

Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Nörobiyolojisi

Levent Sevinçok¹

¹Prof.Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Aydın

GİRİŞ

İlk kez DSM-III'de yer aldığı yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), serbest-dalgalandan anksiyete ile birlikte epizodik anksiyete ataklarını ve otonomik düzensizliği tanımlayan bir terim olan "anksiyete nevrozunun" daha ileri bir değerlendirmesini içeriyordu. DSM-III'de, agorafobi ve panik bozukluk ayrılmış ve YAB, diğer anksiyete ve depresif bozuklukların olmadığı durumlarda kaygının residüel bir tanısı haline gelmiştir. YAB tanısı için endişeli beklenti, kas gerginliği, hipervijilans ve otonomik belirtilerin en az bir ay devam etmesi gerekiyordu. Ancak residüel kategorisi tanısal geçerlilik sorunu doğurmuştu.

DSM-III-R ise YAB kavramına önemli değişiklikler getirmiştir. Bu değişiklikler arasında en az 6 aylık bir süre ve en az iki alanda psikolojik bir kaygının bulunmasının yanı sıra geri kalan üç kategorideki (kas gerginliği, otonomik uyarılma ve hipervijilans) 18 somatik belirtiden altı belirtinin bulunması yer alıyordu. Böylece kaygılı beklenti kategorisi YAB için başlangıçta gerekli olan ölçütlere taşınmıştı. Bu değişiklikler YAB'nin diğer Eksen I bozukluklarına dahil edilmesiyle sonuçlanmıştır. DSM-IV'de YAB ölçütleri bir kez daha gözden geçirilmiş, otonomik aşırı uyarılma belirtilerine karşılık gelen belirti kategorileri kaldırılmıştır. Sınırlı sayıda somatik belirtiyile birlikte, kas gerginliği ve hipervijilans alanlarında bulunan altı belirtiden yalnızca üçü bırakılmıştır. YAB için getirilen DSM-IV ölçütleri diğer anksiyete bozuklukla-

rından nörobiyolojik farklılıkları, bozukluğun alternatif tanımları, boylamsal gidişi, farmakoterpinin süresi, tedavinin kesilmesinden sonraki yineleme oranları ve psikoosyal ve farmakolojik tedavilerin karşılaştırılması gibi birçok araştırma alanı açmıştır.

DSM-IV Ölçütleri (300.02)

A. Bir dizi olay veya etkinlik hakkında (iş ya da okulla ilgili etkinlikler gibi) 6 aydan az olmayan bir süre içinde yaşanan aşırı bunalıt ve endişe hali.

B. Kişi endişeyi kontrol etmeyi zor bulur.

C. Bunalıt ve kaygıya aşağıdakilerden üçü (ya da daha fazlası) eşlik eder.

1. huzursuzluk
2. kolay yorulma
3. odaklaşma güçlüğü veya kafasındaki boşluk duygusu
4. sinirlilik
5. kas gerginliği
6. uyku bozukluğu (uykuya dalma veya sürdürme güçlüğü, ya da dinlendirici bir uyku uyuyamama).

D. Bunalıt, endişe veya fiziksel belirtiler toplumsal, mesleki veya diğer önemli işlevsellik alanlarında klinik olarak anlamlı sıkıntıya neden olur.

Farmakolojik çalışmalar, klinik ve genetik araştırmalar anksiyetenin etiyolojisi, belirtileri ve

tedavisinde çok farklı mekanizmaların rol oynadığını göstermiştir (Hood ve ark. 2000, Moret ve Briley 2001, Wood ve Toth 2001). Özgül nörotransmitterlerin, bunların reseptörlerinin ve diğer düzenleyicilerin kortikolimbik yapılarıdaki yerleşimleri ve etkileri anksiyete bozukluklarının patogeneğinde önemlidir. Aynı zamanda nöronal uyarılabilirliği kontrol eden hücre içi ileti sistemleri üzerindeki etkileri de önemlidir. Bu yapıların GABA içeren serotonerjik ve noradrenerjik yollarla etkileşimleri de strese yanıtta ve duygudurumun kontrolünde önem taşımaktadır. Anksiyetenin ortaya çıkışında protein kinazlar, hücre içi mesajcıları, G protein sinyal iletim düzenleyicileri, serin protezlar da rol oynarlar (Stork ve ark. 2000).

Kuramsal etiyolojik modeller

YAB'nin etiyolojisi için çeşitli düşünce okulları tarafından farklı modeller geliştirilmiştir. Her olguda tek bir model uygun bulunmamıştır. Bütün modellerin de her olguya katkı yaptığı da söylenebilir. Biyolojik modeller kişilerin genetik kalıtım yoluyla anksiyete bozukluklarına yatkınlaştıklarını ileri sürer. Davranışçı modeller öğrenme kuramına dayanır. Davranışçı modeller sıklıkla basit olmakla eleştirilir. Anksiyete bozukluklarının bilişsel modelleri duygu yaşantısını etkilemede özgün inanç ve tarzlarının rolünü vurgular. Psikodinamik modellere göre anksiyete cinsel ve saldırgan dürtüler ile bu dürtülere karşı yapılan savunmalar arasındaki intrapsişik çatışmaların bir sonucu olarak ortaya çıkar (Starcevic 2006).

Genetik etkenler

Genetik etkenler YAB etiyolojisinde belirli bir rol oynar. Sağlıklı kontrollerin birinci derece akrabalarıyla karşılaştırıldığında, YAB olgularının birinci derece akrabalarında beş misli daha fazladır (Noyes ve ark. 1987). Ancak geçiş oranları monozigot ve dizigot ikizler arasında farklılık göstermez (Andrews ve ark. 1990). YAB yatkınlığındaki varyansın en az %70'i çevreden kaynaklanır. Yaşlı ikizlerde yapılan yeni bir çalışmada YAB'nin ılımlı derecede kalıtsal olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Mackintosh ve ark. 2006). Herhangi bir özel lokus bulunmamıştır. YAB ve duygudurum bozuklukları için paylaşılmış bir kalıttan söz edilmektedir (Kendler ve ark. 1992).

YAB ve major depresyonun farklı yaşam olaylarıyla benzer bir genetik temelde ortaya çıktığı konusunda bir görüş ileri sürülmüş olsa da, bu konudaki veriler yetersizdir. Aslında, YAB'de kalıtım yönünde kanıtlar olmasına karşın hastalığa özgü genetik araçlar tam olarak anlaşılabilmiştir. 5-HT taşıyıcı genindeki işlevsel polimorfizm anksiyete ile ilişkili kişilik özelliklerindeki varyansın çok küçük bir oranını açıklayabilecek durumdadır. Tedaviye dirençli bir YAB olgusunda GABA_A reseptörlerini kodlayan β_1 alt birim genlerinden birisinde bir aminoasid yer değişmesinin yanı sıra sağ frontal ve orbitotemporal bölgede GABA_A'ya bağlanan bir radyotraserinin bağlanmasının azaldığı bulunmuştur.

