
Depresyon, Nöroplastisite, Nörogenesis ve Nörotrofik Faktörler

Yrd. Doç. Dr. Ali Saffet GÖNÜL*, Yrd. Doç. Dr. Fisun AKDENİZ*

Beynin nasıl çalıştığı ile ilgili bilgilerimiz son yıllar içinde büyük bir oranda gelişmiştir. Fonksiyonel görüntüleme tekniklerinde yakalanan teknolojik yenilikle beraber nöroanatomik bilgilerimiz, yeni nörofizyolojik bilgiler ile birleşmesi önümüze yeni bilgi ufuklarının açılmasını sağlamıştır. Aynı anda hücre içinde işlev gören ikincil haberci sistemi ve gen ekspresyonu hakkında yeni bilgiler dağarcığımıza katılmıştır. Bu önemli gelişmeler ile beraber psikiyatrik hastalıklar hakkında ileri sürülen modelleri yeniden geliştirme gereksinimi doğmuştur.

Nöronal işlevler, nöronların yapıları ile paralellik gösterir. Gelen uyarılar karşısında nöronlar dendrit yapılarını değiştirebilir ve yeniden yapılanmasını sağlayabilir. Bu durum kendisini daha fazla dendritik ucun oluşması ile veya var olan dendritik uçların çekilmesi ile gösterebilir. Son yıllarda erişkin beyinde de yeni hücrelerin oluştuğunun gösterilmesi ve bu yeni oluşumun çevresel, endokrin ve farmakolojik parametrelerden etkilendiğinin ortaya çıkması nörona olan bakışımızı bir kez daha geri dönmeyecek şekilde değiştirmemize neden olmuştur.

Biz bu yazıda yeni gelişmeler çerçevesinde major depresyonda olduğu varsayılan morfolojik ve işlevsel değişikliklerin nörotrofik faktörler ile olan

ilişkinini tartışacağız. Konunun anlaşılabilirliği açısından elden geldiğince temel bilgileri vermeye çalışacağız. Ancak unutulmamalıdır ki nöron içinde gelişen olaylar hakkındaki bilgimizin büyük bir kısmı pre-klinik çalışmalardan ve depresyonun hayvan modellerinden gelmektedir. Bu nedenle hayvan modellerinin temeli olan öğrenilmiş çaresizlik ve stres modellerinde gelen bilgileri genelleme konusunda dikkatli olmak gerekmektedir. Duygudurum bozukluklarının genel etiyojisi ve evrimsel sürecin etkisi başka yerlerde gözden geçirilmiştir (Doksat ve Savrun 2002).

Bugün için major depresyonun sağaltımında etkili olduğunu bildiğimiz ilaçların hiçbir tanesi klinik etkisini kullanılmaya başlandığı ilk günler içinde göstermemektedir. Buna rağmen, farmakodinamik etkileri daha alınan ilk dozlar sonrasında izlenmektedir. Son 10 yıl içinde bu kendi içinde uyumsuz görünen durumun altında yatan süreç yoğun olarak araştırılmaktadır.

Depresyonda izlenen yapısal değişiklikler

Depresyon hastalarında yapılan postmortem çalışmalarda en sık olarak orbitofrontal kortekste nöronların hacminde küçülme, orbito ve prefrontal kortekste (özellikle pre ve subgenual singulat kortekste) glial hücrelerin¹ sayısında azalma izlenmiştir (Manji ve ark. 2001, Ongur ve ark. 1998, Rajkowska 2000, Cotter ve ark. 2001). Beyin görüntüleme teknikleri ile bu bölgelerde hem işlevsel hem de yapısal değişiklikler saptanmıştır (ayrıntılar için bkz. Gönül 2001). Bu çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde depres-

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Affektif Hastalıklar Birimi, İZMİR

yonda hücrelerde (glial) sayısal anlamda kayıp veya (nöronal ve glial) hacimde küçülme olduğunu ileri sürmek yanlış olmayacaktır.

