
Anksiyete ve Depresyonun Nörobiyolojisi

Tayfun Uzbay

Prof. Dr., GATA Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi, Ankara

GİRİŞ

Anksiyete ve depresyon ayrı birer hastalık olarak ortaya çıkabileceği gibi birlikte de görülebilir. Birçok postmortem ve nörolojik görüntüleme çalışmaları anksiyetesini ve depresyonu olan hastalarda prefrontal kortekste ve hipokampusta atrofi ve nöron kaybına işaret etmektedir (Gurvits ve ark. 1996, Sheline ve ark. 1996, Shah ve ark. 1998). Esas olarak depresyon tedavisinde reçetelenen başta sitalopram ve fluoksetin olmak üzere bazı seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) (van der Kolk ve ark. 1994, Bezchlibnyk-Butler ve ark. 2000) venlafaksin gibi serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (Uzbay ve Yüksel 2002) ve tianeptin gibi atipik antidepressanların (Wagstaff ve ark. 2001, Uzbay 2002, Burghardt ve ark. 2004) anksiyete belirtileri üzerine de anlamlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Öte yandan stres beyinde limbik sistem başta olmak üzere birçok önemli bölgede nöron dejenerasyonuna neden olarak nörohümorale aşırı maddede ciddi problemler yaratan önemli bir çevresel faktördür. Stres oluşumu depresyon kadar anksiyete oluşumunda da önemli bir etkidir (Vyas ve ark. 2002).

Bu veriler anksiyete ve depresyon arasında nörobiyolojik düzeyde bazı ortak noktalar olabileceğini düşündürmektedir. Bu ortak noktaların belirlenmesi özellikle anksiyete ve depresyon birlikteliği gösteren hastalarda daha az sayıda ilaçla daha etkin

bir tedavi olanağı sağlayabilecek gibi görünmektedir. Bu derleme makalede anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi birlikte irdelenerek gerek nöroanatomik gerekse nörobiyolojik düzeyde her iki hastalık ile ilişkili ortak noktaların belirlenmesi amaçlanmıştır.

ANKSİYETE VE DEPRESYON İLE İLİŞKİLİ NÖROANATOMİK YAPILAR

Normal veya anormal anksiyete esas olarak santral sinir sisteminden kaynaklanmaktadır. Beyindeki subkortikal yapılar içinde talamus, hipotalamus, hipokampus, pineal bez, hipofiz ve amigdala gibi önemli nöroanatomik oluşumları içeren limbik sistem bellek ve duygudurum değişikliklerinden sorumlu önemli bir bölgedir (Brick ve Erickson 1998).

Limbik yapılar içinde amigdala korku duygusu ve anksiyete oluşumunda en önemli role sahip olan nöroanatomik oluşumdur (Davis ve ark. 1992). Amigdala ve amigdala ile nöronal bağlantılarla ilişki kuran lateral hipotalamus, vagusun dorsomedial nükleusu, nükleus ambiguus, parabrakial nükleus, ventral tegmental alan (VTA), lokus seruleus (LC), pedinkülopontin nükleus (PPN), nükleus retikularis ve hipotalamusun paraventriküler nükleusu normal ve patolojik anksiyete belirtilerinin oluşumunda rolü olan belli başlı nöroanatomik yapılardır (Carvey 1998, Ninan 1999).

Limbik sistem anksiyete oluşumu kadar depresyonun patofizyolojisinde de önemli bir role sahiptir. Depresyonla ilişkili yakın tarihli çalışmalar limbik sistemin önemli bir parçası olan hippokampus üzerinde yoğunlaşmıştır. Strese bağlı hippokampal apoptozis ve nörogeneziste azalma oluşması ve olumsuz değişikliklerin antidepresan tedavisi ile eski haline dönmesi depresyon oluşumunda nöroplastisite veya nöroplastik değişikliklerin katkısı olabileceğine işaret etmektedir (Slattery ve ark. 2004). Deneysel hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen birçok yakın tarihli çalışmaların sonuçları da bu hipotezi destekler niteliktedir.

NÖROPLASTİSİTE ANKSİYETE VE DEPRESYON

Nöroplastisite, çeşitli çevresel uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişikliklerdir. Bu değişiklikler stres altında oluşarak başta depresyon olmak üzere çeşitli hastalıklara neden olabileceği gibi öğrenme gibi önemli santral fonksiyonların gelişebilmesinde ve hastalıkların iyileşebilmesinde de (oluşan bozulmanın geri çevrilmesi ile) önemli bir role sahiptir. Nöroplastisite ile dendritlerde dallanmanın artması ve boylarında uzama, yeni sinaps oluşumu, var olan sinapsların etkinliğinin değişmesi, yeni nöron oluşumu ve var olan nöronların hayatta kalma ve stres altında bozulmaya karşı dirençlerinin artması sağlanabilir. Yeni nöron oluşumu nörogenezis olarak da adlandırılabilir. Nörogenezis hippokampus ve koku merkezinde daha çok gözlenmektedir. Hippokampus nöroplastisitesi en yüksek beyin bölgelerinden biridir. Her türlü zihinsel egzersiz ile hippokampal hacimde ve nörogeneziste artma görülürken, sürekli stres durumları hippokampal hacimde ve hippokampal nöronların nörogenezisinde azalmaya neden olur (Stahl 2000, Czéh ve ark. 2001).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktörler nöronların hayatta kalmalarında, yaşamlarını sürdürmelerinde ve fonksiyonlarını yerine getiremelerinde oldukça önemli bir role sahiptir. Nörotrofik faktörler santral sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yapmazlar; esas olarak nöronların gelişmelerine ve kendilerini yenilemelerine yardımcı olurken nörotransmitterlerin görev yaptıkları fonksiyonel olarak önemli

sinir yollarının yapısal olarak sağlıklı olmalarına ve görevlerini sürdürmelerine de katkıda bulunurlar. Nörotrofik faktörlerin santral sinir sisteminde hücre ölümünün (apoptozis) programlanmasında ve yürütülmesinde önemli rolleri vardır. Belli nöronlara spesifik nörotrofik faktörlerin endojen veya eksojen nedenlere bağlı olarak eksikliği o nöron veya nöron grubunun ölümü ile sonuçlanacak biyolojik olaylar zincirini tetikleyen bir etkidir (Carvey 1998, Stahl 2000).