Anksiyetenin nöroanatomi

YAB'de çeşitli yapıların işe karıştığı bilinmektedir. Lokus seruleus ve sempatik sinir sistemi korku ve uyarılmada rol oynadığı bilinmesine karşın, anksiyetede rolü tam olarak anlaşılabilmiştir. HPA eksenini ve kortizol salınımı strese yanıtta rol oynar. Bazı kanıtlar sürekli stresle karşı karşıya gelmenin kortizol salınımının düzensizleşmesine ve inatçı bir anksiyetenin ortaya çıkmasına neden olduğunu gösterir. Amigdala ve stria terminalisin yatak nükleusunun önemli olduğu görülmektedir. Amigdala korku tepkilerinin ortaya çıkmasında önemli bir rol oynar (LeDoux 1998). Amigdala potansiyel tehditleri kontrol eder ve hipotalamusla yaptığı bağlantılarla da semptomatik sinir sistemi ve HPA eksenini aktive eder; merkezi ortaya beyinle yaptığı bağlantılarla savaş ya da kaç ve dona kalma gibi davranışsal savunma yanıtlarına aracılık eder. Bununla birlikte amigdalanın anksiyetede rolünün daha az önemli olabileceği söylenebilir. Amigdala bağlantılı bir yapı olan stria terminalisin yatak nükleusu anksiyetede önemli bir rol oynayabilir (Davis 1998). Korku koşullamasının kazanılması ve ifadesi için sorumlu beyin alanı amigdaladır.

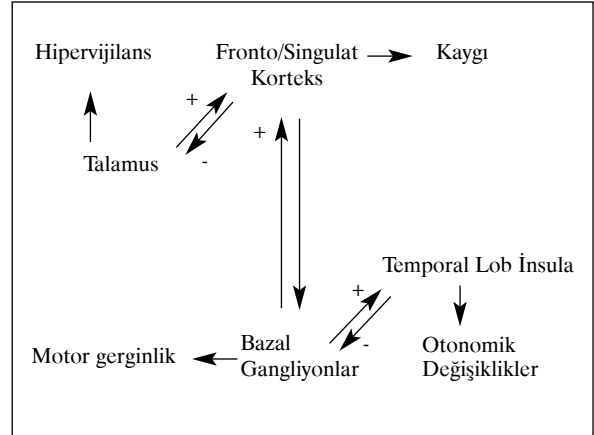
Medial temporal lob içinde yerleşmiş olan amigdalada 13 çekirdek bulunur. Bunlardan lateral amigdalada, bazal amigdala ve merkezi çekirdekler korku yanıtı yollarına katılır. Duyusal talamus tarafından alınan uyarılar lateral amigdalaya, oradan da merkezi çekirdeğe aktarılır ("kısa halka" yoluyla). Bazal amigdala aynı zamanda lateral amigdala ve merkezi çekirdek arasında bir bağlantı olarak görev

yapar. "Uzun halka" yolağı lateral amigdala duyusal korteks, insula ve prefrontal korteksten uyarılar gönderir. Buradan akut korku yanıtının otonomik ve davranışsal görünümünü oluşturan beyin sapı ve hipotalamustaki efektör bölgelere bilgi aktarılır.

Lateral amigdalanın korku koşullamasındaki bellek birleştirilmesi ve plasitiseden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Lateral veya merkezi amigdalanın lezyonları koşullu korkunun ve uzun vadeli bağlamsal korku belleğinin edinilmesini önleyebilir. Bazal amigdala lezyonlarının korku yanıtlarını etkileyebileceği yönünde kanıtlar vardır. Korku edinilmesinin lateral amigdala gerçekleştiği moleküler mekanizma uzun vadeli güçlendirmedir. Belleğin birleştirilmesinin kalsiyumun hücreye N-metil-D-aspartat reseptörleriyle ve voltaj-kapılı kalsiyum kanalları vasıtasıyla girmesiyle gerçekleştiği varsayılmaktadır (Lee ve Davis 1997, Walker ve Davis 1997).

Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının bloke edilmesi kısa zamanlı belleği bozabilirken, uzun zamanlı belleği etkilemeyebilir. Bu durum da bu yolağın yalnızca NMDA reseptörlerinin aktif olmasını gerektirdiğini gösterir (Bauer ve ark. 2002, Rodriguez ve ark. 2001, Cain ve ark. 2002). Bazı hayvan çalışmaları NMDA reseptörünün antagonisti olan D,L-2-amino-5-fosfonovaleik asid ile bloke edilmesinin korkunun kazanılmasını engelleyip ifade edilmesini etkilemediğini gösterir. Ancak son çalışmalar her iki sürecin de baskılandığını göstermektedir (Jasnow ve ark. 2004, Maren ve ark. 1996). Gen çalışmaları hipokampusdaki NMDA reseptörlerinin de yüksek düzeyde eksprese edildiğini, bu nedenle Pavlovian koşullanmada bu beyin yapısının da önemli olabileceğini düşündürmektedir (Mei ve ark. 2005). Amigdala olduğu gibi bu reseptörlerin baskılanması koşullu korku yanıtlarını engelleyecektir (Zhao ve ark. 2005, Melik ve ark. 2006). Klinik öncesi bu bulguların insanlara uygulanması sınırlı olmakla birlikte, NMDA reseptör antagonistlerinin ve kalsiyum kanal engelleyicilerin belleğin birleşip güçlenmesini azaltıp anksiyete belirtilerinin tedavi edilmesinde önemli avantajlar sunacağı sanılmaktadır.

Bir glutamat antagonisti olan lamotrijin voltaja bağımlı sodyum ve kalsiyum kanallarının engellenmesi yoluyla etki gösterdiği için bu özellikleri



Şekil 1. Yaygın anksiyete bozukluğunda beyin devreleri ve belirtiler

nedeniyle epileptik nöbet ve bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılmaktadır. Mirza ve ark. (2005) bir Na⁺ agonistinin lamotrijinin anksiyete giderici etkilerini baskıladığını, fakat bir Ca²⁺ kanal agonistinin böyle bir etki göstermediğini saptamışlar ve anksiyete giderici özelliklerin sodyum kanallarının baskılanması ile gerçekleşebileceğini belirtmişlerdir. Hertzberg ve ark.'da (1999), lamotrijini travma sonrası stres bozukluğu olan bir çift-kör araştırmada kullanmışlar ve TSSB belirtilerinin şiddetini azaltmada, yeniden yaşantılama ve kaçınma da dahil olmak üzere plasebodan daha etkili olduğunu bulmuşlardır. Voltaj-kapılı "kalsiyum kanal engelleyicileri anksiyete bozukluklarının tedavisinde potansiyel bir seçenek olarak kabul edilmektedir. Örneğin, voltaj-kapılı kalsiyum kanallarını engelleyecek şekilde 2 delta proteinine bağlanan bir anti-konvulsan olan pregabalin YAB tedavisinde terapotik bir ajan olarak görülmektedir (Rickels ve ark. 2005).

