

# Anksiyetenin Nörobiyolojisi

İ. Tayfun UZBAY\*

Normal anksiyete organizmanın biyolojik bir korunma sistemidir ve potansiyel bir tehlike algılandığında ortaya çıkarak organizmanın tehlikeli durumdan kendini sakınarak yaşamının devam etmesini sağlar. Eğer anksiyete objektif bir tehlike durumu olmaksızın sanki varmış gibi algılanarak abartılı ve kişinin günlük yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen subjektif bir beklenti hissi, dehşet, endişe veya bir felaketin yaklaştığı duygusu ile karakterize ise "anormal anksiyete"den söz edilir. Anormal anksiyete patolojik bir olgudur ve mutlaka psikolojik ve/veya farmakolojik tedaviyi gerektirir (Hohen-Saric 1979, Hoehn-Saric 1982, Rech 1991, Yüksel 2001). Patolojik anksiyetenin şiddeti ve seyri önemli ölçüde değişkenlik gösterir. Süresi ise saniyeler ile aylar-yıllar arasında değişkenlik gösterebilir. Beklenmedik biçimde ani olarak ortaya çıkan, kısa süreli yoğun anksiyete "panik atak" adını alır. Özel durumlarda ortaya çıkan anksiyete ise "fobi" veya "durumsal anksiyete" olarak adlandırılır. Fobiler özgül olabi-leceği gibi sosyal nitelikli de olabilir (Yüksel 2001). DSM-IV'e göre anksiyete bozuklukları Tablo 1'de görülmektedir.

Anksiyetenin psikolojik ve somatik bileşenleri vardır. Psikolojik bileşen önemli ölçüde bireysel değişkenlik gösterir. Somatik belirtiler arasında kas spazmları, sırt, baş ve göğüs ağrıları, güçsüzlük, tremor, sık

idrara çıkma, soğuk terleme, yorgunluk, irkilme, palpasyondan taşikardi ve ritim bozukluklarına kadar değişen kardiyak belirtiler, solukluk, hiperventilasyon, nefes darlığı ve göğüste sıkışma duygusu gibi solunum sistemi ile ilişkili belirtiler, ağız kuruluğu, midede ağrı ve yanma duygusu, diare, bulantı, kusma ve boğazda yumru hissi gibi gastrointestinal kaynaklı belirtiler sayılabilir. Santral sinir sistemi ile ilişkili olarak baş dönmesi, parasteziler ve aşırı sinirlilik gibi belirtiler ortaya çıkabilir (Rech 1991, Brick ve Erickson 1998, Yüksel 2001). Somatik (otonom) belirtiler anksiyetenin patolojisi ile doğrudan ilişkili değildir. Otonom sinir sisteminde özellikle sempatik aktivitede oluşan artışa bağlı olarak ortaya çıkarlar ve patolojik anksiyetenin oluşumuna katkı sağlarlar (Braestrup 1982).

## ANKSİYETE İLE İLİŞKİLİ NÖROANATOMİK YAPILAR

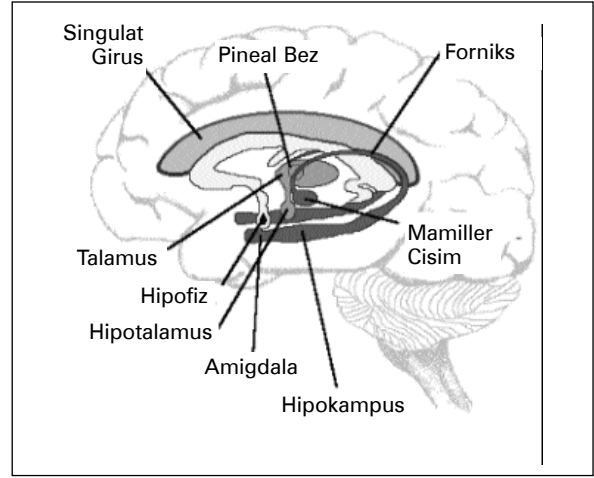
Normal veya anormal anksiyete esas olarak santral sinir sisteminden kaynaklanmaktadır. Beyindeki subkortikal yapılar içinde talamus, hipotalamus, hippo-kampus, pineal bez, hipofiz ve amigdala gibi önemli nöroanatomik oluşumları içeren limbik sistem bel-lek ve duygudurum değişikliklerinden sorumlu önemli bir bölgedir (Brick ve Erickson 1998) (Şekil 1).

