki konumunun dikkatten kaçmayacak simgeleri olarak düşündüğü Coach marka iş çantası ve Mont Blanc dolmakalem aldı. Oturduğu yere gelince, klasik West Side yerleşkesinin yerini metroyla yarım saat uzaklıkta Brooklyn'in kırmızı tuğlalı evleri almıştı.

İlk sorun, bir sabah metronun grimsi yeraltı dünyasına indiği sırada başlamıştı. Paris'in kanalizasyonları hakkında bir şey bilmemekle birlikte metro istasyonlarını hep buna benzetirdi. Yerine yerleştiği anda (yer bulabildiği için şanslıydı) aklına ilk gelen şey, istasyonlardan ok hızıyla fırlayıp çok farklı yönlere doğru hareket eden trenlerin yeraltındaki karanlık ve daracık tünellerde nasıl olup da birbirine çarpmadığıydı. Bindiği trenin çarpması hâlinde yaralanacak, ömür boyu sakat kalacak ya da ölecekti. Diri diri gömülmek gibi.

Olasılıklar çoğaldıkça giderek gerginleştiğini ve sıkıntılı hâle geldiğini hissetti. Etrafındakilere göz attı; ilgisiz, gazetesini, dergisini okuyan onca insan... Neden onların derdi değil? Aniden gelen korku dalgasıyla panikledi. Kalbi fırlayıp çıkacak gibi atıyor, boğulacak gibi oluyordu. Derin derin nefes almaya başladı ama bunu yaparken iyice soluksuz kaldı. Kalp krizi nedeniyle öleceği korkusunu ilk kez o sabah yaşadı. Aklından, ayağa kalkıp trenden atlamak ve birilerinden yardım istemek geçti ama bunun olanaksız olduğunu biliyordu. Kendine çeki düzen vermek için zorladı, beş on dakika sonra panik duygusu hafiflemişti. Metrodan çıkıp telaşlı insan yığınının arasından işine doğru yürüdü. 28.kattaki odacığına gitmek için asansöre binip de kapı kapandığında, çevresindeki on kişinin görünmez baskısıyla, tuzağa düşürülmüşlük, kapatılmışlık duygusunu yeniden yaşadı. O sabah bunları atlatmış, işine başlayabilmişti.

Her şeyin çılgınca olduğu bir gündü. Biraz sonra gelecek olan Debbie'ye hissettiklerini asla söyleyemezdi. Debbie, bir yandan Wall

---

(*) New York'taki mağazalar. (ç.n.)

Street'te çalışan işkolik kocasının, öte yandan kreşe giden üç yaşındaki çocuğunun ve kendi tırnaklarını kemiren köpeğinin istekleri arasında hokkabaza dönmüş olan patronuydu, ondan on yaş büyüktü. Günün nasıl gelişeceği, oğlu Tony'nin kulağına tüp konup konmayacağı ya da köpeği Shelby'nin patilerinin bandajlanıp bandajlanmayacağı tartışmasına göre şekillenirdi. Debbie'nin bitiremediği her işin son durağı Michelle'in masası hâline gelir, programın gerisine düşüldüyse eğer, bu Michelle'in kabahati olurdu. Programın kendisi de gerçek dışı bir haldi zaten; iki haftada ancak bitirilebilecek işler iki günlük aralarla dağıtılırdı. Neyin içine girmişti böyle? Merak ediyordu Michelle. Belki de Michigan'da kalıp General Motors'ta çalışmalıydı. Şatafatı yoktu. Heyecanı eksikti. Ancak asla bu kadar stresli değildi. Her neyse, güne devam... Ve o günü böyle atlatmıştı.

Ancak ertesi gün metroda başka bir atak daha geçirdi. İlkine benzeyen bir atak; korku, kalp çarpıntısı, boğulma hissi, tuzağa düşürülmüş duygusu ve ölebileceğini düşünme. İşyerinde, masasında oturmuş, okuduğu bir proje hakkında düşünürken hiç beklemediği anda bir atak daha geldi. Sonraki birkaç hafta boyunca ataklar giderek sıklaştı. Artık gecenin bir yarısında, sabahın erken saatinde atak geçirir olmuştu. Bir sabah hasta olduğunu söyleyerek işe gitmedi; Allah'ın belası metroya bineceği, muhtemelen tekrar atak geçireceği düşüncesine katlanamıyordu.

İki üç ay sonra artık doktora gitmesi gerektiğini biliyordu. Arkadaşlarından biri, paroksismal atrial taşikardi (PAT) denilen bir kalp hastalığı nedeniyle ameliyat geçirmişti. Kendini PAT olduğuna iyiden iyiye inandırmıştı. Şikâyetlerini etraflıca anlatmış ve onu üzen aile öyküsünü söylemeyi ihmal etmemişti. Onu dikkatle dinleyen doktor, laboratuvar testleri, EKG, kalp ekosu, göğüs filmi, kolesterol, lipid ve tiroid testleri yaptırdı.

Bir hafta sonra kontrol için gittiğinde doktor ona tüm sonuçlarının normal olduğunu söyledi. Memnun mu olsun, rahatlasın mı yoksa hayal kırıklığı mı; ne yaşayacağına karar veremedi. Onda bir şey olduğu aşikârdı. Doktor, sorunun stres yaşantısıyla ilgili olabileceğini (yeni bir kent, yeni bir yaşam tarzı ve iş baskısı vs.) söylemişti. Yatıştırıcının iyi geleceğini söyleyerek Valium yazdı. Eğer yarar sağlamazsa onu bir ruh hekimine göndereceğini belirtti, işte bu, o güne dek aldığı en kötü haberdi. Bu atakların olması bile başlı başına yetecekken, doktorun kalkıp 'her şeyin kafasında' olduğunu söylemesi üstüne tuz biber ekiyordu. Bunlar gerçek bedensel sorunlar, neden

zihinsel olsun ki? Atakların önünü almaya kararlı biçimde yatağa yatınca ilk iş ilacını içmek oldu.

İlaç biraz yarar sağlamıştı. Devam eden birkaç hafta içinde ataklar hafiflemişti ama hâlâ günde iki üç kez geliyordu. İşine zarar vermeye başlamıştı. İşini yitirmekten korkar olmuştu. Bu nedenle doktorunu yeniden aradı ve ruh hekimine gideceğini söyledi. New York'ta yaşayanların yarısının ruh hekimine gittiğini bilmekle birlikte kendisinin onlar gibi nevrotik olmadığını düşünüyordu. O, sağlam yapıda bir Orta-Batılıydı. Kolay kolay hastalanmazdı, hastalansa bile üstesinden gelmesini bilirdi.

Bir hafta sonra bekleme odasında otururken eline aldığı *The New Yorker*'ın sayfalarını karıştırıyor, kaçamak bakışlarla sekreteri süzüyordu. Karşısında duran uğursuz kapıdan kimin girip kimin çıkacağını kestirmeye çalışıyor, bir yandan da ruh hekiminin hangi derinlikte onun iç dünyasına girmeye kalkışacağını merak ediyordu. Doğum kontrol hapı almak üzere gittiğinde yaptırdığı jinekolojik muayeneden on kat daha kötü bir durumdu bu!

Dr. Schein iyi biriydi. Duvarda asılı belgelere göre tıp fakültesini Wisconsin'de bitirmiş, ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanlığını Columbia'da tamamlamıştı. Amerikan Psikiyatri ve Nöroloji Birliği'nden alınmış 'Yeterlilik Sertifikası' vardı. Bunlar iyi işaretlerdi. Şakaklarında kırları, sıcak gülümsemesi ile Dr. Schein 45 yaşlarında görünüyordu. Sorularla başlamak yerine sohbet ederek konuya girmişti; nerede çalışıyor, nereden gelmiş ve Büyük Elma'yı* sevmiş miydi? Beş dakika süren bu konuşma onu rahatlatmıştı. Karşısında yaşamakta olduğu kültür şokunu anlayan bir vardı. Belirtileri hakkındaki sorulara geçtiğinde; yaşam biçimini, ailedeki kalp hastalığını sormaya başladığında ise iyiden iyiye rahatlamış ve açılmıştı, ilk kez bir başkasına neler hissettiğinden söz ediyordu:

"Ölesiye korkuyorum, hayatımın kontrolü ellerimden çıkıp gitmiş gibi... Bazen gerçekten ölüyormuşum gibi geliyor. Atakların ne vakit geleceğini kestirmem olanaksız, tüm hayatımı yerle bir etmesinden korkuyorum."

Dr. Schein, gülümseyerek anlattıklarının çok iyi bilinen bir sorun olduğunu söyledi. Aslında gazete ve dergilerde bu sorun hakkında o kadar çok yazı çıkmıştı ki, muayenehaneye gelen insanların çoğu tanısını bilerek geliyor ve buna uygun bir tedavi istiyorlardı. Panik

---

(*) Big Apple, New York için kullanılır. (ç.n.)

bozukluk diye adlandırılan bir sorun. Atakları kalp hastalığı değil panik ataklarıydı. Sorun zihinsel değil bedenseldi. Aslında böylesi bir ayrım da yapay ve yanlış bir ayrımdı çünkü sorunun hem bedensel hem de ruhsal katılımcı unsurları vardı. Panik ataklar bazen geçmişte benzerini yaşadığımız bir durumla karşılaştığımızda ortaya çıkabiliyordu. Görünür bir neden olmaksızın birden bire ortaya çıkıyordu. Bazı örneklerde ise Michelle'de olduğu gibi, yeni bir durumla karşılaştığımızda, kendimizi sıkışmış ve kontrolden çıkma noktasında hissettiğimizde gelişiyordu. Bu noktada, "Neden?" sorusu üzerinde durmalarının anlamı yoktu, ilk yapacakları şey, panik atakların sıklığını ve sayısını azaltmak ve giderek tamamen ortadan kaldırmak olmalıydı. Panik atak için pek çok insanın yarar sağladığı yeni ilaçlar vardı.

"Yani... Ben... Şimdi ruh hastası mıyım?" diye sordu Michelle.

Dr. Schein gülerek yanıtladı:

"Hem evet hem hayır. Ben ruh hekimiyim, işim ruhsal hastalıkları tedavi etmek. Panik atak ruhsal bir hastalıktır. Bu anlamda sorunun yanıtı 'evet'! Ancak sizin gibi olan pek çok insan var. Diğer bir anlamıyla Mike Wallace, Betty Ford ve William Styron da 'ruh hastası' oluyorlar. Her gün, ünlü ünsüz, sayılamayacak çoklukta insan -yani 'ruh hastası'- ruh hekimlerine gidip ilaç alıyor veya tedavi görüyor. Örneğin, Amerika'da nüfusun yüzde 2 ila 3'ünde panik bozukluğu var. Dolayısıyla 'ruh hastası' olmak bir etiket hâline gelmekten çıkıyor. Belirtilere bakarak, hastalığın ruhsal mı bedensel mi olduğu sorusu/ayrımı çok önemli görünmüyor. Çünkü zihninizde doğup bedeninizde ifade buluyorlar. Bu belirtilerin gerçek olduğunu, 'tamamen zihnimizde' yaratmadığınızı ikimiz de biliyoruz. Kendinize bu kadar yüklenmeyi bir kenara bırakın! Sizi eski hâlinize döndürelim."

Dr. Schein panik bozuklukta kullanılan ilaçlardan herhangi birini seçebileceğini, onun için düşündüğü ilacın onun kişiliği ve yaşam tarzına uygun bir ilaç olacağını söyledi. Paxil isimli ilacın en iyi seçim olduğunu, klinik deneylerde ilacın panik atakları azalttığının kanıtlandığını ifade etti. Bu ilacın, sık hekim kontrolü gerekmeyen hastalarda, uzun süre ve yüksek doz alınırsa fizyolojik bağımlılık geliştirebileceğini, ancak Michelle için böyle bir kaygı taşımadığını belirterek; nispeten küçük bir doz vereceğini, gereğinde, atakların durumuna göre dozu artırabileceğini söyledi. Altı hafta sonunda

ataklar kaybolmuş ya da arası açılmışsa, sonunda kesmek üzere doz azaltılacaktı. İlaç işe yaramazsa daha pek çok seçenek vardı.

Sonraki görüşmelerinde, işyerinde ve hayatının diğer alanlarında, paniğin gelmesini önlemek ya da paniği kontrol edebilmek için Michelle'in yapabilecekleri üzerinde durdular. Başlangıç olarak, paniğe neden olduğu ya da artırdığı için kahveyi ve kafein içeren içecekleri bırakmasını önerdi. Stres karşısında tepki verme biçimini değiştirmek, paniğini denetleyebilecek düşünceleri geliştirmek üzere yardım edebilirdi. Birlikte çalışmaları hâlinde, kendine güveninin gelişeceğini, panik atakların baş edilebilecek hâle gelerek daha kolay denetlenebileceğini söyledi. Oradan ayrıldığı zaman kendini çok daha iyi hissediyordu, oysa 'ruh hastası' olmak katlanamayacağı bir şey gibiydi.

Dr. Schein ve Michelle'in ortak çalışması altı ay sürdü. Gelişen yaşam değişikliklerine uyum sağlayabilmek için ilaç ve öğrenme teknikleri birlikte uygulandı. Paxil'e iyi yanıt verdiği için Dr. Schein'in başka bir seçeneği denemesine gerek kalmadı.

Gerek bu altı ay boyunca gerekse yıllar sonra (en üst düzey yöneticilerden biri olmuştu), Michelle, hiçbir zaman, bilgiç ve kaşarlanmış ancak stres-dolu bir New York'lu olmak istemediğini anlamıştı. Michigan'dan gelen ancak isterse New York'lu 'olabilen!' kız, bu yolla da mesleğinde başarılı olabilirdi. Nitekim öyle oldu. İşe yaramıştı!

Anksiyete Bozuklukları Nedir?

Anksiyete bozuklukları tek bir tema etrafında toplanmış durumlara verilen isimdir. Ortak payda, normal ve uyuma yönelik bir tepkinin birden içimizdeki canavara dönüşmesidir. Canavar dediğimiz 'patolojik anksiyete', duruma uymayan, istenmeyen ve aşırılaşmış korku ve gerginliğin nedenidir, İstemediğimiz bir anda ortaya çıkıverip anında saldırır. Görünür bir neden yoktur. Önemli bir sunum yapacağımız anda iletişimimizi âdeta kötürüm bırakır. Tetikleyen bir etmen olmaksızın, 'zızz'lamaya* can attığımız sırada uykumuzu bölüp gece yarısı ayağa diker bizi. Korku ve anksiyeteyi hissedebilme yetimiz bize verilmiş bir lütufken bir lanet hâline gelmektedir.

Anksiyete ve korku, beynimizin yapısında var olan, kalıma hizmet eden duygusal tepkilerdir. Bu duyguların doğru zamanda ha-

---

(*) Çizgi film ve karikatürlerde kullanılan uyku imi. (ç.n.)

rekete geçmesiyle dikkat ve hormonal salgı işlevselliği gerçekleşir. Michelle iş görüşmesinde başarılıydı. Çünkü belli düzeyde anksiyetesi vardı. Böylelikle beyni daha yüksek viteste çalışmaya başlamış, işe alınmasında rolü olan onca yeni fikir artarda sökün etmişti. Diyelim ki iki hafta sonra, tam sınav öncesi, ilk kez anne ve baba denetiminden uzak, kampüste yapılacak bir partiye katılacaksınız. Aileniz ve siz, yeterince şanslıysanız, belli düzeyde bir anksiyete başlamış olur. Hemen kitaplara sarılır, motorun (beyin) devrini yükseltip sınava kadar acele bir çalışmaya girişirsiniz. Beyniniz yeterince iyiyse, anksiyete uygun düzeydedir, edim, sınavda en üst düzeyine ulaşır ve hepsinden A çekersiniz. Ancak anksiyete çok yüksek ve panik yaşıyorsanız (çalışırken ya da sınavın orta yerinde) başınız dertte demektir. Asıl iş, anksiyete için doğru düzeyi tutturmaktır. Çoğu ve azı iyi değildir. Anksiyete bozuklukları, anksiyete düzenleyicinin yüksek düzeyde çalışması sonucu ortaya çıkar, söz konusu olan uyuma yönelik anksiyete değil patolojik olan anksiyetedir.

Geçtiğimiz yüzyılda bu patolojik işleyişi aydınlatan çok sayıda araştırma yapılmıştır.

Öykü, 20. yüzyıl başında, 'koşullanma'nın* bulucusu, ünlü Rus psikolog Ivan Pavlov'la başlamaktadır. Davranışçı Okul, onun çalışmaları üzerinde kurulmuştur, insan ve hayvan davranışının araştırılma sürecinde, nesnelliği ve deneysel kesinliği gündeme getiren odur. Milyonlarca deneyin temelini atan, doktora tezlerine ve bilimsel araştırmalara yol açan onun çalışması olmuştur.

Çalışmasının esası öğrenmenin nasıl oluştuğu gözlemine dayanır; birbirinden bağımsız iki uyaran eşleşerek davranışı nasıl değiştirebilmektedir? İlk çalışmasında köpeklerin yiyeceği görmeden ses uyaranıyla salya akıtmayı ve sindirici mide salgısı salgılamayı 'öğrenebildiklerini' göstermiştir. Bu sonuca, yiyecek tabağı ve zil sesini eşleştirerek ulaşmış, böylelikle köpeğin iki uyaranı birbirine bağlamayı öğrendiğini ortaya koymuştur. Köpeğin beyninde iki uyaran bir biçimde eşlenmekte ve bağlantılı olarak algılanmaktadır. Daha sonra köpek, ortada yemek yokken bile sadece zil sesi duymak suretiyle mide salgısı salgılamaktadır.

Pavlov, beynin bu tuhaf tepkiyi verecek biçimde yeniden örgütlenebilmesinin nasıl gerçekleştiğini bilmiyordu. Ne o, ne de ondan sonra gelen davranışçılar buna pek ilgi göstermediler. Onların ilgisi-

---

(*) Günlük dilde 'şartlı refleks' diye ünlenmiştir. (ç.n.)

ni çeken, çevresel koşullarla oynamak suretiyle davranışın değiştirilebileceğiydi.

Süreç 'Koşullanma/Şartlanma' adını almaktadır. Tipik koşullanma sürecinde yiyecek koşullu uyaran, zil sesi ise koşulsuz uyarandır. Yiyeceğin koşullu uyaran olmasının nedeni köpeğin beyninde yiyecekle ilgili önceden var olan bağlantıların ve tepkilerin bulunmasıdır. Zil sesi ise programlanmış bir tepki özeliği taşımaz çünkü öncesi yoktur. Koşullu uyaran normal olarak koşula bağlı bir tepki oluşturmaktadır. Ancak koşulsuz bir uyaranın aynı tepkiyi oluşturabilmesi bir tek 'öğrenme' ile açıklanır. (Bu açıklama teknik geldiyse öğrenmek için kafa patlatmanıza gerek yok; 'doğal olmayan tetikleyici' 'doğal tetikleyici' ile eşleştiğinde, ikincinin yaptığını yapmaktadır. Bu kadarını bilmeniz yeter.)

Pavlov'un ilgisiz kaldığı nedenler/niçinler yakın geçmişteki nörobilimciler kuşağının merakı hâline gelmiştir. Koşullanmayı beyin esnekliği tanımı içinde açıklayabiliriz; Hebb'in ilkesi; "Beraberce tutuşan nöronlar beraberce buluşur". Bölüm 4'te dile geldiği üzere (esneklik kavramı); öğrenme ve koşullanma sonucu beyinde yeni bağlantı hatları oluşmakta, bu hatlar aracılığıyla bir araya gelen yeni bilgi kümeleri ve gerçekleşen yeni çağrışımlar sonucunda düşünce ve tepkimiz değişmektedir. Beyin esnekliği konusundaki çağdaş anlayışımız, koşullanma ve öğrenmenin gerçekleşme şeklini yeterince izah etmektedir. Hem 'patolojik anksiyete'nin ortaya çıkışını hem de psikoterapi ve hem de bilişsel araçlarla patolojik duygu ve düşüncelerin nasıl azaltılıp yok edilebileceğini bu yolla bilmekteyiz.

Pavlov'un yaptıkları, Rus İhtilali ve Birinci Dünya Savaşı'na rağmen, dünya psikoloji kamuoyunun gözünden kaçmamıştı. Amerikan davranışçılığının kurucusu olan John Watson, Pavlov'un fikirlerini insan anksiyete araştırmalarına uyarladı. Öğrenme oluşturmak amacıyla uyaranları eşleştirme insanlarda da kullanılabiliyordu. Uyaranlar sonucu salya artması, mide salgısı gibi fiziksel tepkilerin yanı sıra korku gibi 'zihinsel' tepkiler gelişiyordu. 1920 yılında Watson ve Rayner, Pavlov tekniklerini kullandıkları ünlü 'Küçük Albert' olgu araştırmasını sundular. Küçük Albert, deneysel koşullanma sonucunda farelerden korkar hâle gelmişti. Albert, ilk karşılaştığında, fareyi ilginç ve eğlendirici bulmuştu. Ancak tam arkasında Watson ve Rayner'ın ani olarak demir parmaklıklara vurarak çıkardığı gürültüyle irkilmiş ve ürkmüştü. Araştırmacılar daha sonra iki uyaranı eşlediler: Okşamak üzere fareye yaklaştığı anda Albert'i ürküten gü-

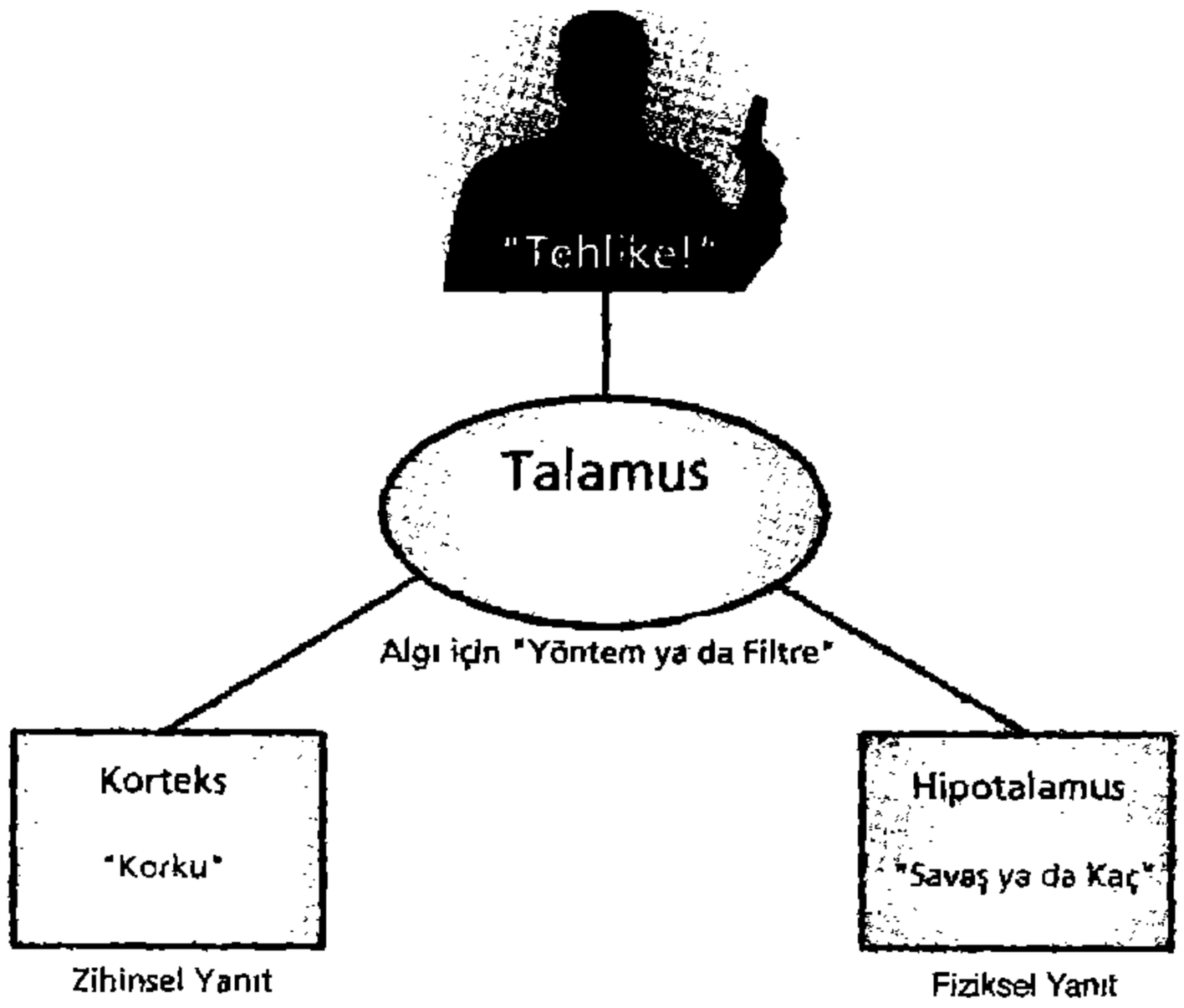
rültüyü çıkardılar. Bir süre sonra 'gürültü' uyaranı ortadan kalktığı hâlde Küçük Albert fareyi görür görmez ürkme ve irkilme tepkisi vermeye başlamıştı. Böylelikle Albert, öncesinde bulunmadığı hâlde 'hayvan fobisi' sahibi olmayı 'öğrenmişti'. Dolayısıyla koşullanmış öğrenme, patolojik anksiyete ve korkunun gelişimini açıklamakta kullanılabilirdi.

Pavlov ve Watson'ın klasik çalışması çoğu nörobilimcinin sonraki çalışmalarıyla genişleme olanağı bulmuştur. Beynimizin 'bozulmasında' patolojik korku ve anksiyetenin gelişmesinde rol oynayan düzenekleri dolayısıyla bilmekteyiz.

Korkunun fizyolojisiyle ilgili olarak makul ve uzun soluklu açıklama Walter B. Cannon'dan gelmiştir. Cannon, ürkütücü ve tehlikeli bir uyaranla karşılaştığımızda ünlü 'Savaş veya Kaç' tepkisini tanımlayan kişidir. Cannon, otonom sinir sistemi adını verdiğimiz temel bedensel işlevlerimizle (açlık, susuzluk, kalbin çalışması, soluk alıp verme, cinsel dürtüler vs.) ilgili sinirsel düzenleyici sistem üzerinde yapılan çalışmaların öncüsüdür. Otonom sinir sistemi, temel yaşam dürtülerini düzenlemek amacıyla, sempatik ve parasempatik adı verilen birbiriyle dengeleşerek çalışan iki sisteme ayrılır. Sempatik sinir sistemi birincil planda, 'adrenalin' başlığı altında bilinen, epinefrin ve norepinefrin aracılığıyla çalışır.

Canon'a göre tehlikeli ya da tehditkâr bir durumla karşılaştığımızda, hayatta kalmamızı sağlayan tepkileri otonom sinir sisteminden boşalan adrenalin sayesinde verebiliyoruz. Uygar çevremizde dış dünyaya kapanarak yaşadığımız için, Canon'un sözünü ettiği tehlike uyaranları çoğu nörobilim ana kitabında hırlayan bir ayı ya da çıngıraklı yılan olarak resmedilmiştir.