Nörotrofik faktörlerin en çok bilineni ve en eskisi 1950'lerde izole edilen sinir büyüme faktörüdür (nerve growth faktör= NGF). Daha sonra beyin kökenli nörotrofik faktör (brain derived neurotrophic faktör= BDNF) ve bunu izleyerek başka nörotrofik faktörler de keşfedilmiş ve santral fonksiyonları detaylı bir şekilde incelenmiştir (Carvey 1998, Sah ve ark. 2003). Hareket kısıtlamasına dayanan bir kronik stresin üç hafta süre ile uygulanması sıçanların hippokampuslarında dendrit yapılarında bozulmalara neden olabilmektedir. Buna paralel olarak özellikle dentat girusta hücre proliferasyonları, hippokampal volümde ve beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) gibi nörotrofik faktörlerde azalma ile karakterize nörogenezisin bozulması, nöronal atrofi ve ölümler gözlenebilmektedir. Bu durum olumsuz yönde gelişen bir nöroplastisite olarak da yorumlanabilir. Beyinde gelişen bu olumsuz nöroplastisite antidepresan ilaçlar ile kronik tedaviye bağlı olarak tekrar geri döndürülebilmektedir. Tianeptin başta olmak üzere fluoksetin ve klomipramin gibi antidepresanlar ile tedavi sonrası azalmış hippokampal volümde, BDNF miktarında, nörogeneziste ve dendritlerin boylarında anlamlı ölçüde artış görülmektedir (Magarinos ve ark. 1999, Czéh ve ark. 2001, Duman 2002, Fuchs ve ark. 2002, McEwen ve ark. 2002, Santarelli ve ark. 2003, Reagan ve ark. 2004). Vyas ve arkadaşları (2002) kronik stresin sadece hippokampal bölgede değil amigdalada da dendrit kırılmalarına neden olduğunu göstermiştir. Bu veri amigdalanın da depresyon gelişimine katkı sağlayabilecek bir nöroanatomi bölge olabileceğine işaret etmektedir.

Yakın tarihlerde gerçekleştirilen iki ayrı çalışmanın sonuçları da özellikle hippokampus CA1 ve CA3 bölgelerinin strese bağlı anksiyete ve depresyon oluşumunda önemli bir rolü olabileceğine işaret

etmektedir. Yerden 1 m yüksekte dar bir platform üzerinde 30 dakika süre ile bekletilen sıçanlarda yükseklik anksiyetesi eşliğinde akut stres reaksiyonu ortaya çıkar. Bunun sonucu hippocampustan prefrontal kortekse projeksiyon yapan liflerde uzun dönemli potensiyasyonda (long-term potentiation= LTP) CA1 bölgesinin elektriksel olarak uyarılması sonucu oluşan eksitator postsinaptik potansiyellerin amplitüdünde düşme ile karakterize inhibisyon gözlenir. Bu durum aynı zamanda sinaptik plastisitede bozulmaya işaret etmektedir. Tianeptin ve fluoksetin LTP'de gözlenen bu bozukluğu anlamlı ölçüde düzeltebilmektedir (Rocher ve ark. 2004). Lucassen ve arkadaşları (2004) da 7 gün süre ile strese maruz bırakılmış olan ağaç sincaplarında temporal korteks ve hippocampusta apoptozis geliştiğini ve bunun tianeptin tedavisi ile önlendiğini göstermişlerdir.

Bütün bu veriler serebral korteksin yanı sıra limbik sistemin ve limbik sistemde hippocampus ve amigdalanın gerek anksiyete gerekse depresyon oluşumunda önemli bir katkısı olabileceğine işaret etmektedir. Tianeptin, fluoksetin ve venlafaksin gibi bazı antidepresan ilaçların aynı zamanda anksiyolitik etkilerinin de olması özellikle hippocampus ve amigdalada sinaptik plastisite üzerine olan ortak etkilerinden kaynaklanabilir.

ANKSİYETE VE DEPRESYON OLUŞUMUNDA ROLÜ OLAN TEMEL NÖROTRANSMİTTER SİSTEMLERİ

Bilimsel çalışmaların sonuçları Gama Amino Butirik Asid (GABA)-Benzodiazepin Reseptörü-Cl⁻ İyonoforu Kompleksi, Noradrenerjik Sistem ve Serotonerjik sistem olmak üzere üç temel santral nörotransmitter sisteminin hem normal hem de patolojik anksiyete oluşumunda ve sürdürülmesinde önemli rollere sahip olduğuna işaret etmektedir. Bu temel nörotransmitter sistemlerinin yanısıra VTA'daki dopaminerjik nöronlar ve pedikülopontin nükleustaki kolinerjik nöronların da uyanç ve dikkati artırarak anksiyete gelişimine minimal düzeyde katkı sağladığı bilinmekle beraber antidopaminerjik ve antikolinerjik ilaçların belirgin bir anksiyolitik etkisinin olmaması dopaminerjik ve kolinerjik sistemlerin anksiyete ile direkt ilişkisini desteklememektedir. Hipotalamo-hipofizer yolak ve ACTH'nin de depresiflerde inaktif iken anksiyete ve artmış streste aktif olduğu

bilinmektedir. Yukarıda bahsedilen temel nörotransmitter sistemleri dışında santral nöropeptidler olan kolesistokin ve P maddesi (Substance P), santral sinir sisteminin GABA dışındaki diğer inhibitör nörotransmitterleri olan adenosinin ve glutamaterjik sistem ile birlikte santral nitrik oksidin (NO) de anksiyete gelişiminde ve sürdürülmesindeki rolü tartışılmaktadır (Braestrup 1982, Hohen-Saric 1982, Carvey 1998, Ninan 1999, Stahl 2000).