Limbik yapılar içinde amigdala korku duygusu ve anksiyete oluşumunda en önemli role sahip olan nöroanatomik oluşumdur (Davis ve ark. 1992) (Şekil 1). Amigdala ve amigdala ile nöronal bağlantılarla iletişim kuran lateral hipotalamus, vagusun dorsome-

\* Doç. Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Deneysel Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi, ANKARA

**Tablo 1. DSM-IV'e göre anksiyete bozuklukları**

Yaygın anksiyete bozukluğu
Akut stres bozukluğu
Obsesif kompulsif bozukluklar
Post-travmatik stres bozukluğu
Genel tıbbi duruma veya alkol ve diğer bağımlılık yapıcıların yoksunluğuna bağlı olarak ortaya çıkan anksiyete bozukluğu
Panik bozukluğu (agorafobi ile birlikte veya tek başına)
Fobiler (özgül veya sosyal)

**Şekil 1.** Limbik sistem.

dial nükleusu, nükleus ambiguus, parabrakial nükleus, ventral tegmental alan (VTA), lokus seruleus (LC), pedinkülopontin nükleus (PPN), nükleus retikülaris ve hipotalamusun paraventriküler nükleusu normal ve patolojik anksiyete oluşumunda rolü olan belli başlı nöroanatomik yapılardır (Carvey 1998, Ninan 1999). Tablo 2'de bu nöroanatomik yapıların uyarılması ile ortaya çıkan anksiyete belirtileri görülmektedir.

#### ANKSİYETE BELİRTİLERİ OLUŞTURAN KİMYASAL VE FARMAKOLOJİK MADDELER

İnsanlar ve deney hayvanlarında bazı kimyasal ve farmakolojik ajanların verilmesi doza ve bireysel duyarlılığa bağlı olarak değişen şiddette yukarıda sıralanan anksiyete semptomlarından bir veya daha fazlasını ortaya çıkararak anksiyete benzeri akut bir tabloya neden olurlar. Dışarıdan verildiğinde anksiyete benzeri klinik tablo oluşturan ajanlar Tablo 3'te verilmiştir.

#### ANKSİYETE OLUŞUMUNDA ROLÜ OLAN TEMEL NÖROTRANSMİTTER SİSTEMLERİ

Bilimsel çalışmaların sonuçları Gama Amino Butirik Asid (GABA)-Benzodiazepin Reseptörü-Cl<sup>-</sup> İyonofor Kompleksi, Noradrenerjik Sistem ve Serotonerjik Sistem olmak üzere üç temel santral nörotransmitter sistemi 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 arttırarak 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-hipofizier yolak ve ACTH'nin de depresiflerde inaktif iken anksiyete ve artmış strese aktif olduğu bilinmektedir. Yukarıda bahsedilen temel nörotransmitter sistemleri dışında santral nöropeptidler olan kolesistokinin ve P madde-si (Substance P), santral sinir sisteminin GABA dışın-

**Tablo 2. Anksiyete belirtilerinden sorumlu nöroanatomik yapılar ve neden oldukları belirtiler\***

Nöroanatomik oluşum	Anksiyete belirtileri
Lateral hipotalamus	Taşikardi, ciltte solukluk, pupillerde genişleme
Nükleus ambiguus ve vagusun dorsomedial nükleusu	Sık idrara çıkma, sık defekasyon, bradikardi
Parabrakial nükleus	Hiperventilasyon, takipne, dispne
VTA, LC, PPN	Uyanıklıkta artış, taşikardi, tremor, terleme, pupillerde genişleme
Nükleus retikülaris	İrkilme refleksinde aşırılaşma
Paraventriküler nükleus	ACTH salınımında artışa bağlı olarak stres yanıtlarında aşırılık

\* Carvey 1998, Ninan 1999, ACTH= Adrenokortikotropik hormon

**Tablo 3. Anksiyete semptomlarına neden olan bazı kimyasal ve farmakolojik ajanlar\***

Sodyum laktat
CO <sub>2</sub>
Yohimbin (selektif $\alpha_2$ adrenerjik reseptör antagonisti)
Kafein (non-spesifik adenozin reseptör antagonisti)
Pentilentetrazol (PTZ)**
Pikrotoksin
Benzodiazepin invers agonistleri***
$\beta$ -karbolinler
$\beta$ -CCM
$\beta$ -CCE
$\beta$ -FG-7142
Kolesistokinin-B reseptör agonistleri
CCK-4
Pentagastrin

\*Hamon (1997).

\*\*PTZ deney hayvanlarında 75-100 mg/kg gibi dozlarında konvülan bir ajandır ve deneysel epilepsi modeli oluşturulmasında kullanılır (Loskota ve ark. 1974). PTZ'nin 15-20 mg/kg gibi düşük dozları deney hayvanlarında koşullu anksiyete modeli oluşturmak amacıyla kullanılır (Lal ve Emmett-Oglesby 1983).

