

Noradrenerjik Sistem ve Depresyon

Yrd. Doç. Dr. Şükrü UĞUZ*, Dr. Ebru YURDAGÜL*

Büyük oranda hayvan araştırmaları ve in vitro çalışmalarda elde edilen kanıtlar, duygudurum bozukluklarının beyinde limbik sistemde ve lokus seruleusdaki bir ya da birden fazla nöronal yoldaki fonksiyonel bozukluktan kaynaklandığını düşündürmektedir. Duygudurum bozukluğunda en fazla noradrenalin ve serotonin değişikliklerinin rol aldığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, rolleri hala kesin olarak belirlenememiştir (Dalery ve Kopp 1990, Yadid ve ark. 2000). Başka nörotransmitterlerin ve nöromodülatörlerin de (nöropeptitler ve prostoglandinler) depresyonla ilişkili olabileceği sanılmaktadır (Dalery ve Kopp 1990, Stahl 2001).

Noradrenalin, sempatik sinir sisteminin çoğu nöronunda bulunur ve birçok vücut fonksiyonunu kontrol eder. Aynı zamanda merkezi sinir sistemi içinde de oldukça yaygındır. Özellikle hipotalamus, limbik sistem (amigdala ve hipokampus) ve ponstaki lokus seruleusda yüksek konsantrasyonlarda saptanır. Lokus seruleus az sayıda nöronun bir araya gelmesiyle oluşmuş ve ponsta yerleşmiştir (Leonard 2000, Stahl 2001).

Noradrenerjik sistem, uyanıklık, çevreye karşı verilen tepkilerin kontrol edilmesinin yanısıra dikkat, öğrenme, bellek, duygudurum üzerine de etkilidir. Ayrıca

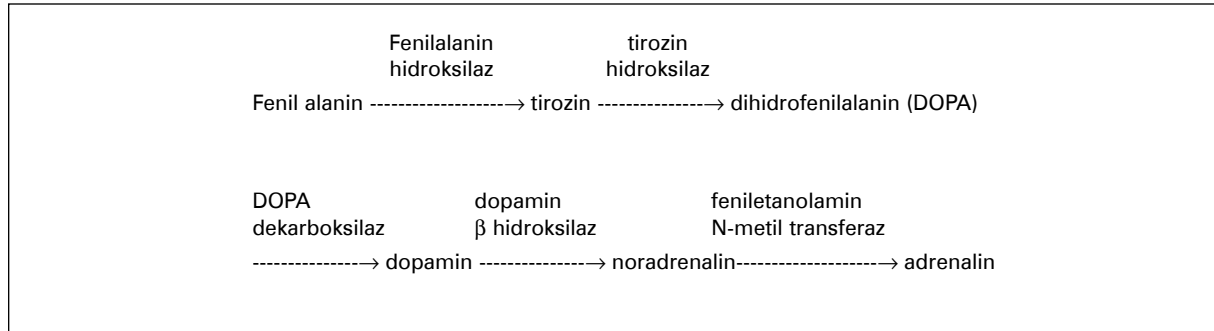
noradrenerjik sistemin motivasyon ve dürtülerle de ilişkili olduğu düşünülmektedir (Leonard 1997).

Noradrenalinin Sentezi ve Yıkımı

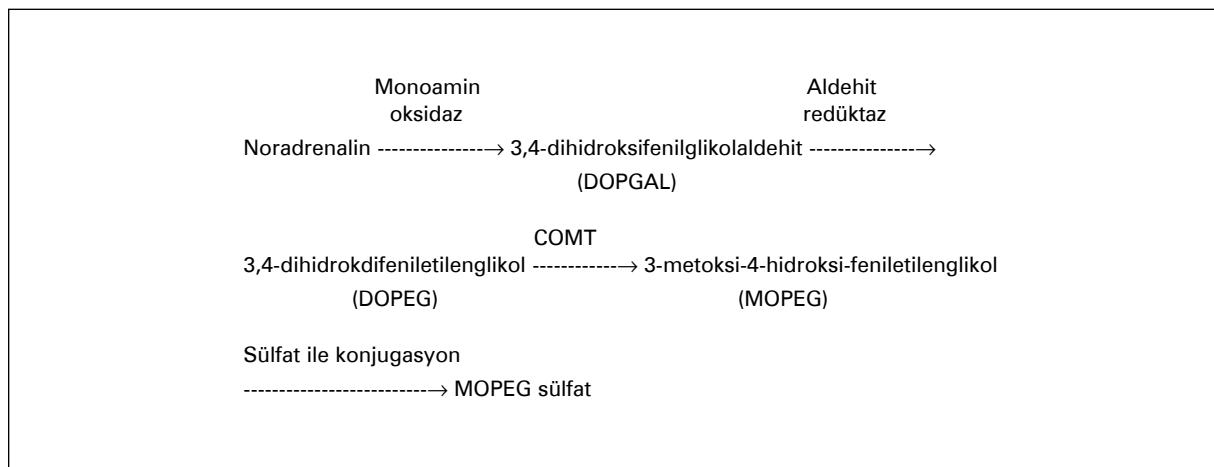
Noradrenalin, noradrenerjik sinir terminallerinde sentezlenir. Sentezin ilk basamakları, dopamin sentezi ile benzerdir. Çünkü noradrenalinin öncül maddesi de dopaminde olduğu gibi tirozindir (Stahl 2001).

