

# Kraepelin Bugün Yaşasaydı Dikotomi Varlığını Sürdürüyor Olur muydu?

Kürşat Altınbaş<sup>1</sup>, Serhat Tunç<sup>2</sup>,  
Menekşe Sıla Yazar<sup>1</sup>,  
Serap Özçetinkaya<sup>1</sup>,  
Sinan Gülöksüz<sup>1</sup>,  
Esat Timuçin Oral<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Psikiyatrist, <sup>2</sup>Asist. Dr., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, BARİLEM Biyolojik ve  
Genetik Psikiyatri Grubu, İstanbul - Türkiye  
<sup>3</sup>Doç. Dr., İstanbul Ticaret Üniversitesi, BARİLEM  
Biyolojik ve Genetik Psikiyatri Grubu, İstanbul - Türkiye

## ÖZET

Kraepelin bugün yaşasaydı dikotomi varlığını sürdürüyor olur muydu?

Emil Kraepelin'in psikiyatrik sınıflandırma sistemlerinin temelini oluşturan dikotomisi, uzun yıllardır geçerliliğini sürdürmektedir. Öte yandan, genetik, biyolojik ve klinik araştırmalardan elde edilen güncel kanıtlara dayanarak önerilen boyutsal modellemelerin benzerlik göstermesi bu dikotomik görüşün gözden geçirilme gerekliliğini ortaya koymaktadır. Özellikle klinik pratikte, psikiyatrik tanı sistemlerinde kullanılan tanımlayıcı (descriptive) paradigma ile doğada görülen azımsanmayacak sayıda psikiyatrik olgunun yeterince iyi tanımlanamaması, klinisyenlerin ortak dil geliştirme gayretlerini engellemekte ve psikiyatrik tanıların stabilitesinin sorgulanmasına neden olmaktadır. Nitekim, psikotik ve duygudurum belirtilerinin bir arada görüldüğü hasta grubunda tanılabilirliğin oldukça düşük olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, klinik belirtilerin kümelenme şekillerini faktör analizi ile değerlendiren çalışmalarda, bipolar bozukluk ve şizofreninin belirli oranlarda ortak belirtilerini gösterdiği bildirilmektedir. Ayrıca güncel genetik araştırmalarda her iki hastalığa özgü yakınlık oluşturan aday genler olduğu gösterilmekle birlikte, bazı ortak aday genlerin paylaşıldığı ve bir çakışmanın (overlap) olduğu öne sürülmektedir. Genetikçilerin önerdiği boyutsal yaklaşım, klinik araştırmalardan elde edilen bilgilerle uyumlu gözükmektedir. Tüm bu klinik ve genetik kanıtlar ışığında, ünlü Alman bilim adamı Emil Kraepelin'in psikiyatride çığır açan dikotomik yaklaşımının bir asır sonra gözden geçirilmesi gerekmektedir. Kim bilir Kraepelin günümüzde yaşasaydı, belki de kendi modelini bir süre sonra değiştirecekti.

**Anahtar kelimeler:** Kraepelin, dikotomi, genetik, boyutsal yaklaşım

## ABSTRACT

If Kraepelin was still alive would dichotomy still survive?

Emil Kraepelin's dichotomy, which has been providing a basis for psychiatric classification, has been valid for many years. However, dimensional approaches based on the recent evidences from genetic, biological and clinical researches are in agreement, putting forth the need of this dichotomous view's revision for consideration. In particular, failure of describing many of the psychiatric cases in nature with descriptive paradigm used for psychiatric classification in clinical practice hinders clinicians' effort for developing a common language and leads to the questioning of psychiatric diagnoses' stability. In fact, it has been stated that the descriptive validity was low in the patient group with both psychotic and affective symptoms. It has also been informed that bipolar disorder and schizophrenia were presented with common symptom clusters in the studies evaluating the patterns of clinical symptom clustering with factor analysis. Moreover, some of the candidate genes developing susceptibility for each disorder have been shown to be common in the recent genetic studies, suggesting there is an overlap between these disorders. It appears that dimensional approach suggested by geneticists is consistent with the data from clinical researches. In the light of these clinical and genetic evidences, famous German scientist Emil Kraepelin's ground-breaking dichotomous approach in psychiatry should be revised after a century. Who knows if Kraepelin was still alive, maybe he would change his dichotomous view after a while.

**Key words:** Kraepelin, dichotomy, genetic, dimensional view

Yazışma adresi / Address reprint requests to:  
Psikiyatrist Kürşat Altınbaş, Bakırköy Ruh ve  
Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Raşit Tahsin Duygudurum ve Psikotik  
Bozukluklar Merkezi, 34147 Bakırköy,  
İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-543-6565/1106

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
kursataaltinbas@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
23 Aralık 2010 / December 23, 2010

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
02 Nisan 2011 / April 02, 2011

## GİRİŞ

Bir asırdan daha uzun zaman önce ünlü Alman bilim adamı Emil Kraepelin, manik depresif delilik

(günümüzdeki karşılığı bipolar bozukluk) ve erken bunamayı (günümüzdeki karşılığı şizofreni) iki ayrı durum olarak tanımlamadan önce, psikiyatrik bozukluklar bir bütün halde, tek bir gruptan oluşmaktaydı.