\*\*\*Benzodiazepin invers agonistleri nöron üzerinde benzodiazepin bağlanma noktalarına aynı benzodiazepinler gibi bağlanırlar ancak bu bağlanma sonucunda benzodiazepinlerin oluşturduğu etkilere zıt etkiler ortaya çıkarırlar (Rang ve ark. 1999).

daki diğer inhibitör nörotransmitteri olan adenozin ve glutamaterjik sistem ile birlikte santral nitrik oksidin (NO) de anksiyete gelişiminde ve sürdürülmesindeki rolü tartışılmaktadır (Braestrup 1982, Hohen Saric 1992, Hohen-Saric 1982, Stahl 1996, Carvey 1998, Ninan 1999). Anksiyete oluşumunda önemli role sahip olan temel nörotransmitter sistemler ve bunların anksiyete oluşumuna katkıları aşağıda daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

#### GABA-Benzodiazepin Reseptör- Cl<sup>-</sup> İyonoforu

Amino asit yapısında olan GABA memeli santral sinir 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).

GABA ile ilişkili ilk düşünceler GABA'nın santral sinir sisteminde presinaptik sinir uçlarında etkili olarak eksitator nitelikli nörotransmitterlerin sinaptik aralığa

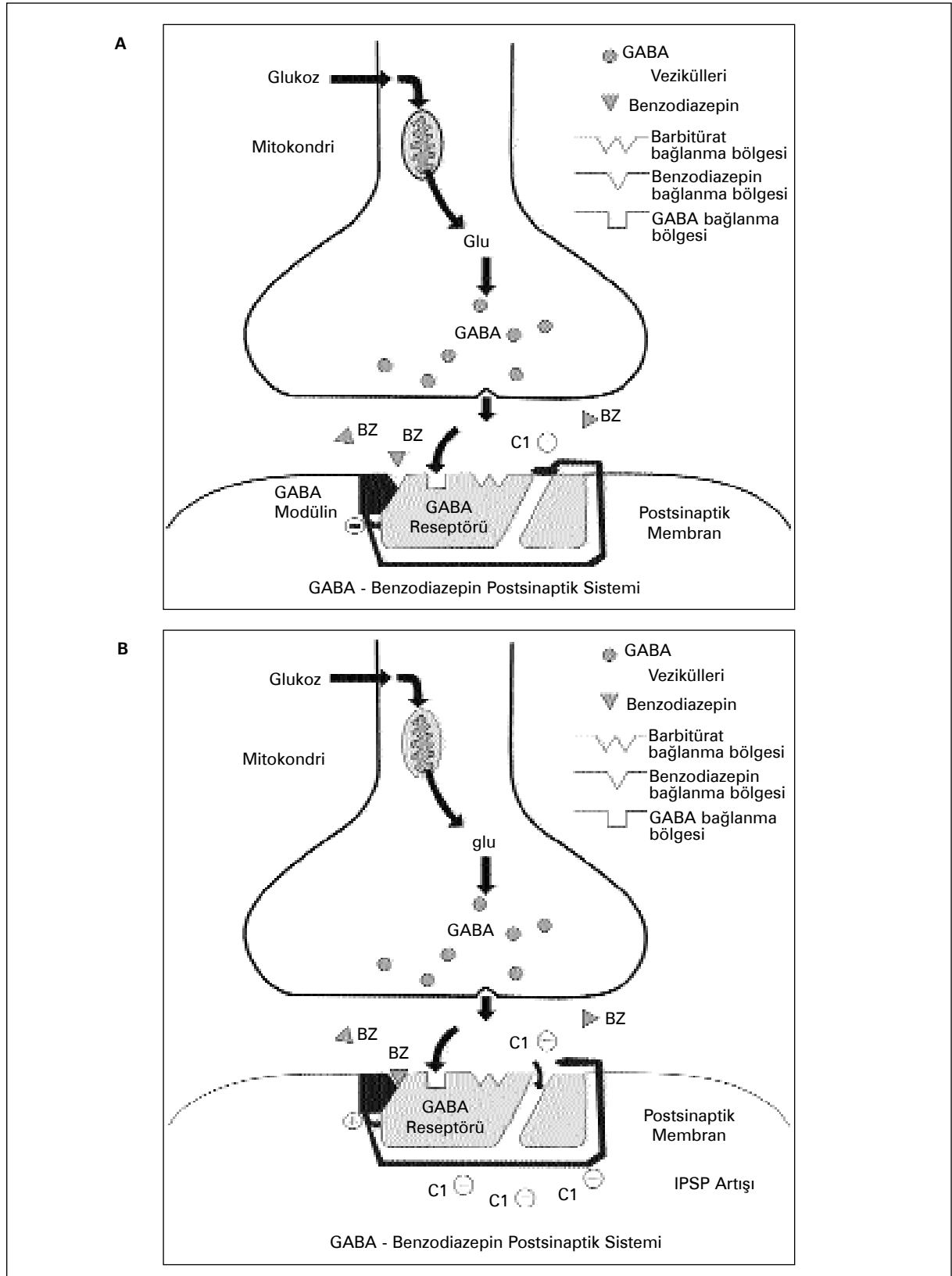
salverilmelerini önlediği ve presinaptik inhibisyon yaptığı şeklindeydi. Bu gözlemler günümüzde hala geçerli olmakla birlikte izleyen çalışmalar GABA'nın sadece presinaptik bölgede değil postsinaptik bölgede de inhibitör etkiler yaptığına işaret etmektedir (Braestrup 1982). Deneysel çalışmalar GABA'nın 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 anksi-yolitik etkili ilaçlara özgül başka reseptörlerin de GABA reseptörlerine bitişik olarak bir klorür iyonoforu ile birlikte kompleks bir 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).