Depresyonla ilişkili en geçerli hipotezlerden biri 1960'ların ortalarında ileri sürülen monoamin hipotezidir. Buna göre depresyon noradrenalin serotonin ve dopamin eksikliği ile yakın bir ilişki içindedir (Schildkraut 1965). Günümüzde kullanılan hemen hemen her antidepresan ilacın bu üç nörotransmitter sistemden en az biri ile ilişki içinde olduğu görülmektedir. Bu üç temel nörotransmitter sistem dışında hipotalamo-hipofizer yolak, GABA-erjik sistem, kolesistokin, glutamat ve NO'nun anksiyetenin yanı sıra depresyon oluşumuna da katkısı olduğu yolunda güçlü kanıtlar elde edilmiştir (Slattery ve ark. 2004).

Anksiyete ve depresyon oluşumunda önemli role sahip olan temel nörotransmitter sistemler ve bunların anksiyete oluşumuna katkıları aşağıda daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

GABA-erjik Sistem, Anksiyete ve Depresyon:

Amino asit yapısında olan GABA memeli santral sistemindeki en yaygın inhibitör nörotransmitterdir. Santral sinir sistemindeki tüm sinapsların yaklaşık olarak %40'ının nörotransmisyonunda GABA'yı kullandığı düşünülmektedir (Braestrup 1982, Brick ve Erickson 1998). Deneysel çalışmalar GABA'nın postsinaptik bölgede birçok etkisini GABA-A reseptörünün uyarılması yoluyla oluşturduğuna işaret etmektedir (Braestrup 1982, Brick ve Erickson 1998).

1980'lerin başında GABA reseptörlerinin bağımsız olarak çalışmadığı, başta benzodiazepinler ve barbitüratlar olmak üzere bazı sedatif/hipnotik ve anksiyolitik etkili ilaçlara özgül başka reseptörlerin de GABA reseptörlerine bitişik olarak bir klorür iyonoforu ile birlikte bir kompleks yapı oluşturduğu ve bu kompleksin total olarak çalışmasının inhibitör etkilerden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (Tallman ve ark. 1980, Karobath ve ark. 1981, Olsen 1982, Braestrup 1982). GABA

reseptörlerinin GABA aracılığı ile stimülasyonun paralel olarak benzodiazepin reseptörlerinin benzodiazepinlere afinitesinde bir artışa neden olduğu deneysel olarak da gösterilmiştir (Tallman ve ark. 1980).

GABA reseptörü-BZ reseptörü-Cl⁻ iyonoforu kompleksine bitişik olarak yerleşmiş ve GABA reseptörünün GABA'ya duyarlılığını negatif yönde etkileyerek normalde Cl⁻ iyonoforunun kapalı olmasını ve hücre içine fazla Cl⁻ girişini engelleyen "GABA modülün" isimli başka bir proteinin varlığı iddia edilmektedir (Brick ve Erickson 1998). Normalde GABA modülün presinaptik uçtan salınan GABA moleküllerine GABA reseptörünün afinitesini azaltır. Bu durumda GABA reseptörü yeterince uyarılamaz ve kompleksin Cl⁻ iyonoforu kapalıdır. GABA reseptörüne bitişik benzodiazepin reseptörüne benzodiazepin molekülleri bağlandığında GABA modülünün inaktivasyonu sonucu GABA reseptörlerine GABA moleküllerinin bağlanması kolaylaşır. Benzodiazepinlerin anksiyolitik etkilerini bu mekanizma ile oluşturdukları düşünülmektedir (Braestrup 1982, Brick ve Erickson 1998).

GABA'nın anksiyete dışında depresyonla ilişkisine işaret eden bulgular da elde edilmiştir. Bununla ilgili ilk klinik kanıt indirekt GABA agonisti antiepileptik bir ilaç olan valproik asidin bipolar depresyon tedavisinde etkili bulunması olmuştur (Emrich ve ark. 1980). Klinik çalışmalarda depresyonlu hastaların serebrospinal sıvılarında GABA konsantrasyonu düşük bulunmuştur. Postmortem çalışmalarda da depresif hastaların beyinlerinde GABA konsantrasyonunun düşük olduğu gözlenmiştir (Shiah ve Yatham 1998). Bu veriler çerçevesinde azalmış GABA-erjik aktivitenin depresyonla ilişkili olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (Lloyd ve ark. 1989, Petty 1995, Markou ve ark. 1998). Bütün bu bulgular çerçevesinde GABA-erjik agonistlerin antidepresan etkisinin de olması beklenir. Ancak, halen tedavide kullanılan mevcut antidepresan ilaçların GABA-erjik sistem üzerine etkileri yoktur veya kısıtlıdır. Zaten GABA'nın major depresyona katkısı da kısıtlı gibi görünmektedir. Bununla beraber, GABA-erjik sisteme daha net etkisi olan özellikle GABA-A ve GABA-B reseptör agonistik özelliği olan yeni geliştirilebilecek antidepresanların anksiyete ve depresyonu birlikte olan hasta-

larda etkili bir şekilde kullanılması söz konusu olabilir. Bu tip ilaçların geliştirilmesinde dikkate alınması gereken önemli bir nokta GABA sisteminin BZ'ler ve klorür iyonoforu ile ilişkisi ve bağımlılık yapma potansiyelidir.