Sentez işlemi tirozinin kandan aktif taşıma pompa ile nöron içine alınmasıyla başlar. Tirozin nöron içinde ilk olarak tirozin hidroksilaz enzimi ile etkileşir ve DOPA ortaya çıkar. İkinci adım DOPA'nın DOPA karboksilaz enzimi ile etkileşmesi sonucunda dopaminin oluşmasıdır. Dopamin daha sonra dopamin β hidroksilaz ihtiva eden nöronlarda bu enzim ile etkileşir ve noradrenalin sentez edilmiş olur. Diyetle alınan fenilalanin ve tirozinin noradrenaline dönüşümünde tirozin hidroksilaz hız kısıtlayıcı enzim olarak görev alır. Bu yollarda üretilen noradrenalin veziküllerde depolanır ve burada adenosin trifosfat ve tromogranin isimli bir proteinle birleşik olarak tutulur. Sinir uyarısı geldiğinde her üç protein birlikte salınırlar (Kaufmann ve ark. 1997). Veziküllerde depolanan büyük miktarın dışında küçük bir miktar noradrenalin de sitoplazmada serbest olarak bulunur. Noradrenalin sentez süreci bu noktada durmaz ve adrenal medulla ile beyin sınırlı bir takım bölgelerinde feniletanolamin-N-metil transferaz enzimi aracılığıyla adrenaline dönüştürülür (Şekil 1) (Yüksel 2001). Adrenalinin nörotransmitter olarak MSS içindeki rolü tam olarak bilinmese de, medulla oblangatada özgün adrenerjik nöronlar

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ADANA



Şekil 1. Noradrenalin sentezi.



Şekil 2. Noradrenalinin yıkımı.

bulunmaktadır (Anad ve Charney 2000). Bu nöronların hipotalamusu innerve eden projeksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir (Leonard 2000).

Veziküllerden sinaptik aralığa salınan noradrenalin bir süre sonra tekrar sinir hücresine geri alınır. Noradrenalinin metabolizmasında monoamin oksidaz (MAO) ile katekol-o-metil transferaz (COMT) enzimleri görev alır. Yıkılma sürecindeki ilk adım noradrenalinin MAO ile etkileşerek 3,4-dihidroksifenilglükolaldehitin (DOPGAL) ortaya çıkmasıdır. Bu aldehit redüktaz tarafından 3,4-dihidroksifeniletenglikole (DOPEG) çevrilir. DOPEG daha sonra katekol-o-metiltransferaz (COMT) ile etkileşerek 3-metoksi-4-hidroksi-feniletenglikol (MOPEG) haline gelir. Bu bileşik sülfat ile konjugasyonundan sonra MOPEG sülfat halinde idrarla atılır. Mitokondrinin dış zarında bulunan MAO noradrenalinin yıkarak metabolitlerine dönüştürür (Şekil 2) (Önder 2002, Richards ve ark. 1996).

Noradrenalin Salınımı ve İletim Sistemi:

Noradrenarjik nöronun işlevlerinin düzenlenmesine

katkıda bulunan çok sayıda noradrenalin alıcı (reseptör) alt tipi vardır. Noradrenalin alıcılarının gruplandırılması noradrenalin agonist ya da antagonistlerine cevap verme özelliklerine göre yapılmıştır. Alıcılar bu temele dayanarak α ve β alt gruplarına ayrılmışlardır. Bu iki temel grubun α_1 , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} ve β_1 , β_2 olarak isimlendirilen alt grupları da vardır. Bunların dışında başka noradrenerjik alıcı alt tiplerinin tanımlanması için çalışmalar devam etmektedir (Önder 2002, Stahl 2001).