Anksiyetede benzodiazepinlerin olumlu etkilerinin mekanizmasının anlaşılmasına yönelik en önemli buluş kuşkusuz 1977 yılında Squeres ve Braestrup'un sıçan beyninde benzodiazepinlere özgü reseptörleri göstermesi olmuştur. Bu gözlem anksiyetenin mekanizmasının anlaşılması ve tedavisine de önemli bir katkıda bulunmuştur. Daha sonra Braestrup ve Nielsen (1980) benzodiazepin reseptörlerinin BZ1 ve BZ2 olmak üzere en az iki alt tipte olduğunu ileri sürmüştür. BZ2 reseptörlerinin maymun beyninde amigdala, hippokampus ve prefrontal korteksin bir kısmı gibi anksiyete oluşumunda da rolü olan önemli limbik yapılarda yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir ve benzodiazepinlerin anksiyolitik etkisinde BZ1'lerden çok BZ2'lerin katkısı olduğu ileri sürülmüştür (Braestrup 1982).

Benzodiazepin grubu anksiyolitikler etkilerini GABA-A reseptörü-BZ reseptörü-Cl<sup>-</sup> iyonofor kompleksini etkileyerek oluştururlar. Bu kompleksin anksiyete oluşumuna da katkısı vardır (Braestrup 1982). Sistemin çalışması Şekil 2 A ve B'de görülmektedir.

GABA reseptörü-BZ reseptörü-Cl<sup>-</sup> iyonoforu kompleksine bitişik olarak yerleşmiş ve GABA reseptörünün GABA'ya duyarlılığını negatif yönde etkile-yerek normalde Cl<sup>-</sup> iyonoforunun kapalı olmasını ve hücre içine fazla Cl<sup>-</sup> girişini engelleyen (Şekil 2A) "GABA



Şekil 2. GABA-BZ reseptör-Cl<sup>-</sup> iyonoforu kompleksinin çalışması.

modülün" isimli başka bir proteinin varlığı iddia edilmektedir (Brick ve Erickson 1998). Normalde GABA modülün presinaptik uçtan salıverilen GABA moleküllerine GABA reseptörünün afinitesini azaltır. Bu durumda GABA reseptörü yeterince uyarılamaz ve kompleksin Cl<sup>-</sup> iyonoforu kapalıdır (Şekil 2A). GABA reseptörüne bitişik benzodiazepin reseptörüne benzodiazepin molekülleri bağlandığında GABA modülünün inaktivasyonu sonucu GABA reseptörlerine GABA moleküllerinin bağlanması kolaylaşır. GABA'nın aktivasyonu sonucu Cl<sup>-</sup> iyonoforu açılır ve postsinaptik bölgeye geçen fazla miktarda Cl<sup>-</sup> iyonu inhibitör postsinaptik potansiyelde artışa bağlı olarak inhibitör etkiler ortaya çıkarır (Şekil 2B). Benzodiazepinlerin anksiyolitik etkilerini bu mekanizma ile oluşturdukları düşünülmektedir (Braestrup 1982, Ertekin 1984, Brick ve Erickson 1998).

#### Lokus Seruleus ve Noradrenerjik Sistem

Lokus seruleus ponsun dorsal bölümünde yer alan ve santral sinir sistemindeki toplam noradrenalinin yaklaşık %70'ini içeren bir nükleusdur (Redmond ve Huang 1979, Hohen-Saric 1982). Lokus seruleustan çıkan noradrenerjik lifler serebral ve serebellar korteksleri, limbik sistemi, beyin sapını ve medulla spinalisi innerve eder ve lokus seruleus santral sinir sisteminin otonomik ve emosyonel alarm yanıtları ile ilişkili merkezidir (Hohen-Saric 1982).

Lokus seruleusun uyarılması ve noradrenalin düzeyinin artması korku duyumsama, taşikardi, tremor, ağız kuruluğu, kan basıncında artış, gastrointestinal sistemde peristaltik hareketlerde artış, terleme ve pupillalarda genişleme gibi otonomik ve emosyonel anksiyete semptomlarına neden olur (Redmond ve Huang 1979, Hohen-Saric 1982, Stahl 1996, Ninan 1999). Anksiyete teşhisi konanlarda noradrenalin ile birlikte noradrenalinin major metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglolik düzeylerinde artışlar saptanmıştır (Sevy ve ark. 1989).