Noradrenerjik Sistem, Anksiyete ve Depresyon:

Lokus seruleusun uyarılarak noradrenalin düzeyinin artması otonomik ve emosyonel anksiyete semptomlarına neden olur (Redmond ve Huang 1979, Hohen-Saric 1982, Ninan 1999, Stahl 2000). Anksiyete teşhisi konanlarda noradrenalin ile birlikte noradrenalinin major metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol düzeylerinde artışlar saptanmıştır (Sevy ve ark. 1989).

Noradrenalin etkilerini alfa (α) ve beta (β) reseptörler aracılığı ile oluşturmaktadır. Alfa reseptörlerin α_1 ve α_2 , beta reseptörlerin ise β_1 ve β_2 alt tipleri bulunmaktadır (Hohen-Saric 1982). Beta reseptörlerin her iki alt tipi de beyinde bulunmaktadır. Bununla beraber α_1 reseptörler kortekste noradrenaline daha duyarlı iken α_2 reseptörler daha çok vasküler yapı ile ilişkilidir (Reisine 1981). Anksiyetenin terleme, tremor ve taşikardi gibi semptomlarını inhibe eden ve anksiyete tedavisinde yeri olan (Rang ve ark. 1999) propranolol gibi β blokörler periferdeki etkilerinin yanı sıra santral β reseptörleri de bloke etmek suretiyle etkili olabilirler.

β reseptörlerin yanı sıra α reseptörlerin de her iki alt tipi beyinde bulunmaktadır (Hohen-Saric 1982). α_1 tipi adrenerjik reseptörler santral sinir sisteminde sadece postsinaptik bölgelerde lokalize iken α_2 alt tipi presinaptik lokalizasyona sahiptir ve otoreseptör olarak işlev görür. Bu reseptörlerin uyarılması sinaptik aralığa noradrenalin salınmasını inhibe eder (Starke ve ark. 1977, Langer 1981). Nitekim selektif bir α_2 reseptör antagonisti olan yohimbin maymunlarda (Redmond ve Huang 1979) ve insanlarda (Helmberg ve Gershon 1961) anksiyeteye neden olurken, bir presinaptik α_2 reseptör agonisti olan klonidinin insanlarda anksiyete üzerine olumlu etkilere sahip olduğu gözlenmiştir (Hohen-Saric ve ark. 1981).

Anksiyetenin aksine depresyon noradrenerjik aktivitede azalma ile ilişkilidir. Rezerpin verilerek noradrenalin depleksyonu yapılmasının deney hayvanlarında bir depresyon modeli olarak kullanılır

(Uzbyay 2004). Depresyon tedavisinde sinaptik aralıkta noradrenalin gerialımının artırılması veya santral α_2 adrenerjik reseptör blokajı önemli bir stratejidir. Venlafaksin gibi seçici olmayan ve reboksetin gibi daha seçici olan noradrenalin gerialım inhibitörlerinin sinaptik aralık noradrenerjik aşırımı arttırarak antidepresan etkilerini sergiledikleri kabul edilir (Slattery ve ark. 2004). Bu noktada noradrenerjik aktiviteyi arttıran venlafaksin başta yaygın anksiyete bozukluğu olmak üzere birçok anksiyete tipinde etkili olması (Uzbyay ve Yüksel 2002) ilginç ve üzerinde durulması gereken bir konudur. Venlafaksin nasıl bir etki düzeneği ile bazı anksiyete tiplerini tedavi ettiği net olarak bilinmemektedir. Venlafaksin noradrenalinin yanısıra serotonin gerialımını da inhibe etmektedir ve anksiyolitik etkisi bundan kaynaklanıyor olabilir. Venlafaksin β adrenerjik reseptörlerde duyarsızlaşma yapması, Ca^{2+} -kalmoduline bağımlı protein kinaz II üzerinden serotonerjik etkinliği arttırması ve beyin kortikotropin saliverici faktör aktivitesini azaltması da anksiyolitik etkilerine katkı sağlayabilir (Uzbyay ve Yüksel 2002).

Depresyon tedavisinde α_2 adrenerjik reseptörler de önemli bir farmakolojik hedefdir. Mirtazapin gibi α_2 adrenerjik reseptör antagonistleri de güçlü antidepresan aktiviteye sahiptir. Serotonerjik sinir uçlarında yer alan α_2 adrenerjik reseptör antagonizması da dolaylı olarak serotonerjik aşırımı arttırarak depresyon tedavisine katkı sağlayabilir (Bengtsson ve ark. 2000).

Serotonerjik Sistem, Anksiyete ve Depresyon:

Beyin sapının dorsal ve median raphe nükleusunda lokalize olan nöronlar beyindeki primer serotonin kaynaklarıdır (Ninan 1999). Serotonerjik sistem iştah, enerji, uyku, duygudurum, libido ve kognitif fonksiyonların modülasyonundan sorumludur (Ninan 1999). Serotoninin anksiyetede rolü lokus seruleus üzerindeki modulatuar etkileri ve amigdalaya gelen serotonerjik liflerin varlığı ile desteklenmektedir (Dubovsky ve Thomas 1995, Ninan 1999).

Serotonerjik ve noradrenerjik sistemler arasındaki etkileşme de anksiyete gelişimi ile ilişkili olabilir. Maymun beyninde gerçekleştirilen araştırma sonuçlarına göre lokus seruleus noradrenerjik nöronların yanısıra serotonerjik nöronlara da

sahiptir. Ayrıca santral serotonerjik merkez kabul edebileceğimiz beyin sapı raphe sistemi noradrenerjik nöronlar tarafından da innerve edilirken, lokus seruleusun da beyin sapı raphe sisteminden serotonerjik innervasyonlar aldığı saptanmıştır (Mason ve Fibiger 1979, Hohen-Saric 1982, Ninan 1999).