Birleştirme (Konsolidasyon) ve yeniden birleştirme (Rekonsolidasyon)

Değişken, kısa zamanlı belleğin uzun zamanlı belleğe protein sentezine bağlı bir süreçte dönüştürülmesi birleştirme olarak adlandırılır (McGaugh ve ark. 2002, Davis ve Squire 1984). Orijinal düşünce bir kez oluştuğunda geçici bilginin kalıcı bir şekilde depolandığı süreç geri alınma sırasında yeni protein sentezi gerekebilir. Geri çağırılma sırasında yapılan bellek izlemesi kararlı,

durağan değildir ve depolanmadan önce yeniden birleştirilmesi gerekir. Tipik olarak anılar bireysel olarak depolanmayıp bunun yerine birleşik kompleksler halindedir. İlişkili olan bütün bileşeler birlikte depolanır.

İşitsel korku koşullanmasında hayvanlar zararsız bir şekilde korkmayı öğrenir. Uygun tonda verilen şok uyarılarıyla donup kalma gibi savunucu tepkiler ortaya çıkar. Bu şok uyarıları lateral amigdala birleşerek lateral migdalaya uzanan yolakta birleştirici bir plastisiteyle sonuçlanır. Daha sonraki uyarılar lateral amigdala nöronlarını aktive eder. O zaman lateral amigdala donup kalma davranışına aracılık eden belli devrelere kurulan bağlantılar yoluyla korkunun ifade edilmesini kontrol eden merkez nukleusla iletişim halindedir. Lateral amigdala CE ile doğrudan ve çıkışa izin veren birleşik hücre grupları ile hipokampustan gelen bağlamsal bilgiyi işleyen bazal nukleus gibi diğer amigdala alanlarıyla yapılan bağlantılar vasıtasıyla bağlanır.

Yeniden birleştirme bir korku yanıtı olarak anksiyete için bir model sunar. Bir anının sürekli aktive edilmesi vasıtasıyla geri dönüşünü sağlar (Sara 2000). Nötral uyarılarla karşılaştırıldığında duygusal yönden yüklü olan uyarıların daha fazla anımsandığı ve onunla ilgili sözcükler için daha fazla unutkanlık olduğu iyi bilinmektedir (Kem ve ark. 2005). Yeniden birleştirme siklik adenozin monofosfat yanıt elemanı bağlama proteininin indüklenmesi ile NMDA ve β adrenerjik reseptörlerin işe karışmasını gerektirir. Merkezi etkili bir beta-adrenerjik reseptör antagonisti olan propranololün nötral sözcükleri korurken duygusal olarak yüklü sözcük ve anıların anımsanmasını bloke ettiği gösterilmiştir. Bu ilaç aynı zamanda duygusal ilaçların neden olduğu unutkanlığı giderdiği de bilinmektedir. Ayrıca propranolol yalnızca yeniden birleştirmeyi önlerken yeni anıların bütünleştirilmesini bozmadır (Debieck ve Ledoux 2004). Bu bulgular araştırmacıları travmatik yaşantıları olan insanlarda beta blokerleri denemeye sevk etmiştir. Pitman ve ark. (2002) akut travma mağdurlarında propranololün randomize kontrollü denemesinde travmaya maruz kaldıktan sonraki ilk 6 saat içinde vermişler ve 10 gün boyunca devam etmişlerdir. TSSB bulguları azalmakla birlikte sonuçlar genel olarak çok tatminkar bulunmamıştır.

Hazırlıkları devam etmekte olan DSM-V'de ise

anksiyete bozuklukları etiyoloji (yatkınlık oluşturan genler ve gen/çevre etkileşimleri) ya da fizyopatoloji ile (belli belirtilere yol açan nöral yollar) yeniden sınıflandırılmaya çalışılmaktadır. Hastalıklar için kategoriler oluşturabilmek için nöral devrelerdeki eksiklikleri, bozuklukları kullanarak amigdala merkezli korku yolları ile ilişkili panik bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, fobiler gibi belli bozukluklar birlikte gruplandırılırken, YAB ayrı bir duygudurum bozukluğu olarak yeniden sınıflandırılabilir.

Anksiyetede beyin devreleri

Şimdiye dek YAB konusunda çok fazla işlevsel beyin görüntüleme çalışması yapılmamıştır. Anksiyete belirtileri olan hastalarda prefrontal ve limbik devrelerin önemli olması nedeniyle YAB'nin temel özellikleri olan olumsuz işaretlere seçici bir dikkat gösterilmesi ve gelecekteki olumsuz olaylara karşı bir beklenti içinde olunması açıklanabilir. Bu alanların oynadıkları rol YAB hastalarında farklı görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasıyla doğrulanmıştır. Bu alanlardaki nörolojik lezyonlarda anksiyete belirtileri görülebilir.

Bu devrelerde birçok farklı nörotransmitter işe karışmaktadır. Birincisi başta 5-HT olmak üzere monoamin nörotransmitterler önemli bir rol oynar. Moleküler görüntüleme çalışmaları YAB'de sitapram tedavisinden sonra 5-HT taşıyıcı bağlamasında anormallikler olduğunu göstermese de endişeli cümleler nötral ifadelerle karşılaştırıldığında prefrontal bölgelerde, striatum, insula ve paralimbik bölgelerde kan oksijen düzeyine bağlı yanıtlarda azalmaya neden olmuştur. İkincisi aminoasit nörotransmitterler önemli bir rol oynar. Örneğin, benzodiazepin reseptör bağlamasının YAB'de sol temporal lobda azaldığı bulunmuştur. Ayrıca çeşitli nörokimyasal sistemler de önemli bir rol oynamaktadır.

Son araştırmalar YAB'nin psişik belirtilerine aracılık eden merkezi nöral devrelerin somatik belirtilerin de ortaya çıkmasında rol oynayabileceğini göstermiştir. Emniyetli koşullara karşı tehdit koşullarına yanıt olarak, prefrontal, insula ve amigdala bölgelerinde daha büyük magnetik rezonans sinyal değişiklikleri olan olgularda miyokardiyuma sempatik sinir sisteminin katkısının bir ölçüsü

olan kardiyak kontraktilitenin arttığı bulunmuştur. Bu çalışma indüklenen anksiyete sırasında nöral-kardiyak bir bağlantı olduğunu göstermiştir.