Depresyonun etiyolojisinde genetik geçişin çok önemli olduğu kabul edilmek ile beraber, stres verici yaşam olaylarının ve endokrinolojik patolojilerin de depresyon oluşumunda önemli roller üstlenebileceği bilinmektedir (Kessler 1997). Birçok klinik çalışma depresyon hastalarının bir alt grubunda yüksek glukokortikoid salınımı veya hipotalamo-pituitary-adrenal (HPA) ekseninde hiperaktivite tespit etmiştir (Gold ve ark. 1995, Sapolsky 2000). Bu eksenindeki değişikliğe paralel olarak gerek depresyonda gerekse Cushing hastalığında hipokampal bölgelerde atrofi izlenmiştir (Sapolsky 2000). Hipokampal atrofi ile hastalık süresi (glukokortikoidlerin yüksek olduğu süre) arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir.

Hipokampal alanlardaki değişiklikler her ne kadar depresyonun duygulanım (affektif) belirtilerini açıklamak için yeterli değil ise de, limbik sistem içinde yer alması ve strese olan hassasiyeti nedeniyle hücresel değişikliklerin araştırılması için uygun bir zemin oluşturması yüzünden depresyon ile ilgili bir çok araştırma bu organcık üzerinde gerçekleştirilmektedir (McEwen 2000). Bu nedenle bu araştırmaların sonuçlarını beynin diğer bölgelerine genellerken dikkatli olmamız gerekmektedir. Bununla beraber hipokampal atrofi ile depresyondaki bilişsel bozulmalar arasında doğrudan bir ilişki gösterilmiştir (Sapolsky 2000).

Erişkin sıçanlara kronik stres uygulanması veya glukokortikoid verilmesi sonucunda hipokampal CA3 bölgesindeki piramidal nöronların apikal dendritlerinin sayısında ve boyutlarında azalma izlenmiştir (McEwen 2000, Magarinos ve ark. 1996). Aynı zamanda uzun süreli stresin veya glukokortikoid verilmesinin yine hipokampal dentat girustaki kök hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını (nörogenesis²) engellediği gözlenmiştir (Gould ve ark. 1992, 1997). Bununla beraber bu güne kadar stres veya depresyon nedeniyle nöronal hücre kaybı bildirilmemiştir. Elimizdeki bu veriler ile depresyon veya uzun süren stres sırasında dendritik yapılarda bozulmanın, nörogenizdeki yavaşlama/durmanın hastalığın hücresel temeldeki patolojiyi yansıttığını söylemek yanlış olmayacaktır.

Depresyonda izlenen morfolojik değişikliklerin olası hücresel mekanizmaları

Sapolsky (2000) yüksek glukokortikoid seviyesinin

değişik etki düzenekleri ile nöronlara zarar verdiğini iddia etmiştir. Yüksek glukokortikoid seviyesi nöronları glutamat toksitesine daha açık hale getirdiği gibi kalsiyum etki düzeneklerini de bozmaktadır. Glukoz taşınmasını engellemesi ve oksijen radikallerinin oluşmasına yol açması yüksek glukokortikoid seviyelerinin neden olduğu diğer sorunlardır.