Lokus seruleustaki noradrenerjik nöron gövdelerinde GABA reseptörlerinin de yüksek konsantrasyonda bulunduğu gözlenmiştir. Buna dayanarak benzodiazepinlerin anksiyete üzerindeki yararlı etkilerine lokus seruleusta GABA aracılı noradrenerjik inhibisyonun da katkısı olabileceği ileri sürülmüştür (Ninan 1999).

Noradrenalin etkilerini bilindiği gibi iki alt reseptör tipi aracılığı ile oluşturmaktadır. Bunlar alfa (a) ve beta (b) reseptörleridir. Alfa reseptörlerin a1 ve a2, beta reseptörlerin ise b1 ve b2 alt tipleri bulunmakta-

dır (Hohen-Saric 1982). Beta reseptörlerin her iki alt tipi de beyinde bulunmaktadır. Bununla beraber b1 reseptörler kortekste noradrenaline daha duyarlı iken b2 reseptörler daha çok vasküler yapı ile ilişkilidir (Rei-si-ne 1981). Anksiyetenin terleme, tremor ve taşı-kar-di gi-bi semptomlarını inhibe eden ve anksiyete te-davi-sinde yeri olan propranolol gibi b blokörler peri-ferdeki etkilerinin yanısıra santral b reseptörleri de bloke etmek suretiyle etkili olabilirler (Rang ve ark. 1999).

b reseptörlerin yanısıra a reseptörlerin de her iki alt tipi beyinde bulunmaktadır (Hohen-Saric 1982). a1 tipi adrenerjik reseptörler santral sinir sisteminde sadece postsinaptik bölgelerde lokalize iken a2 alt tipi presinaptik lokalizasyona sahiptir ve otoreseptör olarak işlev görür. Bu reseptörlerin uyarılması sinaptik aralığa noradrenalin salıverilmesini inhibe eder (Starke ve ark. 1977, Langer 1981). Nitekim selektif bir a2 reseptör antagonisti olan yohimbin maymunlarda (Redmond ve Huang 1979) ve insanlarda (Helmsberg ve Gershon 1961) anksiyeteye neden olur-ken, bir presinaptik a2 reseptör agonisti olan klonidin insanlarda anksiyete üzerine olumlu etkilere sahip olduğu gözlenmiştir (Hohen-Saric ve ark. 1981).

#### Serotonerjik Sistem

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 anksiyete gelişimi ile ilişkili olabilir. Maymun beyinde gerçekleştirilen araştırma sonuçlarına göre lokus seruleus noradrenerjik nöronların yanısıra serotonerjik nöronlara da sahiptir. Ayrıca santral serotonerjik merkez kabul edileceğimiz 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).

Lokus seruleus ve noradrenerjik sistem ile etkileşme dışında benzodiazepinlerin anksiyolitik etkilerinde kısmen santral serotonerjik aktiviteyi modüle

etme-lerinin de rolü olduğu ileri sürülmüştür (Stein ve ark. 1975, Sepinwall ve Cook 1980).

Serotonin reseptörlerinden presinaptik 5-HT<sub>1A</sub> otoreseptörlerin ve postsinaptik 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinin anksiyete ile ilişkili olduğuna işaret eden önemli veriler mevcuttur. 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerin parsiyel agonisti olan buspiron, ipsapiron ve gepiron gibi ilaçlar özellikle yaygın anksiyete bozukluğunun tedavisinde kullanılmaktadır (Goldberg ve Finnerty 1979, Yocca 1990). Serotonin 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinin bloke edilmesinin de çeşitli deneysel anksiyete modellerinde olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir. Bu veriler ondansetron gibi 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerinin anksiyete tedavisinde yeni bir ilaç grubu olabileceğini düşündürmektedir (Rang ve ark. 1999, Olivier ve ark. 2000). Son zamanlarda fluoksetin gibi selektif serotonin gerialım inhibitörleri ile venlafaksin gibi noradrenalin ve serotonin gerialım inhibitörlerinin de muhtelif anksiyete bozukluklarının tedavisinde etkili olduğu gözlenmektedir (Stahl 1996, Rang ve ark. 1999, Allgulander ve ark. 2001). Bu antidepressanların serotonin ve/veya noradrenalin üzerinde nasıl bir etki oluşturarak anksiyeteyi tedavi ettikleri ise henüz net olarak ortaya konamamıştır.