Kortikolimbik düzenleme

Stres ve korkuya yanıtta motor, duysal, endokrin, immün, kardiyovasküler ve nöral sistemlerde önemli değişiklikler gerçekleşir. Anksiyetenin ortaya çıkışında ve düzenlenmesinde karşılıklı olarak bağlantı içinde olan çok sayıda limbik ve kortikal yapılarda karmaşık süreçler gerçekleşir. Broca 1878'de filogenetik olarak ortaya çıkmış yapıyı tanımlamak için "limbik" terimini kullanmıştır. Duyguların ve korkunun ifadesinde rol oynadığı düşünülen nöroanatomik temelli ilk fizyolojik modeller Papez tarafından 1937'de sunulmuştur. Onun tanımladığı "Papez halkası" hipokampustan mamiller cisimlere dönüşte talamusun ön çekirdeğine bağlanan mamiller cisimciğe yönelen bir projeksiyonu içerir: Ön talamus hipokampusa geri bilgi ileten devreyi kapatan singulat korteksle bağlantılıdır. Hipotalamik çekirdekler arasında paraventriküler nukleus strese adrenokortikal yanıtın bütünleştirilmesindeki önemli rolüyle özel bir dikkat çekmiştir (Herman ve ark. 2002, Carrasco ve Van de Kar 2003). Mamiller cisimciklerin yanı sıra septo-hipokampal sistem ve amigdala arasındaki supramamiller nukleus korku koşullaması gibi duyguların ve bilişsel sistemin kontrolünde görev alır (Pan ve McNaughton 2002). Ayrıca periakvaduktal gri alan, amigdala ve medial hipotalamus ile birlikte hoş olmayan uyarıların giderilmesi, anksiyöz ve savunucu davranışların koordinasyonunda inferior kollikulusun rolü önemlidir: inferior kollikulus amigdala ile olan projeksiyonları aracılığıyla işitsel uyarılara koşullu olan ve olmayan yanıtları tetikler (Maisonnette ve ark. 2000, Macedo ve ark. 2002, Brandao ve ark. 2003). Son olarak bütün kortikal bölgelerin (insular, orbital, entorhinal, temporal, frontal, pre-frontal, singulat ve parietal) korku ve strese yanıt ve kontrolünde rol oynadıkları bilinmektedir (Grachev ve ark. 2002, Pralong ve ark. 2002).

Amigdala, hipokampus ve periakvaduktal gri alan Son yıllarda hayvanlarda ve insanda korkuya yanıtın düzenlenmesi ve anksiyete giderici ilaçların önemli bir etki yeri olarak amigdala üzerindeki araştırmalar yoğunlaşmıştır (Weidenfeld ve ark.

2002). Amigdala kortikal, limbik, monoaminerjik ve strese duysal, bilişsel, otonomik ve endokrin yanıtlarda rol oynayan diğer yapılarla yoğun bir şekilde karşılıklı bağlantılar kurar (McGaugh ve ark. 2002, Carrasco ve Van de Kar 2003).

Beyin görüntüleme çalışmaları

Preklinik ve klinik görüntüleme çalışmaları korku ve anksiyeteyi yaşama ve kontrol etmede bir dizi nöroanatomik bölgenin etkilendiğini göstermiştir. YAB'li hastalarda yapılan bir PET çalışmasında oksipital, temporal ve frontal loblarda göreceli metabolik oranların yükseldiği, fakat mutlak bazal gangliyon metabolizmasının azaldığı, serebellar bütün beyin metabolik oranlarının azaldığı gösterilmiştir (Wu ve ark. 1991). Uyarılma testleri göreceli bazal gangliyon ve sağ parietal metabolizmanın aktive edilmesiyle sonuçlanmıştır. BZ tedavisinden sonra kortikal loblar, limbik sistem ve bazal gangliyonlarda kontrol bireyleriyle karşılaştırıldığında bir azalma gözlenmiştir. Plasebo grubu için anksiyete skorlarındaki değişiklik limbik ve bazal gangliyon bölgelerindeki değişikliklerle anlamlı ölçüde bağlantılıdır. Bazal gangliyon metabolizmasındaki YAB hastaları ve kontrol bireyleri arasındaki farklar ve BD tedavisinden sonra gözlenen önemli değişiklikler YAB'de bazal gangliyonların potansiyel rolünü destekler niteliktedir.

Tiihonen ve ark.'da (1997) YAB hastalarında serebral BZ reseptör bağlanması ve dağılımını değerlendirmek amacıyla MRI ve tek foton emisyon tomografi ile yapılan bir araştırmada, kontrol bireyleriyle karşılaştırıldığında YAB olgularında sol temporal kutuptaki anlamlı azalmayla birlikte serebral BZ reseptör yoğunluğunda daha büyük bir homojenite gösterilmiştir. Araştırmacılar bu bulguların, yüksek bölgesel perfüzyon, metabolizma ve reseptör heterojenliğinin canlı organizmasında uyum sağlayabilmeyi sürdürmede gerekli olduğu genel varsayımıyla uyumlu bulmuşlardır. Bu sonuçlar aynı zamanda yüksek şiddetteki anksiyetenin YAB'deki birçok beyin alanında beyin kan akımında azalmayla bağlantılı olduğu bulgularının elde edildiği Mathew ve ark.'nın (2004) çalışmalarıyla da uyumludur. Açıkçası YAB'deki beyin görüntüleme çalışmaları oldukça erken evrelerdedir. Şimdiye dek yapılan çalışmalarda elde edilen bulguların önemi çok belirli olmasa da, bu

sonuçlar uyarılma hali ve anksiyete ile ilişkili olduğu bilinen belli nöroanatomiik bölgelerdeki beyin değişikliklerini göstermektedir.

YAB'de prefrontal kortikal bölgelerde hipermetabolizma ve limbik yapılarda nöronal hipertrofi gözlenmiştir. Proton manyetik rezonans spektroskopisi çalışmalarında nöronal canlılığın bir belirteci olarak kabul edilen N-asetilaspartatın prefrontal kortikal veya hipokampal düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgunun aksine N-acetylaspartate/creatine oranının YAB hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında sağ dorsolateral prefrontal kortekste arttığı bulunmuştur. Ancak çocuklukta cinsel istismara uğrayan YAB hastalarında bu bölgedeki N-asetilaspartat/kreatin oranı istismara uğramayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Bu verilere göre YAB'de biyolojik bir alt tip olabileceği ileri sürülmüştür (Mathew ve ark. 2004). YAB'deki N-asetilaspartat/kreatin anormalliği TSSB ve duygudurum bozukluklarında bildirilen bulgularla çelişirken, YAB'deki prefrontal kortikal metabolizma artışı (Wu ve ark. 1991) ve sosyal fobili hastalarda toplum içinde konuşma beklentisi içindeyken saptanan sağ dorsolateral prefrontal kortekste serebral kan akımı artışı bulgularıyla uyumludur (Tillfors ve ark. 2002).