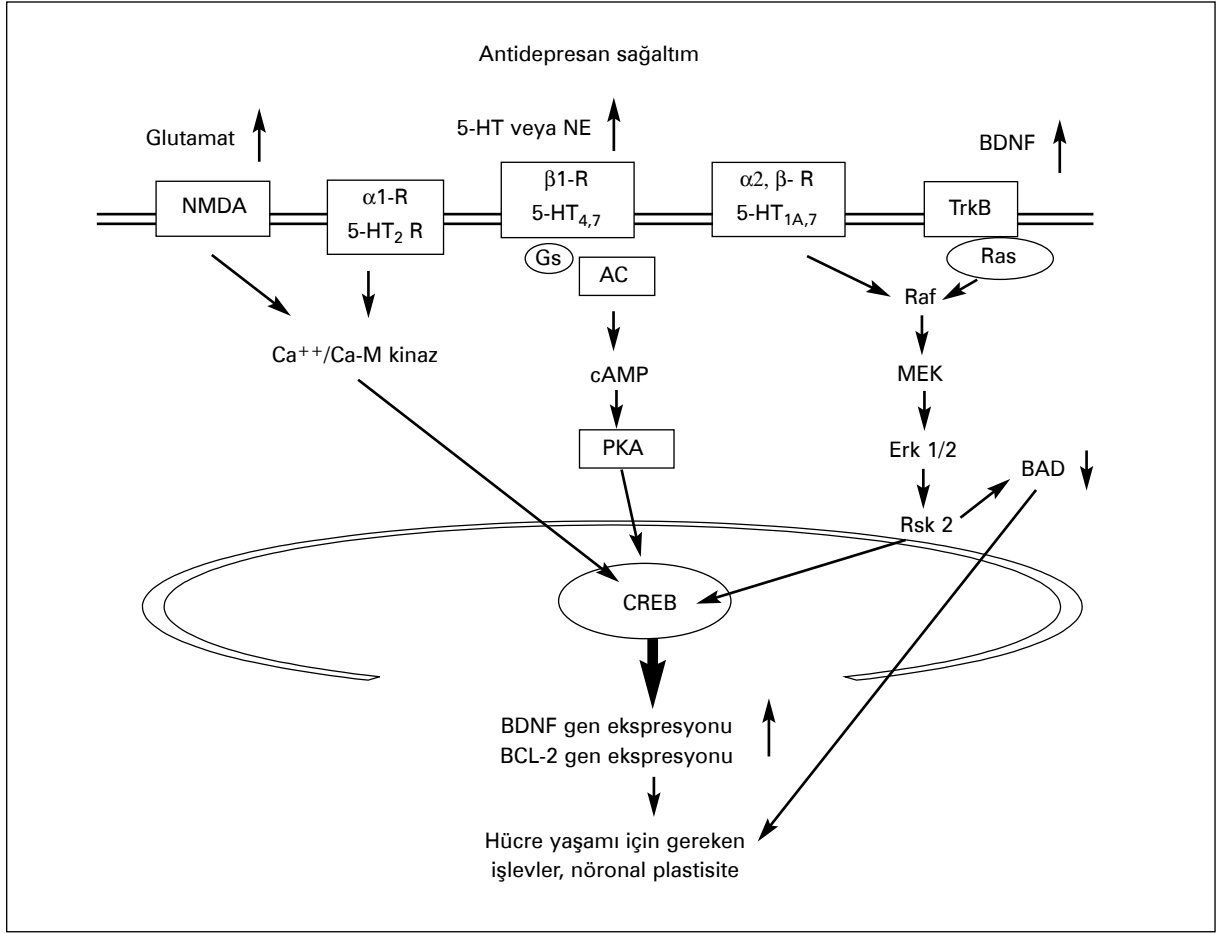
Glial hücreler glutamatın metabolizmasında önemli roller üstlenmektedir. Bu hücrelerin azalması depresyon süresince glutamatın yeterli düzeylerde metabolize olmadığını ve buna ikincil olarak da nöronal toksitenin geliştiğini bize düşündürmektedir. Glutamat, "uzun dönemli potansiyalizasyon - long term potentiation³" için gerekli bir nörotransmitter olmasına rağmen sinaptik aralıkta yüksek yoğunluklara ulaşması durumunda nekrotik sürece ve hücre ölümüne yol açabilmektedir.

Erişkin beyinde izlenen ve nöron kaybı ile giden diğer bir süreç ise apoptozdur. Bu programlı hücre ölümünde pro-apoptotik (BAX, BAD) ve antiapoptotik (BCL-2, BCL-xL) proteinlerin dengesindeki değişimin yol açtığı düşünülmektedir (Şekil 1) (Yuan ve Yanker 2000). Depresif hastalarda postmortem çalışmalarda belirgin hücre kayıplarının olmamasına rağmen hipokampal bölgelerde özellikle de entorinal korteks, subiculum, dentat girus ve CA1 ve CA4'de apoptozun izine rastlanmaktadır (Lucassen ve ark. 2001).