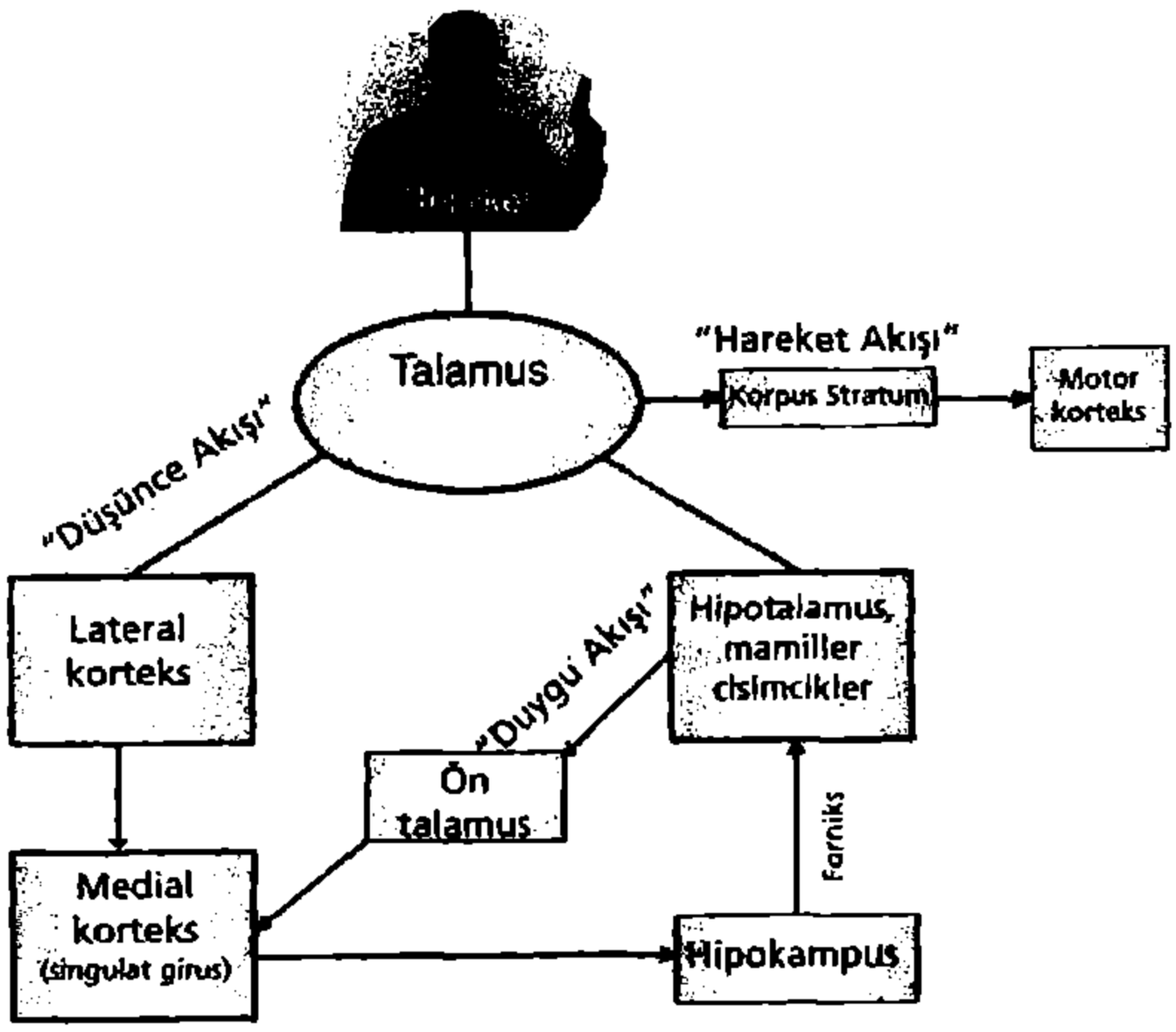
Şöyle düşünün; rahatsınız, pazar günü alışverişe gitmişsiniz. Birden eli silahlı, ateş etmeye hazır, bağırıp çağıran maskeli bir terörist beliriyor. Gözleriniz açılır kalbiniz küt küt atmaya başlar. Ya kaçıp saklanacak veyahut (cesur ya da eğitimliyseniz) teröristi saf dışı edecek bir plan yapacaksınız. Bedenimizi yapacağımız şeye hazırlayan, adrenalin boşalmasıdır. Gözlerimiz daha iyi görebilmek için açılmıştır, kalbimiz ilgili (tepki vermeye hazırlanan) organa daha çok kan gönderebilmek için çarpmaya başlamıştır. Özellikle noradrenalin kaslara kan göndermekte, beyin, kan akımını artırmaktadır. Teröristi gördüğümüz anda bir dizi olay başlamaktadır: Tehlikenin tanınmasıyla birlikte korku ve anksiyete belirmekte, ortaya çıkan nörokimyasallar sayesinde, savaşma veya kaçma, tepkimizi vermekteyiz.



Şekil 11-1: Walter B. Canon: Tehlikeye yönelik ivedi tepki.

Cannon otonom sinir sistemini düzenleyenin hipotalamus olduğunu göstermiştir. Hipotalamus, çoğu bedensel işlevin düzenleyicisi, norepinefrin salgısının denetleyicisidir. Beynimizdeki süzgeç olarak tarif ettiğimiz talamusun görevi ise bir tür yönlendiriciliktir. Tehlikeyle ilgili duyusal algılamayı hem serebral kortekse (korku ve anksiyetenin yaşandığı yer) hem de hipotalamusa (otonom sistem uyarılması) göndermektedir. Canon'un bu açıklamasıyla birlikte, anksiyetenin bedensel ve ruhsal katılımcı unsurları ilk kez bir beyin devresi esasında gösterilmiş olmaktadır. Şekil 11-1'de bu devre gösterilmektedir.

Korku ve anksiyete kavramlaştırmasında önemli diğer bir katkı James Papez'den (Cornell Üniversitesi) gelmiştir. Papez, on dokuzuncu yüzyılda Paul Broca'nın tanımlayıp ad koyduğu limbik sistemi yeniden ele almıştır. Bölüm 4'te limbik sistem hakkında bilgi verilmiş ve sistemin gerek zihinsel işleyişler gerekse ruhsal hastalıkların ortaya çıkmasındaki rolü üzerinde durulmuştu. Papez'ın geliş-
miş hayal gücü ile, beyinde farklı duygu örüntülerinin etkileştiği ve haberleştiği biçimde bir devrelenme olduğu fikri ortaya çıktı. Papez, Canon'un uyaran algısının korteks ve hipotalamustan geçtiği fikrinden yola çıkarak singulat girus, hipokampus, forniks ve mamiller cisimciklerini de işin içine katmış, emosyonel tepkinin oluşmasın-



Şekil 11-2: James Papez: Limbik devrenin ürünü olarak duygu. Hipotalamus, singulat girus ve hipokampus etkileşimi sonucunda beynin iç kısımlarında yankı bulan, duyguların üretildiği ve işlendiği 'Papez Limbik Devresi'.

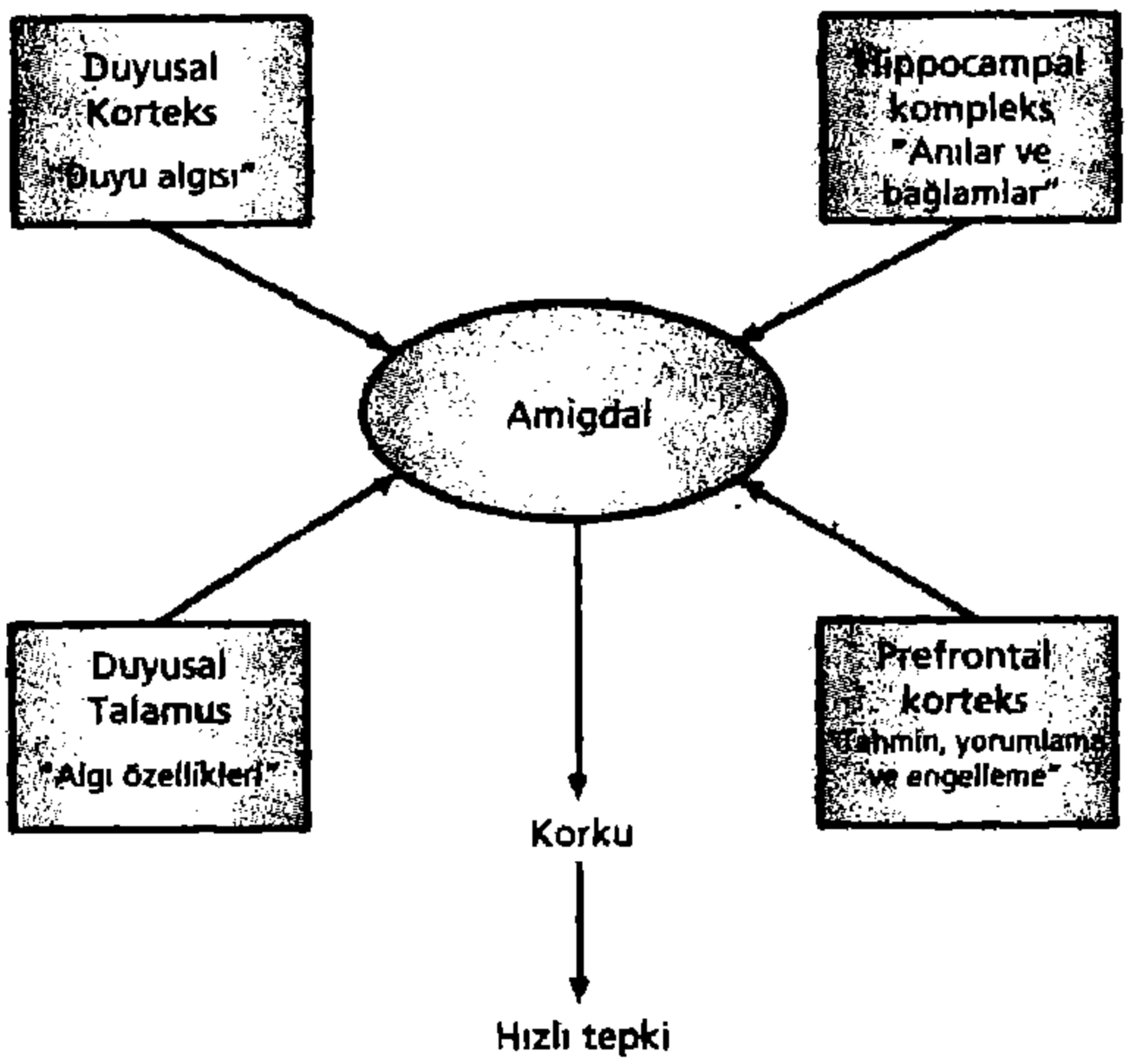
da rolü olabilecek ilave modüller tanımlamıştır. Papez modelinde, duyusal korteksin algıladığı uyaranlar, korteksin ilkel kısımlarına doğru kanalize olmaktadır. (Singulat girus ve hipokampus) Papez, bu yapıların hipotalamus aracılığıyla, alt bölgede bulunan mamiller cisimciklere bağlandığını ve daha sonra talamusla irtibatlanarak singulat girusa geri döndüğünü biliyordu. Hipokampus ve komşu bölgesi amigdalin işlevleri tam olarak çözülmeden çok daha önceki bir zamanda Papez, duygulanımın bu bölgelerde oluştuğunu varsaymış; duygusal tepkinin oluşumunu üç değişik yolla şematize etmişti. Şekil 11 -2'de görülen şema, limbik sistemin diğer beyin bölgeleriyle kurduğu bağlantılarla cisimlendirilmiştir.

Papez'in son derece özgün çalışmasına daha sonra Paul MacLean, Walle Nauta ve Mortimer Mishkin fikirleriyle katkıda bulunmuşlardır. Bunlardan Boston'lu nöroanatomist Nauta (prefrontal korteks anlayışını yerleştiren kişi), limbik sistemin onu hipotalamusa bağlayan değişik yapılar çerçevesinde tanımlanması gerektiğini söylemiştir. Hipotalamus, amigdal, hipokampus ve singulat girusun kendi aralarındaki bağlantıların resiprokrokal (karşılıklı-iki yönlü) olduğunu ve sürekli bir geribildirim işleyişine sahip olduğunu göstermiştir. Böylelikle, Papez Halkasının (Devresinin) anatomik gerçeklikle uygunluğunu kanıtlamıştır. Nauta'ya göre hipotalamus ilkel nitelikli

'visseral' (organlarla ilgili) uyaranların toplandığı yerdir. Ancak limbik sistem, prefrontal korteks ve inferior temporal loblar aracılığıyla daha 'üst' düzey kortikal veri girdisi de almaktadır. Mishkin, amigdalin tehlike algısı ve korku yaşantısında anahtar rol oynadığını; hipokampusun anlam ve algıyı bağlayan bir işlevde olduğunu ortaya koymuştur. Bu tümleme ile birlikte modern limbik sistem, neredeyse tama yakın olarak ortaya konmuş olmaktadır.

Limbik sistem araştırmasındaki son rötuş; Pavlov'un çalışmasına dönülerek, otonom sistemin denetimden çıkmayı nasıl 'öğrendiği'nin keşfedilmesi olmuştur. Bu konuda en önemli iki katkı, insanda patolojik anksiyetenin oluşumunu ve buna bağlı olarak anksiyete bozukluklarının gelişimini açıklayan Joseph LeDoux (New York) ve Michael Davis'ten (Yale) gelmiştir. Bir dönem bize yardım etmiş ve şimdi ziyaret için geri dönen -yerleşik- anıların ortaya çıkmasında (bazen bunun olduğunun ayrımında değilizdir), hipokampus ve amigdalin birlikte çalıştığını onlar göstermiştir. Lezyon tekniği de dahil olmak üzere ('belli beyin bölgesinin incinmesiyle hangi kusur gelişmektedir' düşüncesinin güdülediği araştırma tekniği) nörobilimin değişik tekniklerini kullanmışlardır. (İşaretlenmiş izleyiciler aracılığıyla sinir yolakları, belli beyin bölgelerinin uyarılması ile oluşan davranışsal tepkiler, değişik türde uyaranların öğrenmeyi nasıl etkilediği gibi.)

Bütün bu deneylerin merkezindeki model, korku koşullanması olup geçmişi Pavlov ve Watson'a dayanmaktadır. Deneysel koşullarda özellikle fareler olmak üzere hayvanlar üzerinde kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Tipik bir deney, fareye önce ses uyaranı verip daha sonra bunu elektrik şokuyla eşleştirerek vermek olarak örneklenebilir. Elektrik şoku farede korku tepkisi oluşturmaktadır. Bu tepki, alışveriş merkezinde elindeki silahı sallayan teröristi görünce bizde oluşandan farklı değildir. Tarlada koşan bir farenin, tepesinde onu izleyen yırtıcıyı fark eder etmez yaptığı ilk iş toprağı kazmak ve hareketsiz kalmaktır. Kafesteki deney faresi de tam olarak bunu yapmaktadır. Kan basıncı yükselmesi gibi sempatik sistem uyarılmasını anlatan ölçütlere bakarak faredeki hareketsiz kalma tepkisinin, sempatik sinir sistemi tepkisi olduğu gösterilmiştir. Pavlov'un köpeği ya da Küçük Albert örneklerinde olduğu üzere fare, zil sesinin tehlike olduğunu öğrenmektedir. Bir süre sonra zil sesini duyduğunda donup kalma davranışını sergilemektedir. Aslına bakarsanız fareler için zil sesine bile gerek yoktur çünkü deney kafesine kondukları



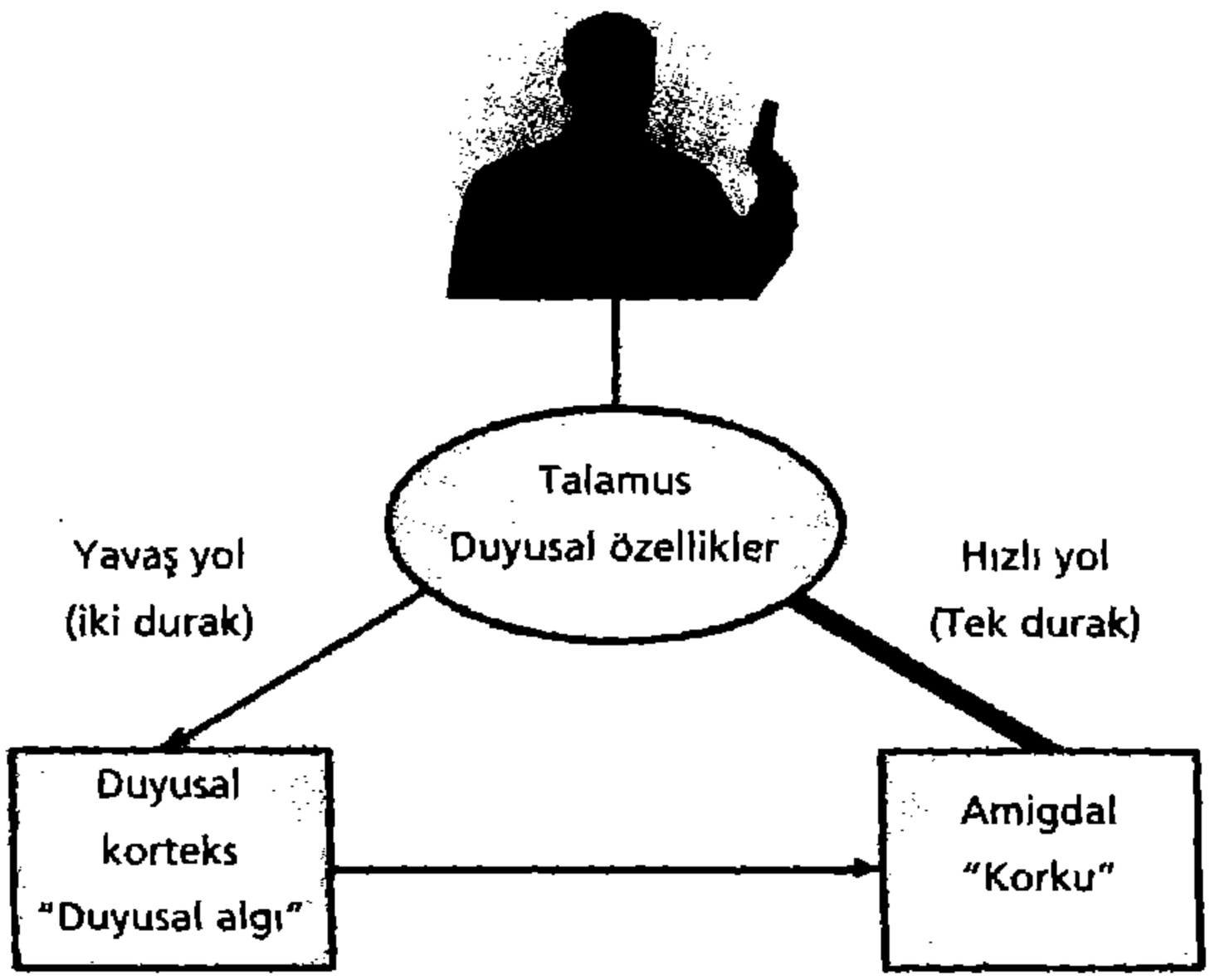
Şekil 11-3: Joseph LeDoux: Korku Tekerinin göbeği olarak Amigdal. Korkuya ivedi tepki, gözlerin büyümesi, kalbin hızlanması, kan basıncının artması, adrenalin ve kortizol boşalımı ile ürkme refleksi, donup kalma, kaçma veya savaşma.

anda bu tepkiyi geliştirmektedirler. Bağlamsal Öğrenme adı verilen bu öğrenmede, tek başına 'bağlam' oluşması bile öğrenilmiş tepkinin meydana gelmesi açısından yeterlidir.

Koşullanma modeli ile nörobilimciler çoğu tür için ortak özellik taşıyan beyin işlevleri ve tepkilerini araştırmaya başlamışlardır. Fareler, köpekler, maymunlar ve insanlar tehlikeden kaçınmayı 'korku koşullanması' yoluyla öğrenmektedirler. Bizlere gelince, korku koşullanması, insanlardaki anksiyete bozukluklarını açıklayan düzeneğe karşı gelmektedir. Bağlamsal Öğrenme ise belli yerlerin, kokuların ve başka ipuçlarının -ortada görünür bir şey yokken- nasıl olup da korkuyu gündemlediğini açıklamaktadır. Daha önce özellikli biçimde gelişmiş (belli bir yerde veya durumda ve aradaki bağlantının farkında olmadan) nahoş bir durum veya tehlike, bilinçdışı düzeyde, hipokampus/amigdale bulunan bağlantılı anılarca tanınmaktadır.

Korku koşullanması, beynimizin 'bademi' amigdalin korku ve anksiyete tepkimizi oluşturmakta en önemli yardımcısıdır. LeDoux, amigdalin 'korku tekerleğinin göbeği' olduğunu söylemektedir. Korku tepkisinde amigdalin rolünü açıklayan şematik model, Şekil 11-3'te gösterilmektedir.

Değişik türlerde yapılan lezyon çalışmalarında, amigdalin tahrip edilmesi, koşullanma yoluyla öğrenilmiş korku tepkisini engellemek-



Şekil 11-4: Koşullanmış Korku: Amigdale giden hızlı ve yavaş yollar. Hızlı yol anında tepki anlamında aşırılaşmış olabilir. Yavaş tepkide korteksin uyaranı değerlendirip, tepkinin uygunluğunu denetleme şansı vardır.

tedir. Talamus ve duyusal korteksin bu model için (Canon ve Papez modellerinde olduğu gibi) ayrı bir önemi vardır. Talamustan doğru akan algılar doğrudan bir yolakla amigdale ulaşmaktadır. Kortekse uğramadan geçen bu yol, tehlike uyaranlarına daha kısa yoldan yanıt verme işlevselliği taşır. Sensöryel talamustan kalkan ve sensöryel kortekse ulaşan girdiler, uyaran hakkında daha ayrıntılı ve incelikli değerlendirme bilgileri taşır ve hız açısından karayolu ile giden bir mektup gibidir. Oysa diğeri 'özel ulak' niteliğindedir. Şekil 11-4'te 'hızlı yol' ile 'yavaş yol' gösterilmektedir.

Kısa ve uzun yolla ilgili bir örnek: Köşeyi döner dönmez biriyle çarpışıyoruz. Sıçrayıp irkilerek geri çekiliyoruz. (Hızlı Yol) Daha sonra onun bizim eski bir arkadaşımız olduğunu fark edince, gülümseyerek onu kucaklıyoruz. (Yavaş ancak daha doğru olan yol) Amigdal, başka beyin bölgeleriyle kurduğu bağlantılar aracılığıyla bu durumu değerlendirmektedir. Uyaranı, komşu beyin bölgelerinde (hipokampus, parahipokampus, entortinal korteks gibi) mevcut anıların bilgisine sunmaktadır. Çünkü adı geçen bu bölgelerde uyaranla bağlantılı bilgiler bulunmaktadır. Koşullanma kafesine koyduğumuz faremizde, bağlamsal öğrenmeyi gündemleyen hipokampus "Oh, maşallah! İşte yine o kafes! Zilleri duyduğum, bana şok verdikleri yer şu! Başlıyoruz gene! Gelsin şoklar!" demektedir. Farenin bu

düzeyde bilinçli bir farkında oluşu ya da böyle ifadelendirecek bir dil becerisi elbette yoktur. Ancak hipokampusunda tehlikenin oluştuğu bağlam hakkında bilgisi mevcuttur. İnsanda amigdal ve hipokampus, farklı duygusallıkta anılar için kullanılmaktadır. Amigdal, bilinçdışı, hızlı tepkiler için kullanılırken (sıçramak); hipokampus köşede çarpıştığımız kişinin arkadaşımız olduğunu tanıyınca işlevsellik kazanmaktadır; "Vay dostum! Ne haber, haftalardır görüşmüyoruz!" deriz.

Korku ve anksiyete ile ilgili sinir temelli araştırmalar laboratuvar hayvanlarıyla yapılan çalışmalardır. Korku ve anksiyete yolakları filogenetik açıdan (evrimsel gelişme ve farklılaşma) en eski olanlardandır ve tüm omurgalılarda mevcuttur. Okuyucular içlerinden "Bana ne bunlardan? Fareler ve insanlar farklıdır." diye geçiriyorlardır. Farelerle insanlar arasında gerçekten fark vardır.

Modern nörogörüntüleme tekniklerinin gücü sayesinde insan beynini araştırabilmekte, kan akımını ölçebilmekte, dolayısıyla canlı insanda korku ve anksiyetenin haritasını çıkarabilmekteyiz. İyi ki farelerle insanlar arasında fark varmış! Iowa'da yaptığımız PET çalışmalarında, normal beynin, korku uyandıran uyaranlara verdiği tepkiyi görselleştirdik. Bu çalışmada sağlıklı gönüllülere, her biri iki saniye olmak üzere, bir dizi fotoğraf gösterilmiştir. Fotoğraf görüntüleri korku, huzursuzluk ve anksiyete uyandıracak niteliktedir; yaralanmış insan vücutları, bir deri bir kemik açlıktan ölmek üzere olan Afrikalı bir çocuk, kanlı ve açık bir yaranın üzerinde gezinen bir sinek/böcek gibi... Bu resimlere bakarken gelişen beyin tepkilerini hoş bir tabloya bakarken (birbirine aşkla bakan bir çiftin fotoğrafı) oluşan tepkilerle kıyasladık. Kıyaslama sonucunda ilginç bilgiler edindik. Sonuçlar Şekil 11-5'te gösterilmiştir (bkz. kitabın renkli fotoğrafların yer aldığı bölümü).

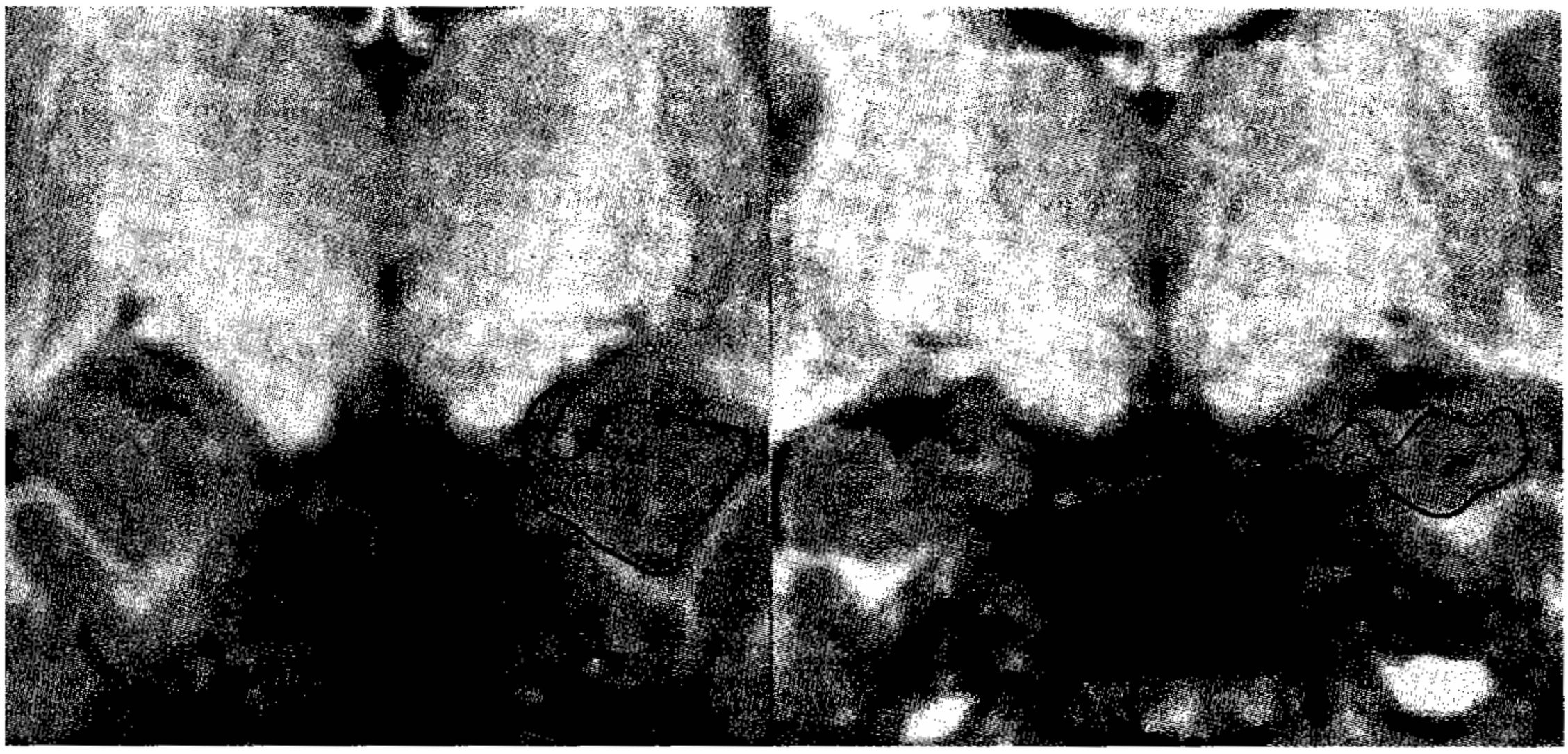
Nahoş korkulara yola açan uyaranlar beynin pek çok bölgesinde kan akımının artmasına yol açmakta olup, bu bölgelerin büyük bir kısmını hayvanlarda yapılan deneylerden zaten bilmekteyiz; amigdal, hipokampus, talamus, anterior singulat ve alt frontal bölgeler. Bu oluşumlar klasik olarak 'limbik sistem' tanımı içinde yer alan oluşumlardır. Oysa ilginç olanı, hoşnutluk taşıyan imgelerin serebral korteksteki alanları uyarmasıdır. Bu alanlar, diğer yaratıklarla kıyaslandığında, insanda daha gelişmiş olan alanlardır. Yani, mutluluk, hoşnutluk ve eğlencenin yüksek düzey beyin işlevleriyle bağlantılı olduğu ortaya çıkmaktadır. Ancak beynimizin en eski ve en deri-

ninde iyiden iyiye yerleşmiş bir duygu olarak korku ve anksiyete ile daha sık karşılaşmaktayız.

Korku ve anksiyetenin biyokimyası da araştırılmıştır. Cannon'un 'acil tepki' üzerinde yaptığı ilk çalışmalarda, adrenalinin 'Savaş veya Kaç' tepkisinin oluşmasında rol oynayan en önemli madde olduğu ileri sürülmüştür. Adrenalin sadece periferik sinir sisteminde (yani beynin dışında yer alan ve kaslarımıza, iç organlarımıza; kalp, akciğer, mide gibi giden yollarda) bulunmaktadır. Adrenalin, adrenal bezlerden strese tepki olarak salgılanır, kalp çarpıntısı gibi acil tepkilerin sorumlusudur. Peki, adrenalinin beyne ulaşmadığı düşünülürse, korku ve anksiyetenin zihinsel unsurlarını nasıl açıklamamız gerekiyor? Adrenalin, beyin tabanında (beyin sapı da denmektedir) ufak bir gri madde adacığını uyarmakta oradan da lokus sereuleus'a (gök mavisi yer; içerdiği hücrelerin uçuk mavi rengi nedeniyle) mesaj gitmektedir. Burası, adrenalinin 'beyin ikizi' olan norepinefrinin/noradrenalinin salgılandığı yerdir. Salgılanan norepinefrin doğrudan amigdal ve hipokampusa gitmektedir. Dolayısıyla 'limbik beyin' ile 'fiziksel beden' stres tepkisi sırasında ortak biçimde eylemlilik kazanmaktadır.