Nörobiyoloji

YAB'nin nörobiyolojisi çeşitli nörokimyasal, nöroendokrin, nörofizyolojik ve nöroanatomiik etkenlerle ilgili anormallikleri kapsar. Örneğin, YAB'de aşağıdaki nörotransmitterler ve sistemlerin işe karıştığı yönünde kanıtlar vardır: Gama-aminobütirik asid (GABA)/benzodiazepin (BZ) kompleksi, norepinefrin (NE), serotonin (5-HT), kolesistokinin (CCK), kortikotropin-saliverici etken (CRF), hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksen ve nörostereoidler. Ayrıca, otonomik aktivitede artışlar olduğu da gösterilmiştir.

GABA/BZ kompleksi

GABA beyin ana inhibitör nörotransmitterdir. GABAerjik yollar merkezi sinir sisteminde geniş bir dağılım gösterir. BZ reseptörleri de GABA reseptörleriyle yakın işlevsel ilişki içindedir. GABA/BZ reseptör kompleksi YAB'nin açıklanmasında önemli bir kuramsal yaklaşım getirmiştir.

Bu teoriyi destekleyen bulguların bazıları şöyledir:

1. Trombositler (Weizman ve ark. 1987) ve lenfositler (Ferrarese ve ark. 1990) üzerindeki periferik BZ bağlama yerlerinin sayısının azalması. BZ ile yapılan tedavi sonucunda periferik bağlama yerlerinin sayısında artış (Weizman ve ark. 1987, Rocca ve ark. 1991).
2. BZ işlevsel bütünlüğünün bir göstergesi olarak sakkadik öz hareketlerinin hızının ölçüldüğü bir çalışmada merkezi BZ reseptörlerinin duyarlılığının azalması. Bu sınırlı bulgular YAB'nin BZ reseptör aktivitelerinde bozulduğunu ve dolayısıyla BZ ilaçların klinik olarak etkin olduğu görüşlerini desteklemiştir (Cowley ve ark. 1991).

Norepinefrin

Yapılan çok sayıda çalışma YAB'de noradrenerjik anormalliklerin bulunduğu yönündeki kanıtları desteklemektedir. Lokus seruleus-norepinefrin-sempatik sinir sistem kompleksi bedenin alarma ve tehlide yanıtında önemli bir rol oynar. Noradrenerjik yolların uzun süreden beri anormal korku ve uyarılmışlık halleriyle çok yakın bir ilişki içinde olduğu bilinmektedir. YAB'de norepinefrinin önemli bir rol oynadığı yönündeki kanıtlar ise şöyledir: 1. Bir uyarma çalışmasında YAB'de klonidine Büyüme hormonu yanıtının küntleştigi bildirilmiştir (Abelson ve ark. 1991). Bu bulgu α adrenerjik reseptör duyarlılığının azaldığını göstermiştir.

2. Presinaptik α_2 adrenerjik reseptör antagonisti yohimbinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında YAB olan hastalarda 3-metoksi-4 hidrosifenilglikol yanıtını uyardığı bildirilmiştir. Bu bulgu da presinaptik alfa-2 reseptörlerde duyarlılığın azaldığını göstermiştir (Charney ve ark. 1989).

3. YAB'de trombosit alfa-2 adrenerjik periferik reseptör bağlama yerlerinin azaldığı bildirilmiştir (Sevy ve ark. 1989, Cameron ve ark. 1990). Her ne kadar YAB'de katekolamin işlevleriyle ilgili yapılan çalışmaların tümünde adrenerjik anormallik olduğu konusunda bulgular elde edilememiş olsa da (Munjack ve ark. 1990, Abelson ve ark. 1991, Charney ve ark. 1989), kışkırtıcı maddeler kullanılarak yapılan (örn., klonidin, yohimbin) çalışmalarda dolaşımdaki yüksek katekolamin düzeylerine uzun vadeli bir uyum sonucunda adrenerjik reseptör duyarlılığının azaldığını göstermiştir.

Serotonin (5-HT)

5-HT rafe nukleusdan çıkan ve limbik sistem, hipotalamus ve talamusu besleyen, anksiyetenin ortaya çıkışında önemli bir nörotransmitterdir (Dubovsky ve Thomas 1995). 5-HT sisteminin aşırı aktivitesi birçok anksiyete bozuklukları için temel olarak görülebilir. Örneğin, presinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonu ilk olarak 5-HT salınımında bir azalmaya, daha sonra 5-HT iletiminde bir artışa yol açar. Bu bulgu YAB'de bir 5-HT_{1A} kısmi agonisti olan buspironun yararlı etkilerini açıklayabilir. Postsinaptik 5-HT₂ reseptörleri limbik bölgelerde uyarıldığında kaçınma davranışı ve anksiyeteye neden olur (Graeff 2002). Bu nedenle nefazodon, trazodon ve mirtazapin gibi 5-HT₂ antagonisti ilaçların önemli anksiyete giderici etkileri vardır. YAB'de 5-HT'nin rolüyle ilgili kanıtlar aşağıda belirtilen üç klinik çalışmadan elde edilmiştir:

1. m-klorfenilpiperazin (MCP), özgül olmayan 5-HT₁ ve 5-HT₂ agonisti, YAB'da anksiyete ve öfkeye neden olur (Germine ve ark. 1992).
2. YAB'de 5-HT'nin azalmış beyin omurilik seviyeleri gözlenmiştir (Brewerton ve ark. 1995).
3. YAB'de azalmış trombosit paroksetin bağlanmasının azaldığı gözlenmiştir (Iny ve ark. 1994). Özetle YAB'de serotonerjik işlevlerin anormal olduğu yönünde güçlü kanıtlar bulunmaktadır.

Kolesistokin

Bir tetrapeptid olan CCK-4 ve bir oktapeptid olan CCK-8S YAB'nin ortaya çıkışında önemli olabilir. Hayvan modellerinde bir CCK agonistinin periferik ve merkezi olarak verilmesi korku ve aşırı uyarılmaya yol açar (Harro ve ark. 1993). Bunun yanı sıra boyun eğici davranışlarda artış görülebilir (Woodruff ve Hughes 1991). Bir CCK-B antagonisinin bu etkileri ortadan kaldırması yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlamıştır.