#### **ANKSİYETEDA ROLÜ OLAN NÖROPEPTİDLER, KOLESİSTOKİNİN VE P MADDESİ**

Kolesistokininin beyin sapının ve orta beynin birçok bölümünde bulunan uyanç (arousal) ve duygudurum ile ilişkili bir nöropeptiddir (Rang ve ark. 1999). Kolesistokininin bir anksiyete bozukluğu tipi olan panik atakların olası bir nöromediyatörü 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 yakın tarihli çalışmalar (Wilson ve ark. 1998, Köks ve ark. 2000) kolesistokininin anksiyete bozukluklarına aracılık eden bir nöromediyatör 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 (Aguilar ve Brandão 1996, Teixeira ve ark. 1996, De Araújo ve ark. 1999, Gavioli

ve ark. 1999). P maddesinin anksiyojenik etkilerine santral nitrik oksidin önemli bir katkısı olduğuna işaret eden deneysel bulgular elde edilmiştir (Baretta ve ark. 2001).

#### **Adenozin**

Adenozin riboza bağlı bir pürindir; beyinde kendine özgü reseptörleri vardır (Snyder ve ark. 1981, Daly ve ark. 1981) ve GABA gibi santral sinir sisteminin inhibitör nitelikli nörotransmitterlerinden biridir. Beyindeki birçok nöronun ateşlenmesini (firing) inhibe edici özelliğe sahiptir (Hohen-Saric 1982, Brundege ve Dunwiddie 1997).

Adenozinin santral sinir sisteminde yer alan A<sub>1</sub> ve A<sub>2a</sub> reseptör tiplerinin anksiyete ile ilişkili olduğuna işaret eden çalışmalar yapılmıştır. Şöyle ki, adenozin reseptörlerinin nonspesifik bir antagonistisi olan metilksantin türevi kafein ve teofilin santral adenozin reseptörlerini bloke ederek adenozinin nöronların ateşlenmesini engelleyen inhibitör etkilerini bloke etmekte ve anksiyete semptomlarına neden olmaktadır (Greden ve ark. 1978, Nehlig ve ark. 1992, Fredholm 1995, Jain ve ark. 1995, El Yacoubi 2000). Ayrıca farelerde gerçekleştirilen bazı deneysel çalışmaların sonuçları özellikle selektif adenozin A<sub>1</sub> reseptör agonistlerinin anksiyolitik etkiye sahip olduğuna işaret etmektedir (Jain ve ark. 1995, Florio ve ark. 1998). Gerek adenosin A<sub>1</sub> gerekse A<sub>2a</sub> reseptörlerinin yokluğunun ise farelerde anksiyete belirtilerini şiddetlendirdiği ileri sürülmüştür (Deckert 1998, Johansson 2001).

Tüm bu çalışmaların sonuçları özellikle adenozin reseptörlerinin anksiyete tedavisinde yeni ilaçların geliştirilmesine yönelik önemli bir hedef olabileceğini düşündürmektedir.

#### **Nitrik Oksid ve Glutamat**

Nitrik oksid (NO) periferde olduğu kadar santral sinir sisteminde de önemli biyolojik aktivitesi olan labil ve çok kısa ömürlü (6-10 saniye) bir serbest radikal gazdır (Snyder ve Bredt 1992). Gerek periferde gerekse santral sinir sisteminde NO prekürsörü amino asit L-argininden kalsiyum/kalmodulin, oksijen ve NADPH'nin (nikotinamid adenin dinükleotid) katıldığı ve NO sentaz (NOS) enzimi tarafından katalizlenen bir reaksiyonla sentezlenir (Bredt ve Snyder 1992). NO'nun santral sinir sisteminde bir nörotransmitter fonksiyonuna sahip olduğu iddia edilmektedir (Garthwaite 1991, Moncada ve ark. 1991, Garthwaite ve Boulton 1995) ve santral L-arginin-NO yolağının

varlığından söz edilmektedir (Moncada ve Higgs 1993). NO sentezini katalizleyen enzim olan NOS'nin amigdala, lokus seruleus, dorsal periakueduktal gri cevher, hipotalamus, hipokampus, striatum, korteks ve serebellum gibi beyin bölgelerinde bulunduğu gösterilmiştir (Forstermann ve ark. 1990, Knowles ve Moncada 1994). Özellikle amigdala ve lokus seruleustaki NOS varlığı anksiyete ile NO ilişkisi bakımından önem taşımaktadır.

NO'nun epilepsi (Kapatlı ve Uzbay 1997), ağrı (Moore ve ark. 1991), kognitif fonksiyonlar (Yamada ve ark. 1995) ve dopamin gibi bazı nörotransmitterlerin salıverilmesinin regülasyonu ve gerialımı (Yamada ve ark. 1995) gibi bazı santral olaylarda rolü olabileceğine dair yayınlar yapılmıştır. Deney hayvanlarında gerçekleştirilen bazı çalışmalarda, NOS inhibitörü ajanların sıçanlarda alkol yoksunluk sendromunun erken döneminde ortaya çıkan lokomotor hiperakti-vite ve ajitasyon gibi anksiyeteye benzer semptomları inhibe ettiği ve bu yararlı etkilerin NO prekürsörü L-argininin NOS inhibitörlerinden önce verilmesi ile önlendiği gösterilmiştir (Adams ve ark. 1995, Uzbay ve ark. 1997, Uzbay ve ark. 2000). Ferreira ve arkadaşları (1999) santral selektif bir NOS inhibitörü olan 7-nitroindazol'ün sıçanlarda oluşturulan deneysel anksiyetede alkolün anksiyolitik etkilerini potansiyelize ettiğini gözlemlemişlerdir. Yıldız ve arkadaşları (2000) 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.