Stres tepkisi oluşmasında rolü olan kimyasal ulaklar sadece adrenalin ve noradrenalin değildir. Adrenal bezlerin iç kısımları adrenalin salgılarken, stres uyaranından etkilenen diğer kısımları kortizol salgılamaktadır, (bkz. Bölüm 9: Duygudurum Bozuklukları) Uygun zamanda ve miktarda salgılandığı sürece kortizol, stres durumlarına uyum sağlamamızda bize yardımcı olmaktadır. Kortizolün vücudumuzda pek çok organı etkilediğini bilmekteyiz. Stres uyaranına uyum amacıyla uyku/uyanıklık döngüsünü, zihinsel uyanıklığı ve bağışıklık sistemini düzenleyen kortizoldur. Kortizol üretiminin düzenlenmesi, geribildirim esasında işleyen döngüler aracılığıyla (Bölüm 9'da söz edilmiştir.) gerçekleşmekte ve 'çok az' ile 'çok fazla' arasındaki ince denge ayarlanmış olmaktadır.

Hipokampus ve amigdal, stres düzenlenmesinde rol oynayan kortizol reseptörü açısından zengin alanlardır. Birbirine komşu ve birbirinin tamamlayıcısı bu iki beyin bölgesi gerek anksiyetede gerekse kalım açısından farklı rollere sahiptir. Amigdal 'hızlı yol' yanıtlarımızı, düşünmeden verdiğimiz tepkilerimizi düzenler. Bu tip bellek, Bölüm 4'te ele aldığımız 'bilinçdışı' bellektir. Amigdal gibi 'ilkel' kökenli bir diğer yapı olan hipokampus ise amigdale göre biraz daha 'incelmiş' olup 'yavaş yol' yanıt sistemi içinde yer alır. Çünkü



Şekil 11 -6: Normal ve normal dışı hipokampus örnekleri. Soldaki normal bir hipokampus olup sağdaki tekrarlayan stresler sonucunda küçülmüş bir hipokampustur.

algılanan uyaranlarla, uyaran içeriği (bağlamı) arasında irtibat kurmak zorundadır. 'Bilinçli bellek' adını alan bu işlevde, çağıracağımız ya da anımsayacağımız anılar niyetimize göre şekillenir. Birbirini tümleyici bu iki beyin bölgesi kortizol düzenlemesinde farklı roller üstlenmiştir; amigdal kortizol salınımını uyarırken hipokampus baskılar.

Bruce McEwen (Rockefeller Üniversitesi) kortizolun hipokampus üzerindeki etkisi, stres ve bellekle ilişkisi konularında öncü çalışmalar yapmış bir nörobilimcidir. Amigdal daha 'sağlam' duran kesimdir çünkü strese bağlı süreğen kortizol uyarılmasından zarar görmez. Oysa hipokampus hassas ve incinir bir yapıdadır. Süreğen stres sonucunda hipokampustaki sinir hücreleri uzantılarını kaybetmekte ve neticede hipokampus küçülmektedir. Hayvan çalışmalarında gözlemlenen bu bulgu, yapısal MR görüntülemesi kullanılmak suretiyle insanda da gösterilmiştir. Şekil 11-6'da stres sonucu pörsümüş bir hipokampus ile normal hipokampus görüntüsü yer almaktadır.

Bellek, stres ve anksiyete arasındaki karşılıklı ilişkilerin anlaşılması açısından bu gözlemlerin büyük değeri vardır. Bilinçdışı bellek, bilinçli bellek, bellek kodlamasında kortizolün rolü, biriktirme ve depolama hakkında her geçen gün öğrendiklerimizle bu ilişkiler daha kesin biçimde ortaya çıkmaktadır. Söz konusu beyin bölgelerinin oluşturduğu ağ ilişkisinin çalışma biçimini anlamamız, bilinçdışını anlatan psikanalitik kuramlarla davranışçı okulun koşullanma

kuramları arasında bir senteze ulaşacağımız anlamına gelmektedir: Bir zamanlar asla bir araya gelemeyecek diye düşünülen iki uç... Bilinçdışı belleğin doğası ve üstlendiği rol, unutulmuş anılar, yapay/yanlış anılar, çakıp gelen anılar, istenmediği hâlde gelen anılar vb. önümüzdeki yıllarda daha iyi anlaşılacaktır. Hipokampus ve amigdal ilişkisi, ayrıca ikisinin diğer beyin bölgeleriyle kurduğu ağsal ilişki bunu bize birkaç on yıl içinde sağlayacak gibi görünmektedir.

Bütün bunların anksiyete bozukluklarının gelişmesiyle alakası nedir? Michelle'in, Pfizer'de işe başlamasının hemen ardından gelişen dayanılmaz panik ataklarını nasıl açıklayacak? Farelerde oluşan korku koşullanması ya da Küçük Albert'in koşullanmasının, milyonlarca insanın derdi olan anksiyete bozukluğu ile ilişkisi nedir?

Arada çok yakın bir ilişki vardır.

Michelle, metroya binmek üzere yerin altına indiği, ilk panik atağını geçirdiği o sabah zaten stresliydi. New York'a gelmekle -kuşkusuz- sempatik sinir sistemi farklı bir yaşama göre ayar tutturmuştu. Dolayısıyla Michigan'da olduğundan daha fazla anksiyetesi vardı. Metro sisteminin derinine indikçe, uyarılan çağrışımlar sonucu beyni 'dikkat tehlike!' sinyali vermişti. Bu çağrışım sadece ona özgüydü; yoksa onunla aynı koşullarda olan onlarca insan hiç de etkilenmiş görünmüyordu. Açık alanlara alışmış ve New York metro sistemine yabancı bir Orta-Batılı için Paris kanalizasyonunda sıkışmış Jean Valjean (*Sefiller* -Victor Hugo) gibi tuzağa düşürülmüş olmak ya da diri diri gömülmek korkusu fazla görülmemeliydi. Muhtemelen yakın zamanda tren çarpışması veya metro kazasıyla ilgili bir şeyler okumuş olmalıydı. *Sefiller* filmini çok yeni seyretmiş olabilirdi. Belki de çocukluğunda ceza olarak bir yere kapatıldığı için onu ürküten bir yaşantısı vardı; dolaba kapatılmış olma, asansörde kalma ya da aşırı kalabalık bir otobüste pestile dönme vb. aklınıza ne gelirse...

Michelle'in, hipokampusunda taşıdığı, bağlamsal nitelikteki bireysel tetikleyiciler yoğun ve araştırıcı bir terapi yaklaşımıyla iyileşebilir. Bu tetikleyiciler her ne ise; New York'a göre ayarlanmış otonom sinir sistemi ve metro kalabalığının yol açtığı hoşnutsuzlukla bir araya gelince 'o aynı/temel' korkuyu ya da panik duygusunu ortaya çıkarmaktadır: Bu, yırtıcı hayvandan kaçan tarla faresinde veya koşullandığı kafese giren deney faresinde oluşan ya da alışveriş yaparken eli silahlı teröristi görünce herhangi birimizde ortaya çıkan korkudan farklı değildir. Panik atağın yaşanmasıyla birlikte Michelle koşullanmaktadır. Aynı koşullarda tekrarlayan ertesi günkü atak

ille de kaçınılmaz değildir ancak 'ihtimal dahilinde' ile 'olasılığı var' arasında ifadelendirilebilecek biçimde beklenmelidir. Soğuk nevale bir tip olsaydı, bu tekrarlayıcı döngüden belki kurtarabilirdi. Ancak o her kimse zaten o idi, yani kendisiydi; kendi anılar zincirine sahip, tutkulu, koşturan ve başarı isteyen Michelle! Dolayısıyla hem başarılı bir iş için hem de tekrarlayıcı panik ataklar için bir numaralı aday hâline gelmektedir. Michelle'in ailesinde panik atak öyküsü olup olmadığı bilinmemekle birlikte, 'anksiyöz' yani bunaltılı olma eğilimi ailesel özellikler taşımaktadır. Michelle, bilmediği, örtük nitelikli genetik bir yatkınlık taşıdığından haberdar bile değildir! O sabah içtiği ikinci kahve ile birlikte (her vakit bir bardakla yetinirken) bu yatkınlığı belli bir sınıra doğru yükseltmiştir. Ve neticede o sabahın özgül tepkisi, aslında, Michelle'in bardağını taşıran onca etmenin bir araya gelmesinin sonucudur.

İlaç ve psikoterapinin yardımıyla Michelle, kısa sürede, yaşamını toparlamayı başardı. Anksiyete bozuklukları tedavisinde kullanılan ilaçlar nasıl etkilemektedir? Aynı zamanda psikoterapi nasıl devreye girmekte ve nasıl yardımcı olabilmektedir? Bunlar ilginç sorulardır.

Anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılan ilaçlardan bu bölüm sonunda söz edeceğiz. Ancak şimdiki hâlde onlarla ilgili bildiğimiz çok değişik türde ilacın anksiyete bozukluğunda kullanılabileceği ve etkili olduğudur. Ortak özellikleri beyindeki nörokimyasal sistemleri etkilemeleridir. Bu elbette şaşırtıcı değil, şaşırtıcı olanı etkilenen sistemlerin birbirinden oldukça farklı sistemler olmasıdır. Eski kuşak antianksiyete ilaçları, benzodiyazepinler, beynin GABA sistemini etkilemektedir. Aşırı etkinlik yaratan norepinefrin sistemini, (lokus sereleus merkezli ve beynin her tarafına dağılan. Bkz. Böl.4) alt düzey işlevselliğe göre ayarlamaktadır. Doğrudan amigdal ve hipokampusa ulaşan noradrenerjik yollar vardır. Bu bölgelere yönelik veri girişinin azaltılması hâlinde; amigdalin yol açtığı koşullanmış korku tepkisinin oluşmasını ya da hipokampustaki bağlamsal anıların ayağa kalkmasını engellemiş olmaktayız. GABA sistemi, korteks boyunca yer alan noradrenerjik aktivite üzerindeki doğrudan etkisi aracılığıyla 'beklenti' anksiyetesini de azaltmaktadır.

Son yıllarda donanım listesinde yer alan ilaçlar arasında en bilinenleri, SSRI kısaltmasıyla bildiğimiz, serotonin gerialım engelleyicileridir. Bu ilaçlar doğrudan serotonin sistemine yönelik olup serotonin eylemini artıran bir etkiye sahiptir. Aslında depresyon ilacı olarak kullanılmasına karşın bu ilaçların anksiyete tedavisinde yer

alması şaşırtıcı gelebilir. Ancak birkaç hafta süren tedaviden sonra, bu ilaçların doğrudan ya da dolaylı bir biçimde noradrenerjik aktivite üzerinde etkiye sahip olduğu araştırmalarla gösterilmiştir. 12 Haftalık bir tedaviden sonra yapılan ölçümlerde SSRI'ların noradrenalin aktivetesini doğrudan ya da dolaylı olarak azalttığı saptanmıştır. Uzun süreli SSRI tedavisi adrenal kaynaklı kortizol üretimini hipotalamus düzeyinde yaptığı engelleyici etki ile oldukça azaltmaktadır. Dahası, serotonin nöronlarının doğrudan amigdale giden uzantıları vardır; dolayısıyla hem talamustan hem de sensoryel korteksten gelen uyarıcı girdiler engellenmektedir. SSRI'ların anksiyete azaltıcı etkisindeki temel düzenek bu sonuncusu olabilir.

Peki, farklı psikoterapötik yaklaşımların anksiyeteyi iyileştirmedeki rolü nereden kaynaklanmaktadır? Anksiyetenin nörobiyolojisi hakkında bildiklerimiz arttıkça soruyu yanıtlayacak kanıtlar açısından zenginleşmekteyiz. Anksiyetenin ortaya çıkışının hem subkortikal (amigdal) hem de kortikal unsurlara bağlı olduğunu bilmekteyiz. İlaçlar, subkortikal ya da kortikal unsurlara yönelik nörokimyasal etki üretmekte bu yolla yarar sağlamaktadır.

Psikoterapiler ise hipokampustaki bellek sistemlerine ve kortikal unsurlara yönelik etki oluşturmaktadırlar. Örneğin, 'sistematik duyarsızlaştırım' adı verilen davranışçı yaklaşımda koşullanma ortadan kaldırılmaktadır. Öğrenme ve bellek düzenekleriyle ilgili artan bilgilerimiz sonucunda sistematik duyarsızlaştırımda olanlar şudur: Hipokampustaki hücreler, depolayarak sakladıkları bağlamsal ipuçlarını yeniden örgütlemekte ve bir süre-sonra bu ipuçları tehlike sinyali olma özelliklerini yitirmektedir. Böylelikle koşullanmış tepki gelişmemektedir. Bağlamsal anıların kortikal düzeyde deşildiği psikoterapide ise müdahale yine kortikal düzeyde olmaktadır. Çünkü prefrontal korteksten, hipokampus, amigdal ve talamusa birçok bağlantı vardır. Bu bağlantıların psikoterapi aracılığıyla yüksek kortikal düzeyde değiştirilebilmesini (korku tepkisinin ve anksiyete düzeyinin azalması) tam olarak açıklayamamakla birlikte bununla ilgili düzeneklerin önümüzdeki yılarda daha açık hâle geleceğini bilmekteyiz.

Anksiyete Bozukluklarının Çeşitleri

Birbirinden farklı anksiyete bozukluklarının ortak paydası, uyuma yönelik anksiyete tepkisinin hız ayarlama özelliğini yitirmesiyle çoğu

insanın yaşadığı, kontrolden çıkıp yokuş aşağı pazar yerine dalma korkusudur. Her biri için ayrıca tanımlanmış tetikleyici bir mekanizma, belirtiler ve öznel yaşantılar olmakla birlikte patolojik anksiyete hepsindeki ortak özelliktir. Panik Bozukluk, Fobik Bozukluk, Travma Sonrası Stres Bozukluğu, Yaygınlaşmış Anksiyete Bozukluğu ve Obsesif-Kompulsif Bozukluk bu grupta yer alan başlıklardır.

Panik Bozukluk

Michelle olgusu, ders kitaplarına girecek nitelikte bir panik bozukluk olgusudur. Hastalığın esası 'panik ataklar'ın bulunmasıdır. Panik atak, tehlikeli bir şeyle karşılaştığımızda; silahlı biri, vahşi bir hayvan, dağdan aşağı inen bir otomobil vb. yaşadığımız yoğun korku tepkisinin normal dışı bir çeşitlemesidir. Zihnin gerisinde yatan bilinçdışı bir tetikleyici olmakla birlikte panik atakların gelişi, bilinç düzeyinde böylesi bir tetikleyiciyle karşılaşmayı ille de gerektirmemektedir.

Ataklar hem ruhsal hem de bedensel unsurları bir arada barındırır. Bu iki ayrı nitelikteki unsurun görece dengeleşmesi bir insandan diğerine farklılık sergiler. İlk atakta kişi yolunda gitmeyen bir şey olduğunun farkındadır ve uyarılır. Bedensel belirtiler, nefes darlığı, boğulma hissi, kalp çarpıntısı, göğüs ağrısı, mide bulantısı ve titremedir. Bedensel ağırlıklı belirtiler kişiyi kalp krizi geçiriliyor düşüncesiyle acil servise kadar götürür. Yapılan tüm tetkikler normal sonuç verir. Kişiye bunun 'sinirsel' olduğu, aslında ortada sorun demeye değecek bir şey olmadığı söylenir ya da böyle anlaşılmaya uygun davranılır. Atakların tekrarlamasıyla birlikte kişi, artık 'bir şeylerinin' olduğuna iyiden iyiye kanaat getirdiği için sonunda ruh hekimine gider.

Başlangıçta ruhsal belirtiler ön plandaysa, ya ilk ataktan hemen sonra ya da atakların tekrarlar hâle gelmesiyle ruh hekimine gidilir. Zihinsel gösterilerin ağırlıklı olduğu hâllerde, içselleştirilmiş çıplak bir korku vardır. Denetimin yiteceği, insanın çıldıracağı, gerçeklikten kopuş yaşanacağı, ölmek üzere olduğu yaşantısı belirgindir. Tablo 11-1 panik atak sırasında yaşanan belirtileri gruplandırarak vermektedir.

Bu kitabı okuyanların neredeyse hepsi, bu belirtilerden birini ya da ikisini mutlak yaşamışlardır ya da panik atak geçirmiş olabilirler. Sinirlenmemize bağlı olarak bazen soluğumuz daralabilir ya da kalbimiz küt küt atabilir. Aramızda bir kez panik atak geçirmiş oldu-

ğunu anımsayanlarımız vardır. (Beklemediğimiz anda bizi sözlüye çağırmışlardır, aradığımız yanıt bir türlü aklımıza gelmemiştir, kalkıp konuşma yapmamız gerekmiştir ya da havada sallanan uçak zar zor inebilmiştir vs.) Atak tekrarlamamış ve kendi kendini sınırlamış olabilir. Bu işaretler, belirtiler hâline geldiğinde artık panik atak söz konusudur. Kişi yaşadıklarından etkilenmeye başlamıştır.

TABLO 11-1:

Egemen 'Ruhsal' Belirtiler	Egemen Bedensel Belirtiler
Korku ve huzursuzluk hissi	Göğüs ağrısı ve huzursuzluk
Gerçeklik ve kendilikten kopuş	Kalp çarpıntısı
Kontrolü yitirme, deli olma korkusu	Nefes darlığı
Ölme korkusu	Boğulma hissi
	Titreklik
	Bayılma hissi
	Mide bulantısı
	Ürperti
	Üşüme veya sıcak basma hissi

DSM sınıflamasına göre panik atak olabilmesi için yaşanan yoğun korkuyla birlikte yukarıdaki tabloda belirtilerden en az dört tanesinin mevcudiyeti şarttır. Değişmez bir kural olarak paniklerin bir ya da iki defadan daha fazla görülmüş olması gerekmektedir. Bazen sorunun ruhsal olduğunu kabullenmekte zorlanan kişiler bir doktordan diğerine, sorunun 'köküne' inene dek dolaşır ve sonunda ruh hekimine ulaşır. Çarpıntı için kardiyoloji, soluk darlığı için göğüs hastalıkları, sıcak basması için kadın-doğum, karın ağrısı ve bulantı için gastroenteroloji ziyaret edilen uzmanlık dalları arasında yer alır. Dal uzmanları kendi açılarından dişe dokunur bir şeyle karşılaşmazlar. Panik atakları, gerçek anlamda doğru tanı konulduğu zaman iyileşebilecektir.

Kimi panik hastalarında, hastaya agorafobi (agora=pazar yeri; fobi=korku) yani açık alan korkusu eşlik etmekte olup hastanın yaşamını en çok sınırlayan durumlardan biri de budur. Hayvanlarda gözlenen donup kalma tepkisinin insandaki biçimi olarak alınabilir. Açık alana çıkması hâlinde yırtıcıyla karşılaşacağı korkusuyla -farenin yaptığı her neyse- kendini güvende hissettiği kapalı mekânı terk

ederek açık alana çıkmaktan korkan (dolayısıyla güven bağlantısını yitireceğinden korkan) insanın korkusu aynıdır. Agorafobisi olanlar, kamuya açık yerlerde atak geçirerek denetimlerini yitirecekleri korkusuyla bu tip yerlerden uzak dururlar. Uçağa binmezler, arabayla uzun seyahatlere **katlanamazlar, köprü** ve tünellerden geçemezler. Ciddi boyuta ulaşmasıyla, kişi artık evden çıkamaz hâle gelmiştir.

Fobik Bozukluk

'Fobisi olmak' söylemiyle beraber, neredeyse herkes bir fobiye sahip olmuştur. Aslında, sık ifade ettiğim biçimiyle; herkesin bir ya da iki fobiye sahip olup, ardından kendini 'normal' kabullenme hakkı vardır. Tablo 11-2'de sık rastlanılan fobiler listelenmiştir. Bu isimleri öğrenmek ve terminolojik zenginlik (dolayısıyla psikiyatri bilgisi) ile etrafı etkilemek eğlenceli olabilir. Klostrofobiyi duymuşuzdur hatta bizde bulunabilir; akrofobiyi hatta homofobiyi bile duymuş olanlarımız bulunabilir. Ancak kaç tanemiz araknofobinin örümcek korkusu ya da triskaidekafobinin 13 numara korkusu olduğunu bilir ki? 13. kata giden bir asansöre hiç binmemiş biri için bunu öğrenme şansı bile olmayabilir.

Yukarıda sözünü ettiğimiz agorafobinin dışında fobik bozukluklar; sosyal fobiler ve özgül fobiler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Sosyal fobi, başkalarının önünde bir şey yapmaktan duyulan korku, mahcubiyet ve sıkılma korkusudur. Özgül fobi ise özgül nitelik taşıyan nesne ya da durumlarla ilgilidir. Sosyal fobisi olanlar toplum önünde konuşma, umuma açık yerleri kullanma, orta yerde telefonla görüşme, başkalarının yanında yeme, okuma, hesap yapma vb. eylemlerden kaçınırlar. Bazen bu inzivaya çekilme kertesinde, kendini tamamen kapatma düzeyine ulaşabilir.

TABLO 11-2

Sık Rastlanılan Özgül Fobi Tipleri

Fobi	Odak korku	Fobi	Odak korku
Hayvan Tipi		**Kan, yaralanma, injeksiyon tipi**	
Ailurofobi	Kedi	Hemofobi	Kan
Araknofobi	Örümcek	Odinofobi	Ağrı
Sinofobi	Köpek	Poinofobi	Cezalandırılma
Entomofobi	Böcek		
Ofidiofobi	Yılan	**Durum tipi**	
		Apeyrofobi	Sonsuzluk
Doğal çevre tipi		Klostrofobi	Kapalı alan
Akrofobi	Yükseklik	Topofobi	Sahne korkusu
Amatofobi	Toz		
Frigofobi	Soğuk hava	**Diğer tipler**	
Keraunofobi	Şimşek	Ginofobi	Kadınlar
Nistofobi	Gece	Homofobi	Eşcinseller
Fonofobi	Yüksek gürültü	Kakorrafiofobi	Başarısızlık
Fotofobi	Işık	Logofobi	Sözcükler
Pirofobi	Yangın	Teofobi	Tanrı
		Triskaidekafobi	13 Numara

Fobiler sık rastlanılan yaygın durumlardır. Nüfusun yüzde üç ila beşinin sosyal fobiden etkilendiği düşünülmektedir. Özgül fobide ise bu oran yüzde 25'e kadar çıkabilmektedir. Yılandan, örümcekten korkuyor olmak toplumsal uyumla bağlantılı anlaşıldığında fobiler ruhsal hastalık kabul edilebilir mi? Yanıt çok açıktır; kişinin yapmak istediğine engel olduğunda ya da ihtiyacını karşılamasını önler düzeye geldiğinde 'evet'. Yılandan korkmak çok ender olarak insan yaşamına müdahil bir hâle gelir: En kötüsü hayvanat bahçesine ya da hayvanat bahçesinin o bölümüne gitmemek ve çocuklarımızın yaşayabileceği hayal kırıklığıdır. Ancak kedi ya da köpekten korkan bir arkadaşınız var ve siz, kedisever yahut köpekseverseniz, asla bir araya gelemeyeceğiniz akşam yemeklerini göze almak zorundasınız.

Kişiler genellikle günlük yaşamlarının etkilendiği noktada fobi tedavisi için doktora giderler. Seyahat şirketi olan bir insan için uçak korkusu ya da bürosu üst katlar olan için yükseklik korkusu mesle-

ğin icrası açısından ciddi bir sorundur. Öğretmenseniz, yöneticiyseniz topluluk önünde konuşmak zorundasınız. Fobisi olanlar içinde yardım arayanların oranı yüzde 2'dir. Yaşamlarını neredeyse engelli olarak sürdürmek zorunda kaldıkları için başvururlar. Korkuları yoğunlaşmış, aşırılaşmış, günlük yaşamlarını sürdüremez hâle gelmişlerdir; işte, evde çalışmak olanaksızlaşmış, sosyal aktivitelere katılamaz olmuşlardır.

Postravmatik Stres Bozukluğu (PTSB)

PTSB genel tıp içinde en erken tanınan anksiyete bozukluklarından biridir. J. M. DaCosta isimli hekim, Amerikan iç savaşına katılmış bir olgudan kalkarak yazdığı makaleyi 'Huzursuz Kalp' başlığıyla 1871 yılında *American Journal of Medical Sciences*'ta (Amerikan Tıp Bilimleri Dergisi) yayımlamış ve bir sendrom tarif etmiştir: Göğüs ağrısı, hızlı ve düzensiz kalp atımları, sersemlik. DaCosta, belirtilerin kalple ilişkili olmadığını, onun yerine sinir sisteminde genel olarak aşırılaşmış bir duyarlılığın ve tepki verme biçiminin söz konusu olduğunu gözlemlemiştir. Steven Crane, *Red Badge of Courage (Kırmızı Cesaret Kurdelesi)* isimli çalışmasında benzer tabloyu edebiyat alanında tanımlamıştır. Sendrom, savaş stresi ile tetiklendiği için diğer bir adı *Asker Kalbi* olmuştur. Birinci Dünya Savaşı sırasında yaşananlara bakarak tabloya farklı isimler verilmiştir: Mermi Şoku, Savaş Yorgunluğu, Travmatik Savaş Nörozu gibi. İkinci Dünya Savaşı sırasında insanlık gayri insani yeni eylemlere (esir kampları, değişik işkence yöntemleri, Hiroşima, Dachau gibi) maruz kalmıştır. Gerek savaş sırasında gerekse savaş dışında karşılaşılan sivil nitelikli felaketlerde (deprem, uçak kazası, yangınlar, bina çökmeleri vb.) strese bağlı tepkilerin ortak özellikler taşıdığı gözlemlenmiştir. *Sophie's Choice, The Towering Inferno* ve *Titanic* gibi filmlerde bu tür ürkütücü deneyimler işlenmektedir.

Psikiyatrik tanılarla ilgili bir elkitabı oluşturma kararı ile İkinci Dünya Savaşı'nın çıkışı çok yakın ilişkilidir: Amerika'da bulunan, farklı eğitim geçmişine sahip ruh hekimlerinin ilk kez bir araya gelişi bu olaya bağlıdır. Bu hekimlerin her birinin farklı etnik ve psikososyal kökenden gelen askerlerle ilgili kişisel deneyimi (değerlendirme ve tanılama) vardı. Başlangıçta hemen sağlanamamış olmasına karşın görüş birliğine duyulan gereksinim ortadaydı. Meslekten asker olmayan, aylar yıllar boyu askerlik yapmış olan gaziler vardı. Bunla-

rın bir kısmında Savaş Nörozu gelişmişti. Savaş sonrasında bu konuda yazılmış kitaplar bulunmaktadır.

Savaş sonrası dönemde Gaziler İdaresi (Veteran's Administration) kendilerine ait yeni ve gelişmiş hastane sistemlerinde kullanılmak üzere bir tanı elkitabı geliştirmiştir. Bu noktada Amerikan Psikiyatri Birliği daha kapsamlı ve ruh hekimlerinin *kullanacağı* DSM'yi *(Diagnostic and Statistical Manual)* yaratmıştır.

Tanılardan biri Büyük Stres Reaksiyonu (Gross Stress Reaction) adını taşımakta ve askeri ya da sivil nitelikte felaket yaşamış olan insanları tanımlamaktaydı. Tanının tarifi şöyleydi:

Büyük ya da sıra dışı bir stresle karşılaşıldığında, normal kişilikte olanlar, korku ile baş ederken var olan tepki örüntülerini kullanırlar. Bu tepki örüntüleri, olayın geçici olup olmadığına, tepkinin geri dönüşlü olup olmadığına ve klinik öyküye bakarak nörozdan psikoza değişmektedir. Zamanında ve uygun biçimde tedavi edilirse hemen iyileşmektedir. Tablonun nörotik reaksiyonlardan birine doğru ilerleme olasılığı da vardır. Tanı, bireyin ciddi fiziksel taleplere maruz kalması ya da ruhsal stresle karşılaşması hâlinde (yangın, deprem, patlama vs.) geçerlidir. Tanı daha önce normal olan ancak katlanılamaz stres yükü taşıyan insanları da kapsamaktadır.

DSM'nin ikinci baskısında Büyük Stres Reaksiyonu tanısı -tanıyı kullanan hekimlerin bulunmasına karşın- açıklanmayan bir nedenle terk edilmiştir. Üçüncü baskının (DSM III) hazırlıkları 1970'lerin başında, Vietnam Savaşı'ndan hemen sonra başladı. I. ve II. Dünya Savaşları'nda olduğu gibi bu savaşın bedelini de genç insanlar ödemişti. Ruh hekimleri buna uyacak bir tanı başlığı için resmi elkitaplarına döndüklerinde bir şey olmadığını gördüler. Vietnam gazileri buna hükümetin diğer bir başarısızlığı ve orada kurban edilmiş insanları kamuoyunun gözünden kaçırma gayretkeşliği olarak baktılar. 'Vietnam Sonrası Sendromu' yerine kullanılacak 'Büyük Stres Reaksiyonu' tanısı, politik olarak el uzatılamayacak kadar sıcaktı.

DSM III'ü yaratan 12 kişilik Görev Gücü'nde yer alan insanlardan biri de bendim. Başkan Bob Spitzer, 'Vietnam Sonrası Sendromu' yerine kullanılacak 'Büyük Stres Reaksiyonu' tanısının yer alması konusunda sorumluluğu üstlenip üstlenmeyeceğimi sorduğunda yanıtım 'evet' olmuştu. Çünkü bu konu ile ilgili çalışmalarım vardı. Hastalarım askerler değildi ama olabilecek en ciddi yaralanmalardan birine uğramış insanlardı; yanık vakaları. Sorumlu cerrahın -aynı za-

manda arkadaşımdı- davetiyle iki yıl boyunca yanık ünitesinde günlük vizitler yaptım, hasta ve yakınlarını dinleyip teselli ettim.