Serotonin reseptörlerinden presinaptik 5-HT_{1A} otoreseptörlerin ve postsinaptik 5-HT₃ reseptörlerinin anksiyete ile ilişkili olduğuna işaret eden önemli veriler mevcuttur. 5-HT_{1A} reseptörlerin parsiyel agonisti olan buspiron, ipsapiron ve gepiron gibi ilaçlar özellikle yaygın anksiyete bozukluğunun tedavisinde kullanılmaktadır (Goldberg ve Finnerty 1979, Yocca 1990). Serotonin 5-HT₃ reseptörlerinin bloke edilmesinin de çeşitli deneysel anksiyete modellerinde olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir. Bu veriler ondansetron gibi 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin anksiyete tedavisinde yeni bir ilaç grubu olabileceğini düşündürmektedir (Rang ve ark. 1999, Olivier ve ark. 2000). Son zamanlarda fluoksetin gibi selektif serotonin reuptake inhibitörleri ile venlafaksin gibi noradrenalin ve serotonin reuptake inhibitörlerinin de muhtelif anksiyete bozukluklarının tedavisinde etkili olduğu gözlenmektedir (Rang 1999, Stahl 2000, Allgulander ve ark. 2001). Bu antidepresanların serotonin ve/veya noradrenalin üzerinde nasıl bir etki oluşturarak anksiyeteyi tedavi ettikleri ise henüz net olarak ortaya konamamıştır.

Depresyonda monoamin hipotezinin dayanaklarından biri de noradrenalinin yanısıra serotonin azlığının da depresyona neden olduğudur. Özellikle 1970'lerin ortalarından itibaren depresyonda serotonin eksikliği hipotezi daha da önem kazanmış, seçici serotonin gerialım inhibitörlerinin (SSRI) tedaviye girmesi ve yaygın şekilde kullanılmasının temelini oluşturmuştur. SSRI ilaçların etki düzeneği bilindiği gibi sinaptik aralıkta gerialımın inhibe edilmesine bağlı olarak serotonerjik aşırımın arttırılması esasına dayanır (Slattery ve ark. 2004). Bununla beraber, özellikle SSRI ilaçlarla tedavide antidepresan etkinin ortaya çıkması için 2-4 haftalık bir süreye gereksinim olması klasik hipotez ile açıklanamamaktadır. Bu durum zaman içinde SSRI'ların presinaptik 5-HT_{1A} otoreseptörlerde duyarsızlaşmaya yol açması ile açıklanabilir. Başlangıçta bu otoreseptörlerin uyarılması serotonerjik aktivitedeki artışı engelleyerek

antidepresan etkinin istenilen düzeyde ortaya çık-mamasına neden olmaktadır (Markou ve ark. 1998, Slattery ve ark. 2004).

Anksiyete ve Depresyonda Rolü Olan Nöropeptidler:

Kolesistokininin bir anksiyete bozukluğu tipi olan panik atakların olası bir nöromedyatörü olduğu ileri sürülmüştür (Harro ve ark. 1993). Kolesistokininin santral sinir sisteminde CCK-A ve CCK-B reseptör tipleri tanımlanmıştır (Dauge ve Lena 1998). CCK-4 ve pentagastrin gibi CCK-B reseptör agonistlerinin insanlarda panik atak ortaya çıkarması (Jarabek ve ark. 1999, Le Melleo ve ark. 2001), buna karşın CI-988 ve L-365,250 gibi CCK-B reseptör antagonistlerinin deney hayvanlarında anksiyolitik etkiler oluşturduğuna işaret eden çalışmalar (Wilson ve ark. 1998, Köks ve ark. 2000) kolesistokininin anksiyete bozukluklarına aracılık eden bir nöromedyatör olduğu yolunda ileri sürülen savı desteklemektedir.

Bir nörokinin olan P maddesi (Substance P) ağrının duyumsanmasında önemli bir role sahiptir. P maddesinin ayrıca diğer nörokininler gibi anksiyetenin modülasyonunda da rolü olduğuna işaret eden deneysel çalışmalar yapılmıştır (Aguiar ve Brandão 1996, Teixeira ve ark. 1996, De Araújo ve ark. 1999, Gavioli ve ark. 1999).

Kolesistokininin depresyon ile ilişkisine işaret eden az sayıda makale yayınlanmıştır. Bu çalışmalar daha çok CCK-B reseptörleri üzerinden opioidlerin antidepresan benzeri aktivitelerinin düzenlenmesi ile ilişkilidir. CCK-B reseptörlerinin bloke edilmesinin opioidlerin antidepresan aktivitelerini artırdığı gösterilmiştir. Benzer etki CCK-A reseptörlerinin blokajı ile oluşmamıştır (Smadja ve ark. 1995, 1997). Bu veriler özellikle CCK-B reseptörlerin anksiyetenin yanısıra depresyon tedavisi için de gelecekte önemli bir hedef olacağı izlenimini vermektedir.