Sinaps öncesinde yerleşmiş olan α_2 alıcıları özellikle önemlidirler, çünkü bunlar "otoreseptör"dür. α lar akson sinir terminallerine yerleşmiş olduklarından "terminal otoreseptör" olarak isimlendirilirler. Bu otoreseptörler frenleyici bir mekanizma oluştururlar ve bu yolla nöronun ateşlemesini durdurup sinaptik aralığa gereğinden fazla noradrenalin salınmasını ve bu fazla salınımın sinaps sonrasındaki alıcılarda başlatacağı moleküler değişiklikler dizisinin aşırısına kaçmasını engellerler. Presinaptik α_2 reseptör-

lerin inhibe edici etkisi muhtemel olarak ya nöron terminalinde bulunan potasyum kanallarını açarak voltaja bağlı kalsiyum kanallarından hücreye kalsiyum girişini azaltıp hiperpolarizasyona yol açarak ya da adenilat siklazı inhibe etmek yolu ile hücre içi siklik AMP ve kalsiyum konsantrasyonlarını düşürerek gerçekleşmektedir (Hall ve Oğren 1981, Leonard 1997). α_2 reseptörlerinin yanısıra bazı noradrenerjik nöronlarda presinaptik β_2 reseptörlerinde NA salınımını arttırdığı belirtilmektedir. Ayrıca anjiyotensin II ve E grubu prostoglandinlerin hücre içi kalsiyumu azaltarak NA salınımı üzerinde güçlü bir inhibitör etki gösterdiklerine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (Kaufmann ve ark. 1997).

Sinapsa salınmış olan noradrenalinini algılayan ve sinaps sonrasındaki nöronda bir moleküler değişiklikler dizisi başlatarak, nöral iletinin sinaps öncesi nörondan sinaps sonrası nörona geçmesine hizmet eden alıcılar ise, sinaps sonrasında yerleşmiş olan β_1 reseptörleridir. β_1 reseptörleri hem presinaptik hem de postsinaptik; β_2 reseptörleri ise postsinaptik yerleşim gösterirler. Bu reseptörler de adenilat siklaza bağımlı olarak çalışırlar (Leonard 1997, Nestler ve ark. 1999).

Noradrenalin reseptörlerinin fizyolojik fonksiyonlarının neler olduğu Tablo 1'de özetlenmiştir. Görüldüğü gibi bu sistem de farklı alanlarda olmakla birlikte çok geniş bir fizyolojik etki yelpazesine sahiptir.

Noradrenalinin sinaptik aralığa salınımı birden fazla mekanizma ile gerçekleştirilmektedir. Aksiyon potansiyelinin oluşumunun ardından kalsiyuma bağlı bir mekanizma ile NA veziküllerden sinaps aralığına salınmaktadır. Postsinaptik reseptörler aktive olduktan sonra NA, sodyum enerji bağımlı bir transporter tarafından tekrar nöronlara geri alınmaktadır. NA'nin nöron terminallerinden salınımı sinaptik aralıkta bulunan NA konsantrasyonu tarafından ayarlanmaktadır (Önder 2002).

Özellikle NA'nin salınmasının inhibe edilmesi ve artmasında etkili olan alıcılar normal duygudurumun elde edilmesi ve sürdürülmesi için gerekli olan "sinaptik homeostasis" önemli derecede katkıda bulunurlar. Zaten noradrenalin depresyonun biyolojik teorilerininin en önemlilerinden birisi olan "monoamin teorisinin" ortaya atılmasına vesile olmuş olan nöral iletidir. Bugün artık bu bozukluğun tümüyle tek bir nöral iletili ile izah edilmesinin mümkün olmadığı ortaya çıkmış olmasına rağmen altta yatan fizyopa-

Tablo 1. Noradrenalin reseptörleri

α_2	NA ve Ach salınmasını inhibe eder Kan damarlarını daraltır
β_1	NA salınmasını artırır Kalp kasılmalarının sayısını ve gücünü artırır Gastrointestinal sistemdeki düz kasları gevşetir
α_1	Bir çok organda düz kasların kasılmasına neden olur (kan damarları ve bronşlar dahil)
β_2	Çeşitli organlarda düz kasların gevşemesini başlatır ve bu yolla bronkodilatasyon ve vazodilatasyon sağlayabilir.

tojik düzenekte noradrenalinin etkisinin değeri hiçbir şekilde yok olmamıştır (Hirschfeld 2000).