Psikiyatrik bozuklukların tanımlanmasında ve sınıflandırılmasında çığır açan bu dikotomik görüş, ilk yıllarda kısa süre eleştirilmiş ve Kraepelin'in ölümünden sonra ise tartışmasız kabul edilmiştir. Sonraki yıllarda, Kraepelin'in kullandığı bilimsel yöntemler tartışılmasına karşın, dikotomik önermesi geçerliliğini sürdürmüştür (1). Nitekim, klinisyenler arasında dil birliği oluşturma temel gayesiyle Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayımlanan psikiyatrik bozuklukların tanısal ve istatistiksel el kitabı DSM'nin ilk sürümünden, günümüzde yaygın kullanılan son sürümü DSM-IV'e kadar, klasik dikotomik görüş çekirdek olarak korunmuştur. Klinisyenlere Kraepelin'in bu bakışının cazip gelmesi, kavramsal olarak kolay olması ve sıklıkla karmaşık klinik durumlar üzerine net klinik tanıya ulaşmak için insiyatif almalarına izin verecek esneklikte olmasına bağlı olabilir (2). Bununla birlikte, birçok klinisyen, dikotominin avantajlarını kullanmaya gönüllü olmakla beraber, her iki bozukluk arasındaki nadir görülen durumlarda kategorik yaklaşımın tanımlamadaki yetersizlikleriyle karşılaşmaktadır (2). Psikiyatristler, sınıflandırmaya ilgili sorunlarla uzun süre başa çıkmak için uğraştıktan sonra, cevabı psikiyatri genetiğinde aramaya başlamışlardır. Schulze, 70 yıldan daha uzun zaman önce aile çalışması yöntemini, Kraepelin'in şizofreni alt tipleri sisteminin geçerliliğini değerlendirmek için kullanmıştır (3). Özellikle son yirmi yılda, bağlantı, ilişki ve gen tanımlama çalışmaları başta olmak üzere, psikiyatri genetiği alanında yapılan araştırmalardaki patlamaya tanıklık etmekteyiz. Genetik epidemiyoloji, psikiyatrik nozoloji üzerinde her zaman şekillendirici ve geçerlilik sağlayıcı bir etkiye sahiptir. Beklentiler, bu gelişmelerin psikiyatrik hastalıkları kavramsallaştırmak ve tanı koymak için kullandığımız sınıflandırma anlayışını kökten değiştirebileceği yönünde yükselmeye başlamıştır.

### **Majör Psikoza Tanı ve Sınıflandırmasında Fenotipik Karmaşa**

Hastalık, anlamaya ve tedavi etmeye çalıştığımız bir doğal olgu, tanı kategorisi ise, hekimlerin belirli bir hastalığa ilişkin yaptığı tanımlamalardır. Tanısal geçerlilik ise, bir tanı kategorisi ile onun doğadaki karşılığı olan hastalık arasındaki benzerlik olarak tanımlanmaktadır. Bir

hastalığa ilişkin yaptığımız tanımlamanın gerçeğe ne denli yakın olduğunu söyleyecek evrensel bir ölçüt olmadıgından, tanısal geçerlilik doğrudan belirlenemez. Ancak dolaylı bir takım yöntemlerle tahmin edilebilir (4). Buradan hareketle, bilimsel geçerlilik için kullanılan 4 temel dolaylı tahmin yöntemi vardır. Bunlardan ilki, "ilk bakış geçerliliği (face validity), dört yöntemin en zayıfı olup, deneyimli hekimlerin bir kategorinin geçerliliğine ilişkin kanaatleridir. Tanımlayıcı geçerlilik (descriptive validity) ise, bir bozukluğun klinik tablosunun, ne denli o kategoriye özgü olduğudur. Öngörücü geçerlilik (predictive validity), bir hastalık tanımlamasının o tanıma uyan bireylerin geleceğini öngörmeye ne denli başarılı olduğu iken; belki de en fazla güce sahip olan yapısal geçerlilik ise, bir hastalık tanımlamasının hastalığın etiyo-lojisi ve semptomların oluşum mekanizmasını ne denli iyi açıkladığıdır (4). Psikiyatri tarihinde yapısal geçerliliğe ilişkin en net ve belki de tek bulgu, genel paralizi tanı grubunu oluşturan hastaların bir kısmının sifiliz olduğunun ve etken mikroorganizma *Treponema pallidum*'un gösterilmesidir. Psikiyatrik bozuklukların tanı ve sınıflanmasında yaygın olarak tanımlayıcı, öngörücü ve ilk bakış geçerlilikleri kullanılırken, yapısal geçerliliğe ilişkin güncel biyolojik kanıtların giderek artmasına karşın, bunların henüz istenilen düzeye erişemediği aşikardır.

Günümüzde tanı ve sınıflandırmada kullanılan en temel kaynak ve Kraepelin'in klasik dikotomik görüşü üzerine inşa edilmiş DSM-IV de beklenileni vermiş değildir. Nitekim, bipolar bozukluğun DSM'ye göre tanısal sürekliliğini değerlendirdikleri araştırmalarında Lopez ve arkadaşları (5), 1992-2004 yılları arasında takipli 25.152 hastanın toplam 71.543 görüşme kaydını incelemişlerdir. Araştırma sonunda, bipolar hastaların yalnızca %23.1'inin tanısının izlemde değişmediğini, ilk ve son değerlendirmedeki tanısal uyumun kappa değerinin 0.40 olduğunu saptamışlardır (5). Öte yandan, sadece bipolar bozukluk değil, şizofreni tanısındaki sürekliliğin de oldukça düşük olduğunu ve bu iki hastalığın birbirinden keskin sınırlarla ayrılan farklı hastalıklar olmadığını işaret eden bulguların varlığı göze çarpmaktadır (6). Öyle ki, psikiyatrik bozukluklarda belirti kümelerinin birlikteliğini değerlendiren faktör analizi çalışmaları da bunu destekler niteliktedir. Boks ve arkadaşları (7), 1056 hastanın semptom kümelerinin