Nörotrofik faktörler

İlk nörotrofik faktör olan nöron büyüme faktörü (NGF) Levi-Montalcini, Hamburger ve Cohen tarafından nöronların morfolojik yapılarını korumaları ve büyümelerini araştıran çalışmalarının sonucunda bulunmuştur (Levi-Montalcini 1987). NGF, hedef organ (nöron) tarafından salgılanmakta ve akson terminallerindeki reseptörlerine bağlandıktan sonra retrograd taşıma ile geriye doğru taşınmaktadır (Korsching ve Thoenen 1983). Bu sistem diğer endokrinolojik sistemlerden hedef organın aynı zamanda salgılayıcı organ olması nedeniyle farklılık gösterirken daha çok vücut savunma sisteminde görev alan hücreler ile benzerlik göstermektedir. Bir başka deyişle, nöron yaşamak, farklılaşmak ve nöroplastite için kendi salgıladığı nörotrofik faktörlere gereksinim duymaktadır (McAllister ve ark. 1995, Schuman 1999).

Beyinden köken alan nörotrofik faktör (BDNF), NT-3, NT-4/5 ve NT-6 bilinen diğer nörotrofik faktörlerdir.



Şekil 1. Antidepresan sağaltımın yol aktive ettiği sistemler. Bu sistemler sonucunda BDNF ve BCL-2 gen ekspresyonu artarken, BAD proteinini fosforile edilerek inaktive olmaktadır. Hücrenin ürettiği BDNF, yine aynı hücre için uyarıcı olmaktadır.

Nörotrofik faktörler iki değişik reseptör üzerinden etki gösterirler; yüksek bağlanma gösterdikleri tirozinkinaz (Trk) reseptörleri ve daha düşük bağlanma gösterdikleri pan-nörotrofik reseptör p75'tir. NGF, Trk A reseptörüne bağlanırken; BDNF ve NT-4/5, Trk B reseptörüne NT-3, Trk C reseptörüne bağlanmaktadır (Greene ve Kaplan 1995). P75 ise Trk reseptörleri ile kompleks bir yapı oluştururlar ve sinyal iletimi modüle ederler (Barker ve Shooter 1994). Nörotrofik faktörler reseptörlerine bağlandıktan sonra reseptörleri ile beraber hücre içine alınmaktadır (nörotrofik faktörlerin reseptör kinetikleri Poo (2001) tarafından tartışılmıştır).

Depresyon ve nörotrofik faktörler

Depresyon ile ilişkili araştırmaların sonucunda BDNF'nin diğer nörotrofik faktörlere göre daha fazla öne çıktığı görülmektedir. BDNF etkisini Ras/MAPK

(mitogen activated protein kinase) yolu ile göstermektedir (Şekil 1) (Thonen 1995). Stres altında kalınması veya glukokortikoid verilmesi sonucunda hippocampal dentat girusta, CA1, CA3 bölgelerinde BDNF'yi kodlayan mRNA miktarında düşme izlenirken, Trk B reseptörünü kodlayan mRNA oranında artma izlenmiştir (Smith ve ark. 1995, Nibuya ve ark. 1999).

Depresyonda BDNF'nin hangi etki düzeneği ile azaldığı tam olarak bilinmemektedir. Kortikosteroidlerin BDNF geninin promotor bölgesini baskıladığı fikri ileri sürülmüştür (Schaaf ve ark. 2000). Bununla beraber gen transkripsiyonundan çok önceki adımlarda sorunların olabileceği ve cAMP-CREB sinyal yolağının da BDNF'deki azalmadan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Depresif hastaların temporal kortekslerinde antidepresan sağaltım ile düzelen siklik-CREB kodlayan mRNA'da azalma tespit edilmiştir

(Dowlatshahi ve ark. 1998). Bu düşünceyi destekleyen bir diğer bulgu cAMP oluşmasını sağlayan adenil siklaz enziminin depresif hastaların kortekslerinde azalmasıdır (Dowlatshahi ve ark. 1999).

Yapılan çalışmalar uzun süre antidepresan kullanımının sonunda cAMP üretimi ile giden adımlarda artış olduğunu göstermiştir (Duman ve ark. 1997). cAMP ile artışı ile beraber protein kinaz A (PKA) artmaktadır (Nestler ve ark. 1989). Bu adımların sonunda bir transkripsiyon faktörü olan CREB (cAMP response element binding) fosfatlanmaktadır. CREB, hedef genin kontrol eden DNA bölgesine bağlanarak gen transkripsiyonunun başlatılmasında önemli bir rol üstlenir.