Bir başka nöropeptid olan Nöropeptid Y'nin de anksiyete ve depresyon ile ilişkisine işaret edilmiştir (Uzbyay 2004). Depresif hastalarda (Gjerris ve ark. 1992) serebrospinal sıvıda nöropeptid Y konsantrasyonunda düşüşler olduğu gösterilmiştir. Öte yandan santral sinir sisteminde kortikotropin saliverici hormon (CRF) ile nöropeptid Y etkileşimindeki dengesizliğin depresyona aracılık eden

santral mekanizmalardan biri olabileceği ileri sürülmüştür (Heilig ve ark. 1994). Bu hipotez depresiflerde santral kortikotropin saliverici hormon düzeyinde artışa karşın nöropeptid Y düzeyinde azalma olduğu esasına dayanır (Markou ve ark. 1998). Nöropeptid Y'nin anksiyete ile ilişkisine işaret eden veriler depresyon ile ilişkisine işaret edenler kadar net değildir.

Nitrik Oksid, Glutamat, Anksiyete ve Depresyon:

Nitrik oksid (NO) oluşumunu katalizleyen enzim olan nitrik oksid sentazı (NOS) inhibe eden ajanların sıçanlarda alkol yoksunluk sendromunun erken döneminde ortaya çıkan lokomotor hiperaktivite ve ajitasyon gibi anksiyeteye benzer semptomları inhibe ettiği ve bu yararlı etkilerin NO prekürsörü L-argininin NOS inhibitörlerinden önce verilmesi ile önlediği gösterilmiştir (Uzbyay ve ark. 1997, Uzbyay ve ark. 2000). Ferreira ve arkadaşları (1999) santral selektif bir NOS inhibitörü olan 7-nitroindazolün sıçanlarda oluşturulan deneysel anksiyetede alkolün anksiyolitik etkilerini potansiyelize ettiğini gözlemlemişlerdir. Yıldız ve arkadaşları (2000a) tarafından gerçekleştirilen yakın tarihli başka bir çalışmanın sonuçları da NOS inhibitörü ajanların deney hayvanlarında direk anksiyolitik etkiler oluşturduğuna işaret etmektedir. Baretta ve arkadaşları (2001) ise yakın tarihlerde gerçekleştirdikleri bir çalışmada, farelerde P maddesinin (Substance P) anksiyojenik etkilerine NO'nun aracılık ettiğini düşündüren bulgular elde etmişlerdir. Nitrik oksidin santral sinir sistemindeki eksitator nitelikli etkilerini presinaptik sinir ucunda guanilat siklaz aktivasyonu ve cGMP aracılığı ile glutamat saliverilmesini ve buna paralel olarak postsinaptik membranda NMDA reseptör aktivasyonunu arttırmak suretiyle oluşturduğu sanılmaktadır (Uzbyay ve Oglesby 2001).

Çeşitli NOS inhibitörü ajanların deney hayvanlarında antidepresan etki oluşturduğuna işaret eden bazı çalışmalar yayınlanmıştır (Harkin ve ark. 1999, Yıldız ve ark. 2000b). Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde NOS inhibitörlerinin deney hayvanlarındaki antidepresan benzeri etkilerinin doza bağımlılık gösterdiği gözlenmektedir. NOS inhibitörlerinin bu etkilerinde aynen anksiyetede olduğu gibi adenilat siklaz/cGMP aracılı NMDA reseptör modülasyonunun rolü olabileceği düşünülmektedir (Harkin ve ark. 1999). Öte yan-

dan kompetitif NMDA reseptör antagonistlerinin de deney hayvanlarında antidepresan benzeri etki oluşturduğu bilinmektedir (Papp ve Moryl 1994).

Yukarıdaki bilgilerin ışığında santral NO'nun anksiyete ve depresyon oluşumunda önemli bir role sahip olabileceği anlaşılmaktadır. NO ile NMDA reseptör modülasyonu arasındaki ilişki ile NMDA reseptör antagonistlerinin antidepresan benzeri etkinlikleri göz önüne alındığında NO/glutamat sisteminin gelecekte anksiyete ve depresyon tedavisine yönelik yeni ilaçların geliştirilmesi bakımından önemli bir hedef olabileceği izlenimi ortaya çıkmaktadır.

SONUÇ

Bu derleme çerçevesinde hem anksiyete hem de depresyon oluşumuna katkı sağlayabilecek ortak

nöroanatomik bölgeler ve santral nörotransmitter sistemleri irdelenmiş, her iki hastalıktan sadece birinde katkısı olan sistem ve nörotransmitterler bu derleme kapsamı dışında bırakılmıştır. Örneğin, anksiyetede rolü oldukça net olan ancak depresyondaki katkısı ile ilişkili yeterli veri bulunmayan adozin ve adozinerjik sistem üzerinde durulmamıştır. Sonuç olarak, beyin GABA-erjik, noradrenerjik ve serotonerjik sistemleri anksiyetenin yanısıra depresyon oluşumunda da önemli bir role sahip olduğu görülmektedir. Kolesistokinin ve nöropeptid Y ile santral nitrerjik ve glutamaterjik sistemler anksiyete ve depresyon tedavisinde yeni geliştirilebilecek ilaçlar için önemli hedefler olma özelliğine sahiptir. Stres ve nöroplastisite kavramı da gerek anksiyete ve depresyon oluşumunda gerekse bunların tedavisinde önemli bir hedef olabilir.