dağılım oranlarını değerlendirdikleri çalışmada, bipolar bozukluğun çekirdek belirti kümesi olan manik sendromun; paranoid şizofreni hastalarında %34.6, şizoafektif bozuklukta %54.1 ve bipolar bozukluk tip 1 hastalarında %61.1 oranında görüldüğünü saptamışlardır. Öte yandan, şizofreni ve diğer psikotik bozukluğu olan hastalarda da hipomanik-manik semptom kümeleri görüldüğü ve hastaların yaklaşık %20'sinde geçmişte duygudurum dengeleyici kullanım öyküsü bulunduğu bildirilmiştir (8). Nitekim, Fischer ve Carpenter, her iki bozuklukta psikozun ortak bir boyut olduğunu, fakat bunların ayrı sendromlar olduğunu öne sürmektedirler (9). Bu iki hastalığın ortak belirti kümelerini paylaşmasının yanında, ortak tedavi seçenekleri de her iki hastalık için kullanılmaktadır. Şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde belki de en etkili antipsikotiklerden klozapin, tedaviye dirençli maninin sağaltımında da kullanılırken (10-12), benzer biçimde, bipolar bozukluk tedavisinde köşe taşları olan duygudurum dengeleyiciler, şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılabilir (13,14). Tüm bu bilgiler, bize her iki hastalığın keskin sınırlarla birbirinden ayrılmadığını, psikiyatrik bozuklukların klasik kategorik sınıflandırılmasının yetersiz kaldığını ve boyutsal yaklaşımın gerekliliğini işaret etmektedir (15). Nitekim, son yıllarda bipolar bozukluk ve şizofreninin klinik sınıflandırmasında boyutsal modeller geliştirilmeye başlanmıştır (16-18). Öte yandan, hızla artan güncel genetik bilgiler de, boyutsal modellerle uyumlu görünmektedir (19). Ancak, genetik bilgiler umut verici olmasına rağmen, psikiyatrik bozuklukların tanımlanmasındaki genotipik karmaşıklık, umutları az da olsa kırmaktadır.

### **Majör Psikozların Aktarımının Genotipik Karışıklığı**

Patofizyolojisi tam olarak anlaşılmasına rağmen, birçok karmaşık genetik hastalık için fenotipi tanımlamakta biyolojik ölçme araçları (diyabette açlık kan şekeri, hipertansiyonda kan basıncı veya kanser histolojisinde biyopsi gibi) kullanılmaktadır. Bu ölçümler tipik olarak güvenilirdir ve daha da önemlisi, biyolojik geçerlilikleri vardır (19). Psikiyatrik bozuklukların da etiolojisinde, diğer birçok hastalıkta olduğu gibi, biyolojik ve genetik

etkenlerin yer aldığı düşünülmektedir. Günümüzde, psikiyatrik bozuklukların genetik geçişine ilişkin bilgiler giderek artmaktadır. İkiz, evlat edinme ve aile çalışmaları gibi genetik epidemiyolojik çalışmalarla bu hastalıkların kalıtım modelinin ortaya çıkarılması hedeflenmektedir. Tek yumurta (monozigot) ve çift yumurta (dizigot) ikizlerdeki eş-hastalanma (co-segregasyon) oranları kalıtımın etkisinin ortaya konmasında oldukça yararlı olup, hastalığın tek yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizlerine oranla daha çok görülmesi, genetik kalıtım hakkında önemli bilgi sağlar. Öte yandan, tek yumurta ikizlerinde görülme oranındaki düşüklük, çevresel etkenlerin rolünü düşündürmektedir. Nitekim, tek yumurta ikizlerinde eş hastalanım oranları, bipolar bozukluk için %40-70 arasında değişmekteyken (20), şizofreni için bu aralık %41-65 olup (21), bu oranlar her iki hastalığın kalıtımında da yalnızca genetik ya da çevresel etkinin sorumlu olmadığını düşündürmektedir.

Öte yandan, psikiyatri genetiği çalışmalarının büyük bölümü DSM-IV veya ICD-10 tanı kategorileri üzerine kurgulanmıştır. Uzun yıllardır yapılan ikiz, aile ve evlat edinme çalışmalarında, psikiyatrik bozuklukların neredeyse Mendelyan bozukluklar kadar basit olduklarına ilişkin hiç bir kanıt gösterilmemiştir. Oldukça çok araştırılmasına karşın, temel bir psikiyatrik bozukluğun tipik Mendelyan özellik gibi kuşaklar arası geçiş gösterdiği, onaylanmış soyağaçları bulunamamıştır. Hasta yakınlarında hastalık ortaya çıkma riski, basit Mendelyan kalıttan beklendiği gibi değildir (22). Bipolar bozukluk ve şizofreni için, bir kısmı Mendelyan hastalık modellerine dayandırılan birçok bağlantı çalışması sonuçları tekrar edilememiştir (23-25). Ayrıca, birçok bağlantı çalışmasında, şizofreni ve bipolar bozukluk için tekrarlanan ve Mendelyan benzeri bir etkiyle kalıtım gösteren genlere ilişkin hiçbir kanıt bulunamamıştır. Bu görüşün yerine, psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkışında, ortalama sayıda genin -her birinin küçükten orta düzeye kadar- etkisinin olduğu karmaşık genetik geçiş görüşü ağırlık kazanmaktadır (26,27). Bu görüşü destekler biçimde, model organizmalarda yapılan çalışmalar, davranış özelliklerinin büyük bir bölümünde birçok genin sorumluluğu olduğunu göstermiştir (28,29). Tutarlı biçimde, hayvan çalışmaları da davranışı etkileyen genlerin klasik olarak

çoklu fenotipler üzerine etkili olduğunu göstermiştir (28,29). Bu görünüşü, bir genin birden fazla özelliği etkilemesi görüşünü (pleiotropy) olgunlaştırmıştır ve -periyodik cetvelde elementin çekirdeğindeki proton sayısı ile diğer özellikleri arasındaki birebir ilişkide olduğu gibi- gen ile bozukluk arasında birebir doğrusal bir ilişki olmadığını göstermektedir (22).