Yapılan araştırmalarda değişik sınıflara ait antidepresan ilaçların (desipramin, imipramin, fluoksetin, sertraline) süregelen kullanımı ve tekrarlayan elektrokonvülsif nöbetler sonucunda hipokampusta CREB mRNA ve proteininde artış izlenmiştir (bu konu Duman ve ark. (2001) tarafından ayrıntılı olarak gözden geçirilmiştir). Elimizdeki bilgiler bize zamansal açıdan önce cAMP artışının olduğunu ve daha sonra CREB mRNA ve proteininin artışını göstermektedir.

CREB fosforilasyonu cAMP-PKA yolu dışında nörotrofik faktörlerin aktive ettiği ras-MAPK (şekilde Ras-MEK olarak gösterilmiştir) ve Ca⁺⁺/kalmmodulin bağlı protein kinaz yolu ile de aktive olmaktadır. Antidepresan etki gösteren ilaçlar değişik yollar ile CREB fosforilasyonunu ve transkripsiyonunu artırmaktadır (Şekil 1). Noradrenerjik (β-adrenerjik ve α1-adrenerjik) ve serotenerjik (5-HT_{4,7}) reseptörlerin uyarılması ile cAMP-PKA yolu aktive olurken, α1-adrenerjik ve 5-HT₂ reseptörlerin uyarılması ile Ca⁺⁺/kalmmodulin bağlı protein kinaz ve PKC yolu aktive olmaktadır (Duman 1998, Shaywitz ve Greenberg 1999, Lin ve ark. 1998, Lambert ve ark. 2001). BDNF ile Ras-MAPK yolu uyarılmaktadır (Ghosh ve ark. 1994). Son zamanlarda yapılan araştırmalarda antidepresan etkinin oluşması için gerekli olan uyarının sağlandığı post-sinaptik 5-HT_{1A} reseptörünün uyarılması ile ras-mapk yolunun⁴ aktive olduğu görülmektedir (Mendez ve ark. 1999).

Antidepresan ilaçların veya uygulamaların ortak adımı olarak görülen CREB, nöronal yaşamın ve sinaptik işlevlerin devamı için gerekli olan genleri aktive etmektedir (Poo 2001). Bunlardan içinde en önemlisi BDNF'yi kodlayan genidir. Antidepresanların süregelen kullanımı sonunda limbik sistemlerde özel-

liklede hipokampusta BDNF ekspresyonunda artış izlenmiştir (Nibuya ve ark. 1995). Stres öncesi antidepresan verilmesinin strese bağlı BDNF düzeylerinin veya ekspresyonunun azalmasını engellediği gösterilmiştir (Nibuya ve ark. 1995, Butterweck ve ark. 2001). Antidepresan alan kişilerde yapılan post-mortem incelemelerde antidepresan almayanlara göre daha yüksek oranlarda BDNF seviyesi tespit edilmiştir (Chen ve ark. 2001). Bu bulguyu destekleyen bir başka çalışmada sıçanlarda öğrenilmiş çaresizlik modeli yaratılarak oluşturulan depresyon sırasında beyine BDNF verilmesi sonucunda modelin geri döndüğü izlenmiştir (Siuciak ve ark. 1996). Karege ve arkadaşları (2002) major depresyon tanısı almış hastalarda serum BDNF seviyelerini sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada, serum BDNF seviyesinin beyindeki BDNF miktarlarını ne kadar bir doğruluk ile yansıttığı tartışmalıdır.