Yanıkla ilgili deneyimimin üzerinden yirmi yıl geçmiş olmasına karşın, karşılaştığım insanlar benim için hâlâ bir günbatımı kadar canlı durmaktadır. Sağ elini ve sağ bacağını kaybetmiş ve bu acıya cesur biçimde katlanmış 48 yaşındaki elektrik kontrolörüne, üç ay sonra taburcu olurken, evindeki merdiven meselesini sormuştum. Huzursuz bir gülümseme ile "Sanırım, aşağıdan yukarıya, yukarıdan aşağıya kaymak zorundayım," diyerek yanıtlamıştı. Kömür ızgarasını yakmak üzere benzin kullandığı için yüzü yanan 25 yaşındaki güzellik uzmanı, geçirdiği plastik ameliyatlar sırasında üç dört yıl boyunca yüzünü eşarpla gizleyerek gezmişti. 28 yaşındaki bir başkası, kocası, iki yaşındaki kızı ve beş yaşındaki oğluyla yeni bir eve taşınmıştı. Gaz şirketinin hatası sonucu oluşan sızıntı ve kocasının çaktığı kibritle bütün evi saran patlama ve alevler sonucu kadın, oğlunu ve eşini kaybetmiş, kızı ve kendisi ağır olarak yaralanmıştı. Her ikisi de vücutlarındaki yanık izlerinin yanı sıra ellerini kullanamıyorlardı. Anne, daha sonra kendi ağrısının yanı sıra kızının ağrısına tanık olmak suretiyle çok büyük bir acıya katlanmak zorunda kalmıştı. Şekil bozukluğuna yol açacak derecede yanmış bir diğer anne, üst katta uyuyan bebeğini kurtarmak için çabalarken yaralanmıştı. Çabası boşunaydı çünkü bebeği dumandan boğularak ölmüştü. Yüzündeki yanık izlerini cesaretinin nişanesi olarak ömrü boyunca taşıdı.

Yanık yaralanmaları iki üç ay süren hastane yatışlarını gerektirdiği için, tüm hastalarımı iyice bilmek zorundaydım. İnsanların fiziksel ve duygusal streslere nasıl yanıt verdikleri konusunda onlardan pek çok şey öğrendim. Yanık yaraları son derece ağrılıdır. Pansumanın çok sık değiştirilmesi ve yaranın cerrahi yolla tımar edilmesi gerekir. Tüm fizik zorluklar, ruhsal olanları da (şekil bozukluğu, işlev kaybı, sevdikleri bir insanın kaybı ya da onun çektiği acıya tanık olma gibi) beraberinde getirmektedir.

Hastalarımın ortaklaşa paylaştıkları, evrenselleşmiş belirtileri vardı; felaketi yeniden yaşıyorlar, tekrarlayan kâbuslar görüyorlar, aşırı bir ürkme ve korkma tepkisi ya da olayla ilgili ruhsal bir uyuşukluk sergiliyorlardı. Bu belirtiler, yanık ünitesinde kaldığı sürece, birinci ya da ikinci haftadan hemen sonra (deliriumdan çıkışı izleyerek) neredeyse tüm hastalarda gördüğüm belirtilerdi. Posttravmatik belirtiler hastane yatışı boyunca devam ediyordu.

Bu zorlu yaralanmadan sonra uzun sürede insanın nasıl uyum sağladığını merak ediyordum. Aynı anda iki çalışmama ek olarak, 10 yıl önce yanık yaralanması geçirmiş insanlarla yürüttüğüm bir izlem çalışmam daha vardı. Onlardan bir kısmının belirtileri, olayın üzerinden onca zaman geçmiş olmasına karşın farklı değildi. Yaralanma öncesinde, alkolün kötüye kullanımı, depresyon ya da öğrenme güçlüğü gibi sorunu olan insanların kalıcı 'stres reaksiyonu' yatkınlığı daha fazlaydı. Bazıları gerek geçirdiği travmaya gerekse sonucunda oluşmuş şekil bozukluğuna, çevrelerinin yakın ve koruyucu desteği sonucunda iyi uyum sağlamışlardı. Yaşıyor olmaları mutlulukları için yeterliydi. Yaşamın ufak tefek ayrıntıları onlara mutluluk veriyordu. Bazısının dini inancı, varlıklarına anlam katmak için yeterli oluyordu. Bu araştırmayı yaptığımda yirmili yaşların sonlarında otuzlu yaşlara doğru geliyordum. Araştırma *New England Journal of Medicine* ve *Annals of Surgery* 'de yayımlandı. Genç bir hekim ve ruh hekimi olarak, yanık hastalarıyla yaşadıklarım, insan acısı ve insanın kutsallığı üzerine unutulmaz derslerle doluydu.

Tüm bunların üzerine, Büyük Stres Reaksiyonu ya da yeni adıyla post-Vietnam Sendromu tanısının kitaba konması için, lobi yapılacak en uygun insanın ben olduğumu söylememe gerek yok sanırım; onları ilgiyle dinleyen ve neden söz ettiklerini bilen bir kulak! Yanık ve savaş travması oldukça farklı nitelikte görünse de sonunda değişmez ortak bir yola çıkmaktadır. Bu, işkence vb. travmalar için de böyledir. Dolayısıyla sendromu tek bir travmaya bağlayarak adlandırmak yanlış olacaktı. Bu nedenle yalın ve tanımlayıcı bir isim önerdim: 'Posttravmatik stres bozukluğu' Vietnam gazileri temsilcileriyle yapığımız çalışmanın sonucunda PTSB diye bilinen tanının ölçütlerini geliştirdik. DSM III metninde, bu çok eski 'yeni' tanının ayrıntılı bir tarifini yazdım.

Ruhsal hastalıkların genetik ve çevresel etmenlere bağlı olarak geliştiği göz önüne alındığında, PTSB, devamlılığın 'çevresel ucu'nda yer alan hastalıklar için iyi bir örnektir. Stresle karşılaşmamaları hâlinde PTSB tanısı alanların başka türlü bu hastalığı geliştirmeyeceklerini bilmekteyiz. 1970'li yıllarda, özgül tanı ölçütleriyle resmi tanım yaparken, görmezden geldiğimiz en önemli husus, stresörün şiddetini tarif etmemiz gerektiğiydi. DSM III tanımında stresörün 'normal insan yaşantısı sınırını aşacak' şiddette olması tarif edildi. Sonraki baskılarda stresör tanımı 'ölüm veya ölüm ya da yaralanma tehdidi, kendinin ya da başkasının bedensel bütünlüğüne yönelik

tehdit ve tehlike' olarak genişletildi. PTSB üç genel grup belirti üzerine tanımlanmaktadır: (I) Travmaya yol açan olayın mütecaviz anılar, kâbuslar, anlar olarak yeniden yaşanması, (II) travmayı anımsatacak olaylardan kaçınma ya da tepkilerde uyuşma, olayı anımsayamama ya da duyguların dar sınırlarda seyretmesi, (III) artmış uyarılma ile ilgili ısrarcı belirtiler (otonom aşırı aktivitesi, aşırı uyanıklık, abartılı ürkme tepkisi, uyuyamama ya da uyanamama).

Neden bazı insanlar PTSB geliştirirken diğerleri geliştirmez? Vietnam'a giden herkes PTSB olarak dönmedi. Yanık hastalarımın yüzde 100'ü hastaneye yatışlarının ilk üç ayı içinde akut PTSB geliştirmişti. Başlangıç travmadan 2 ila 5 yıl sonra bu oran yüzde 30'a düşmüştü. Neden bazı insanlarda kalıcı stres tepkisi oluyor da bazıları bir biçimde unutuyor ve iyi oluyor?

Yanıt o kadar kolay görünmüyor. İlişkili üç etmen var: Stresörün ciddiyeti ve şiddeti, kurbanın kişisel ve duygusal kaynakları ve olaydan sonra sağlanan ruhsal desteğin niceliği. Özgün Gross Stress reaksiyonu tanımına göre, bu sendromun geliştiği insanların büyük kısmı normaldir. Yanık hastalarıyla olan bireysel tecrübem hepsinin o denli şanslı olmadığını ortaya koymuştur. Bazılarının yanıkları epilepsi atağı geçirdikleri sırada ateşe düşmeleri sonucu oluşmuştu. Alkol bağımlısı olup yatağında sigara içerken sızanlar ve yananlar vardı. Özellikle bu tür insanlar, daha az sağlıklı olanlar, travmadan çok uzun yıllar sonra bile güçlükleri hâlâ devam eden insanlardı. Genç çocukların yaşadıkları, şiddet olarak daha yüklüydü. Erişkinler baş etme konusunda belli bir dağarcığa ve tarza sahipken, çocukların böyle bir şansı yoktu. Hepsinin eşitlendiğini varsaydığımız koşulda, stresör ne denli ciddi ve şiddetliyse PTSB gelişme şansı o denli yüksekti. En sert kemiğin bile yeterince stresle karşılaşması hâlinde kırılması gibi. Tekrarlayan işkenceye maruz kalmış insanlarda, yanık hastalarımda olduğu üzere, PTSB'ye uğrama şansı yüzde 100'dü. Kemik, diyelim ki osteoporoza bağlı olarak, zaten zayıfsa elbette daha kolay kırılacaktır. 'Ruhsal kemik yapısı zayıf olanlar'ın, daha az şiddetteki stresörle bile PTSB geliştirebileceğini söyleyebiliriz.

PTSB, ruhsal yaşantıların nörobiyolojik sonuçlara çıkacağının en iyi örneklerinden biridir. Dolayısı ile Beden-Zihin ikiliği oldukça yanıltıcı bir aşırı-yalınlaştırmadır. Klinisyenler ve nörobilimciler değişik nedenlerle (savaş, tecavüz, işkence nedeniyle) PTSB geçirmekte olanları modern nörogörüntüleme araçları ile incelediler. Hipokampustaki değişme (MR ile ölçülmüş) en sık tekrarlayan bulgu

idi. Travma, amigdal aracılığıyla, beyindeki korku/alarm yolaklarını izleyerek olaylar zincirini başlatmaktadır. Adrenalin ve kortizolün sürekli biçimde artması hipokampusta (yüksek kortizol düzeylerine duyarlıdır) tahribata yol açmaktadır. Dolayısıyla diğer çalışmalarda da gösterildiği üzere hipokampus ölçümleri azalmaktadır. Şekil 11-6'da MR'la görselleştirilmiş normal bir hipokampus ile düşük ölçümlü bir hipokampus görülmektedir.

Hipokampustaki değişmeler PTSB'nin kimi belirtilerini açıklamaktadır, (tekrarlayan anılar ya da kâbuslar gibi.) Ayrıca PTSB'nin muhtelif nitelikteki 'otonom sistem' belirtileri sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesine bağlıdır. Yüksek norepinefrin düzeyleri, uyanıklık, aşırı ürkme tepkisi verme ya da taşikardi gibi belirtileri açıklamaktadır. Bu tepki, sempatik sinir sisteminin çok iyi bildiğimiz 'Savaş-Kaç' düzeneğinin, yani insanların algıladıkları tehlikeye yanıt olarak savunmaya geçmelerinin sonucudur. PTSB'si olan bir insan, süreğen olarak, algılanmış tehdidin mütecaviz anılarıyla yaşar. Tedavinin amacı terapötik yolla süreğenleşmiş uyarılmayı azaltmaktır. Hipokampustaki değişmenin tedavi ile geri dönen bir değişiklik olup olmadığını henüz bilmiyoruz. Ancak beynin iyi ya da kötü değişmelere esnek bir biçimde yanıt verebilme becerisinin bu olasılığı desteklediğini söyleyebiliriz.

Yaygın Anksiyete Bozukluğu

Anksiyete bozuklukları içinde en hafif olanı ancak en çok görülen klinik şeklidir. Sokaktaki insanın 'hep stresliyim' dedikleri durumu tarif eden haldir. İnsan çoğu zaman kaygılı ve huzursuzdur. Gerginliğinin arttığını, sabırsızlandığını, kolay yorulduğunu ve uyuyamadığını ya da uyanamadığını ifade eder. Kaygı ve gerginlikleri, dikkatlerini yoğunlaştırmalarını engeller. Genel nüfustaki oranı yüzde 4-7 arasındadır.

Hastaların çoğu böyle doğduklarını, yaşamları boyunca böyle olduklarını söylerler. Öznel nitelikteki bu gözlem yaygın anksiyete bozukluğunun ailede bulunabileceğine dair (birinci derece akrabalarda yüzde 25) çalışmalarla desteklenmiştir. Kalıtsal bir özelliğin varlığı, sinir sisteminin buna uygun bir ayar tutturacağı anlamına gelmektedir. Bir anlamda 'tehlike regülatörü' en üst düzey norepinefrin salgılamak üzere ayarlanmıştır.

Bu insanların genelde kaygılı insanlar olduklarına değinmiştik. Sık tekrar edilen kaygılardan biri de 'işlerin daha da kötüye gideceği' duygusu ve ifadesidir. Bazen durum gerçekten kötüye gider. Her 100 vakadan 25'inde panik bozukluk gelişmektedir. Bunlardan bir kısmı madde kullanımına yönelirken bir kısmın da depresyon ortaya çıkmaktadır. Ruh hekimleri, bu hastaları, sahip oldukları diğer sorunları göz önüne alarak tartışmaktadırlar. 'EşHastalanma-Komorbidite' işin aslını açıklayan sözcüktür. Kişinin aynı anda birden fazla hastalığı (depresyon vb.) olabileceğini açıklamaktadır. Genel olarak eşlik eden sorun sayısı ne kadar çoksa, tedavi şansı o denli zorlaşmaktadır. Yaygın anksiyete bozukluğu ve distimi eşliği, ilaç ve psikoterapiden onca yararlanmasına karşın, hekimi yıllarca uğraştırabilecek bir sorundur.

Obsesif-Kompulsif Bozukluk (OKB)

Obsesif-Kompulsif Bozukluk, anksiyete bozuklukları ile birlikte anılmaktadır. Çünkü herhangi bir saplantıyı ihmal etmek ya da zorlantıya direnmek doğrudan anksiyete nedenidir.

Zorlantı (kompulsiyon), tekrarlayan davranışlara verilen bir isim olup, görünür bir neden olmaksızın ya da amacını aşacak ölçüde ortaya çıkar. El yıkama zorlantısı olan bir insan, gün boyu elleri kızaracak hâle gelene dek yirmi otuz kez ellerini yıkar. Sık rastlanılan zorlantı örnekleri arasında, kontrol etme davranışı, tekrar tekrar sayma, ara çizgilere basmadan parke üzerinde yürüme sayılabilir. Zorlantı herhangi biçimde kesintiye uğrarsa, kişi korkar ve sıkıntılı hâle gelir. Örneğin, çizgilere basması hâlinde başlayan zihinsel monolog sürekli 'çizgilere basarsan annene kötü bir şey olacak' demektedir. Kazara basması hâlinde yapacağı ilk iş annesinin sağlığını kontrol etmek olacaktır.

Saplantılar (obsesyon) kişinin zihninde koşuşturan ısrarcı ve zorlayıcı düşünceler olup, çoğu kez bir anlam ifade etmez; örneğin, annenin yeni doğmuş bebeğini eline geçirdiği bıçakla öldüreceği düşüncesi gibi. Saplantı fikirlerin sıklıkla cinsellik ve şiddetle bağlantılı bir içeriği vardır. İşin güldüren yanı, kibar ve derli toplu bir insanın zihninden geçen düşüncelerin ne denli berbat olabileceğidir. Bazı saplantı ve zorlantılar dinsel bağlam içinde yer alır; bu durumdaki kişilerde kurallara uyum konusunda şaşmayan bir kesinlik varken, beklentileri yerine getirmediği düşüncesiyle bağışlanamaz bir günah

inancı mevcuttur. Kimileri ise biriktirir, istifler ve bu amaçla toplar. Bazısı aşırı düzen düşkünüdür; kitaplar, nesneler, elbiseler belli bir düzene göre durmalıdır. Yoksa sıkıntı kaynağı hâline gelir.

Herkesin bir ya da iki tane fobiye sahip olması 'normal' kabul edilebildiğine göre en azından bir ya da iki tane obsesyonu ya da kompulsiyonu olabilir. Saplantı veya zorlantılara yeterince karşılanmadığında yoğun, insanın elini kolunu bağlayan bir anksiyete eşlik ediyorsa, bu doğal sayılabilecek kişilik özellikleri hastalık hâline gelebilir. Kişi gün boyu sadece giyinmiştir ya da sadece soyunmuştur; tekrar tekrar paraları saymış, pulları düzenlemiştir. Bu noktaya kadar ulaştığında zihinsel uğraşlar sanrısal hâle dönüşebilir.

OKB'si olan insanlar başkaları için titiz, dikkatli ve kaygılı insanlardır. Obsesyon ve kompulsiyonların cinsel ya da şiddet dolu içeriğiyle kişinin dışa verdiği görüntünün farklılığı, psikodinamik açıdan, benlik ve üstbenlik tarafından kabul edilemeyecek ilkel dürtülerin denetlenmesinde obsesyon ve kompulsiyonların bir araç olduğu çıkarımına yol açmıştır. Dinamik nitelikli bu hoş açıklamaya karşın tedavide tek başına psikoterapötik yaklaşım oldukça yetersizdir.

Obsesyon ve kompulsiyonların, epilepsi ya da streptokok enfeksiyonundan sonra gelişen tik bozukluğu (Sydenham Koresi) gibi nörolojik hastalıklarda gözlenen 'tekrarlayan davranış' özelliği bunlarla bağlantısı olabileceği yorumuna yol açmıştır. NIMH'den Susan Swedo'nun çalışmaları OKB'nin Tourette hastalığındaki vokal (sesli) tiklerle hatta streptokok enfeksiyonlarıyla bağlantılı olabileceğini göstermiştir. Nörobiyolojik nitelikteki bu kuramsal yaklaşımlara ön ayak olan çalışmalar, iki yanlı orbitofrontal kortekste ve kaudat çekirdeklerde kan akımı ve metabolizma değişmeleri olduğuna işaret etmektedir. Bu bölgeler karmaşık motor eylemlerin, uzun dönemli planların ve soyut düşüncenin üretildiği alanlardır.

Nörokimyasal çalışmalarla ilgili destek psikofarmakoloji çalışmalarından sağlanmaktadır. OKB tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu serotonin gerialım önleyicileridir. Ancak farmakolojik çalışmalar da bazen aşırı yalınlaştırmaya yaslanabiliyor: 'Çok Az/Çok Fazla'; yani serotoninin çoğu dürtüsel, azı kompulsif yapar şeklindeki kabul ya da serotonerjik ton arttığında dürtüsellik, saldırganlık, şiddet ve intihar eğilimi gelişir; azalması hâlinde kompulsiyon, mükemmeliyetçilik ve edilgenlik gelişir gibi.

Anksiyete Bozukluklarının Tedavisi

Yirmi otuz yıl önce anksiyete bozuklukları hastalarının büyük bir kısmı davranışçı yaklaşım da dahil, psikoterapi ile tedavi edilmekteydi. Bazen çok başarılı olabilen bu yaklaşımlar bazen bekleneni vermiyordu. Panik atak ve OKB, tedavisi özellikle zor olan hastalıklardır. Çünkü başarılı bir tedaviyi, tekrar hastalanmalar, tekrar iyileşmeler gibi dönemler izliyordu. Dolayısıyla yaratıcı psikofarmakologlar yeni geliştirilecek ilaçların peşine düştüler. Bu araştırmalar çoğu kez anksiyete bozukluklarında ilaçların etkenliğine işaret eden araştırmalardır. Yirmi birinci yüzyılda, çoğu klinik uygulamada ilaçlar psikoterapinin yerine geçmiş durumdadır. Ancak davranışçı tedavi ve psikoterapi özellikle ilaçla birlikte kullanıldığında son derece etkindir.

Farmakoterapi

Anksiyete bozukluklarında ilaçların kullanımına dair en erken çalışmaları yapanlardan biri de Columbia Üniversitesi'nden Donald Klein'dır. Özellikle trisiklik antidepresanların panik atak sıklığını azaltmada ve tedavide çok etkili olduğunu gösteren o olmuştur. Onun çalışmalarını başka araştırmacıların benzer çalışmaları izlemiştir. Şu an, anksiyete bozukluklarının tedavisinde değişik gruplardan değişik nitelikte ilaçlar kullanılmaktadır. İlk seçim, anksiyete bozukluğunun tipi, kişinin yaşı ve başka tıbbi bir hastalığın aynı anda olup olmadığına bağlı olarak yapılmaktadır.

Benzodiyazepinler yaygın biçimde kullanılan etkili ilaçlardır (Miltown, Librium, Valium). Yüksek dozlarda ve uzun süreyle kullanıldığında fiziksel bağımlılık yapmasına karşın Valium, anksiyolitik (anksiyete giderici) etkisi ve kas gevşetici özelliği nedeniyle hâlâ en yaygın kullanılan benzodiyazepindir. Benzo'ların yenileri geliştirilmiştir. Alprozolam (Xanax) panik ataklarda etkili olup Lorezepam (Ativan), Oksazepam (Serax) da aynı amaçla kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar benzodiyazepin reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Bunlar da doğrudan GABA reseptörlerine bağlanır. GABA kaynaklı ton artması, tüm beyinde ve anksiyete sendromunda özellikle aktifleşen limbik bölgede doğrudan anksiyolitik bir etkiye yol açar. Benzodiyazepinlerin istenmeyen en önemli etkisi sedasyona yol açabilmesi ve alışkanlık oluşturabilmesidir.

Antidepresan ilaçların hepsi anksiyete bozuklukları tedavisinde de kullanılmaktadır. Klein ve diğerleri, trisiklik antidepresanların ve MAOI'ların bu grup hastalıkta kullanılabileceğini gösteren çalışmalar yapmıştır. SSRI grubu ilaçlar özellikle panik bozukluk ve OKB'de ilk elden kullanılan ilaçlar hâline gelmiştir. (Bölüm 9'da ayrıntılı anlatılmıştır.)

Tansiyon yüksekliği tedavisi için geliştirilmiş olan beta bloker etkili ilaçlar aynı zamanda anksiyete bozuklukları tedavisinde de kullanılmaktadır. Bunlar, noradrenerjik etkiyi azaltmak suretiyle belli bir kimyasal sistem içinde kalarak panik ve anksiyete üzerinde etkili olmaktadır. Ozellikle otonom belirtileri denetlemekte bir hayli etkilidirler. Antidepresan ilaçlarla birlikte kullanılması, özellikle el titremesi gibi yan etkiler açısından kimi hastaların ilk tercihi olmaktadır.

Davranış terapileri

Fobi ve panik bozukluk başta olmak üzere anksiyete bozukluklarında etkili tedavi yöntemlerinden biridir. Sistemik duyarsızlaştırım en yaygın kullanılan yöntemdir. Hasta, kendisi için bireysel olarak hazırlanmış program çerçevesinde, giderek artan bir biçimde korkulu durumla muhatap bırakılmaktadır. Kediden korkan hastanın, kedi resmine bakmakla başlayıp, sonunda aynı odada kediyle kalması ve en sonunda ona dokunabilmesi örneğinde olduğu gibi. Giderek artan dozda gelişen bu karşılaşma sonunda kişi anksiyete azaltıcı teknikleri (soluk alıp verme) öğrenmekte, karşı-düşünceler, karşı-duygular aracılığıyla bunu öznel planda da gerçekleştirmektedir.

Davranışçı tedavilerin işlemesi birkaç biçimde kavramlaştırılabilir. Davranışçı terapistin 'bozulmuş koşullanma' olarak yaptığı tanımla, koşullu olmayan uyaran ile koşullu tepki arasındaki bağlantının giderek kaybolması anlatılmaktadır. Nörobiyolojik açıdan ise esneklik özelliğine sahip beynin, anksiyete oluşturan eski izlerin yerine yeni bellek izlerini yerleştirmesi söz konusudur. Psikodinamik açıdan ise söylenebilecek olan şey, kişinin yeni baş etme yolları öğrendiği ya da istenmeyen anksiyetenin bastırıldığıdır. Farklı okullardan kaynaklanan bu yaklaşımlar birbiriyle uyumsuz olduğu biçimde ele alınmamalıdır.

Psikoterapiler

Ansiyete bozukluklarının tedavisinde, klasik psikoanalizden destekleyici tedavi ve içgörü yönelimli tedaviye uzanan pek çok psikoterapi türü kullanılmaktadır. Destekleyici tedavi en yaygın kullanılan yöntemlerden biri olup, bazen Michelle örneğinde olduğu gibi ilaçla birlikte verilmektedir. Tedavi sırasında doktor ve hasta birlikte çalışmakta, tetikleyicileri belirlemekte, yaşam tarzı anksiyeteyi azaltacak biçimde düzenlenmektedir. Uyum ayarlamaları ve değişmeleri yapmaktan hasta sorumludur ancak destek klinisyenden gelmektedir.

İçgörü yönelimli tedavide, geçmiş yaşantı ve kişilerarası ilişkinin rolü üzerinde daha çok durulmakta, anksiyete bağlantılı sorunların ortaya çıkışı ele alınmaktadır. Hasta, diğerleriyle kurduğu ilişkiyi gözden geçirmek ve tartışmak üzere yüreklendirilir. Böylelikle geçmiş dönem yaşantıları ve tutumlar dile getirilir. Bu sürecin sonunda anksiyetenin nasıl geliştiği hakkında içgörü oluşur. Hastalar, içgörü ile tepkilerinin kaynaklarına inip yüzleşme yaşarlar ve ihtiyaçları doğrultusunda kendilerini değiştirirler.

Psikodinamik ya da psikoanalitik terapi, anksiyete bozuklukları tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak bu yoğun ve uzun süren bir tedavidir. İçgörü yönelimli tedaviden en önemli farkı, erken dönem yaşantılarının duygusal açıdan ve anılar yönünden onarılmasıdır. Güncel ilişkilerin duygusal unsurlarında ve anksiyete tepkisinde oluşabilecek değişmeler, yeniden yaşama ve katarsis aracılığıyla sağlanmaktadır. Sonunda yine içgörüye çıkılmakta ve kişi davranış ve tepkilerindeki değişmeyi bu yolla sağlamaktadır. Uzun süreli tedavi ile limbik sisteme gömülü anılar ve duygusal tepkilerde (âdeta) bir yeniden yapılanma ve inşa süreci oluşturulmaktadır. Nöral düzeyde bunun nasıl gerçekleştiği konusunda çok fazla bir şey bilmiyoruz. Ancak beşiğinin 'plastisite' kavramı olduğunu söyleyebiliriz. Beyin ve zihin, aynı sürece işaret eden yalın iki sözcüktür.

KISIM IV

Cesur Yeni Beyin

Bölüm 12
Ey Cesur Yeni Dünya
genom çağındaki fetih: ruhsal hastalıklar

İnsanoğlu ne kadar da güzelmiş! İşte cesur insanlarla dolu,
Cesur yeni dünya!

William Shakespeare
The Tempest (Fırtına) ,
V. Perde, I. Sahne

Aynı zamanda kaderlerini belirleyip şartlandırıyoruz da.
Bebeklerimizi sosyalleşmiş insanlar olarak şişeliyoruz.
Alfalar, Epsilonlar olarak, geleceğin lağımcıları veya geleceğin dünya denetçileri olarak.

Aldous Huxley
Cesur Yeni Dünya

İnsanoğlunun kendiyle ve kaderiyle ilgili kaygısı her zaman teknik ilerlemelerin ana konusu olmalıdır... böylece zihnimizin yaratıları insanoğluna lanet yerine refah getirecektir.

Albert Einstein
Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü'ndeki Konuşması

Başlamış olan yüzyılda, insan genomu ve beyin hakkında bildiklerimizi birleştirip geliştireceğimiz yeni silahlarla, ruhsal hastalıklara karşı yürüttüğümüz savaşta kesin bir zafere ulaşacağız. Einstein'ın dile getirdiği üzere zihnimiz, olumlu amaçlar için akıllıca kullanacağımız güçlü araçlar yaratabilir. Ancak aynı araçlar kötü

amaçlar için de kullanılabilir. Aldous Huxley, 1936 yılında; bilimcilerin insan klonlayacağını, toplumun ıslah edilmiş ırklara göre (örneğin, zekâ düzeyi) katmanlaşacağını; bilginin bireysel haz bencilliğinde ve totaliter bir dünya duruşuna hizmet etmek üzere kötüye kullanılacağını öngörmüş ve bütün bunları ünlü gelecek romanı *Brave New World*'de (Cesur Yeni Dünya) anlatmıştır. Huxley'in geleceğe bakışı insanı ürkütmektedir. Ne mutlu ki, öngördükleri gerçekleşmedi. Ancak imgelediği şeytani cesur yeni dünyayı yaratmaya yarayan yöntemlere de hiç bu kadar yakın olmamıştık! Huxley'in dersler içeren öyküsü, bize, psikiyatriyi moleküler nörobilimle buluşturan kendi cesur yeni dünyamızla karşı karşıya olduğumuzu anımsatmaktadır. İnsanlık adına taşıdığımız kaygıyı keşiflerimize yön veren ilke olarak benimsediğimiz zaman, 'zihnimizin yarattıkları bir lanet değil bir iyilik!' olacaktır.