NO'nun santral sinir sistemindeki eksitatör nitelikli etkilerini presinaptik sinir ucunda guanilat siklaz aktivasyonu ve cGMP aracılığı ile glutamat salıverilmesini ve buna paralel olarak postsinaptik membranda NMDA reseptör aktivasyonunu arttırmak suretiyle oluşturduğu sanılmaktadır (Uzbay ve Oglesby 2001).

Yukarıdaki bilgilerin ışığında NOS inhibitörlerinin veya santral NO'yu modüle edebilen yeni geliştirilecek ilaçların gelecekte anksiyete tedavisinde kullanılacağı izlenimi ortaya çıkmaktadır.

#### SONUÇ

Sonuç olarak, amigdala ve lokus seruleus başta olmak üzere hipotalamus, nükleus ambiguus, nükleus retikularis ve paraventriküler nükleus gibi nöroanatomik yapılar ile GABA-Benzodiazepin Reseptör-Cl<sup>-</sup> iyonoforu, santral noradrenerjik ve serotonerjik sistemler anksiyete semptomlarının ortaya çıkmasında ve anormal anksiyetenin bir hastalık olarak sürdürülmesinde major role sahiptir. Santral adozin, kolesistokin ve glutamat ile birlikte NO'nun da anksiyete oluşumunda önemli bir role sahip olduğunu düşündüren önemli ipuçları bulunmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- Adams ML, Sewing BN, Chen J ve ark. (1995) Nitric oxide-related agents alter ethanol withdrawal in male rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 19:195-199.
- 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, Assreuy J, De Lima TCM (2001) Nitric oxide involvement in the anxiogenic-like effect of substance P. *Behav Brain Res*, 121:199-205.
- Braestrup C (1982) Neurotransmitters and CNS disease, anxiety. *Lancet*, 6:1034.
- Braestrup C, Nielsen M (1980) Multiple benzodiazepine receptors. *Trends Neurosci*, 3:301-303.
- Bredt DS, Snyder SH (1992) Nitric oxide a novel neuronal messenger. *Neuron*, 8:3-11.
- 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.
- Brundege JM, Dunwiddie TV (1997) Role of adenosine as a modulator of synaptic activity in the central nervous system. *Adv Pharmacol*, 39:353-391.
- Carvey PM (1998) *Drug Action in the Central Nervous System*. New York, Oxford University Press, s.123-150.
- Daly JW, Burns RF, Snyder SH (1981) Adenosine receptors in the central nervous system: Relationship to the central actions of methylxanthines. *Life Sci*, 28:2083-2097.