Bir nöronun yaşamını devam ettirmesi için gerekli olan en önemli gereksinim, o nöronun uyarın alması ve sinaptik işlevlerine devam etmesidir (Ghosh ve ark. 1994). Uyarın almayan ve işlevleri durmuş nöronlarda apoptoz izlenmektedir. Aktif nöronlarda ise işlevlere paralel olarak BDNF yapımında ve salınımında artış izlenmektedir (Ghosh ve ark. 1994, Poo 2001). Alınan uyarınlar ile beraber BDNF hem yeni sinaptik oluşumlara yol açmakta hem de bir pro-apoptotik protein olan BAD yapımını engellemektedir (Poo 2001, Bonnie ve ark. 1999). BDNF transkripsiyonunda rol oynayan CREB proteini aynı zamanda anti-apoptotik olan BCL-2 seviyesini de artırmaktadır.

Nörotrofik faktörler ve morfolojik değişiklikler

Bugün için dendritlerin nöronların en dinamik yapıları olduğu kabul edilmekte ve onların yapısındaki değişikliklerin nöroplastisiteyi yansıttığı düşünülmektedir. Antidepresanların ve BDNF'nin dendritik yapısını değiştirmeleri ile ilgili bilgilerimiz ise yetersiz ve bizi sonuca götürmekten uzaktadır. Antidepresanlar içinde sadece tianeptinin süregelen kullanımının strese bağlı dendritik değişiklikleri önlediği bildirilirken fluoksetinin benzer bir etkisinin olmadığı görülmüştür (Watanabe ve ark. 1992). BDNF'nin doğrudan verilmesi sonucunda ise dendritik yapılarda beklenen tomurcuklanma gözlenmemiştir (Horch ve ark. 1999). Depresyonun sağaltımına yol açan girişimler içinde sadece tekrarlayan elektrokonvülsif nöbetlerin dendritik tomurcuklanmaya yol açtığı bilinmektedir (Vaidya ve ark. 1999, Lamont ve ark. 2001). Bu sonuçlar BDNF'nin özellikle sinaptik yapılarda yol açtığı değişikliklerin dendritik oluşumları etkileyemeyecek

boyutta olduğu fikrini bize vermektedir. Bununla beraber süregelen antidepresan (tianeptin) kullanımının hipokampal bölgede yeni nöron oluşumunu artırdığı gözlenmiştir (Malberg ve ark. 2000). Antidepresanların nörojenezi 5-HT_{1A} reseptörleri üzerinde uyardığı ile ilgili olarak elimizde güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Jacobs ve ark. 2000).

Sonuç olarak, nöronun yaşaması için uyarın alması ve işlev görmesi şarttır. Bu işlevlerini yerine getirirken kendisinin salgıladığı bir nörotrofik faktör olan BDNF

hem hücrenin uyarana uyumunu sağlayan yapısal sinaptik değişikliklere yol açarken, diğer taraftan programlı hücre ölümü olan apoptoza engel olmaktadır. Bugünkü bilgilerimiz depresyonda bozulan nöronal morfolojinin düzelmesi ve işlevin yeniden kazanılması için BDNF ekspresyonu şart olduğu fikrini vermektedir. Bu fikrin en önemli doğrulayıcısı etkili olan tüm antidepresanların BDNF ekspresyonunu artırmasıdır. Son yıllarda önemli gelişme gösteren bu alanda daha yolun başındayız gibi gözükmektedir.

- ¹ GLİAL HÜCRELER: Beyinde nöronlar dışında yer alan hücrelerdir. Bir çok alttipi bulunur ve sayı olarak nöronların 10 katı kadardır. Bir çok önemli işlevleri vardır. Bunların arasında beyin kan bariyerini oluşturmak, hücre dışı K⁺ dengesini ve nöronların beslenmesi için gerekli olan düzeneği sağlamak bulunmaktadır. En önemli görevlerinden biri de glutamati sinaptik alandan alarak metabolize etmektir.
- ² NÖROGENESİS: Erişkin beyinde nöroenez bir çok hayvanda gösterilmiştir (Gould ve ark. 1999, Gage 2000, Gross 2000). Erişkin memeli beyinde ise sadece 2 alanda izlenmiştir, olfactory bulb ve hipokampus. Nöroenez hipokampusun subgranüler bölgesinde başlar, hücrelerin farklılaşması ve granüler bölgeye göç etmesi ile sonlanır. Nöroenez, zengin çevresel uyarın, öğrenme, egzersiz, estrojen, ile artarken, yaş, stres, opioidler, ekssituar amino asitler ile azalmaktadır.
- ³ UZUN DÖNEMLİ POTANSİYALİZASYON - LONG TERM POTENTIATION: Memelilerde özellikle hipokampal öğrenme için ileri sürülen modellerden biridir. Presinaptik hipokampal hücrelerde oluşun uzun süreli uyarım sonucunda post-sinaptik nöronda uzun süreli yanıtın oluşmasıdır. Glutamatın NMDA reseptörleri aracılığı ile bu sistemde rol aldığı düşünülmektedir. Bu sırada post-sinaptik nöron büyük bir olasılıkla nitrik oksit aracılığı ile pre-sinaptik nöron ile iletişim kurmaktadır.
- ⁴ Lityum ve valproat gibi duygudurum dengeleyicileri de aynı yolu aktive etmektedirler (Yuan ve ark. 2001). Dolayısıyla bu yolun özgüllüğünü araştıran başka çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Lityum ve valproatın yine aynı yol üstünden frontal ve hipokampal alanlarda BCL-2 düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (Manji ve ark. 2000).