KAYNAKLAR

- Aguiar MS, Brandão ML (1996) Effects of microinjections of the neuropeptide substance P in the dorsal periaqueductal gray on the behaviour of the rats in the plus-maze test. *Physiol Behav*, 60:1183-1186.
- Allgulander C, Hackett D, Salinas E (2001) Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder. Twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Psychiatry*, 179:15-22.
- Baretta IP, Assrey J, De Lima TCM (2001) Nitric oxide involvement in the anxiogenic-like effect of substance P. *Behav Brain Res*, 121:199-205.
- Bengtsson HJ, Kele J, Johansson J ve ark. (2000) Interaction of the antidepressant mirtazapine with alpha2-adrenoceptors modulating the release of 5-HT in different rat brain regions in vivo. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 363: 406-412.
- Bezchlibnyk-Butler K, Aleksic I, Kennedy SH (2000) Citalopram: a review of pharmacological and clinical effects. *J Psychiatry Neurosci*, 25:241-254.
- Braestrup C (1982) Neurotransmitters and CNS disease, anxiety. *Lancet*, 6: 1034.
- Brick J, Erickson CK (1998) *Drugs, the Brain, and Behavior. The Pharmacology of Abuse and Dependence*. New York, The Haworth Medical Press, s. 119-131.
- Burghardt NS, Sullivan GM, McEwen BS ve ark. (2004) The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram increases fear after acute treatment but reduces fear with chronic treatment: a comparison with tianeptine. *Biol Psychiatry*, 55:1171-1178.
- Carvey PM (1998) *Drug Action in the Central Nervous System*. New York, Oxford University Press, s.123-150.
- Czéh B, Michaelis T, Watanabe T ve ark. (2001) Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98: 12796-12801.
- Dauge V, Lena I (1998) CCK in anxiety and cognitive processes. *Neurosci Biobehav Rev*, 22:815-825.
- Davis M, Rainnie D, Casell M (1992) Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. *Trends Neurosci*, 7:208-214.
- De Araújo JE, Silva RCB, Huston JP ve ark. (1999) Anxiogenic effects of substance P and its 7-11 C terminal, but not 1-7 N terminal, injected into the dorsal periaqueductal gray. *Peptides*, 20:1437-1444.
- Dubovsky SL, Thomas M (1995) Beyond specificity: effects of serotonin and serotonergic treatments on psychobiological dysfunction. *J Psychosom Res*, 39:429-444.
- Duman RS (2002) Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiatry*, 17 (Suppl 3):306-310.
- Emrich HM, Von Zerssen D, Kissling W ve ark. (1980) Effect of sodium valproate on mania. The GABA-hypothesis of affective disorders. *Arch Psychiatr Nervenkr*, 229:1-16.
- Ferreira VMM, Valenzuela CF, Morato GS (1999) Role of nitric oxide-dependent pathways in ethanol-induced anxiolytic effects in rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 23:1898-1904.
- Fuchs E, Czéh B, Michaelis T ve ark. (2002) Synaptic plasticity and tianeptine: structural regulation. *Eur Psychiatry*, 17 (Suppl 3):311-317.
- Gavioli E, Canteras NS, De Lima TCM (1999) Anxiogenic-like effect induced by substance P injected into lateral septal nucleus. *Neuroreport*, 10:3399-3403.
- Gjerris A, Widerlov E, Werdelin L ve ark. (1992) Cerebrospinal fluid concentrations of neuropeptide Y in depressed patients and in controls. *J Psychiatry Neurosci*, 17:23-27.

- Goldberg HL, Finnerty RJ (1979) The comparative efficacy of buspirone and diazepam in the treatment of anxiety. *Am J Psychiatry*, 136:1184-1187.
- Gurvits TV, Shenton ME, Hokama H ve ark. (1996) Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 40:1091-1099.
- Harkin AJ, Bruce KH, Craft B ve ark. (1999) Nitric oxide synthase inhibitors have antidepressant-like properties in mice. 1. Acute treatments are active in the forced swim test. *Eur J Pharmacol*, 372:207-213.
- Harro J, Vasar E, Bradwejn J (1993) CCK in animal and human research on anxiety. *Trends Pharmacol Sci*, 14:244-249.
- Heilig M, Koob GF, Ekman R ve ark. (1994) Corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y: role in emotional integration. *Trends Neurosci*, 17:80-85.
- Holmberg G, Gershon S (1961) Autonomic and psychic effects of yohimbine hydrochloride. *Psychopharmacologia*, 2:93-106.
- Hohen-Saric R, Merchant AF, Keyser ML ve ark. (1981) Effects of clonidine on anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 38:1278-1282.
- Hoehn-Saric R (1982) Neurotransmitters in anxiety. *Arch Gen Psychiatry*, 39:735-742.
- Jarabek I, Boulenger JP, Bradwejn J ve ark. (1999) CCK4-induced panic in healthy subjects I: psychological and cardiovascular effects. *Eur Neuropsychopharmacol*, 9:149-155.
- Karobath M, Supavilai P, Placheta P ve ark. (1981) Interactions of anxiolytic drugs with benzodiazepine receptors. *Adv Biosci*, 31:229-238.
- Köks S, Männistö PT, Bourin M ve ark. (2000) Cholecystokinin-induced anxiety in rats: relevance of pre-experimental stress and seasonal variations. *J Psychiatry Neurosci*, 25:33-42.
- Langer SZ (1981) Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev*, 32:337-362.
- Le Melledo J, Jhangri GS, Lott P ve ark. (2001) Effect of medroxyprogesterone pre-treatment on pentagastrin-induced panic symptoms in females with panic disorder. *Psychiatry Res*, 101:237-242.
- Lloyd KG, Zivkovic B, Scatton B ve ark. (1989) The GABA-ergic hypothesis of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 13: 341-351.
- Lucassen PJ, Fuchs E, Czeh B (2004) Antidepressant treatment with tianeptine reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. *Biol Psychiatry*, 55: 789-796.
- Magarinos AM, Deslandes A, McEwen BS (1999) Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress. *Eur J Pharmacol*, 371:113-122.
- Markou A, Kosten TR, Koob GF (1998) Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, 18:135-174.
- Mason ST, Fibiger HC (1979) Anxiety: The locus ceruleus disconnection. *Life Sci*, 25:2141-2147.
- McEwen BS, Magarinos AM, Reagan LP (2002) Structural plasticity and tianeptine: cellular and molecular targets. *Eur Psychiatry*, 17 (Suppl 3):318-330.
- Ninan PT (1999) The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety. *J Clin Psychiatry*, 60(Suppl 22):12-17.
- Olivier B, van Wijngaarden I, Soudijn W (2000) 5-HT₃ receptor antagonists and anxiety; a preclinical review. *Eur Neuropsychopharmacol*, 10:77-95.
- Olsen RW (1982) Drug interactions at the GABA receptor-ionophore complex. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 22:245-277.
- Papp M, Moryl E (1994) Antidepressant activity of non-competitive and competitive NMDA receptor antagonists in a chronic mild stress model of depression. *Eur J Pharmacol*, 263 :1-7.
- Petty F (1995) GABA and mood disorders.: a brief review and hypothesis. *J Affect Disord*, 34:275-281.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM (1999) *Pharmacology*, 4. baskı, Edinburgh, Churchill Livingstone, s. 528-538.
- Reagan LP, Rosell DR, Wood GE ve ark. (2004) Chronic restraint stress up-regulates GLT-1 mRNA and protein expression in the rat hippocampus: reversal by tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101:2179-2184.
- Redmond DE, Huang YH (1979) New evidence for a locus ceruleus-norepinephrine connection with anxiety. *Life Sci*, 25:2149-2162.
- Reisine T (1981) Adaptive changes in catecholamine receptors in the central nervous system. *Neuroscience*, 6:1471-1502.
- Rocher C, Spedding M, Munoz C ve ark. (2004) Acute stress-induced changes in hippocampal/prefrontal circuits in rats: effects of antidepressants. *Cereb Cortex*, 14: 224-229.
- Sah DWY, Ossipov MH, Porreca F (2003) Neuropathic factors as novel therapeutics for neuropathic pain. *Nat Rev Drug Discov*, 2: 460-472.
- Santarelli L, Saxe M, Gross C ve ark. (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301:805-809.
- Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 122:509-522.
- Sevy S, Papadimitriou GN, Surmont DW ve ark. (1989) Noradrenergic function in generalized anxiety disorder, major depressive disorder, and healthy subjects. *Biol Psychiatry*, 25:141-152.
- Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF ve ark. (1998) Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry*, 172:527-532.
- Shiah IS, Yatham LN (1998) GABA function in mood disorders: an update and critical reviews. *Life Sci*, 63:1289-1303.
- Sheline YI, Wang PW, Gado MH ve ark. (1996) Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93:3908-3913.
- Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ (2004) Invited review: The

- evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol*, 18:1-21.
- Smadja C, Maldonado R, Turcaud S ve ark. (1995) Opposite role of CCK (A) and CCK (B) receptors in the modulation of endogenous enkephalin antidepressant like effects. *Psychopharmacology*, 120: 400-408.
- Smadja C, Ruiz F, Coric P ve ark. (1997) CCKB receptors in the limbic system modulate the antidepressant-like effects induced by endogenous enkephalins. *Psychopharmacology*, 132:227-236.
- Stahl SM (2000) *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 2. Baskı, Cambridge University Press, Cambridge.
- Starke K, Taube HD, Borowski E (1977) Presynaptic receptor systems in catecholaminergic transmission. *Biochem Pharmacol*, 26:259-268.
- Tallman JF, Paul SM, Skolnick P ve ark. (1980) Receptors for the age of anxiety: Pharmacology of the benzodiazepines. *Science*, 207:274-281.
- Teixeria RM, Santos ARS, Calixto JB ve ark. (1996) Effects of central administration of tachykinin receptor agonists and antagonists on plus-maze behavior in mice. *Eur J Pharmacol*, 311:7-14.
- Uzbay İT, Erden BF, Tapanyığıt EE ve ark. (1997) Nitric oxide synthase inhibition attenuates signs of ethanol withdrawal in rats. *Life Sci*, 61: 2197-2209.
- Uzbay İT, Yeşilyurt Ö, Çelik T ve ark. (2000) Effects of agmatine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Behav Brain Res*, 107:153-159.
- Uzbay İT, Oglesby MW (2001) Nitric oxide and substance abuse. *Neurosci Biobehav Rev*, 25:43-52.
- Uzbay İT (2002) Tianeptinin depresyon dışında diğer klinik etkileri ve potansiyel kullanım alanları. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5 (Ek 2):18-23.
- Uzbay İT, Yüksel N (2002) Anksiyete tedavisinde venlafaksin: Farmakolojisi ve kullanım güvenliği. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5 (Ek 1):27-35.
- Uzbay İT (2004) *Psikofarmakolojin Temelleri ve Deneysel Teknikler*, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi.
- Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM (2001) Tianeptine: a review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs*, 15:231-259.
- van der Kolk BA, Dreyfuss D, Michales M ve ark. (1994) Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 55:517-522.
- Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana BS ve ark. (2002) Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci*, 22:6810-6818.
- Wilson J, Watson WP, Little HJ (1998) CCK(B) antagonists protect against anxiety-related behavior produced ethanol withdrawal, measured using the elevated-plus maze. *Psychopharmacology*, 137:120-131.
- Yıldız F, Ulak G, Erden BF ve ark. (2000a) Anxiolytic-like effects of 7-nitroindazole in the rat plus-maze test. *Pharmacol Biochem Behav*, 65:199-202.
- Yıldız F, Erden BF, Ulak G ve ark. (2000b) Antidepressant-like effect of 7-nitroindazole in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacology*, 149:41-44.
- Yocca FD (1990) *Novel Anxiolytic Agents: Actions on Specific Subtypes of Central 5-HT Receptors, Current and Future Trends in Anticonvulsant, Anxiety and Stroke Therapy*, BS Meldrum, M Williams (Eds.), New York, Wiley-Liss, s. 145-167.