CCK YAB'nin ortaya çıkışında diğer nörotransmitter sistemleriyle de etkileşebilir. Örneğin hayvan deneyleri, CCK agonistlerinin araştırmacı davranışlar üzerindeki engelleyici etkileri bir 5-HT₃ antagonisti olan ondansetron ile yapılan tedavi ile ortadan kaldırılması CCK sistemi üzerinde serotoninin rolünü göstermiştir (Vasar ve ark. 1993). CCK aynı

zamanda noradrenerjik sistemle etkileşime girerek lokus seruleus aktivitesini artırır. Bu nedenle CCK'nin 5-HT veya NE üzerindeki düzenleyici etkileri vasıtasıyla YAB'deki anksiyete üzerinde doğrudan ya da dolaylı etkileri olabilir. Yapılan bir çalışmada da CCK-4 benzeri bir bileşik olan penta-gastrinin intravenöz verilmesinden sonra YAB hastalarının önemli bir kısmında panik atakları ortaya çıktığı bulunmuştur (Brawman-Mintzer ve ark. 1995). Panik ataklar YAB'nin tanımlanmış bir özelliği olmamasına karşın CCK kıskırtmasıyla bu belirtilerin ortaya çıkması, YAB'nin CCK aracılı durumlara özgül olmayan bir duyarlılıktan veya YAB ve panik bozukluk arasında bir bağlantı olabileceğini gösterebilir. CCK antagonistlerinin YAB'de kullanımıyla ilgili çok umutlu olmayan veriler elde edilmiştir (Adams ve ark. 1995).

Kortikotropin salıverici faktör (CRF)

CRF anksiyete ve korku yanıtıyla ilişkili çeşitli beyin bölgelerinde bulunur (örn., amigdala, lokus seruleus, dorsal vagal kompleks) ve yukarıda söz edilen nörotransmitterlerin birçoğuyla düzenlenir. CRF lokus seruleusu aktive etmesinin yanı sıra (Chrousos ve Gold 1992), benzodiazepin tedavisi ile düzelen akustik irkilme yanıtını da güçlendirebilir (Swerdlow ve ark. 1986). CRF'nin YAB'da işe karışabileceğinden şüphelenmekle birlikte bu varsayımı destekleyecek yeterli kanıt elde edilememiştir. Örneğin, Fossey ve ark. (1990) YAB ve sağlıklı kontroller arasında CRF düzeyleri yönünden anlamlı farklılık bulamamıştır.

Hipotalamik-pitüüitiver-adrenal eksen

YAB'deki HPA yanıtı şimdiye kadar iki çalışmada değerlendirilmiştir (Avery ve ark. 1985, Tiller ve ark. 1988). Bu çalışmalarda deksamatoza non-supresyon oranları %38 ve %27 olarak bulunmuştur. Bu bulgu YAB'de HPA düzenlemesindeki olası anormallikleri gösterebilir. Bir çalışmada da YAB'de kortizol düzeylerinin arttığı gösterilememiştir (Rosenbaum ve ark. 1983).

Nörostereoidler

GABAerjik aktivitenin düzenleyici olan nörostereoidlerin YAB'deki rolü konusunda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu steroidler özellikle GABA_A

reseptörlerinin potent düzenleyicisidir (Majewska ve ark. 1985). Son çalışmalar antidepresanların nörostereoidlerin GABA-düzenleyici etkilerini artırabildiğini göstermiştir (Romeo ve Holsboer 2001).

Otonomik işlevler

Hoehn-Saric ve ark. (1989) YAB hastalarında stresörlerden sonra deri iletiminin, solunum hızının, kan basıncının ve kalp hızı değişkenliğinin azaldığını, fakat dinlenme sırasında hiçbir fark olmadığını bulmuştur. Cameron ve ark. (1990) YAB hastalarının ayaktaiken sistolik kan basınçlarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığında bir azalma olduğunu bildirmiştir. Thayer ve ark. ise (1996) YAB'de kalp hızı değişkenliğinin azaldığını gözlemlemiştir. Bu çalışmalarda olasılıkla vagal tonustaki azalmaya bağlı olarak YAB hastalarında otonomik esnekliğin azaldığı yönündeki varsayımları desteklemektedir.

Diğerleri

YAB'de Laktat ve CO₂ uyarma çalışmaları yapılmıştır. Laktat infüzyonları Panik bozukluk hastalarına göre YAB hastalarında daha düşük oranlarda panik ataklarına yol açmıştır. Bununla birlikte YAB'de anksiyöz olmayan kişilere göre daha şiddetli anksiyete ortaya çıkmıştır. CO₂ kışkırtması kullanılarak da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Cowley ve Arana 1990, Gorman ve ark. 1988, Holt ve Andrews 1989). Yukarıda belirtilen nörobiyolojik bulguların birleştirilebileceği bir yöntem Gray tarafından tanımlandığı gibi davranışsal baskılama sisteminin kullanılmasıdır. Davranışsal baskılama sisteminin cezalandırma, ödül vermeme veya yenilik arama davranışına o anki davranışını

engelleyip onu artmış tetikte olma ve uyarılma ile değiştirerek var olduğunu ileri sürmüştür (Connor ve Davidson 1998).

Davranışsal baskılama sisteminin aktive edilmesinde, bu sistemle ortaya çıkan aktivitelerde ve dolayısıyla azalmış anksiyete ve uyarılma düzeylerinin azalmasında noradrenerjik ve serotonerjik girişler rol oynar. Gray, septohipokampal alanların ve lokus seruleusun bu yanıtın ana bileşikleri olduğu yönünde kanıtlar sağlamıştır. Ayrıca hareketin ve ceza ile ilişkili davranışların korkuyla indüklenen baskılanmasının serotonerjik yollardan olduğunu, ödüllendirilmeyen davranışın ise noradrenerjik yollar aracılığıyla gerçekleştiği ileri sürülmüştür.

Hayvan modellerinde korku koşullaması ve anksiyöz kaçınmayı göstermek nispeten kolaydır. Hayvan çalışmaları amigdalanın merkezi nükleusu ve bununla ilişkili nöral devre yapılarının korku koşullamasının ortaya çıkışında rol oynarken (insandaki korkunun benzeri), stria terminalisin yatak nükleusunun daha az özgül olan sürekli tehditlere (insandaki anksiyetenin benzeri) daha yavaş başlangıçlı, uzun süreli yanıtların ortaya çıkışında rol oynadığını göstermektedir.1 Endişenin hayvandaki karşılığı belli değildir. Bununla birlikte eğer endişe bir kaçınma davranışı olarak kavramsallaştırılırsa, o zaman hayvan ve insan fenomenolojisi arasında daha önemli bir örtüşme olduğu düşünülebilir.