Bekleyebileceğimiz erişimler neler olabilir? Bilimi, daha sağlıklı beyinler ve zihinler oluşturmak üzere nasıl kullanabiliriz? Nörosifilizde yaptığımız gibi ruhsal hastalıkları da alt edebilecek miyiz? Amacımız asla bundan daha azı olmamalıdır.

Bu cesur yeni dünyada sezebildiğimiz ve zamanında davranıp önleyebileceğimiz tehlikeler nelerdir?

Ruhsal Hastalıklarla Savaş: Gelecekte Ne Var?

Biyoloji ile biyomedikal bilimin iyice olgunlaştığı bir çağı sürdürüyor, öncü keşiflerin gerçekleşeceğini bekliyoruz. Bu keşiflerin ne olacağını tam olarak söyleyemezsek bile, insan yaşamının doğasını dramatik olarak etkileyip değiştireceğini söyleyebiliriz. Çocukluk başlangıçlı şeker hastalarını ölümün pençesinden kurtaran insülinin keşfi gibi önceki tıbbi erişimler, kıyaslandığı vakit -gelecekten beklediğimiz- kanser ve ruhsal hastalıkların tedavisi, önlenebilmesi gibi başarıların yanında sönük kalacaktır.

Geniş tabanlı iki bilgi kümesinin birbiriyle buluşup karışacağı bir çağda yaşıyoruz: İnsan Genomu Haritası ve İnsan Beyni Haritası. Bu birleşmenin sağlayacağı onca ürün olacaktır. Bu iki bilgi tabanının sentezi ile belli başlı ruhsal hastalıkların nedensel düzeneklerini anlayarak bu hastalıklara uğramış milyonlarca insanın acısını dindirebileceğiz. Sonunda zafere ulaşabileceğimiz ümidini taşıyarak, ruhsal hastalıklara yönelik gerçekçi bir savaş ilanı için en uygun zamanın geldiğine inanıyorum.

Beyindeki genleri araştırmaya yetecek araç gücüne -şimdiki hâlde- sahip olmakla birlikte, bu savaşın kolay ya da kısa zamanda kazanılacağını söylemek oldukça zordur. Aksine kaydedilecek ilerleme süreci yavaş ve kararlı olacaktır. Arada bir geriye düşülecek ya da zaman zaman önemli keşiflere rastlanacaktır. Acı çekenler, aileleri ve onları sevenler, bu acıya uğramaktan korkanlar; hepsi, gelecekle ilgili ölçülü bir iyimserlik taşımak durumundadırlar. Çünkü büyük keşifler 'haftada bir' düzeninde ya da aylık/yıllık aralarla gerçekleşmiyor. Ama gene de, Alzheimer hastalığı, şizofreni, duygudurum bozukluğu ve anksiyete bozuklukları alanında gerçekleşecek dört ya da beş keşif milyonlarca insanın hayatını değiştirecektir. Biyotıbbın önümüzde uzanan altın çağında, bilginin ivmelenmesiyle bir buluşu diğeri izleyecektir.

Hedefin Tanımı:
Rehber Olarak Beyin Haritalarını Kullanmak

Savaşı kazanmamız hangi silahları kullanacağımızı ve silahlarımızı nereye doğrultacağımızı bilmemize bağlıdır. Yıllar boyunca kullandığımız silahlar oldukça ilkeldi; çifteden çıkan saçmalar etrafa dağılıyordu, top ateşi büyük gürültüydü ancak yayla attığımız oklar da hedefi delemeyecek kadar zayıftı. Silahı hedefe yönlendirme stratejimiz ise bilimden çok şansa dayanıyordu. Bugün artık, öyle bir dönemdeyiz ki, moleküler ve hücresel biyoloji bilgisinden türetilmiş akla uygun ilkeler rehberlik edebilir ve biz, insan zihni ya da beyni gibi karmaşık ve dinamik biyolojik bir sistemin herhangi bir noktasındaki değişmenin diğer bölgeleri etkilemesindeki ince düzeni ve bunun günlük yaşamdaki yansımalarını anlayabiliriz. Tablo 12-1 bu incelikli düzeni göstermektedir.

TABLO 12-1:

Hedefin Tanımı: Pek Çok Düzeyde Beyin/Zihin

Genler
↓↑
Gen ifadesi
↓↑
Moleküller
(gen ürünleri, beyin gelişimini düzenleyen enzimler vs.)
↓↑
Hücreler (hücreiçi kimyasal fabrikalar, hücre zarındaki haberleşme sistemleri)
↓↑
Kimyasal devreler
(tüm beyni kateden nörotransmitter sistemleri)
↓↑
Anatomik devreler
(beyin bölgeleri arasındaki bağlanmalar)
↓↑
İşlevsel devreler
(beynin kendinden ya da dışarıdan gelen uyaranlara bağlı olarak bağlantılı beyin bölgelerinde oluşan metabolik aktivite sapmaları)
↓↑
Beyin/Zihin aktivitesi
('normal' düşünce ve duygular ya da hastalık belirtileri)

Daha önce, 4-6. bölümlerde değindiğimiz üzere, ardımızda kalmış birkaç on yıl boyunca bu savaşta sadece cephanemizi zenginleştirmekle kalmamış aynı zamanda -genden beyine- farklı derinlikleri kapsayacak ayrıntılı bir arazi haritası da sağlamış bulunmaktayız. Artık körlemesine ilerlerken 'vurduğumuz inşallah düşmandır!' demek durumunda değiliz. Şu an olabilecek en ayrıntılı hâliyle insan genomuna dair kaba bir haritaya sahibiz. Ancak önümüzdeki yıllarda bu harita öyle incelikli bir hâle dönüşecek ki; kaç tane gen olduğunu, neler yaptıklarını, işlevsel açma-kapanma düzeneklerini bilebilecek noktaya ulaşacağız. Beynimizin genetik işlevsellikle ilgili detaylı haritası; bir süre sonra geniş ölçekli nörotransmitter haritası, anatomik ve işlevsel devrelerin haritalarıyla tamamlanmış olacaktır.

Şu an; öğrenmenin, anımsamanın, duyumsamanın ne olduğunu ve nereye bakmamız gerekeceğini anlatan/söyleyen 'normal beyin arazisi' haritalarına sahibiz. Ustalıklı teknikler bize; muhtelif beyin bölgelerinin birbiriyle nasıl bağlantılandığını göstermekte; sinir hücreleri irtibatına dair daha detaylı diyagramlar sağlamakta ve böylelikle anatomik devrelerin haritasını verebilmektedir. Beyinde geniş bir dağılım sergileyen nörokimyasal devrelere ait haritalar sayesinde, sinir hücrelerinin uyarıldığı ya da kapatıldığı sinyallerin nasıl oluştuğunu, bununla ilgili haberleşmeyi bilebilmekteyiz.

Normal beynin kimyasal, anatomik, işlevsel devrelerine ait ayrıntılı haritalar sayesinde; insan ruhsal hastalığı gibi uçsuz bucaksız bir alanda, normal dişilik sergileyen yerleri nerede arayacağımız temel bilgisini oluşturmaktayız. Modern nörobilimin canlı (in vivo) araçlarını kullanmak suretiyle; şizofreni bipolar bozukluk, majör depresyon, Alzheimer hastalığı, panik bozukluk, otizm, yeme bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite (ADHD) gibi hastalıklarla ilgili kıyas haritaları oluşturabiliriz. Bölüm 8-11'de tanımlandığı üzere bu yakın zamanda gerçekleşecek gibi görünmektedir. Sonraki yıllarda, değişik ruhsal hastalıklarda farklılaşan beyin coğrafya ve topografyasını tanımlayabilmeyi beklemekteyiz. Bunun oluşmasıyla birlikte düşmanın yerini saptamış olacağız. Elimizde hedefle ilgili ***ayrıntılara*** bakarak, moleküler biyoloji teknikleri sayesinde doğru bombardıman yetisine sahip olacağız.

Öykü geliştikçe ilginç ve beklenmeyen sürprizlerle karşılaşacağız. Hâlen ruhsal hastalıkların önemli bir kısmı için; 'neden' olabilecek yeri ya da yerleri olayların ardışık düzeni içinde tanımlama sürecindeyiz. Genlerin anahtar önemini bilmekle birlikte, tek bir nedenin olmadığının da farkındayız. Bu nedenle saldırı hedeflerimizi tanımlarken, iki farklı hatta çelişen içgörüden hareket edeceğiz: İlki, aynı anda birden çok noktanın amaçlanmasıdır. Geni bulmak, tamamen onarmak belli bir hastalığın tekrar ortaya çıkmasını engellemek için yeterli olmayabilir. Gene sahip olmak hastalığın nedenselliğini yüzde 50 civarında açıklamaktadır. İkincisi ise neden ya da nedenleri bulmadan önce, kritik bir noktada tedavi ve önlemeyi amaçlayabiliriz. Beyin, etkileşimsel bir sistem olduğu için, bir düzeyde yapacağımız ayarlama diğer bölgelerde yankılanarak belli değişikliklere yol açabilir.

Nörobilimde -nörogörüntüleme, nörobiyoloji ve moleküler biyoloji araçlarını temel alan- yakın zamanlı ilerlemeler nasıl düşüneceği-

miz üzerinde farklılıklar yaratmıştır. Şizofreni buna iyi bir örnektir. Elli yıl içindeki gelişmeler, 2000'li yılları hazırlarken, 'akıl hastanelerinin' boşalmasıyla önem kazanmaktadır. 1953 ile 2000 arasındaki en önemli aşamalardan biri başlangıçta rastlantı sonu keşfedilen, psikotik belirtileri iyileştirirken hastaların idaresini kolaylaştıran ilaçlardır. Daha sonra bu ilaçların, kaudat ve putamen gibi bazal ganglion yapılarında bulunan dopamin reseptörlerini önleyerek etki ettiğini öğrendik. Bu ilaçların kullanımıyla birlikte hastanelerin boşalması bir erişimse de, 'klinik hedef' açısından yetersizdir. Öncül antipsikotikler sadece psikotik belirtiler üzerinde etkiliydiler ve şizofrenide asal olan bilişsel sorunlar ya da negatif belirtiler üzerine etkileri çok az veya yoktu. Anatomik düzeyde hedefin seçimi, düşmanın nerede olduğu bilgisiyle değil rastlantı sonucu olmuştur. Bazal gangliyonları etkileyen eski tip antipsikotikler, bağlantılı beyin bölgeleri üzerindeki ikincil etkileri aracılığıyla belirtileri azaltıyordu. 1990'larda ve 2000'lerin başlarında çıkan 'Atipik nöroleptikler' belirtisel hedef açısından daha iyiydi çünkü negatif belirtiler ve bilişsel sorunlar (anlamaya çalıştığımız düzenekler aracılığıyla) üzerinde etkiliydiler. Ancak şu an, tedavi planlaması boyutunda, daha akılcı ve daha dramatik yaklaşımlar söz konusudur.

MR ve PET gibi canlı nörogörüntüleme araçlarını devreye sokarak yeni ve beklenmedik 'düşman yerleşim bölgeleri' belirledik. Bu görüntüleme çalışmaları, gerek yeni tedavilerin geliştirilmesi gerekse nedenlerin araştırılması açısından seçenek teşkil eden başka hedeflerin belirlenmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Örnek olarak, talamus yeni hedeflerden biridir. Talamus'un, şizofrenide daha küçük olduğu (MR kullanılarak yapılan anatomik ölçümler), otopsi çalışmalarında hücrelerde yapısal normal dışılıkların bulunduğu, fMR ve PET yoluyla saptanan işlevsel bağlanma bozuklukları taşıdığı belirlenmiştir. Öykünün bir sonraki evresinde (önümüzdeki on yılda) amaç, kimyasal sistemlerin ve talamus haritalarının daha ayrıntılı olarak çıkarılması ve genetik plan ile hücresel düzeyde işlevleri belirleyen nörogelişimsel süreçlerin keşfedilmesidir. Böylelikle talamusun üstlendiği nöral işlevsellik tanımlanabilecektir; gen ifadesi gibi eylemliliklerin haritalanması, bir yan genin ürettiği proteinler de belirlenebilecektir. Bu ufacık samanlıkta aradığımız yüce gönüllü iğneyi bulup ruhsal hastalığın en büyük devlerinden birini köleleştirmeyi belki de başarabileceğiz!

Genlerin Peşinde Uzun Yürüyüş: Yerleri ve İşlevleri

Bir zamanlar bilimciler, ruhsal hastalıklarla ilgili genlerin bulunmasının basit bir süreç olacağını ummaktaydılar. Bir ya da iki gen belirlenecek, böylelikle ruhsal hastalığın 'nedeni' keşfedilmiş olacaktı. Oysa şimdi bunun çok karmaşık ve çok zorlu bir iş olduğunu biliyoruz.

Öncelikle, çoğu ruhsal hastalığın birden fazla gen etkisiyle ortaya çıktığını biliyoruz. Ruhsal hastalıklar genetiğiyle ilgilenen bilimciler 'çoklu genlerin minik etkisi' nakaratına hiç de yabancı değillerdir. Özgül bir hastalıkta etkili genlerin tanımı amacıyla insan genomunun ayrıntılı dökümlenmesi oldukça zaman alacak bir süreçtir. İnsan genomu haritasındaki ayrıntılar özellikle Francis Collins ve Craig Venter'ın önderliğindeki çalışmalarla giderek zenginleşmektedir. Bu bilgi kütlesinde dikkatli biçimde dolaşmamızı sağlayacak akıllı ve etkili bilgisayar teknolojileri ve istatistiksel yöntemlere sahibiz. Birkaç yıl içinde manik-depresif hastalık geliştiren kişileri, hastalanmayan kişilerden ayıracak genetik mutasyonları tanımlama şansına sahip olabileceğiz. Bu tür kıyaslamalar aracılığıyla hem kişiyi hastalığa yatkın hâle getiren 'kötü alelleri' hem de onu hastalığa karşı koruyan 'iyi alelleri' aynı anda belirleyebileceğiz. Alzheimer hastalığıyla ilgili olarak almış olduğumuz mesafe oldukça iyi olup bu çalışmalar, şizofreni, duygudurum ve anksiyete bozukluklarında hedeflerin seçimi açısından model teşkil edebilecek niteliktedir.

Şimdi artık biliyoruz ki, 'genleri bulmak' tek başına yeterli değildir. Gen ile beyin/zihin aktivitesi arasındaki iki yönlü dinamik ilişkide, yukarı-aşağı atik biçimde hareket edebilmeyi; gereğinde bulunduğumuz araziyi daha ayrıntılı gözleyebilmek için hangi düzeyde ve ne zaman duracağımızı bilebilmeliyiz. 'Geni bulmak' tartışması, eninde sonunda 'işlevsel genomik' -yani genin ürettiği proteinler ve bağlantılı işlevleri- işlev bozukluğu gelişmesi hâlinde ortaya çıkan tıbbi hastalığın ne olduğu tartışmasına dönüşecektir.

Genellikle 'genlerin nerede olduğu' üzerinde dururuz. Bu kolay elde edilebilen bir bilgi değildir. Şöyle ki, manik-depresif hastalığı olanların yarısında (yüzde 50) mutasyon Kromozom A'da olup mevcut dört alelden bir tanesi 'kötü' olandır. Yüzde 50'lik bu grubun yüzde 10'unda mutasyon Kromozom B, G ve X'te iken, yüzde 30'unda mutasyon C ve Y'de; kalanında ise M ve W'dedir. Manik-depresif grubun diğer yüzde 50'si daha ufak gruplara ayrılmıştır: yüzde

5'inde -belki- geniş etkili tek bir majör gen, yeterince etkili olmayıp (eksik penetrans), başka tek bir genle birleşmektedir. Kalanları yüzde 5-10 oranlarında diğer poligenik (çok genli) örüntüler olup bazen ilk gruptakilerle örtüşebilir. Öykü, şizofreni, diğer duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları vb. durumlar için neredeyse aynıdır.

Poligenik 'nedenler' açıklaması karamsarlığa yol açabilir. Ancak geçerliliği yüksektir. Düşmanın gücünü azımsarsak savaşı kazanamayız. Savaşı götüren bilimciler pek çok mücadeleyi kazanıp sonunda zafere ulaşacaklar gibi görünüyor. Önemli görünen, "Bu gerçekleşecek mi?" sorusu olmayıp, "Ne kadar zaman alır?" sorusudur.

Daha önce dile getirildiği üzere, ruhsal hastalıkların nedenleri arasında genlerin dışında etmenlerin oynadığı rol, ipucu değerinde önem taşır. Aynı genleri paylaşan tek yumurta ikizlerinde hastalanma oranı en çok yüzde 50'dir. Bunun anlamı, 'hasta ikizde' genetik olmayan bir müdahale yaşanmakta olduğu ve sonuçta hasta ikizin 'kötü alelleri'nin beklenen hastalık etkisini ortaya koyduğudur. Bu noktada, olaylar akışının henüz başında olduğumuzu söyleyebiliriz: Bir genin varlığı ve ona ait gen ifadesi! Önümüzdeki yıllarda, hastalık genlerinin harekete geçmesine yol açan etmenler üzerinde durulacağını, harekete geçmelerinin önlenmesi konusunda yoğun çalışmalar yapılacağını şimdiden söyleyebiliriz.

Gen ifadesinin yol açtığı etkinin nasıl ortaya çıktığı, üzerinde durulması beklenen diğer bir husustur. (İşlevsel genomik konusu): 'Kötü alellerin' aşırı biçimde ürettiği 'kötü moleküller' ve onların yol açtığı 'kötü işlevler' keşfedilecektir. Moleküllerin kendisi iyi olabilir ancak pek çok molekül üretilmektedir. Üretilen molekülün 'kötülüğü', uygunsuz kimyasal yapısı nedeniyle 'toksik' etkiye sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Genler protein üretirler, bunlardan en önemlileri; kimyasal tepkimeleri kolaylaştıran ya da hücrenin yapısal unsurları (reseptörler) üzerinde etkili olan enzimlerdir. Araştırma sürecinin 'Proteomik' adı verilen bir bölümü, hatalı genlerin kendi ürettikleri proteinlerin yapısında yol açtığı değişiklikleri ve diğer moleküllerle oluşturdukları yanlış zincirlenmeleri keşfetmeyi amaçlamaktadır. Uzun dönemde amaç, normal ve normal dışı genler arasındaki ilişkiyi bulmak; bunların normal ve normal dışı beyin/zihin işlevleriyle bağlantılanmasını tanımlamaktır.

Genetik Parmak İzi: Nihai Kimlik Kartı

Günün birinde hepimiz genetik parmak izimizi içeren ufak bir disk ya da bilgisayar yongası taşıyor olacağız: Bu bizim nihai kimlik kartımız olacak. Her insanın sadece ona özgü genetik bir parmak izi vardır. Bu tanımlanma biçemi parmaklarımızın taşıdığı izden ve yüzümüzün fotoğrafından daha hassas bir kesinlik taşır. Bu aynı zamanda her birimizi özgül biçimde tanımlayan genetik mutasyonun bireysel ifadesidir: Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP). Bizlere bağışlanmış kayra olarak kişisel genetik, bir anlamda kimin ne olduğunu ya da ne olacağını mükemmele ulaşmış tek bir örnek içinde tarif etmektedir. Şu an, tek bir bireyden alınmış doku örneğini tarayarak 'snip profile' düzeyinde bilgi sağlayan pahalı araç-gereç ve teknoloji yaygın bir biçimde kullanılmamaktadır. Çıkarılan genetik profiller ham düzeyde ve yorumlayacak kesinlikte değildir. İnsan genomu projesi olgunlaştıkça bulanık görüntüler netleşecek ve tahmin gücü inanılmaz boyutlara ulaşacaktır. Doku taraması testleri daha yaygın kullanılır olacaktır. Genetik parmak izi, hem tıbbi araştırmada hem de tıbbi hizmette olması gereken yerde olacaktır.

Genetik parmak izi bize her gen için özgüllük taşıyan kişisel aleli gösterecektir. Örneğin, apolipoprotein E için üç alelin olduğunu bilmekteyiz; ?4 aleli Alzheimer hastalığı olasılığını yükseltirken ?2 aleli Alzheimer'a karşı korumaktadır. Benzer biçimde, aynı örüntüyü koruyarak BRCA1 ve BRCA2 alellerinin biri meme kanserine karşı korurken diğeri riski artırmaktadır. Genler hakkında bilgi cephanemiz zenginleştikçe genetik parmak izimiz, hangi hastalık riskini taşıdığımızı, hastalığa yatkınlığı artıran alelleri tanımlayacak hâle gelecektir. Aslolan hepimizin eninde sonunda bir hastalığa denk geleceğimizdir. Hastalıktan bağışık alel taşıma olasılığımız yok.

'Kötü' aleli taşımamız her zaman hastalanacağımız anlamına gelmemektedir. Sadece riskimizi belirler, 'pozitif snip' kötü aleli haber veren ve sabah uyandıran saat zili gibidir; belli bir hastalığı geliştirme olasılığımız olduğunu söyler, belki de artık riskimizi azaltacak değişiklikleri yapmanın zamanının geldiğine işaret eder. Örneğin, genetik parmak izimiz erişkin tipi diyabet geliştireceğimize işaret eden bir alel taşıdığımızı söylemişse, hemen kilo verip diyet uygulamasına geçebiliriz. Ya da Alzheimer yatkınlığımız olduğunu öğ-

---

(*) Tek bir çekirdekçiğin şekil zenginliği/çeşitliliği. 'Snips' diye anılan bu durum, kırpıntı anlamına gelmektedir. (ç.n.)

renmişsek, vasiyetimizi gözden geçirmenin ötesinde yapacağımız pek çok şey var demektir. Beynimizdeki sağlıklı hücreleri koruyup geliştirecek alıştırmalar yapmak, yeni beceriler edinmek, zihinden aritmetik işlemler çözmek, isimleri ve yüzleri aklımızda tutmak, televizyon seyretmek ya da internette dolaşmak yerine kitap okumak gibi... Ayrıca beynimizde kan akımını zenginleştirecek bir beslenme biçimi edinmek ve genel olarak sağlıklı olmaya yarayan her tür önlemi almak bu bağlamda yer almaktadır.

Genetik parmak izi aracılığıyla sağlanan bilgilerin kullanılması bir gün tıbbi hizmetler içinde yer alan diğer uygulamalar kadar (kan testi, EKG, film vs.) olağanlaşacaktır. Üstelik sadece hastalığa yatkınlığı veya hastalık hâlini belirlemekle kalmayıp, aynı zamanda nasıl tedavi edileceğini de söyleyebilecek düzeye gelecektir.

Örnek olarak, ruh hekimlerinin karşılaştıkları en önemli bulmacalardan biri, neden bazı hastaların şu ilaca yanıt verip de diğerine vermediği sorusudur. Bugün şizofreni, depresyon ya da anksiyete bozukluğu tedavisi için ilacı sınama-yanılma yöntemine göre belirlemekteyiz. Her hasta için iki-üç haftalık bir süre vardır. Bu sürenin sonunda ilaç işe yaramazsa başka bir ilaca geçilir. Can sıkıcı olan şudur; 'tedavi başarısızlığı' ilacın seçimindeki yanlışa mı dayanmaktadır? Yoksa doz seçimi mi yanlıştır? Belki de hasta önceden ilaç almış olduğu için başlangıçtaki doz aşırı yüklemiş olabilir? İlaç çok hızlı metabolize olduğundan (bedensel süreçlerin etkisinde kimyasının değişmesi) doz az gelmiş olabilir mi? Karaciğerimizdeki enzimler gıda ve ilaçları parçalayıp eleyerek bedensel sistemlerin doğru yakıtlarla işlemesinden sorumludur; belki de enzimler işlerini o denli hızlı ve güçlü bir biçimde yapıyorlar ki, ilaç, etki edecek zaman bulamıyor?

Genetik parmak izi tüm bu soruları yanıtlayabilmektedir. Hastaların metabolizma hızı açısından birbirinden farklı olduklarını biliyoruz. Metabolizması hızlı olan insanlarda ilaçlar daha kısa zamanda parçalanmaktadır. Metabolizması yavaş olanlarda ilaçlar düşük dozlarda bile birikerek yüksek kan düzeyine ulaşabilir. P-450, ilaçları parçalayan önemli karaciğer enzimlerinden biridir. Enzimin zincir özellikleri ve mutasyonları tanımlanmıştır. İnsanlardaki farklı metabolizma hızlarının nedenlerini bilmekteyiz; genetik yapıları! Metabolizma hızı taşıdığı alele göre (yabanıl tip ya da mutasyona uğramış olup olmadığına göre) değişmektedir. Wild-tip (yabanıl tip) alelden iki tanesi bir araya gelirse hızlı metabolizma ortaya çıkmakta, biri

yabanıl tip diğeri mutasyon iki alel olduğu durumda metabolizma hızı daha yavaş olmaktadır. İki tane mutasyon aleli olması hâlindeyse metabolizma hızı oldukça sorunlu hâle gelecek kadar yavaşlamaktadır. Bu tür bir genetik eşitlilik ölçülebilmekle birlikte, laboratuvar süreçleri hantal ve günlük uygulamaya geçemeyecek ölçüde pahalıdır. Bu işlemlerin günlük hâle gelmesiyle kişinin ilaca yanıt verip vermediğini moleküler düzeyde açıklayabileceğiz. Dolayısıyla ruh hekimi, kişinin metabolizma hızını önceden bileceği için ilacı verirken sınama-yanılma yöntemiyle değil, bilimsel bilgiye dayanarak verecektir. Bu sayede tedavi dozu 'düşük ya da yüksek' tartışmasına bağlı gecikmelerin de önüne geçilmiş olacaktır.

İşlevsel genomik konusunda bilgilendikçe, doğru hedefe yönlenmiş özgül ilaçlar geliştirebilecek ve genetik parmak izi aracılığıyla tanı ve tedavi konularında başka bilgilere de ulaşabileceğiz. Örneğin, kişinin özgül bir nörotransmitter veya nöroreseptör geninde (dopamin, D2 reseptörleri) hastalığa yol açan bir çeşitliliğin olup olmadığı anlaşılabilecektir. Geleceği kucaklayan dalgalar arasında en yararlı olanlardan biri de budur. Günün birinde insanlar ruh hekimine giderken genetik parmak izi kayıtlarını da beraberinde götürecek, böylelikle alellerinin özgüllüğüne göre belirlenecek bir tedavi seçme şansına sahip olacaktır.

İlaç Yarışı: Daha Yeni ve Daha İyi Olanı Yaratmak

Ruhsal hastalığa uğramış insanlar ve aileleri çoğu kez zamana karşı bir yarış içinde olduklarını duyumsarlar. Pearl'ün bunamasını durduracak ya da geriye çevirecek yeni bir tedavi, o ölmeden önce bulunabilecek mi acaba? Yeni bir tedaviyle şizofreniye bağlı duygusal ve bilişsel olumsuz değişmeleri zamanında durdurup Scott'ın okula gitmesini, kız arkadaş bulmasını, normal bir yaşam sürdürmesini sağlamak mümkün olacak mı? Ya da Hall'ın duygusal iniş çıkışlarını tamamen dengeye kavuşturacak yeni bir ilaç bulunacak mı? Yeni bir ilacı yaratmak, ilaç şirketleri için, ilaç piyasaya çıkana kadar pek çok engelin aşılmasını gerektiren zorlu bir yarış demektir. Bu süreç hem üretici hem de tüketici için bazen ağır çekim bir yarış hâlini almaktadır.

İlacın geliştirilmesi sistematik olarak dört evreden geçmektedir. Amerika Birleşik Devletleri örneğinde olduğu gibi, herhangi bir ilaç üçüncü evre denemeleri tamamlanmadan piyasaya çıkamaz. Bunu

devlet adına denetleyen kurum FDA'dır (Food and Drug Administration-Gıda ve İlaç Dairesi). Ruhsal hastalıklarda kullanılacak ilaçların geliştirilmesine ilgi duyanlar bu evreleri bildikleri takdirde gelişmeleri daha gerçekçi olarak izleyeceklerdir. Tablo 12-2 bu evreleri göstermektedir.

TABLO 12-2:

İlaç Geliştirilmesinde Adımlar

Evre 1	**Evre 2**	**Evre 3**	Evre 4
Etkenlik ve güvenirlilik için klinik öncesi hayvan deneyleri, sağlıklı insanlarda güvenilirlik denemeleri…	Hastalarda ilacın etkinliği deneyleri; dozun belirlenmesi…	Çift-kör araştırmalarla etkinlik değerlendirmesi; ilacı var olan bir ilaçla ya da plasebo ile kıyaslama…	İlacın uzun süredeki etkileri ve yan etkileri için ileriye dönük çalışmalar, bağlantılı diğer hastalıklarda kullanım…

Yeni ilaçların bulunması bazen tamamen şans eseri olabilir. Sürecin en zor olan kısmı yararlı bir bileşiği yaratma ve tanımlamadır. İlaç şirketleri geçmişte etki göstermiş ilaçların kimyasal yapılarını esas alarak yüzlerce hatta binlerce bileşik oluşturmaktadır. Bunların arasından belli hastalıkların tedavisinde kullanılacak olanlar belirlenmektedir. Bu belirleme öncesindeki tarama için çoğu kez hayvanlar (en çok fareler) kullanılmaktadır. Farenin beyni insan beyni gibi düşünme ve duyumsama yetisine sahip değildir. Dolayısıyla bilim insanları çok rahatlıkla hastalık modelleri geliştirebilmektedirler. Hayvan modeli, bilinen bir ruhsal hastalığın belirti ve bulgularının kimyasal ve moleküler yolla taklit edilebilmesi anlamında kullanılmaktadır. Uzun yıllar boyunca hayvan modelleri kimyasal yolla oluşturulmuştu. Örneğin, farelere yüksek doz amfetamin (uyarıcı etkilidir) verilerek davranış şiddetlenmesi vb. şizofreni belirtileri geliştiriliyordu. Böylelikle şizofrenide kullanılacak ilaçlar için uygun modelleme gerçekleşmiş oluyordu. Amfetaminin yol açtığı belirtileri -yan etki çıkarmadan- geriye döndüren ilaç ikinci evreye geçme hakkı kazanıyordu.