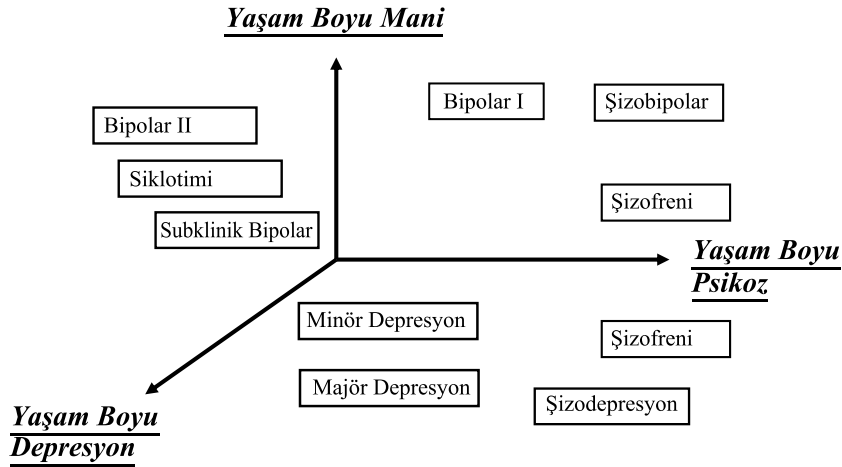
Bazı araştırmacılar bu genotipik karmaşıklığın, büyük ve güçlü çalışmalarda kullanılan moleküler genetik tekniklerin gelişmesi ile aşılabileceğini öne sürmektedirler. Ancak, eğer araştırmacılar daha büyük örneklemelerin toplanması için, daha az kısıtlayıcı ve geniş spektrumlu tanı ölçütlerini benimseme eğiliminde olurlarsa, bu heterojenitenin aşılmasının güç olduğu aşıkardır (30). Genetik araştırmalar, daha küçük homojenik örneklemeler yerine daha büyük heterojenik örneklemeleri kullanarak, daha çok yarar sağlayabilir. Bu prensip, net bir şekilde D-amino asit oksidaz aktivatör (DAOA) geni örneğinde görülebilir ki, hem şizofreni hem de bipolar bozukluk araştırmalarının çoğunda gösterilmiştir (30). Oldukça büyük bir örneklem ile yapılan bir araştırmada ise, aynı genin tanı kategorisinden bağımsız, duygudurum bozukluğu dönemi riskini arttırdığı gösterilmiştir (31). Bu araştırmada, DSM-IV'e göre bipolar bozukluk tanısı alan 706 bireyde de anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak şizofreni için, majör duygudurum dönemi yaşamış 112 kişide anlamlı ilişki saptanırken, duygudurum dönemi yaşamayan 597 kişide böyle bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca birçok araştırmada olduğu gibi şizofreni grubu tek homojen grup olarak alınca, anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (31). Bu durum, kategorik olarak tanımlanan "şizofreni" hasta grubunda DAOA çalışmaları sonuçlarının duygudurum bozukluğu yaşayanların yüzdesine bağlı olduğu anlamına gelir ki, bu bilgi çoğunlukla araştırmacılar tarafından dikkate alınmamaktadır (30). Bir diğer çarpıcı örnek, DISC1 genidir ve psikiyatrik hastalıkların spektrum olarak değerlendirildiği, duygudurum ve psikotik bozuklukların kromozomal translokasyon yoluyla aktarıldığına dayanan, geniş İskoç pedigrisiyle yapılmış çalışmalarla tanımlanmıştır (32,33). Yine verilen isim şizofreniye işaret etse de (Disrupted In Schizophrenia 1), şizoaffektif bozukluk hastalarından oluşan bir aile ile yapılan bağlantı analizinde, DISC1 loküsünün, hem duygudurum hem de psikotik özelliklere yakınlığı etkilediği saptanmıştır (34). Tüm bu kanıtlar,

psikiyatrik bozuklukların genetiğinin karmaşıklığını ve güncel dikotomik tanısal sınıflandırmaya uymadığını önemle ortaya koymaktadır.

### **Genetik Bilgilerin Klasik Dikotomik Yaklaşım Üzerine Etkisi**

Psikiyatrik bozukluklar için kategorik bir yaklaşımın savunmasını yapmak; klasik Mendelyan bozukluklara benzer bir yaklaşımla, inekler ve balinalar veya gömlekler ve pantolonlar gibi , biyolojik türlere benzerlik gösteren ayrı elemanlar olduğunu öne sürmek anlamına gelmektedir (22). Ancak genlerin kategorik hastalık elemanlarını tanımlamakta yararlı olması için, hastalık genini taşıyan ya da taşımayanlar arasında genin etiyolojik etkisi yeterince büyük olmalıdır (35). Başka bir deyişle, kategorik tanısal sistemi hastalık yakınlık genleri üzerine başarıyla oturtmak için, genler hastalığa yakınlığı yeterince güçlü etkilemelidir ve bu, diğer risk faktörlerinin saptanabilen etkilerinden daha büyük olmalıdır (22). Ancak, genetik epidemiyolojiden elde edilen kanıtlar son yirmi yılda kademeli olarak artmakta ve bu kategorik görüşle uyumsuzluk sergilemektedir (2). Son yıllarda yapılmış bir ikiz çalışmasında, mani ve şizofreniye yakınlıkta bir kesişme olduğu gösterilmiş ve Kraepelin'in dikotomisine karşıt olarak bazı şizofreni olgularında, şizoaffektif bozukluk ve bipolar bozukluğa yakınlık olduğuna ilişkin kanıtlar saptanmıştır (36). Sistematik, tüm-genom bağlantı analizleri, şizofreni ve bipolar bozukluk için bazı kromozomal bölgelerin sıklıkla ortak olduğunu göstermiştir (37). İki milyon çekirdek aileden bipolar ve şizofreni hastalarının dahil edildiği, şimdiye kadar yapılmış en geniş aile çalışmasında da, şizofreni veya bipolar bozukluk hastalarının birinci dereceden yakınlarında, hem şizofreni hem de bipolar bozukluk için artmış risk saptanmıştır (38). Benzer biçimde, güncel bir geniş-genom tarama çalışmasında, kalsiyum kanal geni (CANA1C) polimorfizmindeki varyasyonun, hem ünipolar rekürren depresyon ve şizofreni (39) hem de bipolar bozukluk (40) ortaya çıkma riskleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Tüm bu kanıtlar dikkate alındığında, bipolar bozukluk ve şizofreni için ortak fenotipik-genotipik kesişim bölgelerini içeren, psikopatolojiyi çok boyutlu



**Şekil 1: Majör psikozların kategorik sınıflandırılmasına alternatif boyutsal değerlendirilmesi**

Altınbaş ve arkadaşlarından (15) uyarlanmıştır.