Yazışma adresi: Dr. Levent Sevinçok, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Aydın, lsevin-cok@adu.edu.tr

KAYNAKLAR

Abelson JL, Glitz D, Cameron OG ve ark. (1991) Blunted growth hormone response to clonidine in patients with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 48:157-162.

Adams JB, Pyke RE, Costa J ve ark. (1995) A double-blind, placebo-controlled study of a CCK-B receptor antagonist, CI-988, in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 15: 428-434.

Andrews G, Stewart S, Allen R ve ark. (1990) The genetics of six neurotic disorders: A twin study. *J Affect Disord*, 19:23-29.

Avery DH, Osgood TB, Ishiki DM ve ark. (1985) The DST in psychiatric outpatients with generalized anxiety disorder, panic

disorder, or primary affective disorder. *Am J Psychiatry*, 142:844-848.

Bauer EP, Schafe GE, LeDoux JE (2002) NMDA receptors and L-type voltage-gated calcium channels contribute to long-term potentiation and different components of fear memory formation in the lateral amygdala. *J Neurosci*, 22:5239-5249.

Brandao ML, Troncoso AC, de Souza Silva ve ark. (2003) The relevance of neuronal substrates of defense in the midbrain tectum to anxiety and stress: empirical and conceptual considerations. *Eur J Pharmacol*, 463:225-233.

Brawman-Mintzer O, Lydiard RB, Villarreal G ve ark. (1995)

- Biological findings in GAD: CCKB agonist challenge. Presented at the 15th National Conference of the Anxiety Disorders Association of America, April 19-21, Pittsburgh, Pennsylvania.
- Brewerton TD, Lydiard RB, Johnson Mr (1995) CFS serotonin: diagnostic and seasonal differences. New Research and abstracts of the 148th meeting of the American Psychiatric Association; Miami, Fla, Abstract NR385:151.
- Cain CK, Blouin AM, Barad M (2002) L-type voltage-gated calcium channels are required for extinction, but not for acquisition or expression, of conditional fear in mice. *J Neurosci*, 22:9113-9121.
- Cameron OG, Smith CB, Lee MA ve ark. (1990) Adrenergic status in anxiety disorders: Platelet alpha two-adrenergic receptor binding, blood pressure, pulse, and plasma catecholamines in panic and generalized anxiety disorder patients and in normal subjects. *Biol Psychiatry*, 28:3-20.
- Carrasco GA, Van de Kar L (2003) Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol*. 463:235-272.
- Charney DS, Wood SW, Heninger GR (1989) Noradrenergic function in generalized anxiety disorder: effects of yohimbine in healthy subjects and patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res*, 27:173-182.
- Chrousos GP, Gold PW (1992) The concepts of stress and stress system disorders: Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*, 267:1244-1252.
- Connor KM, Davidson JRT (1998) Generalized Anxiety Disorder: Neurobiological and Pharmacotherapeutic Perspectives. *Biol Psychiatry*, 44:1286-1294.
- Cowley DS, Arana GW (1990) The diagnostic utility of lactate sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 47:277-284.
- Cowley DS, Roy-Byrne RR, Hommer D ve ark. (1991) Benzodiazepine sensitivity in anxiety disorders. *Biol Psychiatry*, 29:57.
- Davis HP, Squire LR (1984) Protein synthesis and memory: a review. *Psychol Bull*, 96:518-559.
- Davis M (1998) Are different parts of the extended amygdala involved in fear versus anxiety? *Biol Psychiatry*, 44:1239-1247.
- Debiec J, Ledoux JE (2004) Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. *Neuroscience*, 129:267-272.
- Dubovsky SL, Thomas M (1995) Serotonergic mechanisms and current and future psychiatric practice. *J Clin Psychiatry*, 56:38-48.
- Ferrarese C, Appollonio I, Frigo M ve ark. (1990) Decreased density of benzodiazepine receptors in lymphocytes of anxious patients: Reversal after chronic diazepam treatment. *Acta Psychiatr Scand*, 82:169 -173.
- Fossey MD, Lydiard LB, Laraja MT (1990) CSF corticotropin-releasing factor (CRF) in patients with anxiety disorders. Society of Biological Psychiatry Annual Meeting, New York.
- Germine M, Goddard AW, Woods SW ve ark. (1992) Anger and anxiety responses to m-chlorophenylpiperazine in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*, 32:457-467.
- Gorman JM, Fyer MR, Goetz R ve ark. (1988) Ventilatory physiology of patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 45:31-39.
- Grachev ID, Fredrickson BE, Abkarian AV (2002) Brain chemistry reflects dual states of pain and anxiety in chronic low back pain. *J Neuronal Transm*, 109:1309-1334.
- Graeff FG (2002) On serotonin and experimental anxiety. *Psychopharmacology*, 163:467-476.
- Harro J, Vasar E, Bradwejn J (1993) CCK in animal and human research on anxiety. *Trends in Pharmacol Sci*, 14:244 -249.
- Herman JP, Cullinan WE, Ziegler DR ve ark. (2002) Role of the paraventricular nucleus microenvironment in stress integration. *Eur J Neurosci*, 16:381-385.
- Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME ve ark. (1999) A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 45:1226-1229.
- Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD (1989) Somatic manifestations in women with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 46:1113-1119.
- Holt PE, Andrews G (1989) Hyperventilation and anxiety in panic disorder, social phobia, GAD, and normal controls. *Behav Res Ther*, 27:453-460.
- Hood SD, Argyropoulos V, Nutt DJ (2000) Agents in development for anxiety disorders. *CNS Drugs*, 13: 421-431.
- Iny LJ, Pecknold J, Suranyi-Cadotte BE ve ark. (1994) Studies of a neurochemical link between depression, anxiety, and stress from [3H] imipramine and [3H] paroxetine binding on human platelets. *Biol Psychiatry*, 36:281-291.
- Jasnow AM, Cooper MA, Huhman KL (2004) N-methyl-D-aspartate receptors in the amygdala are necessary for the acquisition and expression of conditioned defeat. *Neuroscience*, 123:625-634.
- Kendler KS, Neale MC, Kessler RC ve ark. (1992) Major depression and generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49:716 -722.
- LeDoux J (1998) Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biol Psychiatry*, 44:1229-1238.
- Lee Y, Davis M (1997) Role of the hippocampus, the bed nucleus of the stria terminalis, and the amygdala in the excitatory effect of corticotropin-releasing hormone on the acoustic startle reflex. *J Neurosci*, 17:6434-6446.
- Macedo CE, Castilho VM, de Souza Silva ve ark. (2002) Dual 5-HT mechanisms in basolateral and central nuclei of amygdala in the regulation of the defensive behavior induced by electrical stimulation of the inferior colliculus. *Brain Res Bull*, 59:189-195.
- Mackintosh M, Gatz M, Wetherell J ve ark. (2006) A twin study of lifetime generalized anxiety disorder (GAD) in older adults: genetic and environmental influences shared by neuroticism and GAD. *Twin Research Human Genetics*, 9:30-37.
- Maisonnette SS, Villela AP, Carotti AP ve ark. (2000) Microinfusion of nefazodone into the basolateral nucleus of the amygdala enhances defensive behavior induced by NMDA stimulation of the inferior colliculus. *Physiol Behav*, 70:243-247.
- Maren S, Aharonov G, Stote DL ve ark. (1996) N-methyl-D-aspartate receptors in the basolateral amygdala are required