- 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.
- Deckert J (1998) The adenosine A(2A): Receptor knockout mouse: A model for anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol*, 1:187-190.
- Dubovsky SL, Thomas M (1995) Beyond specificity: Effects of serotonin and serotonergic treatments on psychobiological dysfunction. *J Psychosom Res*, 39:429-444.
- El Yacobui M, Ledent C, Parmentier M ve ark. (2000) The anxiogenic-like effect of caffeine in two experimental procedures measuring anxiety in the mouse is not shared by selective A(2A): Adenosine receptor antagonists. *Psychopharmacology*, 148:153-163.
- 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.
- Florio C, Prezioso A, Papaioannou A ve ark. (1998) Adenosine A1 receptors modulate anxiety in CD1 mice. *Psychopharmacology*, 136:311-319.
- Forstermann U, Gorksy LD, Pollock JS ve ark. (1990) Regional distribution of EDRF/NO-synthesizing enzyme(s): In rat brain. *Biochem Biophys Res Commun*, 168:727-732.
- Fredholm BB (1995) Purinoceptors in the nervous system. *Pharmacol Toxicol*, 76:228-239.
- Garthwaite J (1991) Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends Neurosci*, 14:60-67.
- Garthwaite J, Boulton CL (1995) Nitric oxide signalling in the central nervous system. *Ann Rev Physiol*, 57:683-706.
- Gavioli E, Canteras NS, De Lima TCM (1999) Anxiogenic-like effect induced by substance P injected into lateral septal nucleus. *Neuroreport*, 10:3399-3403.
- Goldberg HL, Finnerty RJ (1979) The comparative efficacy of buspirone and diazepam in the treatment of anxiety. *Am J Psychiatry*, 136:1184-1187.
- Greden JF, Fontaine M, Lubetsky M ve ark. (1978) Anxiety and depression associated with caffeinism among psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry*, 135:963-966.
- Hamon M (1997) The pharmacology of anxiety. *Trends Pharmacol Sci*, 1997 Receptor and Ion Channel Nomenclature Supplement.
- Harro J, Vasar E, Bradwejn J (1993) CCK in animal and human research on anxiety. *Trends Pharmacol Sci*, 14:244-249.
- Helmberg G, Gershon S (1961) Autonomic and psychic effects of yohimbine hydrochloride. *Psychopharmacology*, 2:93-106.
- Hohen-Saric R (1979) Anxiety- normal and abnormal. *Psychiatr Ann*, 9:447-455.
- 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.
- Jain N, Kemp N, Adeyemo O ve ark. (1995) Anxiolytic activity of adenosine receptor activation in mice. *Br J Pharmacol*, 116:2127-2133.
- 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.
- Johansson B, Halldner L, Dunwiddie TV ve ark. (2001) Hyperalgesia, anxiety, and decreased hypoxic neuroprotection in mice lacking the adenosine A1 receptor. *Proc Natl Acad USA*, 98:9407-9412.
- Kaputlu I, Uzbay İT (1997) L-NAME inhibits pentylentetrazole and strychnine-induced seizures in mice. *Brain Res*, 753:98-101.
- Karobath M, Supavilai P, Placheta P (1981) Interactions of anxiolytic drugs with benzodiazepine receptors. *Adv Biosci*, 31:229-238.
- Knowles RG, Moncada S (1994) Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J*, 298:249-258.
- 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.
- Lal H, Emmett-Oglesby MW (1983) Behavioral analogues of anxiety: Animal models. *Neuropharmacology*, 22:1423-1441.
- Langer SZ (1981) Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev*, 32:337-362.
- Le Melleo 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.
- Loskota WJ, Lomax P, Rich ST (1974) The gerbil as a model for the study of the epilepsies. *Epilepsia*, 15:109-115.
- Mason ST, Fibiger HC (1979) Anxiety: The locus coeruleus disconnection. *Life Sci*, 25:2141-2147.
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA (1991) Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*, 43:109-142.
- Moncada S, Higgs EA (1993) The L-arginine-nitric oxide pathway. *New Engl J Med*, 329:2002-2012.
- Moore PK, Oluoyomi AU, Babbedge RC ve ark. (1991) L-NG-nitro arginine methyl ester exhibits antinociceptive activity in the mouse. *Br J Pharmacol*, 102:198-202.
- Nehlig A, Daval JL, Debry G (1992) Caffeine and the central nervous system: Mechanisms of actions, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res*, 17:139-170.
- 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-HT<sub>3</sub> 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*, 22:245-277.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM (1999) *Pharmacology*, 4. Baskı, Edinburgh, Churchill Livingstone, s.528-538.
- Rech RH (1991) *Drugs to Treated Anxiety and Related Disorders, Human Pharmacology Molecular to Clinical*. LB Wingard, TM Brody, J Larner ve ark. (Ed), London, Wolfe Publishing Ltd, s.353-359.
- 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.
- Sepinwall J, Cook L (1980) Mechanisms of action of the benzodiazepines: Behavioral aspect. *Fed Proc*, 39:3024-3031.
- 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.
- Snyder SH, Katims JJ, Annau Z ve ark. (1981) Adenosine receptors and behavioural actions of methylxanthines. *Proc Natl Acad Sci*, 78:3260-3264.
- Snyder SH, Bredt DS (1992) Biological roles of nitric oxide. *Sci Am*, 68-72.
- Squires RF, Braestrup C (1977) Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature*, 266:732-734.
- Stahl SM (1996) *Essential Psychopharmacology*. Cambridge, Cambridge University Press, s.167-215.
- Starke K, Taube HD, Borowski E (1977) Presynaptic receptor systems in catecholaminergic transmission. *Biochem Pharmacol*, 26:259-268.
- Stein L, Wise DC, Belluzi JD (1975) Effects of benzodiazepines on central serotonergic mechanisms. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 10:1-12.
- 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.
- 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.
- Yamada K, Noda Y, Nakayama S ve ark. (1995) Role of nitric oxide in learning and memory and in monoamine metabolism in the rat brain. *Br J Pharmacol*, 115:852-858.
- Yıldız F, Ulak G, Erden BF ve ark. (2000) Anxiolytic-like effects of 7-nitroindazole in the rat plus-maze test. *Pharmacol Biochem Behav*, 65:199-202.
- 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 (Ed), New York, Wiley-Liss, s.145-167.
- Yüksel N (2001) *Ruhsal Hastalıklar*, 2. Baskı, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, s.168-207.