Noradrenalin sisteminin temel işlevi, çok geniş bir fizyolojik etki yelpazesi olmasına rağmen yine de duygudurumun özelliklerinin düzenlenmesidir. Bu yüzden bu nöral taşıyıcının eksikliği ya da noradrenerjik sistemin fonksiyonlarının azalması bir çok patolojik sonucu beraberinde getirir. Ancak bu patolojik sonuçların ortaya çıkmasında NA sisteminin diğer önemli nöral taşıyıcı sistemleriyle (örneğin serotonin ve dopamin) etkileşme içinde işlev gördüğü unutulmamalıdır (Kırlı 2002).

Noradrenalin ve Depresyon

Depresyonda noradrenerjik sistemdeki olası işlev bozukluğu ile ilgili çalışmalar NA metaboliti olan 3-metoksi 4-hidroksifenil glikol düzeylerinin ölçülmesini, kan hücrelerinde reseptör yoğunluğunun belirlenmesini, olası postmortem noradrenerjik sistem değişikliklerini, NA'nin sentezi ve metabolizması ile genetik belirleyiciler ile büyüme hormonu ve kortizol salgılanmasını kontrol eden hipotalamik adreno reseptör aktivitesini değerlendiren psikoendokrin uyarılma testlerinin değerlendirilmesini kapsamaktadır (Nestler ve ark. 1999, Önder 2002).

Depresif hastalarda noradrenalinin azalması semptomlarda bir artış oluşturur; bu semptomlar enerji azalması, ilgi kaybı, zevk alamama, konsantrasyon güçlüğü, ümitsizlik ve karamsarlıktan oluşmaktadır. Noradrenalin projeksiyonları ile depresyon arasındaki korelasyona ilişkin kapsamlı kanıtlar mevcuttur. Çoğu hastada plazma noradrenalin konsantrasyonunda artış, noradrenerjik reseptörlerde artış ve β adrenerjik reseptör yoğunluğunda değişiklikler saptanmıştır (Delgado ve Moreno 2000, Leonard 2000).

Çok sayıda araştırmada, depresyonlu hastaların bir bölümünde noradrenerjik fonksiyonların değiştiği gösterilmiştir. Noradrenerjik fonksiyonlardaki bu değişiklikler şöyle özetlenebilir:

- Plazma noradrenalin konsantrasyonlarında artış,
- Noradrenalin reseptörlerinin fonksiyonlarında artış,
- β adrenerjik reseptör yoğunluğunda değişiklikler,
- Beyin omurilik sıvısında (BOS), plazmada ve idrarda ana noradrenalin metaboliti olan metoksi hidroksi fenil glikol (MHPG) konsantrasyonlarında artış (Dalery ve Kopp 1990, Delgado ve Moreno 2000, Nestler ve ark. 1999).

Bu sonuçlar antidepresan ilaçların lokus seruleus faaliyetlerini azaltacağını ve bu bölgenin stimülasyonuna yanıt vermesi gereken kortikal β reseptörlerini azaltacağını gösteren prelinik verilerle uyumludur.

Hem klinik hem de deneysel çalışmalar depresyonda NA sentezinde hız kısıtlayıcı bir enzim olan tirozin hidroksilazla ilgili bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Çalışmalar 11. kromozom üzerinde tirozin hidroksilaz enzimini kodlayan gen ile affektif bozukluğun varlığı arasında güçlü bir genetik bağlantının olduğuna dikkati çeker. Ayrıca major depresif bozukluğu olan hastaların düşük COMT enzim aktivitesi gösterdikleri saptanmıştır (Richards ve ark. 1996). Yapılan araştırmalarda periferik dokularda β adrenerjik reseptör duyarlılığının azalmış olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (Leonard 1997).

NA sentezinde fenilalaninin tirozine dönüştürülmesinde temel kofaktör tetrahidrobiopterindir (BH4). Çalışmalar depresyonlu hastalarda BH4 konsantrasyonunun düşük olduğunu göstermektedir (Hashimoto ve ark. 1990).

Cassana ve Marazziti, depresyonda nöronal sinyalin reseptörden ikincil haberci sisteme geçişinin zayıfladığını ileri sürmüşlerdir (Cassano ve Marazziti 1992).

NA salınımını kontrol eden presinaptik α_2 reseptörlerinin depresyonda önemli bir role sahip oldukları düşünülmektedir. Depresif hastaların α_2 reseptör yoğunluğunun azalmış olabileceği düşünülmektedir. Bu da tedavi edilmemiş depresif hastalarda NA salınımının azaldığını gösterir (Hall ve Ogren 1981, Leonard 2000).