değerlendiren, klasik kategorik psikiyatrik sınıflandırma sistemine alternatif yaklaşımlara gereksinim vardır. Nitekim 1970'li yıllarda Klerman'ın önerdiği "mani spektrumu" ile benzer biçimde, Akiskal da, 'siklotimik-bipolar spektrum' kavramını ortaya atmıştır (41,42). Klerman (42), doğal bir mutluluk veya eğlence halinden siklotimik kişiliğe, oradan da hipomani, psikotik ya da hezeyanlı maniye kadar uzanan bir spektrum tanımlamıştır. Günümüzde, Akiskal'ın tanımladığı silik (soft) bipolar spektrumu ile beraber, psikiyatrik hastalıkları boyutsal değerlendiren sınıflandırma önerileri giderek artmaktadır (15-17,43,44). Öyle görülüyor ki, güncel genetik bilgiler eşliğinde, psikiyatrik hastalıkların kategorik sınıflandırması, yerini, gün geçtikçe boyutsal modellere bırakmayı sürdürecektir.

### **Endofenotip Kavramı ve Psikiyatrik Sınıflandırmadaki Yeri**

Psikiyatrik hastalıklardaki fenotipik karmaşa ve tanısal güçlük, alternatif yaklaşımları zorunlu kılmıştır. Endofenotip kavramı da bunlardan biridir. Endofenotipler, genlerden fenotipe giden ara özellikler olup, hastalık genleriyle ilişkili, fakat açık klinik özelliklere yol açmayan, biyokimyasal ve mikroskopik incelemelerle saptanan iç fenotiplerdir. Endofenotiplerle eş anlamlı olarak, "ara fenotipler, biyolojik belirteç, sublinik özellikler, yatkınlık belirteçleri" gibi kavramlar da kullanılmaktadır (45,46).

Endofenotip kavramından ilk kez Gottesman ve Shields bahsetmiş; 1972'de ise, Gottesman ve Gould (47) endofenotip ölçütlerini tanımlamışlardır. Endofenotip için belirlenen ölçütler; toplumda hastalıkla ilişkili olma, kalıtılabilme, durumdan bağımsız olma (yani hastalık aktifken ya da değilken saptanabilme), aile içinde hastalık ile birlikte aktarılma, genel topluma göre etkilenmiş aile üyelerinde daha fazla bulunmadır. Bunlara ek olarak, hastalık başlangıcından önce var olmalı, süreklilik göstermeli, hastalığın tedavisinden etkilenmemeli, tedavi gerektirmemeli, ölçülebilir olmalıdır. Cannon ve Keller (48) ise, daha sonra endofenotip ölçütlerini aşağıdaki şekilde tariflemişlerdir: 1-) Endofenotip hastalığın sonuçlarından çok nedenleriyle ilişkili olmalıdır; 2-) Bilinen bir karmaşık bozukluğu çok sayıda endofenotip etkileyebilir; 3-) Endofenotip genel toplumda sürekli olarak değişebilir; 4-) Endofenotip bir çok seviyedeki analizler sırasında uygun olarak ölçülebilir; 5-) Genetik olarak ilişkili bozukluklarda, bir çok bozukluğu etkileyen endofenotipler bulunmalıdır. Tan ve arkadaşları (49) ise, "ara fenotip" kavramından bahsetmişlerdir. Genlerin psikopatolojiyi kodlamadığını, anormal beyin fonksiyonlarının her zaman anormal davranışları ortaya çıkarmadığını, arada kompensatuar mekanizmaların bulunduğunu belirtmişlerdir. Örneğin, şizofreni yatkınlık genlerinden biri olan DISC1 geni ile P300 dalga formları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir aile çalışmasında, psikiyatrik bir tanısı olmadığı halde, DISC1 geninde yapısal anormallik olan nerdeyse her olguda,

anormal P300 yanıtları bulunmuştur. Sonuç olarak, hasta olmayanlarda hastalık düzeyinde penetransın olmadığını, yalnızca ara düzeyde olduğunu savunmuşlardır.

Endofenotipler, genel olarak gen ve hastalık arasındaki ilişkiyi 5 farklı durumda bulunabilirler:

- I. Gen ve hastalık yolağı arasında doğrusal bir ilişkiye yer alabilirler.
- II. Hastalık veya ilaç kullanmak gibi bir durumun sonucu olarak ortaya çıkabilirler.
- III. Aynı gen hem hastalığı hem de endofenotipi kodlayabilir.
- IV. Hastalığı ve endofenotipi farklı genler kodlayabilir.
- V. Genetik dışı, örneğin çevresel faktörlerden, endofenotipler oluşabilir.