KAYNAKLAR

- Barker PA, Shooter EM (1994) Disruption of NGF binding to low affinity neurotrophin receptor p75LNTR reduces NGF binding TrkA on PC12 cells. *Neuron*, 12:203-215.
- Bonni A, Brunet A, West A ve ark. (1999) Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and independent mechanisms. *Science*, 286:1358-1362.
- Butterweck V, Winterhoff H, Herkellam M (2001) St John's wort, hypericin, and imipramine: A comparative analysis of mRNA levels in brain areas involved in HPA axis control following short-term and long-term administration in normal and stressed rats. *Mol Psychiatry*, 6:547-564.
- Chen B, Dowlatsahi D, MacQueen GM ve ark. (2001) Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry*, 50:260-265.
- Cotter D, Mackay D, Landau S ve ark. (2001) Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 58:545-553.
- Doksat K, Savrun M (2002) Duygudurum bozukluklarının pato-fizyolojisi ile ilgili son gelişmeler-1. *Yeni Symposium*, 40:90-99.
- Dowlatsahi D, MacQueen OM, Wang JF ve ark. (1998) Increased temporal cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression. *Lancet*, 352:1754-1755.
- Dowlatsahi D, MacQueen OM, Wang JF ve ark. (1999) G Protein-coupled cyclic AMP signaling in postmortem brain of subjects with mood disorders: effects of diagnosis, suicide, and treatment at the time of death. *J Neurochem*, 73:1121-1126.
- Duman RS (1998) Novel therapeutic approaches beyond the 5-HT receptor. *Biol Psychiatry*, 44:324-335.
- Duman RS, Heninger OR, Nestler EJ (1997) A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 54:597-606.
- Duman RS, Nakagawa S, Malberg J (2001) Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*, 25:836-844.
- Gage F (2000) Mammalian neural stem cell. *Science*, 287:1433-1438.
- Ghosh A, Carnahan J, Greenberg ME (1994) Requirement for BDNF in activity-dependent survival of colocal neurons. *Science*, 263:1618-1623.
- Gold PW, Licinio J, Wong ML ve ark. (1995) Corticotropin