- for both acquisition and expression of conditional fear in rats. *Behav Neurosci*, 110:1365-1374.
- Mathew SJ, Mao X, Coplan JD ve ark. (2004) Dorsolateral Prefrontal Cortical Pathology in Generalized Anxiety Disorder: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging Study. *Am J Psychiatry*, 161:1119-1121.
- Majewska MD, Bissler JC, Eskay RL (1985) Glucocorticoids are modulators of GABAA receptors in brain. *Brain Res* 339:178-182.
- McGaugh JL, McIntyre CK, Power AE (2002) Amygdala modulation of memory consolidation: interaction with other brain systems. *Neurobiol Learn Memory*, 78:539-552.
- Mei B, Li C, Dong S ve ark. (2005) Distinct gene expression profiles in hippocampus and amygdala after fear conditioning. *Brain Res Bull*, 67:1-12.
- Melik E, Babar E, Ozen E ve ark. (2006) Hypofunction of the dorsal hippocampal NMDA receptors impairs retrieval of memory to partially presented foreground context in a single-trial fear conditioning in rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, 16:241 - 247.
- Mirza NR, Bright JL, Stanhope KJ ve ark. (2005) Lamotrigine has an anxiolytic-like profile in the rat conditioned emotional response test of anxiety: a potential role for sodium channels? *Psychopharmacology (Berl)*, 180:159-168.
- Moret C, Briley M (2001) Where are the new therapies for anxiety and obsessive-compulsive disorders? *Drugs*, 4:1031-1042.
- Munjack DJ, Baltazar PL, DeQuattro V ve ark. (1990) Generalized anxiety disorder: Some biochemical aspects. *Psychiatry Res*, 32:35-43.
- Noyes R Jr, Clarkson C, Crowe RR ve ark. (1987) A family study of generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*, 144:1019-1024.
- Pan WX, McNaughton N (2002) The role of the medial supramammillary nucleus in the control of hippocampal theta activity and behaviour in rats. *Eur J Neurosci*, 16:1797-1809.
- Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM ve ark. (2002) Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry*, 51:183-188.
- Pralong E, Magistretti P, Stoop R (2002) Cellular perspectives on the glutamate-monoamine interactions in limbic lobe structures and their relevance for some psychiatric disorders. *Prog Neurobiol*, 67:173-202.
- Rickels K, Pollack MH, Feltner DE ve ark. (2005) Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry*, 62:1022-1030.
- Rocca P, Ferrero P, Gualerzi A ve ark. (1991) Peripheral-type biology and drug therapy of GAD. *Biol Psychiatry*, 44:1286-1294.
- Romeo E, Holsboer F (2001) Neuroactive steroids: molecular mechanisms of action and implications for neuropsychopharmacology. *Brain Res Rev*, 37:59-67.
- Rosenbaum AH, Schatzberg AF, Jost FA ve ark. (1983) Urinary free cortisol levels in anxiety. *Psychosomatics*, 24:835-837.
- Sara SJ (2000) Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learn Mem*, 7:73-784.
- Sevy S, Papadimitrou GN, Surmont DW ve ark. (1989). Noradrenergic function in generalized anxiety disorder, major depressive disorder, and healthy subjects. *Biol Psychiatry*, 15-25:141-52.
- Starcevic V (2006) Anxiety states: a review of conceptual and treatment issues. *Curr Opin Psychiatry*, 19:79-83.
- Stork O, Ji FY, Stork S ve ark. (2000) Decreased GABA levels and disturbance of neural functions in mice lacking the 65 kDa isoform of glutamic acid decarboxylase. *Brain Res*, 865:45-58.
- Swerdlow NR, Geyer MA, Vale WW ve ark. (1986) Corticotropin-releasing factor potentials acoustic startle in rats: Blockade by chlordiazepoxide. *Psychopharmacology (Berl)*, 88:147-152.
- Thayer JF, Friedman BH, Borkovec T (1996) Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol Psychiatry*, 39:255-266.
- Tiihonen J, Kuikka J, Rasanen P ve ark. (1997) Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractional analysis. *Mol Psychiatry*, 2: 463-471.
- Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I ve ark (2002) Cerebral blood flow during anticipation of public speaking in social phobia; a PET study. *Biol Psychiatry*, 52:1113-1119.
- Tiller JW, Biddle N, Maguire KP ve ark. (1988) The dexamethasone suppression test and plasma dexamethasone in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*, 23:261-270.
- Vasar E, Pueranen E, Oopik T ve ark. (1993) Ondansetron, an antagonist of 5-HT₃ receptors, antagonizes the antiexploratory effects of cerulein, an antagonist of CCK receptors, in the elevated plus maze. *Psychopharmacology (Berl)*, 110: 213-221.
- Walker D, Davis M (1997) Double dissociation between the involvement of the bed nucleus of the stria terminalis and the central nucleus of the amygdala in startle increases produced by conditioned versus unconditioned fear. *J Neurosci*, 17:9375-9383.
- Weidenfeld J, Newman ME, Itzik A ve ark. (2002) The amygdala regulates the pituitary-adrenocortical response and release of hypothalamic serotonin following electrical stimulation of the dorsal raphe nucleus in the rat. *Neuroendocrinology*, 76:63-69.
- Weizman R, Tanne Z, Granek M (1987) Peripheral benzodiazepine binding sites on platelet membranes are increased during diazepam treatment of anxious patients. *Eur J Pharmacol*, 138:289-292.
- Wood SJ, Toth M. (2001) Molecular pathways of anxiety revealed by knock-out mice. *Mol Neurobiol*, 23:101-119.
- Woodruff GN, Hughes J (1991) Cholecystokinin antagonists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 31:469-501.
- Wu JC, Buchsbaum MS, Hershey TG ve ark. (1991) PET in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*, 29:1181-1199.
- Zhao MG, Toyoda H, Lee YS ve ark. (2005) Roles of NMDA NR2B subtype receptor in prefrontal long-term potentiation and contextual fear memory. *Neuron*, 47:859-872.