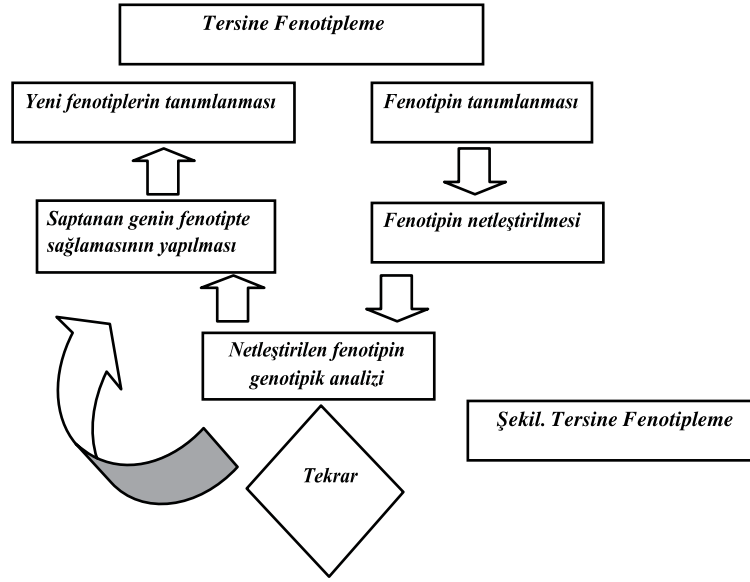
Bilişsel, nöropsikolojik, nöroanatomik, elektrofizyolojik, endokrinolojik, biyokimyasal özellikler bipolar bozukluk ve şizofreni için olası endofenotip alanları olarak öne çıkmaktadır. Son yıllarda öne çıkan endofenotip adayları; dikkat eksikliği, sözel öğrenme ve bellekte bozulma, yürütücü işlevler, kolinerjik agonistlerle REM latansında kısalma, P300 latansında uzama, P50 kapı denetimi/kapılamasında (gating) bozulma, akustik irkilme yanıtında ön uyarı inhibisyonu eksikliği, işitsel uyarılmış potansiyeller, COMT enzim polimorfizmi, anterior singulat korteks hacminde azalma, erken yaşta beyaz cevherde anormallikler, prefrontal kortekste, striatumda, beyaz cevherde, hipokampusta ve amigdalada hacim değişiklikleri, ventriküler genişleme, gri cevher azalması, serebellar anormallikler, temporal lobda gri madde azalması, psikostimülanlara ve antikolinerjilere yanıt, triptofan depresyonu sonrasında bilişsel defisitler, ışığa melatonin duyarlılığı, otoimmün tirodit/tiroidperoksidaz antikoru, döngüsel işlev bozukluğu, 5-HTT işlevinde azalma başlıklarından oluşmaktadır (45,50,51).

Tüm bu aday endofenotiplerle, genetik varyasyon ile kompleks hastalığı birbirine bağlayan köprünün gücünün artırılması, sınıflandırma-tanı sistemlerinin biyolojik temel üzerinde düzenlenmesi, hayvan modellerinin geliştirilmesiyle hastalığın nörobiyolojisinin anlaşılması, yeni ilaçların geliştirilmesi ve bunların sonucu olarak da prognoz, koruma ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Ancak günümüzde halen, gerek şizofreni gerekse bipolar bozukluk için tutarlı kanıt düzeyi yüksek bir aday endofenotip saptanamamıştır. Görülen

o ki, endofenotiplerin psikiyatrik sınıflandırma sistemine getirdiği ilk günlerdeki heyecan giderek azalmakta, yeni bilimsel paradigmlar ve yeni araştırma yöntemlerine duyulan ihtiyaç kuvvetle sürmektedir.

### **Yeni Bir Araştırma Yaklaşımı: Tersine Fenotipleme**

Endofenotip yaklaşımının psikiyatrik sınıflandırma sistemine ve psikiyatrik bozuklukların etiyolojisine ilişkin beklenen verememesi üzerine araştırmacılar, yeni araştırma yöntemleri, yeni bilimsel paradigmlar geliştirme çalışmalarını sürdürmektedirler. Bu yeni yöntemlerden bir tanesi de tersine fenotiplemedir (reverse phenotyping). Tersine fenotipleme (TF) esas olarak, oldukça iyi bilinen aday gen çalışmalarının, aynı örneklem üzerinde tersine bir yol izleyerek, yani saptanan genotipten fenotipe ulaşma yoluyla, sağlamların yapılması biçiminde tanımlanabilir (52). Bu duruma psikiyatri alanındaki en iyi örneklerden bir tanesi, bipolar bozukluk tip II'nin ayrı bir fenotip olduğunu ortaya koyan McMahon ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadır (53). Bu çalışmada, bağlantı analiziyle bipolar bozukluk tip II tanısı almış kardeşlerde, 18q kromozom bölgeleri arasında diğer bipolar bozukluk tiplerinden farklı olarak, anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Yalnızca bipolar bozukluk tip II tanısı almış kardeşler, yeni fenotip olarak alınıp tersine fenotipleme yapıldığında, aynı kromozom bölgesinin bipolar bozukluk tip II için yüksek yakınlık oluşturan bir bölge olduğu teyit edilmiştir (54). Benzer modelleme sarkoidoz sendromunda da uygulanarak, genetik izdüşümü güçlü klinik fenotipler tanımlanmıştır (54). Sarkoidoz hastalarında genetik izdüşümü gözetilerek, klinik modelleme yoluyla (faktör analizi yöntemleri kullanılarak) bir fenotip oluşturulmuş (bilateral hiler lenfadenopati ve eklem çevresi inflamasyonu) ve oluşturulan bu fenotipin genetik analizi, HLA DRB1\*0301/DQB1\*0201 genotipi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Saptanan bu genotipin sarkoidoz hastalarında hangi fenotiple ilişkili olduğunun sınanması sonucunda da, klinik prognozu farklı ayrı bir fenotipik grup olduğu (eritema nodosum varlığından bağımsız bilateral hiler lenfadenopati ve periartriküler artrit) sonucuna ulaşılmıştır (54). Her iki örnekte de uygulanan yöntem, hangi klinik özelliklerin hangi genetik özelliklerle



**Şekil 2: Tersine fenotipleme**

ilişkili olabileceğine dayalı bir hipotez formülasyonu ve bunu takiben aynı hipotezin başka bir grupta test edilmesi esasına dayanmaktadır (Şekil 2). TF'nin gelecekte psikiyatrik hastalıkların sınıflandırılması ve genetik izdüşümü kestirilebilen fenotiplerin belirlenmesine ne kadar katkı sağlayacağını şimdiden tahmin etmek oldukça güç gözükmektedir. Ancak şüphesiz ki, tüm bu yeni paradigmalar, halen kullanmakta olduğumuz kategorik, diktomatik tanısall sınıflandırma sisteminin beklentileri karşılamamasından kaynaklanmakta ve fenotiplemenin iyileştirilmesine katkı sağlaması hedeflenmektedir.