- releasing hormone in the pathophysiology of melancholic and atypical depression and in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Ann N Y Acad Sci*, 771:716-729.
- Gould E, Cameron HA, Daniels DC ve ark. (1992) Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus. *J Neurosci*, 12:3642-3650.
- Gould E, McEwen BS, Tanapat P ve ark. (1997) Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci*, 17:2492-2498.
- Gould E, Vail N, Wagers M ve ark. (2001) Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 98. 10910-10917.
- Gönül AS (2001) Major depresif bozuklukta beyin görünümüne bulguları: Patofizyolojisini açıklayabilecek teorilerden ne kadar uzaktayız? *3P Dergisi*, 9:359-377.
- Greene LA, Kaplan DR (1995) Early events in neurotrophin signaling via Trk and P 75 receptors. *Curr Opin Neurobiol*, 5:579-587.
- Gross CG (2000) Neurogenesis in the adult brain: Death of dogma. *Neurosci*, 1:67-73.
- Horch HW, Kruttgen A, Portbury SD ve ark. (1999) Destabilization of cortical dendrites and spines by BDNF. *Neuron*, 23:353-364.
- Jacobs B, van Praag H, Gage FH (2000) Adult brain neurogenesis and psychiatry; a novel theory of depression. *Mol Psychiatry*, 5:262-269.
- Kessler RC (1997) The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol*, 48:191-214.
- Korsching S, Thoenen H (1983) Nerve growth factor in sympathetic ganglia and corresponding target organs of the rat: Correlation with density of sympathetic innervations. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 80:3513-3516.
- Lambert HW, Weiss ER, Lauder JM (2001) Activation of 5-HT receptors that stimulate the adenylyl cyclase pathway positively regulates IGF-I in cultured craniofacial mesenchymal cells. *Dev Neurosci*, 23:70-77.
- Lamont SR, Pawls A, Stewart CA (2001) Repeated electroconvulsive stimulation, but not antidepressant drugs, induces mossy fiber sprouting in the rat hippocampus. *Brain Res*, 893:53-58.
- Levi-Montalcini R (1987) The nerve growth factor 35 years later. *Science*, 235:1154-1162.
- Lin RZ, Chen J, Hu ZW ve ark. (1998) Phosphorylation of the cAMP response element-binding protein and activation of transcription by alpha adrenergic receptors. *J Biol Chem*, 273:30033-30038.
- Lucassen PJ, Muller MB, Holsboer F ve ark. (2001) Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure. *Am J Pathol*, 158:453-468.
- Magarinos AM, McEwen BS, Flugge G ve ark. (1996) Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J Neurosci*, 16:3534-3540.
- Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ ve ark. (2000) Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult hippocampus. *J Neurosci*, 20:9104-9110.
- Manji HK, Drevets WC, Charney DS (2001) The cellular neurobiology of depression. *Nat Med*, 7:541-547.
- Manji HK, Moore GJ, Chen G (2000) Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry*, 48:740-754.
- McAllister AK, Lo DC, Katz LC (1995) Neurotrophins regulate dendritic growth in developing visual cortex. *Neuron*, 15:791-803.
- McEwen BS (2000) The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res*, 886:172-189.
- Mendez J, Kadia TM, Somayazula RK ve ark. (1999) Differential coupling of serotonin 5-HT1A and 5-HT1B receptors to activation of ERK2 and inhibition of adenylyl cyclase in transfected CHO cells. *J Neurochem*, 73:162-168.
- Nestler EJ, Terwilliger RZ, Duman RS (1989) Chronic antidepressant administration alters the subcellular distribution of cAMP-dependent protein kinase in rat frontal cortex. *J Neurochem*, 53:1644-1647.
- Nibuya M, Morinobu S, Duman RS (1995) Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*, 15:7539-7547.
- Nibuya M, Takahashi M, Russell DS ve ark. (1999) Chronic stress increases catalytic TrkB mRNA in rat hippocampus. *Neurosci Lett*, 267:81-84.
- Ongur D, Drevets WC, Price JL (1998) Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 95:13290-13295.
- Poo MM (2001) Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci*, 2:24-32.
- Rajkowska G (2000) Histopathology of the prefrontal cortex in major depression: What does it tell us about dysfunctional monoaminergic circuits? *Prog Brain Res*, 126:397-412.
- Sapolsky RM (2000) Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 57:925-935.
- Schaaf MJ, De Kloet ER, Vreugdenhil E (2000) Corticosterone effects on BDNF expression in the hippocampus. Implications for memory formation. *Stress*, 3:201-208.
- Schuman EM (1999) Neurotrophin regulation of synaptic transmission. *Curr Opin Neurobiol*, 9:105-109.
- Shaywitz A, Greenberg M (1999) CREB: A stimulus-induced transcription factor activated by a diverse array of extracellular signals. *Annu Rev Biochem*, 68:821-861.
- Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ ve ark. (1996) Antidepressant-like effect of brain derived neurotrophic factor (BDNF) *Pharmacol Biochem Behav*, 56:131-137.