Noradrenalin işlev bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan patolojik süreçler şu şekilde özetlenebilir:

- Bu sistemin fonksiyon bozukluğu depresif bozukluk, manik atak ve anksiyete bozuklukları gibi bir takım psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasıyla sonuçlanır.

- Monoamin hipotezi, depresif hastaların beyinlerinin bazı bölgelerinde nöral ileti için yeterli olabilecek miktarda NA üretmediklerini ileri sürer. Bunun karşıtı olarak NA'nin aşırı üretimi ise manik atakların nedeni olabilir.

- Lokus seruleustan limbik ve kortikal alanlara uzanan noradrenerjik liflerin bulunduğu alanlar elektriksel olarak uyarılırsa zevk verici yaşantılar ortaya çıkar. Bu nedenle noradrenerjik sistem bir ödül sistemidir.

- Sinaps sonrasında yerleşmiş olan β -adrenerjik reseptörlerin sayısı ve duyarlılıklarının azalması antidepresan tedavinin en yaygın olarak kabul edilen etki düzeneğidir (Hirschfeld 2000, Nestler ve ark. 1999, Shiloh ve ark. 1999).

Sonuç olarak; noradrenalin sisteminin temel işlevi, çok geniş bir fizyolojik etki yelpazesi olmasına rağmen yine de duygudurumun özelliklerinin düzenlenmesidir. Bu nedenle bu nörotransmitterin eksikliği veya noradrenerjik sistemin fonksiyonlarının azalması bir çok patolojik sonucu beraberinde getirir. Ancak bu patolojik sonuçların ortaya çıkmasında noradrenalin sisteminin diğer önemli nöral taşıyıcı sistemleriyle (örneğin; serotonin ve dopamin) etkileşim içinde işlev gördüğü unutulmamalıdır (Delgado ve Moreno 2000, Leonard 1997).

KAYNAKLAR

Anad A, Charney DS (2000) Norepinefrin dysfunction in depression. *J Clin Psychiatry*, 61(Supp 10):16-24.

Brunello N, Mendlewicz S, Kasper S ve ark. (2000) The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12(5):461-476.

Cassano GB, Marazziti D (1992) Is depression a disorder of a

receptor syperfamily? A critical review of the theory of depression and the appraisal of a new heuristic model. *Eur J Psychiatry*, 7:259-270.

Dalery JM, Kopp N (1990) An introduction to neurotransmission in health and disease. Oxford, England, Oxford University Press, s.278-294.

- Delgado PL, Moreno FA (2000) Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry*, 61(Suppl 1):5-12.
- Hall H, Ogren SO (1981) Effects of antidepressant drugs on the different receptors in the brain. *Eur J Pharmacol*,70:393-407.
- Hirschfeld RM (2000) History and evaluation of the monoamine hypothesis in depression. *J Clin Psychiatry*, 61(Suppl 6):4-6.
- Kaufmann WE, Andreasson KI, Isakson PC ve ark. (1997) Cyclooxygenases and central nervous system. *Prostaglandins*, 54:601-624.
- Kırlı S (2002) Depresyon. Birinci Baskı, Mayıs 2002, Bursa.
- Leonard BE (1997) Noradrenaline in basic models of depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 7(Suppl 1):11-16.
- Leonard BE (2000) Noradrenaline and depression. *Rev Contemp Pharmacother*, 11:257-266.
- Nestler EJ, Alreja M, Aghajanian GK (1999) Molecular control of locus coeruleus neurotransmission. *Biol Psychiatry*, 46:1131-1139.
- Önder E (2002) Depresyon ve noradrenerjik sistem. *3P Dergisi*, 10(Ek.1):5-10.
- Richards JG, Saura J, Bleuel Z ve ark. (1996) MAO and COMT: Basic functions and therapeutic indications. *Eur Neuropsychopharmacol*, 6;4:4.
- Shiloh R, Nutt D, Weizman A (1999) Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy. Çeviren: Kırlı S, 2001.
- Stahl MS (2001) *Essential Psychopharmacology*, second edition, Cambridge, Cambridge University Press, s.157-186.
- Yadid G, Nakash R, Deri I ve ark. (2000) Education of the neurobiology of depression: Insights from a novel genetic animal model. *Prog Neurobiol*, 62(4):353-378.
- Yüksel N (2001) Depresyonda noradrenerjik sistem. *3P dergisi*, 9:181-191.