### Sonuç

Yaklaşık 150 yıldır varlığını sürdüren klasik Kraepelinian görüş, psikiyatrik tanılarının geçerliliği ve sürekliliğinin sorgulanmaya başlaması, güncel genetik

araştırmalardan elde edilen bilgilerin kategorik sınıflandırma yaklaşımını derinden sarsmaya başlamasıyla birlikte, yerini boyutsal hastalık modellerine bırakmaktadır. Öte yandan, psikiyatrik sınıflandırma sistemindeki fenotipik karmaşa genetik-biyolojik yeni önermelerle aşılmaya çalışılmaktadır. Geçtiğimiz on yılda hızla yükselen genetik bilgilerdeki artış ve psikiyatri genetiğindeki yeni keşiflerin psikiyatrik sendromlar arasındaki sınırları tanımlamamıza izin vereceği umudu halen sürmektedir. Ancak endofenotiplere ilişkin elimizdeki güncel kanıtlar, endofenotip önermesinin yapıldığı ilk yıllarda uyandırdığı heyecanın gerisinde kalmıştır. Yine de psikiyatri genetiğinden elde edilen bilgiler psikiyatri sınıflandırma sisteminin gelişmesine katkı sağlamaktadır ve belki de yakın gelecekte genetik kanıtlar psikiyatrik tanı ölçütleri içerisinde yer alacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Möller HJ. Systematic of psychiatric disorders between categorical and dimensional approaches; Kraepelin's beyond. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008; 258 (Suppl.2):48-73.
2. Craddock N, Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. Br J Psychiatry 2005; 186:364-366.
3. Kendler KS, Zerbin-Rudin E. Abstract and review of "zur erbpathologie der schizophrenie" (Contribution to the genetics of schizophrenia) 1916. Am J Med Genet 1996; 67:343-346.
4. Soria S. Çoğul kişilik bozukluğu tanısının geçerliliği. Turk Psikiyatri Derg 2000; 11:251-268.

5. López J, Baca E, Botillo C, Quintero J, Navarro R, Negueruela M, Pérez M, Basurte I, Fernández A, Jiménez M, González J. Diagnostic errors and temporal stability in bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 2008; 36:205-209.
6. Hafner H, an der Heiden W, Maurer K. Evidence for separate diseases? Stages of one disease or different combinations of symptom dimensions? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258 (Suppl.2):85-89.
7. Boks MP, Leask S, Vermunt JK, Kahn RS. The structure of psychosis revisited: The role of mood symptoms. *Schizophr Res* 2007; 93:178-185.
8. Altınbaş K, Guloksüz S, Cantürk YG, Yıldırım HE, Kalelioğlu T, Saatçioğlu Ö, Oral T. Hypomanic symptoms in schizophrenia and other psychotic disorders. presented in 4<sup>th</sup> Biennial Conference of the International Society for Bipolar Disorders, 2010.
9. Naber D, Holzbach R, Perro C, Hippus H. Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side-effects. *Br J Psychiatry Suppl* 1992; 17:54-59.
10. Calabrese JR, Kimmel SE, Woynshville MJ, Rapport DJ, Faust CJ, Thompson PA, Meltzer HY. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry* 1996; 153:759-764.
11. Green AI, Tohen M, Patel JK, Banov M, DuRand C, Berman I, Chang H, Zarate C Jr, Posener J, Lee H, Dawson R, Richards C, Cole JO, Schatzberg AF. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry* 2000; 157:982-986.
12. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Owens DG. The Northwick Park "functional" psychosis study: diagnosis and treatment response. *Lancet* 1988; 2:119-125.
13. Glick ID, Bosch J, Casey DE. A double-blind randomized trial of mood stabilizer augmentation using lamotrigine and valproate for patients with schizophrenia who are stabilized and partially responsive. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29:267-271.
14. Demjaha A, Morgan K, Morgan C, Landau S, Dean K, Reichenberg A, Sham P, Fearon P, Hutchinson G, Jones PB, Murray RM, Dazzan P. Combining dimensional and categorical representation of psychosis: the way forward for DSM-V and ICD-11? *Psychol Med* 2009; 39:1943-1955.
15. Altınbaş K, Smith DJ, Craddock N. Rediscovering the bipolar spectrum. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2011; 48:167-170.
16. Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009; 374:635-645.
17. Van Os J. 'Salience syndrome' replaces 'schizophrenia' in DSM-V and ICD-11: psychiatry's evidence-based entry into the 21<sup>st</sup> century? *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120:363-372.
18. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr Bull* 2006; 32:9-16.
19. Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science* 1994; 30:2037-2048.
20. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet* 1999; 36:585-594.
21. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 2000; 97:12-17.
22. Kendler KS. Reflections on the relationship between psychiatric genetics and psychiatric nosology. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1138-1146.
23. Baron M, Risch N, Hamburger R, Mandel B, Kushner S, Newman M, Drumer D, Belmaker RH. Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective illness. *Nature* 1987; 326:289-292.
24. Egeland JA, Gerhard DS, Pauls DL, Sussex JN, Kidd KK, Allen CR, Hostetter AM, Housman DE. Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 1987; 325:783-787.
25. Sherrington R, Brynjolfsson B, Petursson H, Potter M, Dudleston K, Barraclough B, Wasmuth J, Dobbs M, Gurling H. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 1988; 336:164-167.
26. Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, Delisi LE, Straub RE, Hovatta I, Williams NM, Schwab SG, Pulver AE, Faraone SV, Brzustowicz LM, Kaufmann CA, Garver DL, Gurling HM, Lindholm E, Coon H, Moises HW, Byerley W, Shaw SH, Mesen A, Sherrington R, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS, Ekelund J, Paunio T, Lönqvist J, Peltonen L, O'Donovan MC, Owen MJ, Wildenauer DB, Maier W, Nestadt G, Blouin JL, Antonarakis SE, Mowry BJ, Silverman JM, Crowe RR, Cloninger CR, Tsuang MT, Malaspina D, Harkavy-Friedman JM, Svrakic DM, Bassett AS, Holcomb J, Kalsi G, McQuillin A, Brynjolfsson J, Sigmundsson T, Petursson H, Jazin E, Zoëga T, Helgason T. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2003; 73:34-48.
27. Segurado R, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF, Lewis CM, Gill M, Nurnberger JI Jr, Craddock N, DePaulo JR, Baron M, Gershon ES, Ekholm J, Cichon S, Turecki G, Claes S, Kelsoe JR, Schofield PR, Badenhop RF, Morissette J, Coon H, Blackwood D, McInnes LA, Foroud T, Edenberg HJ, Reich T, Rice JP, Goate A, McInnes MG, McMahon FJ, Badner JA, Goldin LR, Bennett P, Willour VL, Zandi PP, Liu J, Gilliam C, Juo SH, Berrettini WH, Yoshikawa T, Peltonen L, Lönqvist J, Nöthen MM, Schumacher J, Windemuth C, Rietschel M, Propping P, Maier W, Alda M, Grof P, Rouleau GA, Del-Favero J, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J, Adolfsson R, Spence MA, Luebbert H, Adams LJ, Donald JA, Mitchell PB,