Moleküler devrim sonucunda Evre 1 çalışmaları çok daha ayrıntılı hâle geldi. Molekül mühendisleri (5. Bölüm), hastalık belirtilerine

yansıyan ikincil genetik hasar yerine hastalığın yol açtığı öncül genetik hasarı taklit edip yeniden üretebilmektedirler (Nakavt Faresi örneği). Genetik örselenmenin yol açtığı etkileri düzeltecek olan ilaçların belirlenmesi düşmanı kaynağında yok edeceği için gerçek bir kesinlik sağlayacaktır.

Evre 1 yaklaşımı için örneklenebilecek en iyi çalışma -genetik mühendislik aracılığıyla amiloid plaklar oluşturulmuş- Alzheimer hastası farelerdir. Farelerin BAP (Beta Amiloid Protein) geniyle oynanıp mutasyon yaratılmıştır. Bunun sonucunda farelerin beyninde düzenli olarak yüksek miktarda amiloid birikmeye başlamış; daha önce becerebildikleri hâlde şimdi artık (unuttukları için) labirentten çıkamaz hâle gelmişler, yani Alzheimer hastası olmuşlardır. Otopsi bulguları amiloid plakları doğrulamaktadır.

Alzheimer hastası bu fareler Alzheimer hastalığı Evre 1 ilaç tedavisi açısından kaynak teşkil etmektedirler. Şu ana kadar kullanılan stratejiler oldukça farklıdır. Fareleri BAP'la aşılamak yöntemlerden biridir; BAP'la aşılanmış farelerde plak gelişimi önlenmekte hatta yaşını dolduran farelerde önceden oluşmuş plaklar erimektedir. Alzheimer hastası fareler hastalığın kimi özellikleri üzerinde etkili ilaçları sınarken de kullanılmaktadır. Örneğin, tedavi için geliştirilecek stratejilerden biri beta amiloid protein sentezleyen enzimleri engellemektir. Bu yöntemin genetik yatkınlığı olan bireylere zamanında uygulanması hâlinde, hastalığı en başından önlemek mümkün olabilecektir.

Ruhsal hastalık araştırması için hayvan modeli geliştirmenin zor yanları vardır; model, ya tanımı yapılmış temel genetik bozukluğu ya da hastalığın klinik belirtilerini taklit etmek zorundadır. Diğer bir deyişle insan zihnini ilgilendiren bir süreçten söz etmekteyiz. Ancak belli başlı hastalıklar için geliştirilmekte olan modellerin bulunduğunu ve neticede bunun ilaç geliştirme çalışmalarını ivmelendireceğini ifade edebiliriz. Evre 1'den Evre 3'e geçmek uzun bir zamanı almaktadır. Şu anki zamanlama akışı içinde ilk üç evreyi tamamlamak on yılı bulmaktadır. Kimi ilaçlar için -bazı koşullarda- yüksek öncelik tanınarak süre kısaltılabilirse de bunu tüm ilaçlar için yapabilmek son derece güç bir iştir.

İlaçlar açısından hayvan modelleri hayli güçlü araçlardır. Üstelik fare genomu insan genomuna şaşılacak ölçüde benzemektedir. (Örtüşme oranı yüzde 95 olarak hesap edilmektedir). Bunlara rağmen farelerden insanlara giden yol uzun ve zorlu bir yoldur. Farelerde

iyi iş gören pek çok ilaç insanlarda aynı başarıyı göstermemektedir. Nedeni, ya beyin/zihin işlevleri açısından beklenen düzelmeyi sağlamaktan uzak oluşları ya da karaciğer veya böbrek üzerinde zararlı etkiye sahip olmalarıdır. Evre 1 denemeleri az sayıda sağlıklı gönüllülerde yapılmakta ve ilacın insandaki toksik etkisini araştırmaktadır. Kalp ritmindeki en ufak bir değişme ya da karaciğer işlevlerini sürdüren enzimlerdeki bozulma, ilacın bu aşamada çöpe atılması için yeterli sebep oluşturmaktadır. Geliştirilen ilaçların yüzde 90'ı Evre 1 deneylerinden öteye geçememektedir.

Evre 2'ye gelindiğinde ilaç bir dizi testten geçmektedir. Bunlardan ilki 'açık çalışma' adını alır. Hastalığı olan bir grup insana verilmek suretiyle ilacın işe yarayıp yaramayacağı erkenden öğrenilir. Doğru doz aralığını bulabilmek için uygulamada farklı dozlar kullanılmaktadır. Açık çalışmaların insanı yanılgıya götürecek bir iyimserliğe yol açtığını söylemekte yarar vardır. Çünkü hem hasta hem de hekim, yeni bir ilacın kullanıldığını bildiklerinden, beklentilerini yüz güldürücü bir noktaya vardırmaktadır. İlaçlarla ilgili haberleri yakından izleyen hastalar ve aileleri, çoğu kez 'açık çalışma'ya katılmak hatta daha ileri giderek çift-kör çalışmalarda yer almak isterler. Çift-kör çalışmalar Evre 3'te yer alan çalışmalardır. Yeni ilaç, aynı amaçla kullanımda olan ve iyi bilinen bir ilaçla ya da plasebo ile eşleştirilmektedir.* Ne hekim ne de hasta hangisinin ilaç hangisinin plasebo olduğunu bilmemektedir. Dolayısıyla her ikisi de 'kör' dür. Yeni ilacın bir etkinlik değeri taşıması için hiç olmazsa plasebodan daha iyi olması ve kabul edilmiş standardın üstünde yer alması gerekir. Bu üç evreyi tamamlayabilmek için ilaç binlerce insanda sınanmalıdır. Bu genişlikteki klinik deneyleri eşgüdüm içinde sürdürebilmek, ortak ses hâline getirebilmek çok ciddi çabaları gerektirmektedir. Neticede tüm engelleri aşarak tedaviye sunulan ilaç sayısı oldukça azdır.

(*) Plasebo, tedavi değeri taşımayan bileşik demektir. 'Plasebo etkisi' yanılgılara yol açtığı için mutlak araştırılmalıdır. Plasebo: İlaç olmayan ilaç. Sınanan ilaçla tıpatıp aynı görüntüye sahiptir ancak içinde un vb. zararsız bir madde vardır. İlaç adı verilen kimyasal, belli bir belirtiyi iyileştirmekte ilaç değeri taşımayan maddeye kıyasla üstün mü? Ne kadar kısa sürede etkilemektedir? Plasebo kıyaslamalı etkinlik tartışmasında bunlar önemlidir. (ç.n.)

Erken Müdahale ve Önleme: Zararı Denetlemek Yerine Kaynağında Boğma

Ruhsal hastalığa güncel yaklaşım, önce hastalığın gelişmesini beklemek daha sonra gelişen belirtileri tedavi etmek biçimindedir. Peki, daha önceden hatta belki de ortaya çıkmadan bu müdahaleyi yapmak, zararı denetlemek yerine ortaya çıkmadan önlemek daha iyi olmaz mıydı? Günümüz psikiyatri araştırmalarının uzun soluklu amacı budur, ancak ulaşması oldukça zordur.

'Erken müdahale ve önleme' değişik anlamlar taşıyan bir ibaredir. Önleme, bir anlamıyla, belli tür bir ruhsal hastalık geliştirmeye yatkın olanların tanımlanması ve erkenden müdahaledir. Yatkın olanların tanımlanması ve erken müdahale biçemi, hastalığa göre değişmektedir. Çoklu genlerin farklı hastalıklara yol açtığını bilmekteyiz. (Bipolar bozukluk, panik bozukluk, majör depresyon, şizofreni ve Alzheimer hastalığı) Ulaşacağımız nokta, her bireyin taşıdığı allelerin onu hangi hastalıktan koruduğu ya da hangi hastalığa yatkın hâle getirdiği hakkında giderek daha kesin bir bilgiye sahip olmaktır. Ruh hekimleri, temel bilimciler ve diğer klinik bilimciler birlikte çalışarak bu alelleri taşıyan insanlara yönelik sağlık programları geliştirebilirler. Ruh hekimleri, beyin esnekliği gerçeğini alabildiğine kullanmanın yollarını aramaya başlamışlardır. Ruhsal hastalıkları başlangıç hâlindeyken önlemek ya da ilerlemesini durdurmak üzere farmakolojik olmayan müdahaleleri tanımlamak ve geliştirmek bunlardan biridir.

Bir hastalığı tam olarak meydana çıkmadan önce tutabilmenin yollarından biri de, profilaktik (önleyici) ilaçlar kullanarak ortaya çıkışının önlenmesidir. Bu, kapsamlı bir tartışma konusu olmakla birlikte, herhangi bir ruhsal hastalık için geçerli gerçek profilaktik bir ilaç henüz yoktur. Kendi içinde çelişkiler taşıyan birkaç araştırmada, şizofreniye yatkınlık taşıdığı bilinen gençlerde standart nöroleptik ilaçların iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Ancak bu tür çalışmaların önünde üç temel kaygı çerçevesinde engel mevcuttur. İlki, yüksek riske sahip bireyleri optimal biçimde belirleyecek araçlara şu an için sahip değiliz. Çünkü hastalığa yatkınlık sağlayan aleller, bağlantılı olarak hastalıkta etkili rol oynayan genetik-dışı etmenler, yeterince haritaya dökülebilmiş değildir. İkincisi, şu an kullanılan farmakolojik müdahaleler belirtiler üzerine yoğunlaşmıştır. Bunlar, genden beyne doğru şekillenen nedensellik çerçevesinde, nokta hedef belirleyerek

yapılan müdahaleler değildir. Dolayısıyla ilaç tedavisinin hastalığı başlangıç hâlinde önlemesi söz konusu olmamaktadır. Üçüncü kaygı ise etik nitelikli bir kaygıdır. Henüz hastalanmamış genç insanları tedaviye almak, kendilik algıları ve kendilik değerleri üzerinde olumsuz etkiler yaratmak suretiyle, günün birinde 'nasıl olsa' hastalanacakları kehanetinin yerleşmesine yol açmaktadır. Dahası, optimal tanı araçları eksikliğine bağlı olarak, ilacın yanlış olgularda kullanılması ve şiddetli yan etkilerin ortaya çıkmasıdır.

Riski düşük, hastalık mekanizmasına doğrudan odaklanmış tedaviler geliştikçe erken dönem müdahaleleri olağanlaşacak, uygulama kolaylığı taşır hâle gelecektir. Hastalığa yatkınlık taşıyan bireylerin daha kesin biçimde belirlenmesi hâlinde bu tür tedavilerin değeri katlanacaktır. Buna hayli yakınlaşmış ruhsal bir hastalık vardır; Alzheimer hastalığı! Beta anüloid protein oluşumunu engelleyen, beyin ve diğer bedensel işlevler üzerinde yan etkisi bulunmayan bir ilacın keşfi, yatkınlığı olanlarda beta amiloid protein birikimini engellemek amacıyla önleyici, hastalık belirtilerini iyileştirme açısından da tedavi edici olarak kullanılabileceği anlamına gelmektedir.

Nihai amacımız, sebep olan mekanizmaları tanımlayarak ruhsal hastalıkların gelişmesini önlemektir. Bu yaklaşım 'tam önleme' anlayışını yansıtmaktadır; aşıyla çocuk felcini önlemek ya da kinin kullanarak sıtmanın önünü almak gibi... Örneklerden anlaşılacağı üzere, bu stratejinin en çok işlediği alan enfeksiyon hastalıkları alanıdır. Çoğu insan biyomedikal diğer hastalıkların (beyni ve zihni etkileyen hastalıklar da dahil) karmaşık ve çok etkenli nedensellik yapısından dolayı 'tam önleme' anlamında uygunluk taşımadığı inancındadır.

Şizofreni, Alzheimer, Huntington hastalığı gibi ruhsal hastalıklarda önleme mümkün olabilir. Çünkü hastalığın hemen öncesinde beyin normal görünmektedir. Bu hastalıkların uykuya yatmış tohumları, yaşamın belli bir mevsiminde, uygun iklim koşullarında çatlayıp saçılarak filizlenmektedir. Tek gen hastalığı olarak bilindiği için, Huntington hastalığında -elimizden kaçmayı başarmasına karşın- önleme kolay görünebilir. Huntington hastaları yıllarca iyi olarak seyir gösterirler; dolayısıyla genin önlenmesi gen ifadesinin önlenmesi anlamına gelmektedir. Anahtar soru genin ne yaptığının, yani gen olarak yol açtığı ürün ve bunun beyin/zihin gelişimi üzerindeki yıkıcı-yozlaştırıcı etkisinin anlaşılmasıdır. Şizofreni ve Alzheimer poligenik yani çoklu gen etkisi özelliğinde olduklarından 'daha az' genetik olarak kabul edilir. Çoklu genlerin oluşturduğu etki, tek bir

mekanizmaya bağlı olarak gelişiyorsa -plakları ve düğümleri oluşturan ya da yanlış bağlantılanmalara yol açan- poligenik olma bir engel değildir. Bu durumda amaç, mekanizmayı belirlemek ve işleyişini durdurmak olmalıdır. Beta amiloid proteinle aşılama denemesi bu anlayışı yansıtmaktadır.

Değişen Zihinler:
Beyin Esnekliğini Esas Alan Tedavi Stratejileri

Tedaviyi geliştirmek denince aklımıza ilk gelen farmakolojik tedavinin geliştirilmesidir. Böyle düşünmekle, insan tabiatı ve beynin/zihnin doğasıyla ilgili en önemli gerçeği unutmuş görünüyoruz. Her birimiz tekil ve özgül bireyleriz. Bizi biz yapan ve bir diğerimizden ayıran farklı yaşam deneylerine, dolayısıyla özgül bir beyne sahibiz. Daha ötesi, her yıl, her gün, her dakika beynimizi dolayısıyla bizi değiştiren seçimler yapmaktayız. Beyinlerimiz bu seçimlere göre yeniden bağlanmalar gerçekleştirirken biz, kelimenin gerçek anlamında, sürekli 'fikir değiştirmekteyiz.'

Davranış tedavisi ve psikoterapi, yüz yıla yakın bir zamandır, farkına varmamış olsak da, beyin esnekliği ilkelerine dayanmaktadır. Genden beyine doğru açılan düzeneği daha iyi tanır hâle geldiğimizde farmakolojik tedavi için belirlediğimiz hedefler netleşecek, bilişsel ve duygusal boyutuyla yeni hedeflere yönelme şansımız olacaktır. 'Ağır yaralılar' açısından (demans, şizofreni, otizm gibi) farmakolojik olmayan tedaviyle sağlanan zihinsel değişmeler oldukça önemlidir. Ancak bu yöntem, özellikle 'ayakta dolaşan yaralılar' açısından (depresif bozukluklar, anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozuklukları) uygulanırlığı daha yaygın olan bir yöntemdir.

Depresyon, panik bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu gibi durumlarda beynin önemli ölçüde katılım sergilediğini bilmekteyiz (Bölüm 8-11). Bu bozuklukların birikim gösteren çevresel uyaranlara (acı veren, inciten vb.) bir tepki olarak, beyin esnekliğinin sonucunda ortaya çıktığını bilmekteyiz. Dolayısıyla bu bozukluklar bilişsel müdahaleler açısından uygun hedefler hâline dönüştürülebilir. Böylesi müdahaleleri yapacak olan insanlar, insan davranışı ve bu davranışın ölçümü hakkındaki bilgisini, insandaki beyin sistemi ve sistemin değişebilirliği bilgisiyle sentezleyen akıllı bilimciler olacaktır. Disleksisi olan (gördüğünü yanlış okuyan) çocuklarda uygulanan öğrenme teknikleri bu tür yaklaşımlara dayanmaktadır. Sesleri ve sözcükleri

daha doğru duymak üzere beynin kuracağı yeni bağlantılar, dolayısıyla okuma ve yazmanın daha etkin hâle gelmesi söz konusu olmaktadır. Duygudurum bozuklukları açısından geliştirilebilecek strateji buna benzemektedir: Güçlük ve sıkıntı ile karşılaştığında esneyememe hastalığın temel özelliğidir. Oysa içsel planda bu tepki uygun biçimde düzenlenebilir.

Psikoterapinin gelişim ve uygulanma sürecinde, ilaçlar için kullanılan izleme ve sınama araştırmalarının hiçbirinin yapılmadığı (örneğin, kör sınamalar) tarihsel bir gerçektir. Bu nedenle psikoterapileri, ortalıkta dolaşıp duran 'uyduruk', 'şarlatan' nitelikli tedavilerden ayırmak, en azından tıp dışı kamuoyu için oldukça zor hâle gelmiştir. Beyin esnekliğini esas alan yeni tedavilerin gelişmesiyle tedavide kullanılan ilaçlar için tanımlanmış olan zorlu süreç (Evre 1 vb. sınamalar) psikoterapiler için de kaçınılmaz hâle gelecektir.

İnsan İçin Lanet Değil Lütuf

Biyomedikal araçların güçlenmesiyle hem bilimciler hem de diğer insanlar yeni ve zor seçimlerle karşılaşacaklardır. Bilme, sorumluluğu da beraberinde getirir. (Bilgi arttıkça sorumluluk artar.) Hastalıkların üstesinden gelme çabalarımız sırasında insan yaşamını değiştirme becerimiz giderek gelişmektedir. Bu bağlamda tüm risk ve tehlikeleri önceden göremeyebiliriz. Ancak sahibi olduğumuz yeni gücün gidebileceği yönleri düşünüp taşınmak zorundayız. Dolayısıyla bilgimiz ve edimimiz insanlık için lanet değil lütuf hâline gelecektir. Huxley'in ('Kader haline gelmiş koşullanmışlığımızla', 'Çocuklarımızı toplumsallaştırdığımız Alfalar, Epsilonlar'ın bulunduğu) 'Cesur Yeni Dünya'sını yeniden yaratmak istemiyoruz. Yapmak istediğimiz, Einstein'ın önerisini dikkate almak suretiyle, yeni kâşiflerin en temel kaygısının insanlık ve insanlığın kaderi olmasını sağlamaktır.

Genetik Araştırma: Çok Şey Mi Bileceğiz?

Bir kaç yıl öncesine dek, ilk sıradaki kaygımız, kimi ailelerde bulunduğunu bildiğimiz ruhsal hastalıklarla ilgili genetik bilginin kötüye kullanılması idi. Amcamız şizofrense ya da annemizde manik-depresif hastalık varsa, ya biz onlar gibi olacağız ya da çocuklarımıza bu hastalıkları geçireceğiz diye tasalanırdık. Dünyanın çoğu yerinde aile içindeki hasta bireyler 'bodrumda saklanan iskelet' muamelesi görürler çünkü 'kalıtsallık karası' korkusu vardır. Bu ailelerin çocuk-

ları ne evlilik için ne de çocuk sahibi olmak için uygun adaylar değildir.

Modern genetik teknolojisi, genetik geçişle ilgili bu eski tarzı ve buna ait olumlu ya da olumsuz yüklemleri çoktan aşmış durumdadır. Hastalık genlerinin ve alellerinin haritaya dökülmüş çeşitliliği, 'kırp ve yont' teknolojisinin giderek hızlanması ve etkinleşmesi ve daha pek çok şey, tehlike hâline gelebilecek bilgi aşırılığına işaret edebilir. Genetik parmak izi günün birinde kolayca gerçekleşecek, ancak bu gerçekleştiğinde, karar verme önceliği kimde olacak? Bu bilgiye kimler ulaşabilecek?

Kredi kartı bilgilerimizin, sosyal güvenlik numaramızın ve banka kayıtlarımızın kolayca kötüye kullanılabilmesi, genetik parmak izinin de kullanılabileceği korkusuna yol açıyor. İlk grup bilgi yaptıklarımızın kanıtı iken genetik parmak izi ne olduğumuz bilgisidir.

Akla gelen onca ürkütücü senaryo vardır. Örneğin, işverenler, tıp fakültesi, hukuk fakültesi aday öğrenci komisyonları, askeri okul kabul komiteleri başvuranlar için genetik parmak izi koşulunu getirebilirler. Güvenlik ve doğruluk için gösterilen tüm çabalara karşın bazı kayıtlar kaybolabilir, sızabilir ya da takas edilebilir. Sigorta şirketleri, ortak bir kararla, genetik parmak izi talep edip, belli hastalıklar için, örneğin ruhsal hastalıklar, kapsam-içi kapsam-dışı belirlemesinde bulunabilirler. Esasen tedavi giderlerinin kapsamı söz konusu olduğunda ruhsal hastalıklar ve diğerleri arasındaki eşitsizlik sadece Amerika Birleşik Devletleri değil dünyanın pek çok ülkesi için hâlâ bir sorundur. Araştırmacı bir basın mensubu bir politikacının ya da ünlü birinin genetik parmak izini elde edip okurlarını 'şok etmek' isteyebilir?! Başkan adayları, vergi kayıtlarının yanı sıra genetik parmak izini de vermekle yükümlü olabilir. Boşanma aşamasında birbirleriyle sadece 'davalı' değil kan davalı hâle gelmiş çiftler genetik parmak izini birbirlerinin aleyhinde kullanabilirler. Avukatlar, dedektifler vb. kişinin bilgisi dışında, genetik parmak izi belirleyebilecekleri doku parçalarının peşine düşerek, elde ettiklerini insanların aleyhine kullanmak isteyebilirler.

Tüm bu riskleri öngörebilecek kadar akıllıyız. Genetik parmak izi kesin veri hâline geldiğinde, birey mahremiyetine değer veren, bilgilerin kötüye kullanımını engelleyecek düzenlemeler de beraberinde gelecektir. Yönlendirici ana ilke, elde edilen bilginin yüksek dereceli gizliliği, ulaşılabilmenin sadece kişinin kendisi ya da doktoruyla

sınırlı olmasıdır. Yetkisiz bilgilenme ağır cezalık bir suç hâline gelecektir.

Bu önlemlere karşın yaşamın kolay olacağını söylemek pek olası görünmüyor. Hastalıklara yatkınlığımız konusunda giderek artan bilgilerimiz hepimizin sırtına hatırı sayılır bir yük bindirmektedir. En basit vakalarda bile zorluklar söz konusudur. Örneğin, şu an, ailesinde Huntington hastalığı olan herhangi bir insan, hastalıklı geni taşıyıp taşımadığını belirleyebilir. Hastalık genini taşımadığını öğrenenler için, kaygılardan kurtulmak adına böylesi bir bilgi oldukça yararlıdır. Çünkü hastalığı çocuklarına geçirme korkusu olmadan evlenip çocuk sahibi olabilirler. Oysa hastalık genini taşıdığını öğrenen birisi için korku dolu amansız bir gelecek söz konusudur. Sağlıklı yaşamlarının kalanı, sezdikleri bela nedeniyle artık bulutlanmıştır.

Aklı başında çoğu insan geleceklerini bilmek istemeyebilir. İmkânı olduğu hâlde doğacak çocuğun cinsiyetini öğrenmeyen insanlar gibi... Huntington geninin keşif süreci içinde yer alan bilimcilerden Nancy Wexler -benzer davranarak- geleceği öğrenmeyi yıllarca reddetmiştir. Çoğu gen, Huntington geni örneğinde olduğu üzere, 'eksik etkili' olduğundan, hastalıkların büyük bir kısmı çokgen etkisiyle ve çok etmenli olarak gelişir. Bu nedenle, hastalıklı bir alele sahip olduğu bilgisi çoğu insana yardımdan çok zarar getirir. Tasa kuşu insanlar, torba dolusu gün ışığına teğet geçip, bulutlarla dolu bir gökyüzünün altında yaşamaya başlar.

Bunu bilip bilmeme kişiye bırakılmış bir husustur. Ancak bu durum, yaşamda çoğu kez zorlanabilir. Bazı çiftler bu bilgiye ulaşmak için birbirlerine ısrar edebilir, insanlar, çocukları ya da aileleri ile ilgili şeyleri öğrenmek isteyebilir.

Genetik Mühendisliği: Çok Mu Değişeceğiz?

Gen tedavisi, hastalık alelini normal olanla değiştirmek, biyomedikal bilimin yılları barındıran amacıdır. Tedavi amacıyla gen aktarımı ilk kez 1990 yılında French Anderson tarafından, ADA hastası (Adenozin Deaminaz eksikliği: Bağışıklık sistemi yetersizliği sonucu enfeksiyon hastalıklarına yatkın hâle gelme) genç bir insana uygulanmıştır. Gen aktarımı, diğer organ aktarımı tedavileri gibi uygulaması zor bir tedavidir. Bağışıklık sistemimizdeki uyanık koruyucularımız istilacılara karşı son derece duyarlıdır. Bu nedenle, koruyucuları atlatmak için incelikli ve akıllı teknikler kullanmak gerekmektedir. Bunun ka-

dar zor diğer bir husus yeni genlerin doğru yerine konulabilmesidir. Özellikle bu sonuncusu, bugün için gen tedavisinin hızını kesen bir sorundur. Bunlara karşın gen tedavisinin biyomedikal gündemdeki yerini koruyacağı kesindir.

Genlerimizle, aşınmış ya da hastalanmış beden parçalarımızla ne kadar oynayabiliriz? Ne ölçüde kurcalamalıyız? Genetik parmak izi örneğinde olduğu gibi bu konuda da pek çok kaygıya yer var görünmektedir. DNA, yaşamın taş baskısı ya da planı ise onu değiştirmek suretiyle, Tanrı'yla oynama hakkına kim sahip? Ne tür uygulama ilkeleri gerekmektedir? Genetik bilginin, gen aktarımından bağımsız olarak, gen havuzu oluşturmak üzere saklı bir biçimde kullanılması hâlinde ne olacak? Elimizde tuttuğumuz sağlıklı insan soyu üretme bilgisinin, Alfa'ların (zenginlik ve teknoloji sahibi olanlar) ve Epsilonlar'ın (sahip olmayanların) oluşturduğu bir toplumu biçimlemeye doğru kaymasını nasıl önleyebiliriz? Huxley'in hayaline yansıttığı 'Kötülükler Dünyası'nın önünü nasıl alabiliriz? Organ ve sperm bağışında bulunan erişkin insanlarla huzur duyarken, Parkinson hastalığında (veya benzer diğer hastalıklarda) hücre aktarımı amacıyla cenin dokusu kullanımı için ne hissetmekteyiz?

Genom çağının hemen başında pek çok soruya karşın çok az yanıta sahibiz. Tanımı yapılmış sorunlara bakarak İnsan Genomu Projesi kapsamında, Nancy Wexler başkanlığında kurulmuş yansız bir Akil Erkekler ve Kadınlar Heyeti mevcuttur. Bu heyet etik, yasal ve toplumsal sonuçlar ve sorunlarla ilgili çalışmalar yapmaktadır. Amaçları genetik mühendislik, diğer uygulamalar ve gelişen bilgiyle birlikte ortaya çıkacak sorunlara yönelik ('sadece insanlığı ve insanlığın kaderini' gözetmek suretiyle) uygulama rehberliği hizmetinde bulunmaktır. Bu heyetin işlevleri diğer pek çok alanı kapsayacak biçimde dağıtılmış, dolayısıyla projenin yakın takibe alınması sağlanmıştır.

Genetik Determinizm: Özerklik Duygumuz Ne Olacak? Vaz Mı Geçeceğiz?

"Genler kaderimizdir." "Nedeni genetik olmayan bir hastalık yoktur." Bu ifadeleri kullananlar arasında çok ünlü bilim insanları da bulunmaktadır. Dolayısıyla çoğu insan bize bağışlanmış DNA'nın yaptığımız her şeyi, olacağımız her hâli biçimlediğine inanır. Genetik determinizmin demir yumruğunun sesiyle yapılmış insanlık uyarıları, gazete sayfalarını doldurmaya devam etmektedir. Genler her

şeyi yönettiğine göre, kaderimizle oynandığı apaçık ortadadır. Aynen Aldous Huxley'in *Cesur Yeni Dünya*'sında olduğu gibi. Kalıtımla taşıdığımız genlerimizi seçemeyiz. Onlar bize, babamızın spermi ile annemizin yumurtasının birleştiği anda tesadüfen verilmiştir. Belki çocuk yapmayı planlamışlardı belki de her şey bir 'kaza'dan ibaretti. Her iki durumda da, eğer genler kaderimizse, bu noktadan sonra yapacak bir şey yok demektir. Genler geleceğimizi belirlemiş oluyor çünkü...

Böylesi bir uslamlamanın sonu pek de iyi görünmüyor: Seçim özgürlüğünün ortadan kalkması bir yana, sorumluluklarımızdan sıyrılmış oluyoruz. Yaşamımızı, şu an arzulanan neyse ona göre sürdürüyoruz, genel bir amaca sahip değiliz ve ahlaki ölçümlere sırtımızı dönmüşüz.