- Barden N, Shink E, Byerley W, Muir W, Visscher PM, Macgregor S, Gurling H, Kalsi G, McQuillin A, Escamilla MA, Reus VI, Leon P, Freimer NB, Ewald H, Kruse TA, Mors O, Radhakrishna U, Blouin JL, Antonarakis SE, Akarsu N. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III: bipolar disorder. *Am J Hum Genet* 2003; 73:49-62.
28. Kendler KS, Greenspan RJ. The nature of genetic influences on behavior: lessons from "simpler" organisms. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1683-1694.
29. Flint J. Analysis of quantitative trait loci that influence animal behavior. *J Neurobiol* 2003; 54:46-77.
30. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Phenotypic and genetic complexity of psychosis. *Br J Psychiatry* 2007; 190:200-203.
31. Williams NM, Green EK, Macgregor S, Dwyer S, Norton N, Williams H, Raybould R, Grozeva D, Hamshere M, Zammit S, Jones L, Cardno A, Kirov G, Jones I, O'Donovan MC, Owen MJ, Craddock N. Variation at the DAOA/G30 locus influences susceptibility to major mood episodes but not psychosis in schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:366-373.
32. St Clair D, Blackwood D, Muir W, Carothers A, Walker M, Spowart G, Gosden C, Evans HJ. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* 1990; 336:13-16.
33. Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, Devon RS, St Clair DM, Muir WJ, Blackwood DH, Porteous DJ. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2000; 9:1415-1423.
34. Hamshere ML, Bennett P, Williams N, Segurado R, Cardno A, Norton N, Lambert D, Williams H, Kirov G, Corvin A, Holmans P, Jones L, Jones I, Gill M, O'Donovan MC, Owen MJ, Craddock N. Genomewide linkage scan in schizoaffective disorder: significant evidence for linkage at 1q42 close to DISC1, and suggestive evidence at 22q11 and 19p13. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:1081-1088.
35. Kendell R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2003; 160:4-12.
36. Cardno AG, Rijdsdijk FV, Sham PC, Murray RM, McGuffin P. A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. *Am J Psychiatry* 2002; 159:539-545.
37. Berrettini W. Evidence for shared susceptibility in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; 123:59-64.
38. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, Hultman CM. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009; 373:234-239.
39. Green EK, Grozeva D, Jones I, Jones L, Kirov G, Caesar S, Gordon-Smith K, Fraser C, Forty L, Russell E, Hamshere ML, Moskvina V, Nikolov I, Farmer A, McGuffin P; Wellcome Trust Case Control Consortium, Holmans PA, Owen MJ, O'Donovan MC, Craddock N. Bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk to recurrent major depression and to schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2010; 15:1016-1022.
40. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, Fan J, Kirov G, Perlis RH, Green EK, Smoller JW, Grozeva D, Stone J, Nikolov I, Chambert K, Hamshere ML, Nimgaonkar VL, Moskvina V, Thase ME, Caesar S, Sachs GS, Franklin J, Gordon-Smith K, Ardlie KG, Gabriel SB, Fraser C, Blumenstiel B, Defelice M, Breen G, Gill M, Morris DW, Elkin A, Muir WJ, McGhee KA, Williamson R, MacIntyre DJ, MacLean AW, St CD, Robinson M, Van Beck M, Pereira AC, Kandaswamy R, McQuillin A, Collier DA, Bass NJ, Young AH, Lawrence J, Ferrier IN, Anjorin A, Farmer A, Curtis D, Scolnick EM, McGuffin P, Daly MJ, Corvin AP, Holmans PA, Blackwood DH, Gurling HM, Owen MJ, Purcell SM, Sklar P, Craddock N, Wellcome Trust Case Control Consortium. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 2008; 40:1056-1058.
41. Akiskal HS. Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry* 1977; 134:1227-1233.
42. Klerman GL. The spectrum of mania. *Compr Psychiatry* 1981; 22:11-20.
43. Angst J. The bipolar spectrum. *Br J Psychiatry* 2007; 190:189-191.
44. Vieta E, Phillips ML. Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophr Bull* 2007; 33:886-892.
45. Flint J, Munafo MR. The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychol Med* 2007; 37:163-180.
46. Meyer-Lindenberg M, Weinberger DR. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7:818-827.
47. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160:636-645.
48. Cannon TD, Keller MC. Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 2006; 2:267-290.
49. Tan HY, Callicott JH, Weinberg DR. Intermediate phenotypes in schizophrenia genetics redux: is it a no brainer? *Mol Psychiatry* 2008; 13:233-238.

50. Walters JTR, Owen MJ. Endophenotypes in psychiatric genetics. *Mol Psychiatry* 2007; 12:886-890.
51. Lenox RH, Gould TD, Manji HK. Endophenotypes in bipolar disorder. *Am J Med Genet* 2002; 114:391-406.
52. Schulze TG, McMahon FJ. Defining the phenotype in human genetic studies: Forward genetics and reverse phenotyping. *Hum Hered* 2004; 58:131-138.
53. McMahon FJ, Simpson SG, McInnis MG, Badner JA, MacKinnon DF, DePaulo JR. Linkage of bipolar disorder to chromosome 18q and the validity of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:1025-1031.
54. Iannuzzi MC, Baughman RP. Reverse phenotyping in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:4-5.