Genetik determinizm saçmalıktan ibarettir. Bu kitabın pek çok yerinde dile getirdik ve tekrarlayacağız; genler tek başına kaderimiz değildir. Genetik olmayan onlarca etmen vardır ve sürekli karşılıklı etkileşim hâlindedirler. Genetik olmayan bu etmenlerin büyük bir kısmını denetleyebildiğimiz için hem kaderimiz üzerinde söz sahibi hem de karar ve davranışlarımızın sorumlusuyuz. Genetik determinizm konusunu tekrar ele almamızın nedeni yukarıdaki sorunun yanıtının kesin olduğunun altını çizmektir.

Zihnin İlaçlanması: İnsan Tedavisi, Kozmetik Cerrahi ya da Şımartılmış Kendilik?

Aldous Huxley'in *'Cesur Yeni Dünya'* öngörüsü, sadece genetik mühendisliği, araştırma sınamalarını ve determinizmi kapsamıyor; zihni etkileyen/değiştiren dolayısıyla denetleyen ya da boş vermesini sağlayan ilaçların kullanılması söz konusu. Huxley'in 'soma' adını verdiği zihin üzerinde etkili olan ilaç, modern somatik tedavileri ve bu tedavilerin kötüye kullanım olasılıklarını, peygamberimsi bir öngörüyle o günden mi haber vermektedir? Peter Kramer, *Prozac'ı Dinlerken* adını verdiği çok okunan kitabında, zihni etkileyen ilaçları yaratma becerimizi tıbbi değil kozmetik amaçlı kullanıyor olma olasılığına dikkat çekmektedir.

Elimizde bulunan psikoaktif ilaçlar değerli araçlarımızdır. Daha yeni ve daha çok ilaca gereksinmemiz var. Aksini düşünmek, yaftalama geleneğine geri dönerek ruhsal hastalıkları irade zayıflığı ya da kötü ebeveyn sonucu gelişen ahlaki zayıflık olarak değerlendirmek

demektir. Zihnimizi etkileyen, 'değiştiren' ilaçlarımız bulunduğu için kendimizi şanslı kabul etmeliyiz. İnsanı intihara sürükleyebilecek depresyonu kaldırmak, günlük hayatı olanaksızlaştıran panik atakları engellemek, şizofreni veya manide insanı rahatsız eden düşünceleri, algı bozukluklarını gidermek bizler için gerçek bir nimettir. Hekimlerin ahlaki plandaki ödev ve sorumluluğunun, ıstırabı azaltmak veya kaldırmak olduğuna hepimiz inanırız. Şöyle ki; anestezi olmadan cerrahi girişim, ilk kalp krizinin ardından ölüm, kırık bir bacakla seke seke dolaşmak beklenen şeyler değildir. Şizofreni, duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu kısaca ruhsal hastalıklar için ayrı bir standart olduğunu düşünmek gerçekten tuhaf kaçacaktır.

Ancak insanın rahatını kaçıran soruların da sonu yok! Örneğin, psikoaktif ilaçlar her zaman gerektiğinde mi kullanılıyor? Başka türlü çözümlenebilecek sorunlar için ilaç kullanıldığı olmuyor mu? Bazı hastalıkların eskiyle kıyaslandığında çok daha fazla görüldüğü veyahut belli tanıların daha sık konduğunu biliyoruz; Depresyon ve Hiperaktivite Dikkat Eksikliği Bozukluğu gibi. Her ikisi de ilaçla tedavi edilmektedir, ilaçlar aşırı biçimde mi kullanılmaktadır? Zihne uygulanan 'kozmetik' nitelikli 'cerrahi' bir müdahale mi söz konusudur?

Benzer kaygılar süreklilik taşıyan hastalıklar için de oluşmaya başlamıştır. Hastalık ciddi boyutlarda seyrederken, ilacın gerektiği konusunda en ufak bile kuşku yoktur. Ancak sorun biraz hafiflediğinde durum karışmaktadır. Enerjik ve ele avuca sığmaz bir oğlan çocuğu ne zaman 'aşırı hareketli ve meraklı' olarak kabullenilmelidir? Bir üzüntü ne zaman ilaçla tedavi edilmeyi gerektirecek bir hastalık hâline döner? Tedavi, ne zaman psikoterapiden ilaca doğru belirlenmelidir? Sorular, yanıtlanması oldukça zor sorulardır.

Farmakolojinin gücü çoğu insanda 'at ağzına ilacı, bitsin bu acı' duygusuyla ilacın sorunları çözmede tek başına yararlı olacağı inancına yol açmıştır. Tedaviyle değişme sorumluluğu, kişiden ilaca doğru kaydırıldığında ahlaki sorumluluk da ortadan kalkmaktadır. Oysa aşırı hareketli küçük Johnny'nin hem okulda hem evde disiplin ve yapılanmaya ihtiyacı hâlâ sürmektedir. Bu ihtiyacı karşılayacak olan onun çevresinde bulunan insanlardır. Bu, ilacın işi değildir. Marilyn perişan hâldedir; bir türlü geçmeyen topluluk sıkıntısı ve yerleşmiş hüzün için ilaç yardımına ihtiyaç duymaktadır. Ancak işine gitmek zorundadır. Yeni dostlar edinecekse dışarı çıkmalıdır, iyi bir arkadaş ararken 'iyi bir arkadaş' olmayı denemek zorundadır.

Biyomedikal Teknoloji Sonunda Psikiyatriyi İnsansızlaştıracak mı?

Kimileri bunun zaten gerçekleştiğini söyleyebilir.

Son yıllarda psikiyatri içinde başı çeken üç güç söz konusudur: 'Biyolojik devrim', DSM III ve DSM IV ile gerçekleşen görgül tanımlama ve nesnel tanılama; üçüncüsü ise sağlık hizmeti alanındaki 'ekonomik devrim'dir. Bunların her biri iyi unsurları taşırken yanlış ya da kötü kullanıma açık olasılıkları da sergilemektedirler. Kötü bir gözle baktığımızda, bu güçlerin birbirlerine doğru akan istilacı barbarlar gibi psikiyatri ufkunda buluştuğunu, insana dair ne varsa silip süpürerek geride insansız bir toprak bıraktığını söyleyebiliriz. Bakışımız iyimserse aynı manzarada gördüklerimiz, bu değişimlerin bir kısmının hayırlılığı, kalan insanlığın bize yeteceği ve korumaya değer olduğudur.

1983 yılında *The Broken Brain: The Biological Revolution* (Bozuk Beyin: Biyolojik Devrim) isimli bir kitap yazdım. Kitapta psikiyatrinin üç model çerçevesinde biçimlenmiş olduğunu anlattım: Psikodinamik, Davranışsal, Biyolojik. Psikodinamik ya da başka deyişle, Freudyen bakış açısı, o dönemde egemen olanıydı. Kitapta ciddi bir model değişimine dair bir öngörü vardı.

1980'lerin Amerikasında bu bakış açıları arasındaki denge değişmeye başlamıştır. Vurgu, güçlü bir biçimde biyolojik modele doğru kaymaktadır.

Kitapta tartışıldığı üzere biyolojik modele doğru kayışın çok haklı gerekçeleri vardı: Nörobiyolojideki bilimsel temelin güçlenmesi, yeni ve etkili farmakolojik tedavilerin geliştirilmesi, ruhsal hastalıkların tıbbi anlayış çerçevesinde bir beyin hastalığı olarak algılanışı ile yaftalamanın azalması, bir dizi ruhsal hastalıkta beyindeki değişmelerin gösterilmesi ve giderek daha güçlü biçimde delillendirilmesi gibi... Öngörülen gerçekleşmiş, biyolojik model psikiyatriye yayılmış ve çok önemli yararları da beraberinde getirmiştir. Ruhsal hastalıkla ilgili yaftalanma giderek azalmış, zihinsel hastalıkları nöral temelde açıklayan anlayış bir hayli yol almıştır. Bununla birlikte, çoğu insanla paylaştığım kaygı psikiyatrinin, önlenemez ileri gidişiyle, tıp içinde en insancıl uzmanlık dalı olma özelliğini yitiriyor olmasıdır. Hepsinin üzerinde yer alan, modern nörobilimin bize öğrettiği şeylerden biri de beynin esnek işlevselliği ve psikoterapiyle de değişebileceğidir. Değişmelidir zaten!

Görgül (ampirik) gözlemin ağırlık kazandığı dönem, tanılama uygulamasında nesnel ölçütler arayışının sürdüğü döneme rastlamaktadır. DSM III, 1980 yılında yayımlanmış ve o andan başlayarak sonraki on yıl boyunca, gerek psikiyatri eğitiminde gerekse klinik uygulamada çok ciddi bir etkisi olmuştur. Tanı ve değerlendirme süreci içinde standartlaşmış ölçütlere duyulan gereksinim ve bunun yararları üzerinde daha önceden ayrıntılı olarak durmuştuk (Bölüm 7). Esas olarak, psikiyatri, modern tıbbın bir ilkesini böylelikle kucaklamış olmaktadır: Tanı ve değerlendirmenin kanıta dayalı temeller üzerinde şekillenmesi. Psikiyatrinin sağlam bir klinik temele oturmasında bu gelişmenin çok önemli bir rolü olmuştur. Ancak özellikle psikiyatri eğitiminde yeni bir düzenlemeye gereksinim vardır. Tanılama ölçütlerini kavramanın yanı sıra genç ruh hekimleri hastayı bir bütün olarak görmeyi öğrenmelidir. Her birey tek başına özgüldür ve ayrı bir ilgi odağı olma hakkı vardır. DSM hatırına, belirtilerden oluşmuş bir araç değildir. Birey, standart bir algoritmayı izleyen, 'herkese uyan ölçü' bağlamındaki tedavilerin amacı olmamalıdır.

Ekonomik devrim adını verdiğimiz ve ABD'de tıbbi hizmetin kalkındığı üçüncü gücün evrimleşmesi yine 1980'li yıllara rastlamaktadır. En üst düzeye ulaşması 1990'larda olmuştur. Ekonomik devrimin psikiyatrideki etkisi oldukça kötü olmuştur. Çünkü bilindiği gibi ekonominin izlediği ilkeler, insanı arsızlık derecesinde öteleyen anlayışlara dayanmaktadır. Hastalarla konuşmak için ayrılan zaman, onları dinlemek, şu an lüks kabul edilmekte ve olabildiğince engellenmektedir. Oysa konuşmak, özellikle dinlemek psikiyatrinin merkeze aldığı vazgeçilemez önemde bir iştir: Psikiyatrik değerlendirmenin ve psikoterapinin esasıdır.

Ekonomik devrim tıbba yön veren felsefe çerçevesini de değiştirmiştir. Bugün artık tıbbi hizmet ekonomi terimleri içinde tartışılmakta, hastalar ve hekimler giderek daha ağır bir yılgınlığa düşmektedirler. Tıbbi hizmet, 'sağlık endüstrisi' kavramı içinde yer alırken, hekim 'hizmet üreticisi', hasta da 'tüketici' ya da 'müşteri' olarak anılmaktadır. 1980'li yıllarda ortaya çıkan bakım ve sağlığın sürdürümü örgütleri bugün Amerikan tıbbı içinde güçlü ve egemen örgütler hâline dönüşmüşlerdir.

Üçüncü güç, hasta ile hekim arasındaki sözleşmenin değişmesine yol açmış; Hipokrat Andı'nın belirlediği insani ilkelerin yerini, yarışmacı serbest pazar ekonomisinin düzenleyici ilkeleri almıştır. İnsan sağlığı ve refahının birincil olduğu ilkesi, yerini tasarruf ve kârlılık

dayatmasına terk etmiştir. Belirleyici olan, sağlıktan para kazanan şirketin yekûn çizgisi olmuştur. İnsan sağlığı ile anahtar kararları alma yetkisi hekimin elinden alınıp 'tıbbi hizmet üreticisi yöneticilerin' ellerine terk edilmiştir. Kaldı ki bunların çoğunun tıbbi bilgisi ve insan acısıyla karşılaşma deneyimi yok denecek ölçüde azdır. Bir hekimin hastaya ayıracağı zamana, yazacağı reçeteye, psikoterapinin gerekip gerekmediğine, hastanın hangi sıklıkta görüleceğine hatta hasta kayıtlarında yer alacak bilgilerin ne olacağına bu 'yöneticiler' karar vermektedir. Çoğu ruh hekimine, eğitimi sırasında kapsamlı bir hastalık öyküsü alması, aile ve çevre ilişkileri hakkında bilgiler derlemesi, böylelikle hastayı bir bütün olarak değerlendirebileceği öğretilir. Hastayı özgül bir birey 'yapan' bunca ayrıntı sistem açısından sadece zaman kaybıdır. Psikiyatrik öykü dediğin, kolayca kodlanıp bilgisayara girilebilen bir belirti listesinden ibarettir. Ona göre programlandığı zaman DSM ölçütlerine göre tanıyı bilgisayar da koyabilir. Sağlık alanında örgütlenmiş ekonomik kurumların çoğu psikoterapiye uzaktır. Çünkü psikoterapi, pahalı tüketici demektir. Oysa aynı zamanın reçete yazılarak geçmesi hâlinde kârlılık çok daha fazla olacaktır.

Kişisel tecrübemle, bu gelişmelerin ruh hekimlerinin büyük bir kısmının cesaretini yok edip onları hayal kırıklığına uğrattığını söyleyebilirim. Hastalarına, hastanın özgüllüğü açısından hizmet verememek ortak kaygıları hâline gelmiştir. Onlara öğretilen insani bakımı verememenin yılgınlığını, bozgununu hepsi yaşamaktadırlar. Hasta ile temas en aza inmiş, görüşmeler ileri derecede kısalmış ve ilaç tedavisi birincil öncelik olarak ön plana geçmiştir. Bölüm 2'de okuduğunuz Jim ve Mary'nin öyküsü insani değerlerin yerini ekonomik değerlerin almasının ve değişen sağlık sistemi nedeniyle oluşan kararsızlığın iyi bir yansımasıdır.

Sağlık sistemimizdeki değişikliklerin dayattığı ekonomik anlayışla ilgili 'şıpın işi' bir çözüm yoktur. Eğitim ve öğrenimde DSM ağırlıklı vurgunun yol açtığı değişikliklerden psikiyatri sorumludur. Dolayısıyla yönetici toplulukların (Amerikan Psikiyatri Birliği, Amerikan Psikiyatri ve Nöroloji Yeterlilik Kurulu gibi) sorumluluğu vardır. Ekonomik devrimin ve DSM-izm'in psikiyatrinin insansızlaştırılmasında oynadığı rol, biyolojik devrim ve gelişen biyomedikal teknolojiden çok daha fazladır.

Tıbbi uzmanlık dalları içinde en hümanist olanı psikiyatridir ve öyle kalmalıdır. Bilim ve hümanizm arasında yaratılmak istenen

ikilik, yapay bir ikilik olmaktan öte anlam taşımamaktadır. Bilimin amacı bilgiyi aşkınlaşacak biçimde artırmak ve bu yolla insan sağlığını ve refahı yüceltmektir. Genom çağında giderek büyüyen biyomedikal teknolojiler, insan acısının azaltılması yolunda, daha iyi tanılama, daha iyi danışma ve daha gelişmiş ilaçlar sayesinde benzeri olmayan olanaklar sağlayacaktır. Elimizdeki olanakları kullanmamız hâlinde, tüm dünyada ruhsal hastalıkların bindirdiği yükü azaltarak insanlığın durumunda gözle görülür bir iyileşme sağlayabileceğiz.

Zihin Dediğimiz Beyinse, Ruh ya da Kendilik Duygusu Nerededir?

Ruhsal hastalıkları beyin ya da zihin hastalığı olarak görmenin ahlak ve din açısından getirdiği sonuçlar neler olabilir? Zihin ve beyin aynı şeyin farklı yüzleri ise moral eylemci (ahlak yürütücüsü) nerede yer almaktadır? Bireysel kimlik, ne yapacağımız ve ne olacağımız seçimine ne oldu? Biz, beynimiz eylemliliğinin ürünü isek (BİZ) nerede ve kimiz? Beynimizin durmasından sonraki yerimiz neresi? Zihin ve ruh arasında fark var mı?

En azından bilimsel olmadığı, felsefe ve din sorusu olduğu için bu soru iyi bir sorudur. Üstelik başlı başına bir kitaba (başka bir kitap tabii) isim verecek genişlikte bir sorudur. Ancak bu kitabın içinde ihmale uğramamış olması da şimdilik yeterli görülmelidir.

Soruya sağduyu yönünden gelen kısa yanıt şudur; bilimsel yöntemlerle varlığını gösteremesek de hepimizin bir kendilik duygusu taşıdığımızı bilmekteyiz. Kendimizi özgül bireyler, kararlar almak zorunda kalan, seçimler yapan ahlak yürütücüleri olarak algılarız. Bir topluluk içinde, aynı şeyi yapan diğer insanlarla ortak bir bağımız vardır; buna insan toplumu adını vermekteyiz. Bu biçimde hem kendilik duygusu taşıyan hem de kendi dışında olabilen, eylem ve düşünce olarak 'doğru', 'yanlış' algılamasına sahip tek canlı türü biziz. Kendilik duygusunu anlatan başka terimler de vardır; ruh, can, vicdan, 'farkında oluş' vs.

Adı ne olursa olsun, bu ikili var olma hâlini insan olarak bilmekteyiz: Bireysel kimliğimiz, tanımlayamadığımız ancak insanı aşkınlaştıran gücümüz. Bu ikisi bizleri bir varlık hâline getirmektedir. Bireysel kendiliğimiz ve öteki insanlarla birlikteliğimiz, geçmişte, şu anda ve gelecekte; tevazuun, şefkatin, bireysel vazgeçmişliğin, kurban olabilmenin ivmesi olmuştur ve olacaktır. Bunlar karmaşık ve

soyut, üstelik nöral temel mekanizmalarını gösteremediğimiz kavramlardır. Merkezde yaptığımız kimi çalışmalarda bu kavramlarla ilgili bazı nöral devrelenmeler bildirilmişse de (özellikle inferior frontal-serebeller-talamik-frontal devre) bunlar ıvır zıvır indirgemelerdir. Eğer bireysel kimliğin bir parçası olarak ya da insanı aşkınlaştıran ve onları birbirine bağlayan bir unsur olarak moral gerçekliğin varlığını ispatlamak istersek, örnek insan yaşamlarından öğreneceğimiz çok şey var. Rahibe Teresa'nın yaşamı, ruh hakkında, PET taramasının öğretebileceğinden çok daha fazlasını öğretecektir. Her birimizin 'kendilik', 'ruh' adını verdiğimiz bireysel bir kimliğimiz olduğunu bilmemiz, ahlaki bir sorumluluğu da beraberinde getirmektedir. Bu aynı zamanda 'bireysel' kendiliğimizi aşkınlaştıracak bir şeydir: Bizi başka insanların varlığına bağlayan ve çağlar boyunca bir kültürden diğerine, bir kıtadan ötekine silinmez olan 'kendiliğimiz'. İsa ve Konfüçyüs'ün ayrı ayrı Altın Kural'a bağlı olarak ortaya çıkması bir rastlantıyla açıklanamaz.

Psikiyatrinin Rolü: Tedavi; Bireylere mi Topluma mı?

Yakın zamanlara kadar önemli bir toplumsal sorun olmayı sürdüren yaftalanma sorunu tamamen çözülmemiş olsa da iyi bir biçimde ele alınmıştır. Bu değişmenin yaratılmasında hastalar ve aileleri başı çekmişler, ancak yanlarında duran ruh hekimleri gereğinde en sert kavgalara katılmak suretiyle onları yalnız bırakmamışlardır.

Otuz yıl önce ruh hastalıklarının tamamı bodrumda saklanan iskeletlerdi. Depresyon tanısı konmuş biri sine sine gittiği eczanede, eczacıyla göz göze gelmemeye özen göstererek, o günlerde yeni olan antidepresif ilacını sağlamaya çalışacaktı. 1972 gibi yakın bir zamanda, Missouri'den başkan yardımcısı adayı, Demokrat Tom Eagleton, depresyon tedavisi gördüğü öğrenildiğinde adaylıktan çekilmek zorunda kalmıştı. Aday adaylarını, adayları ruhsal hastalık geçmişlerinden ötürü dışarıda bıraksaydık, ne Teddy Roosevelt ne de Abraham Lincoln olurdu: Her ikisi de duygudurum bozukluğu çekiyordu.

Beyin ve zihin hastalıklarına yönelik yanlış anlamaya karşı mücadele başlıca üç örgüt tarafından yürütülmüştür. Bunlardan biri NAMI (National Alliance for Mentally Ill- Ruh Hastaları İçin Ulusal Birlik) 1979'da kurulmuş olup, şimdi önemli bir toplumsal, ekonomik ve politik güç hâline gelmiştir. İlk yirmi yıl boyunca, Laura Flynn başkanlığında, sadece hastalar ve ailelerinden ibaret bir toplu-

luktu. Adından da anlaşılacağı üzere 'ayrı ayrı ipe gitmektense' toplu biçimde olmayı tercih edenlerin birliğiydi. Tedavi ve araştırmaya destek olacak bir fon oluşturmaya çalışıyorlardı. Ayrıca kesintisiz biçimde yaftalama ile mücadele ediyor, ruhsal hastalığı olan insanların topluma yapabileceği katkıları örneklemeye çalışıyorlardı. NARSAD (The Natinal Alliance for Research in Schizophrenia and Affective Disorders-Şizofreni ve Affektif Bozukluklar Araştırması Ulusal Birliği) Connie Lieber tarafından kurulmuş olup, 1980-2000 yılları arasında 416 araştırmacıya toplam iki milyon dolarlık araştırma bursu sağlayacak ekonomik bir güce ulaşmıştır. NARSAD, ruhsal hastalık deneyimine sahip zengin ve ünlü birçok kişiyi listesine alıp yaftalamayı azaltmaya çalışmıştır. Son olarak David Mahoney tarafından kurulmuş daha sonra William Safire'ın yürüttüğü Charles Dana vakfı var; güçlü bir araştırma kuruluşudur; nörobilim araçlarıyla nörolojik ve psikiyatrik hastalıklara karşı, tedavi ve önleme temelli güçlü bir savaşı başlatmışlardır.

Bu kuruluşlara destek çıkan tanınan kişiler, kapalı kapıları açıp özyaşamsal ya da ailesel olarak sahip oldukları ruhsal hastalık deneyimlerini toplumla paylaşmaya başlamışlardır. Ronald Reagan, William Styron, Dick Cavett, Rod Steiger gibi... Tipper Gore, oğlunun geçirdiği kazadan sonra uğradığı depresyonun psikoterapiyle nasıl geçtiğini anlatmıştır. The Wall Street Journal, New York Times, Washington Post ve New Yorker gibi güçlü basın kuruluşları, şizofreni ve duygudurum bozuklukları konusunda pek çok makale yayımlamış, genetik ve nörobilim konularına geniş yer vermiştir. Ulusal televizyonda kısa bölümler hâlinde ruhsal hastalıklar hakkında programlara yer verilmiştir. Hollywood'a gelince; ruhsal hastalıklarla ilgili *One Flew Over Cuckoo's Nest* (Guguk Kuşu), *The Snake Pit* (Talihsizler Yuvası) gibi olumsuzlayan filmlerin yanı sıra *Rain Man* (Yağmur Adam), *Shine* gibi olumlayan filmlere de yer verilmiştir. Otuz yıl önce, "Otizm mi? Kimin umurunda!" ya da "Kimse şizofreni hakkında bir şey duymak istemiyor!" denilen konular şimdi Oscar kazanan filmler hâline geliyor.

Toplumsal anlayışın yükseltilmesi ve yaftalanmanın azaltılması mücadelesinde son derece önemli ilerlemeler kat edilmiştir. 'Biyolojik Devrim'in yardımıyla ruhsal hastalıkların kişinin karakter zayıflığından kaynaklanmadığı ve 'yola getirmekle' tedavi edilemeyeceği iyiden iyiye anlaşılmıştır. Bu hastalıkların kanser veya kalp hastalığı gibi biyomedikal hastalıklar olduğunu artık biliyoruz. Uygun-

suz suçlamalar, başarısız tedavi girişimleri geçmişte kalmıştır. Daha çoğunu yapmalı mıyız? Özelikle ruh hekimleri, daha çoğu için ne yapmalı?

Psikiyatri insancıl bir uzmanlık dalıdır. Ruh hekimleri insana ulaşmaya çalışırken ellerinden gelen yardımı yapmak isterler. Bu güdü bazen bireysel düzlemi aşıp topluma yönelir; bir bütün olarak topluma yardım etmek isterler.

Bu, belki de aşırı olabilecek bir benimsemedir. Ruh hekimlerinin yardım edebileceği bir anlamda doğrudur ancak kendi sınırlarını da bilmek zorundadırlar. Toplum içinde psikiyatriye düşen rol, halkın eğitimi ve yanlış anlamaların düzeltilmesidir. Toplu acıların bir nebze olsun giderilmesinde, ruh hekimlerinin bireysel planda yaptıklarıyla üstlendiği bir rol hâliyle olacaktır. Ancak asal olan hastalığı tedavi etmektir; 'mutsuz insanların' hoşnutsuzluğunu ya da psikososyal hastalıkları gidermek değil! Toplumu tedavi etme bilgisine sahip değiliz.

Bu gerçekle yüzleşmek özellikle bu dönemde zorunludur. Ruh hekimleri, çoğu kez artan suç dalgası vb. konularda ayaküstü reçeteler yazmak üzere aranmakta ve bir şeyler önermesi istenmektedir. Şiddeti önlemek, genel mutsuzluğu çözümlemek amacıyla psikiyatri uzmanlığına başvurmak yerine; hepimiz toplumun bir öğesi olduğumuza göre, yüzyılın döndüğü dünyamızda asıl onarılması gerekenin 'kendiliklerimiz/ruhumuz' olduğunu kabullenmek durumundayız. Yaşadığımız siber-dünyada maddeciliğe doğru hızlı savruluşumuz, şıpın işi çözümler, anlık doyumlar, yüzeysel başarılar hep pekiştirilmiştir. Toplumsal sorunlara çözüm, bireysel olarak gelişmektedir: Kişinin 'kendiliği'ni yeniden algılamasıyla birlikte belirleyeceği moral pusulası ve bu yolla anlam kazanacak bir yaşam anlayışı oluşacaktır. 21.yüzyılda, bireysel yaşamlarımıza yön verecek moral bir pusula arayışı en az tıbbi tedavi kadar aşkınlaşması gereken bir husustur. Çünkü tıp ilmini ne yönde kullanacağımız kararı ve ondan ne bekleyeceğimiz buna bağlıdır. Genom çağında, bir dolu moral soru ve sorunun yüküyle, acı da verse, gözden geçirmek zorunda olduğumuz sorular vardır: Kimiz? Yaşam nedir ve ne anlama gelir? Dünyamızı bizimle paylaşan diğer insanlar için ne yapabilir, nasıl yardımcı olabiliriz? Ne yaparak dünyayı *'cesur ve yeni bir dünya'* hâline getirebiliriz?

Kaynaklar

Bölüm 1

Murray, CJL, Lopez, AD, eds. *The Global Burden of Disease*. Geneva and Boston: World Health Organization and Harvard University Press, 1996

Bölüm 3

Kandel, ER. Biology and the future of psychoanalysis: A new intellectual framework for psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 156:505-524, 1999.

Bölüm 4

Armstrong, E, Schleicher, A, Omran, H, Curtis, M, Zilles, K. The ontogeny of human gyrification. *Cerebral Cortex*, 1: 56-63, 1995.

Cooper, JR, Bloom, FE, Roth, RA. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. Seventh Edition. New York: Oxford University Press, 1996.

Baddeley, AD, Wilson, BA, Watts, FN, eds. *Handbook of Memory Disorders*. Chichester, UK: John Wiley and Sons, 1995.

Edelman, GM. *The Remembered Present: A Biological Theory of Consciousness*. New York: Basic Books, 1989.

Filipek, P, Richelme, C, Kennedy, D, Caviness, V.The young adult brain: An MRI-based morphometric analysis. *Cerebral Cortex*, 4:344-360,1994.

Fuster, J. *The Prefrontal Cortex*. Philadelphia: Lippencott Raven, 1997.

Gazzaniga, MS, ed. *The New Cognitive Neurosciences*. Second Edition. Cambridge, Mass: MIT Press, 2000.

Heimer, L. *The Human Brain and Spinal Cord*. Second Edition. New York: Springer-Verlag, 1995.

Kandel, ER, Schwartz, JH, Jessell, TM. *Principles of Neural Science*. Fourth Edition. New York: Me Graw Hill, 2000.

Mesulam, MM. *Principles of Behavioural and Cognitive Neurology*. Second Edition. New York: Oxford University Press 2000.

Nauta, WJH, Feirtag, M. *Fundamental Neuroanatomy*. New York: W.H. Freeman, 1986.

Parent, A. *Carpenter's Human Neuroanatomy*. Ninth Edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996.

Rakic, P, Sidman, RL. Histogenesis of cortical layers in human cerebellum, particularly the lamina dissecans. *Journal of Comparative Neurology*, 139.473-500, 1970.

Schatzberg, AF, Nemeroff, CB. *Textbook of Psychopharmacology*. Second Edition. Washington, DC: American Psychiatric Press 1998.
Squire, LR. *Memory and Brain*. Oxford, UK: Oxford University Press, 1987.
Tulving, E, ed. *Memory, Consciousness and the Brain*. Philadelphia: Psychology Press, 1999.
Zilles, K, Armstrong, E, Schleicher, A, Kretschmann, HJ. The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anatomy and Embryology*, 179:173-179, 1988.

Bölüm 5

Cook-Degan, R. *The Gene Wars*. New York: W.W.Norton, 1994.
Faraone, SV, Tsuang, DW. *Genetics of Mental Disorders*. New York: Guildford Press, 1999
Frank-Kamenetskii, MD. *Unraveling DNA: The Most Important Molecule of Life*. Trans. Lev Liapin. Reading, Mass: Addison Wesley, 1997.
Gershon, ES, Cloninger, CR. *Genetic Approaches to Mental Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1994.
Griffiths, AJF, Miller,JH, Suzuki, DT, Lewontin, RC, Gelbart, WM. *An Introduction to Genetic Analysis*. Sixth Edition. New York: W.H. Freeman, 1996.
Hammond, C. *Cellular and Molecular Neurobiology*. San Diego: Academic Press, 1996.
Hyman, SE, Nestler, EJ. *The Molecular Foundations of Psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1993.
Nurnberger, Jl, Berrettini, W. *Psychiatric Genetics*. New York: Oxford University Press, 1997.
Twyman, RM. *Advanced Molecular Biology: A Concise Reference*. Oxford, UK: Bios Scientific Publishers, 1998.
Watson, JD, Hopkins, NH, Roberts, JW, Steitz, JA, Weiner, AM. *Molecular Biology of the Gene*. Fourth Edition. Menlo Park, Calif: Benjamin/Cummings Publishing Company, 1987.
Watson, JD, Crick, FHC. A structure for deoxyribonucleic acid. *Nature*, 171:737-738, 1953.

Bölüm 6

Andreasen, NC, Nasrallah, HA, Dunn, V, Olson, S, Grove, W, Ehrhardt, J, Coffman, J, Crossett, J, Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia: A magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 43:136-144, 1986.
Andreasen, NC, Arndt, S, Swayze, V, Cizadlo, T, Flaum, M, O'Leary, D, Ehrhardt, J, Yuh, WTC. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized thorough magnetic resonance image averaging, *Science*, 266:294-298, 1994.
Andreasen, NC, O'Leary, DS, Cizadlo, T, Arndt, S, Rezai, K, Ponto, LL, Watkins, GL, Hichwa, RD. Schizophrenia and cognitive dysmetria: A positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar cir-

cuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, U.S.A, 93(18):9985-9990, 1996.

Andreasen, NC, Flaum, M, Swayze, V, O'Leary, DS, Alliger, R, Cohen, G, Ehrhardt, J, Yuh, WTC. Intelligence and brain structure in normal individuals. *American Journal of Psychiatry*, 150:130-134, 1993

Belliveau, JW, Kennedy, DN, McKinstry, RC, Buchbindiner, BR, Weisskoff, RM, Cohen, MS, Vevea, J, Brady, T, Rosen, B. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 254:716-719, 1989.

Buchsbaum, MS, Ingvar, DH, Kessler, R, Waters, RN, Capelletti, J, Kammen, DP, King, C, Johnson, J, Manning, RG, Flynn, RW, Mann, LS, Bunney, WE, Sokoloff, L. Cerebral glucography with positron tomography. *Archives of General Psychiatry*, 39:251-259, 1982.

Frackowiak, RSJ, Friston, KJ, Frith, CD, Dolan, RJ, Mazziotta, JC. *Human Brain Function*. San Diego: Academic Press, 1997.

Gur, RC, Mozley, PD, Resnick, SM, Gottleib, GL, Kohn, M, Zimmerman, R, Herman, G, Atlas, S, Grossman, R, Beretta, D, Erwin, R, Gur, RE. Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, USA, 88:2845-2849, 1991.

Ingvar, DH, Franzen, G.Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatria Scandinavica*, 50:425-462, 1974.

Johnstone, EC, Crow, TJ, Frith, CD, Husband, J, Kreel, L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2:924-926, 1976.

Kapur, S, Zipursky, R, Jones, C, Remington, G, Houle, S.Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind PET study of first episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157: 514-520, 2000.

Kety, SS, Woodford, RB, Harmel, MH, Freyhan, F, Appel, K, Schmidt, C. Cerebral blood flow and metabolism in schizophrenia: The effects of barbiturate semi-narcosis, insulin coma and electroshock. *American Journal of Psychiatry*, 104: 765-770,1948.

Krishnan, KRR, Doraiswamy, PM, eds. *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1997.

Latchaw, RE, Ugurbil, K, Hu, X. Functional MR imaging of perceptual and cognitive functions. *Neuroimaging Clinics of North America*, 5:2; 193-205, 1995.

Mazziotta, JC, Toga, AW, Frackowiak, RSJ. *Brain Mapping: The Disorders*. San Diego: Academic Press, 2000.

Oldham, J, Riba, MB, Tasman, A, (eds.). *Review of Psychiatry*, Volume 12 Neuroimaging and Clinical Neurosciences. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc., 1993.

Ogawa, S, Lee, TM, Kay, AR, Tank, DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Science* USA, 87:9898-9872, 1990.

Petersen, SE, Fox, PT, Posner, MI, Mintun, M, Raichle, ME. Positron emission tomographic studies of the processing of *single words. Journal of Cognitive Neuroscience,* 1: 153- 170, 1989.

Raz, N, Gunning, FM, Head, D, Dupuis, JH, McQuain, J, Briggs, SD, Loken, WJ, Thornton, AE, Acker, JD. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: Differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex,* 7:268-282, 1997.

Sedvall, G, Farde, L, Persson, A.Wiesel, FA. Imaging of neurotransmitter receptors in the living human brain. *Archives of General Psychiatry* 43:995-1005, 1986.

Toga, A, Mazziotta, J. *Brain Mapping: The Methods.* San Diego: Academic Press, 1996.

Weinberger, DR, Berman, KF, Zee, RF. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia I: Regional cerebral blood flow (rCBF) evidence. *Archives of General Psychiatry,* 43:114-124, 1986.

Willerman, L, Schultz, R, Rutledge, JN, Bigler, ED. *In vivo* brain size and intelligence. *Intelligence,* 15,223-228, 1991.

Bölüm 7

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* Fourth Edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc., 1994.

Andreasen, NC. Linking mind and brain in the study of mental illnesses: A project for a scientific psychopathology. *Science,* 275:1586-1593, 1997.

Charney, DS, Nestler, EJ, Bunney, BS, eds. *Neurobiology of Mental Illness.* New York: Oxford University Press, 1999.

Lishman, WA. Organic Psychiatry: The Psychological Consequences of Cerebral Disorder. *Third Edition.* Oxford: Blackwell Science, 1998.

Weissman, S, Sabshin, M, Eist, H, eds. *Psychiatry in the New Millennium.* Washington, DC: American Psychiatric Press, 1999.

Bölüm 8

Andreasen, NC. Negative symptoms in schizophrenia: Definition and reliability. *Archives of General Psychiatry,* 39:784-788, 1982.

Andreasen, NC, Olson, S. Negative versus positive schizophrenia: Definition and validation. *Archives of General Psychiatry,* 39:789-794, 1982.

Andreasen, NC. Understanding the causes of schizophrenia. *The New England Journal of Medicine,* 340:645-647, 1999.

Andreasen, NC, O'Leary, DS, Cizadlo, T, Arndt, S, Rezai, K, Ponto, LL, Watkins, GL, Hichwa, RD. Schizophrenia and cognitive dysmetria: A positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* USA, 93(18):9985-9990, 1996.

Andreasen, NC, ed. *Schizophrenia: From Mind to Molecule.* Washington DC: American Psychiatric Press, 1994.

Bleuler, E, translated by J.Zinkin. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias* (1911). New York: International Universities Press, 1950.

Bloom, F. Advancing a neurodevelopmental origin for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry,* 50:224-227, 1993.

Braff, DL.Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulltein,* 19:233-259, 1993.

Carllson, M, Carllsson, A. Schizophrenia: A subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophrenia Bulletin,* 16:425-432, 1990.

Creese, I, Burt, D, Snyder, S.Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science,* 192:481-483, 1976.

Crow, TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *British Journal of Psychiatry,* 137:383-386, 1980.

Davidson, M, Reichenberg, A, Rabinowitz, J, Weiser, M, Kaplan, Z, Mark, M.Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *American Journal of Psychiatry,* 156:1328-1335, 1999.

Davies, N, Russell, A, Jones, P, Murray, RM. Which characteristic of schizophrenia predate psychosis? *Journal of Psychiatric Research,* 32:121-131, 1998.

Frith, CD. *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia.* East Sussex, UK: Lawrence Erlbaum, 1992.

Goldman-Rakic, PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. ***Journal of Neuropsychiatry Clinical Neurosciences,*** 6:348-357, 1994.

Hirsh, SR, Weinberger, DR. ***Schizophrenia.*** Oxford, UK: Black- well Science, 1995.

Holzman, PS, Levy, Dl, Proctor, LR. Smooth pursuit eye movements, attention, and schizophrenia. ***Archives of General Psychiatry,*** 45:641-647, 1976.

Jacobsen, LK, Rapoport,JL. Research update: Childhood-on- set schizophrenia: implications of clinical and neurobiological research. ***Journal of Child Psychology and Psychiatry,*** 39:101-113, 1998.

Jones, P, Murray, RM. The genetics of schizophrenia is the genetics of neurodevelopment. ***British Journal of Psychiatry,*** 158:615-623, 1991.

Kane, J, Honigfeld, G, Singer, J, Meltzer, H. Clozapine for the treatment resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. ***Archives of General Psychiatry,*** 45:789-796, 1988.

Kraepelin, E, Barclay, RM, Robertson, GM. ***Dementia Praecox and Paraphrenia.*** Edinburgh, UK: E&S Livingstone, 1919.

Moldin, SO, Gottesman, II. At issue: Genes, experience, and chance in schizophrenia-positioning for the 21st century. ***Schizophrenia Bulletin,*** 23(4):547-61, 1997.

Sedvall, G, Tereni us, L. ***Schizophrenia: Pathophysiological Mechanisms.*** Amsterdam: Elsevier, 2000.

Seeman, P, Lee, T, Chang-Wong, M, Wong, K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. ***Nature,*** 261:717-719, 1976.

Walker E, Lewine R. Prediction of adult-onset schizophrenia from childhood home movies of the patients. ***American Journal of Psychiatry,*** 147(8):1052-1056, 1990.

Weinberger, D. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. ***Archives of General Psychiatry,*** 44:660-669, 1987.

Bölüm 9

Andreasen, NJC, Canter, A. The creative writer: Psychiatric symptoms and family history. *Comprehensive Psychiatry,* 15:123-131, 1974.

Andreasen, NC. Creativity and mental illness: Prevalence rate in writers and their first-degree relatives. *American Journal of Psychiatry,* 144:1288-1292, 1987.

Andreasen, NC, Rice, J, Endicott, J, Coryell, WH, Grove, WM, Reich, T. Familial rates of affective disorder: a report from the National Institue of Mental Health Collaborative Study. *Archives of General Psychiatry,* 44:461-469, 1987.

Cameron, OC, ed. *Adrenergic Dysfunction and Psychobiology.* Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.

Coryell, W, Endicott, J, Andreasen, NC, Keller, MB. Bipolar I, Bipolar II, and unipolar major depression among the relatives of affectively ill probands. *American Journal of Psychiatry,* 142:817-821, 1985.

Coryell, WH, Endicott, J, Keller, MB, Andreasen, NC, Grove, WM, Hirschfeld, RMA.Scheftner, W. Bipolar affective disorder and high achievement: A familial association. *American Journal of Psychiatry,* 146:983-988, 1989.

Goodwin, FK, Jamison, KR. *Manic- Depressive Illness.* New York: Oxford University Press, 1990.

Jamison, KR. *An Unquiet Mind.* New York: Alfred A. Knopf, 1995.

Kelsoe, JR, Ginns, El, Egeland, JA, et al. Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome up loci and the gene for bipolar affective disorder in the old order Amish. *Nature,* 342:238-243, 1989.

Klerman, GL, Lavori, PW, Rice, J, Reich, T, Endicott, J, Andreasen, NC, Keller, MB, Hirschfield, RMA. Birth-cohort trends in rates of major depressive disorder among relatives of patients with affective disorder. *Archives of General Psychiatry,* 32:689-695, 1985.

Leonard, BE, Miller, K, eds. *Stress, the immune System and psychiatry.* Chichester, UK: John Wiley and Sons, 1995.

Rice, J, Reich, T, Andreasen, NC, Endicott, J, Van Eerdewegh, M, Fishman, R, Hirschfeld, RMA, GL. The familial transmission of bipolar illness. *Archives of General Psychiatry,* 44:441-447, 1987.

Watson, SJ, ed. *Biology of Schizophrenia and Affective Disease.* Washington, DC: American Psychiatric Press, 1996.

Winokur, G, Clayton, PJ, Reich, T. *Manic Depressive Illness.* St. Louis: CV Mosby, 1969.

Bölüm 10

Bottino, CM, Almeida, OP. Can neuroimaging techniques identify individuals at risk of developing Alzheimer's disease? *International Psychogeriatrics,* 9(4): 389-403, (Dec) 1997.

Burns, A, Levy, R, eds. *Demntia.* London: Chapman and Hall, 1994.

Coffey, CE, Cummings, JL. *Textbook of Geriatric Psychiatry.* Washington DC, American Psychiatric Press, 1994.

Folstein, MF, ed. *Neurobiology of Primary Dementia.* Washington DC: American Psychiatric Press, 1998.

Haass, C, De Strooper, B. The presenilins in Alzheimer's disease: Proteolysis holds the key. *Science,* 286(5441):916- 9,(Oct) 1999.

Haroutunian, V, Perl, DP, Purhoit, DP, Marin, D, Khan, K, Lantz, M, Davis, KL, Mohs, RC. Regional distribution of neuritic plaques in the nondemented elderly and subjects with very mild Alzheimer disease. *Archives of Neurology,* 55(0) 1185-91 (Sept) 1998.

Iqbal, K, Winblad, B, Nishimura, T, Takeda, M, Wisniewski, Hm. *Alzheimer's Disease: Biology, Diagnosis, and Therapeutics.* Chichester, UK: John Wiley and Sons, 1997.

Prusiner, SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science,* 216: 136-144,1982.

Roses, AD. Apolipoprotein E affects the rate of Alzheimer disease expression. *Journal of Experimental Neurology,* 53:4290437, 1994.

Vassar, R, Bennett, B, Babu-Khan, S, et al. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science,* 286(5440):735-41, (Oct 22) 1999.

Yan, R, Bienkowski, M, Shuck, M, Miao, H, Tory, M, Pauley, A, Brashier, J, Stratman, N, Mathews, W, Buhl, A, Carter, D, Tomasselli, A, Parodi, L, Heinrikson, R, Gurney, M. Membrane-anchored aspartyl protease with Alzheimer's disease beta-secretase activity. *Nature,* 402(6761):533-7, (Dec) 1999.

Bölüm 11

Andreasen, NC. Post-traumatic stress disorder. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry IV,* edited by Freedman, Kaplan, Sadock. Baltimore: Williams and Wilkins, Volume i, pp.918-924, 1984.

Bremner, JD, Marmar, CR. *Trauma, Memory, and Dissociation.* Washington, DC: American Psychiatric Press, 1998.

Gorman, JM, Kent, Jm, Sullivan, GM, Coplan, JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *American Journal of Psychiatry,* 157:493-505,2000.

LeDoux, J. *The Emotional Brain.* New York: Simon and Schuster, 1996. Mazure, CM. *Does Stress Cause Psychiatric Illness?* Washington, DC: American Psychiatric Press, 1995.

McEwen, BS, Gould, EA, Sakai, RR. The vulnerability of the hippocampus to protective and destructive effects of glucocorticoids in relation to stress. *British Journal of Psychiatry,* 160:18-24, 1992.

Ursano, RJ, McMaughey, BG, Fullerton, CS. *Individual and Community Response to Trauma and Disaster*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1994.

Bölüm 12

Andreasen, NC. *The Broken Brain: The Biological Revolution in Psychiatry*. New York: Harper and Row, 1984.

Dawkins, R. *The Selfish Gene*. Second Edition. New York: Oxford University Press, 1989.

Huxley, A. *Brave New World*. New York: Harper Collins, 1932.

Kitcher, P. *The Lives to Come: The Genetic Revolution and Human Possibilities*. New York: Simon and Schuster, 1996.

Lyon, J, Gorner, P. *Altered Fates: Gene Therapy and the Retooling of Human Life*. New York: W.W. Norton, 1995.

Sober, E, Wilson, DS. *Unto Others: The Evolution and Psychology of Unselfish Behavior*. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1998.

Dizin

Addison hastalığı 286
AIDS 128, 135, 315, 325
Alzheimer hastalığı 21, 22, 23, 64, 146, 153, 154, 155, 160, 161, 189, 204, 216, 222, 243, 306, 307, 309, 311, 315, 316, 318, 320, 323, 373, 375, 379, 383, 385, 386
Amigdal 75, 88, 91, 96, 106, 170, 296, 343, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 362
Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS veya Lou Gehrig hastalığı) 65
Anksiyete bozuklukları 13, 24, 52, 55, 191, 231, 295, 363, 365, 366, 367, 373, 378, 387
Anoreksi 191, 205, 287
Antikolinerjik ilaçlar 109
Asetilkolin 102, 109

Creutzfeldt-Jacob hastalığı (ya da deli dana hastalığı) 324

Demanslar 217, 231, 290, 315, 324
Depresyon (bkz. iki uçlu bozukluk) 12, 35, 53, 279, 288, 290, 291, 296, 302, 312, 319, 325, 387, 393, 398
Dil Sistemi 81
Distimi 273, 280, 281
Diyabet 11, 45, 157, 159, 161, 379
Double depression 281
Down sendromu 250, 316
Duygulanım (bkz. limbik sistem) 50, 217, 225, 245, 325

Ekstrapiramidal yan etkiler (EPS) 106, 109
EKT (Elektrokonvülsif tedavi) 301

fMR (işlevsel MR) 81, 83, 88, 171, 172, 175, 189, 191, 192, 193, 196, 198, 200, 376
Fobik Bozukluk 353, 355
Fobiler 355, 356
Fötal Alkol Sendromu (FAS) 73, 250
Gen 23, 52, 53, 54, 104, 105, 116, 118, 121, 127, 128, 130, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 141, 143, 144, 146, 147, 148, 149, 151, 152, 153, 154, 158, 162, 163, 174, 185, 246, 247, 248, 255, 296, 321, 328, 329, 374, 376, 377, 378, 379, 386, 390, 391
Genetik kod 54, 115, 117, 127, 132, 133, 140, 144
Genetik mühendisliği 118, 392

Hipofrontalite 171, 199, 200
Hipomani 284
HIV demansı 325
Huntington hastalığı 52, 129, 130, 142, 143, 144, 145, 146, 159, 161, 222, 309, 315, 320, 321, 322, 323, 328, 386, 390

İnme 81, 82, 83, 264, 318, 319, 320
İnsan Genomu Projesi 117, 155, 329, 391
İntihar 12, 22, 35, 36, 37, 56, 239, 273, 276, 279, 280, 302, 364

IQ 185, 190

Kırılgan X sendromu 126, 128, 129, 144, 159

Lesch-Nyhan sendromu 126, 128, 129, 130
Limbik sistem 75, 80, 88, 94, 95, 96, 100, 110, 112, 197, 206, 296, 312, 313, 344, 347, 367

Mani 161, 213, 260, 270, 273, 274, 284, 290, 297
Manik-depresif 22, 269, 274, 377
Manik atak 161

MAOI 294, 300, 366
Melankoli 213, 274, 278
Mendel kanunu 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 129, 131, 141, 145, 146, 147, 148, 151, 153, 194, 321
Motor homunculus 78
Multipl skleroz 65
Mutasyon 117, 125, 126, 130, 140, 141, 142, 143, 144, 146, 162, 250, 316, 321, 377, 381, 383

Nörofibromatozis 142, 147, 159
Nöron göçü 23, 63, 102, 103, 110, 203
Nörotransmitter 70, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 111, 136, 137, 153, 158, 201, 203, 258, 295, 374, 381

Obsesif-kompulsif bozukluk 31; 93, 218

Panik atak 31, 351, 353, 354, 365
Panik bozukluğu 29, 353
Parkinson hastalığı 64, 105, 323, 324
Pick hastalığı 315, 324
Plasebo 382, 384
Posttravmatik stres bozukluğu 360
Pseudodemans 312
Psikodinamik terapi 11, 50, 166, 218, 364

RNA (ribonükleik asit) 87, 134, 135, 136

Sifiliz 214, 219, 220, 221
Sinaps 67, 103
Sinir gelişimi 67
Sinir hücresi 23, 54, 56, 64, 68, 69, 70, 98, 104, 172, 183, 244, 252, 255, 259, 315, 323, 324
SNP 156, 379
Soyağacı 123
SSRI 31, 32, 33, 37, 108, 280, 295, 300, 301, 351, 352, 366
Stres 52, 56, 286, 287, 288, 290, 310, 331, 335, 338, 348, 349, 358, 360, 361, 387

Şizofreni 13, 24, 49, 55, 98, 99, 105, 130, 131, 152, 153, 158, 161, 163, 169, 188, 189, 190, 194, 200, 202, 217, 224, 227, 228, 229, 230, 231, 238, 239, 241, 242, 243, 244, 246, 247, 248, 249, 251, 252, 254, 255, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 275, 283, 284, 292, 295, 373, 375, 377, 378, 380, 382, 385, 387, 393, 399

Tay Sachs hastalığı 51

Vasküler demans 319, 320, 323

Wernicke-Korsakoff sendromu 325

Yaratıcılık 87, 185, 248, 249, 283, 292, 293
Yeti yitimi 22

Psikoloji / Psikiyatri serisi kitapları:

Majör Depresif Bozukluk Hastalarının Tedavileri İçin Uygulama Kılavuzu, *Çev. Ayla Yazıcı*

Şiir ve Psikiyatri Kavşağında, *Yusuf Alper*

Duygudurum Bozukluklarında Atipik Antipsikotik Kullanımı, *Editör: Simavi Vahip*

Öteki Peygamberler, *Anthony Storr, Çev. Aslı Day*

Biz - Romantik Aşkın Psikolojisi, *Robert A. Johnson, Çev. Işılar Kür*

Buradan Böyle / Hayatın Psikososyopolitiği, *Erol Göka*

İç Bahçe, *Betül Yalçıner, Lütfü Hanoğlu*

Psikiyatri ve Sinema, *Krin O. Gabbard; Glen Gabbard, Çev. Yusuf Eradam, Hasan Satılmışloğlu*

Psikiyatri Tarihi, *Ali Babaoğlu*

Yaşlılık ve Depresyon, *Cem Mumcu, Çağrı Yazgan*

Kadın ve Depresyon, *Cem Mumcu, Suzan Saner, Peykan G. Gökalp*

Nöroloji ve Psikiyatrinin Örtüşen Yüzleri, *Betül Atabey Yalçıner, Lütfü Hanoğlu*

Âşiyan'daki Kâhin - Tevfik Fikret'in Melankolik Dünyası, *Serol Teber*

Aşk ve Kıskançlık, *Ayala Malach Pines, Çev. Canan Yonsel*

Kozmik Kahkaha, *Vamık D. Volkan, Çev. Banu Büyükkal*

Cesur Yeni Beyin, *Nancy C. Andreasen, Çev. Yıldırım B. Doğan*

Atlarla Yaşayan Kadın, *Vamık D. Volkan, Çev. Banu Büyükkal*

"Bilimsel Bir Peri Masalı" - Sigmund Freud'un "Aile-ve Tarihsel Romanı", *Serol Teber*

Kusursuz Kadının Peşinde, *Vamık D. Volkan, J. Christopher Fowler, Çev. Banu Büyükkal*

Şizofreni: Sesler, Yüzler, Öyküler, *Editör: Haldun Soygür*

Depresyon Atlası, *Andrew Solomon, Çev. Berna Çapçıoğlu, Gülderen Dedeağaç, Funda Tatar*

Şizofreni Hastalığı Anlamak ve Onunla Yaşamayı Öğrenmek, *Dr. Mustafa Yıldız*

Kış Bakışı, Bir Ruh Hekiminin İç Bahçesi, *Haldun Soygür*

Canavar ve Kurbanı, Çocuk Ruhunu Anlamak, *Türkay Demir*

İnsan ve Sembolleri, *C. G. Jung, Çev. Ali Nahit Babaoğlu*

Aşk ve İrade, *Rollo May, Çev. Yudit Namer*

Kim Bu Çılgın Türkler?, *Ali Nahit Babaoğlu*

Dinamik Psikiyatri, *Edwin R. Wallace, Çev. Hakan Atalay*

İnsanın Anlam Arayışı, *Viktor E. Frankl, Çev. Selçuk Budak*

Uykusuz Çocuklar: Şizofreni Yazıları, *Haldun Soygür*

Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Depresyon İlkbahar/1999, *Cem Mumcu, Oğuz Karamustafalıoğlu*

Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Depresyon Yaz/1999, *Cem Mumcu, Oğuz Karamustafalıoğlu*

Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Depresyon Kış/1999, *Cem Mumcu, Oğuz Karamustafalıoğlu*

MSS ve Bağışıklık Sistemi 01, *E. Timuçin Oral*

MSS ve Tiroid 02, *Erhan Ata*

MSS ve Kronik Yaygın Ağrılar 03, *Arif Dönmez*

Sesler, Yüzler, Öyküler Şizofreni Olgu Kitaplığı: 02, *Haldun Soygür*

Sesler, Yüzler, Öyküler Şizofreni Olgu Kitaplığı: 03, *Haldun Soygür*

Depresyon ve Eşlik Eden Anksiyete, *E. Timuçin Oral*

Panik Bozukluğu, *Şeref Özer*

Edebiyatta Demans, *Ali Babaoğlu, Cem Mumcu*

Kişi Olmaya Dair, *Carl R. Rogers, Çev. Selçuk Budak*

Özgürlük ve Kader, *Rollo May, Çev. Ali Babaoğlu*

Yaratma Savaşı, *Steven Pressfield, Çev. Erdem İlgi Akter*

Köpek Gibi Büyütülmüş Çocuk, *Bruce D. Perry, M. D., Ph. D. & Maia Szalavitz, Çev. Elif Söğüt*

Yalan Söylediğimi Nasıl Anladın?!, *Paul Ekman, Çev. Erdem İlgi Akter*

Ben OK'im - Sen OK'sin, *Thomas A. Harris, M. D. Çev. Uzm. Psk. Nilgün Sağlam, Psikolog Hanife Uğur, Dilara Akıncı*

Özerk Benlik, Kul Benlik, *Prof. Dr. M. Orhan Öztürk*

Yarının İnsanı, *Carl R. Rogers, Çev. F. Cihan Dansuk*

Varoluşun Keşfi, *Rollo May, Çev. Aysun Babacan*

Kusursuz Kadının Peşinde (*Genişletilmiş Baskı*), *Vamık D. Volkan, J. Christopher Fowler, Çev. Banu Büyükkal*

Subliminal: Bilinçaltınız Davranışlarınızı Nasıl Yönetir?, *Leonard Mlodinov, Çev. Nuray Önoğlu*

İlginç Psikiyatrik Sendromlar, *David Enoch, Hadrian Ball, Çev. Banu Büyükkal*

Kendini Arayan İnsan, *Rollo May, Çev. Kerem Işık*

Var'olan Annenin Yok'luğu, *Jasmin Lee Cori, Çev. Erhan Akay*

Psiko 101, *Paul Kleinman, Çev. Hasan Kaplan*

A'dan Z'ye Kişiliğiniz, *Allen R. Miller, Çev. Sıla Alayunt*

Desen Mi, Demesen Mi?, *Cem Mumcu & Yıldırım B. Doğan*

Anne Baba ve Çocuk Arasında, *Dr. Haim G. Ginott, Çev. Arzu Tüfekçi*

Hayvan Katili, *Vamık D. Volkan, Çev. Cem Germaner*

Zik Zak, *R. Keith Sawyer, Çev. Nalan Tümay*

okuyanus.com.tr

/okuyanusyayinevi

@okuyanus

/okuyanusyayinevi
/dizustuedebiyat
/ucgunlukdunyaedebiyati
/floradizisi

@okuyanus
@dizustuedebiyat
@ucgunlukdunyaed

İnsan beyni hakkında neler biliyoruz?

Ya insan genomu?

Bu iki bilim dalının birleştiği alan, ruh hastalıklarını keşfedeceğimiz alan olabilir mi?

Cesur Yeni Beyin, insan yaşamının bu iki bilinmezinde alınan yolu, aydınlanan gizemli noktaları ve henüz karanlıkta kalan merak uyandırıcı alanları açıklıyor. Cevaplanan her soru yeni bir soruyu akla getirirken, **Cesur Yeni Beyin** bizi, "zihin dediğimiz beyinse, ruh ya da kendilik duygusu nerededir?" sorusuna kadar getiriyor. İnsan beyninin kıvrımlarında ve gen haritalarımızın yollarında dolaşırken, aklımıza gelen sorulara cevaplar bulmaya çalışıyor:

Akıl hastalıklarını keşfederken rehber olarak gen haritamızı kullanabilir miyiz?

Genetik parmak izi, nihai kimlik kartı mıdır?

Genler "kaderimiz" mi?

Genetik mühendisliği bizi ve beynimizi ne kadar değiştiricek?

İnsansız psikiyatri olası mı?

Özerklik duygumuz ne olacak?

CESUR YENİ BEYİN:
CESUR BEYİNLER İÇİN CESARET İSTEYEN BİR YOLCULUK!

psikoloji / psikiyatri - 16

ISBN 978-975-8420-83-4

9 789758 420834

THG 008061 BRS

okuyan us .COM.TR