

Bilişsel ve Emosyonel Durum ve Nöroendokrinoloji

Cognitive and Emotional States and Neuroendocrinology

Dr. Gül GÜRSOY,^a
Dr. Berrin DEMİRBAŞ^a

^a3. İç Hastalıkları Kliniği,
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 01.12.2006
Kabul Tarihi/Accepted: 28.01.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Berrin DEMİRBAŞ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
3. İç Hastalıkları Kliniği, ANKARA
drberrin@hotmail.com

ÖZET Tek hücreli organizmadan çok hücreli organizmaya geçiş değişik vücut komponentleri arasında iletişim ve koordinasyonu gerektirdiğinden son zamanlarda endokrin ve sinir sistemi arasındaki ilişkilerin araştırılması önem kazanmıştır. Nörosekresyon, sinir uçlarından tüm nöronal sekretuar ürünlerin salınmasını kapsar ki bu sekresyon beyinde ya nörotransmitter ya da nöromodülatör olarak görev yapar. Nörotransmitterler, komşu nörona aktivatör veya inhibitör yönde etki yapmak üzere sinaptik kleftte salınan maddeler olarak tariflenmektedir. Geleneksel transmitterler monoaminler, amino asitler, nöropeptidler ve nörotrofik faktörlerdir. Tüm nörotransmitterlerin bilişsel ve emosyonel durum üzerine etkileri vardır, bu derlemede tümü tek tek ele alınacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kavrama; duygular; nöroendokrinoloji; nörotransmitter ajanlar

ABSTRACT As transmission from single cell organism to multipl cell organism necessitates communication and coordination among various body components, investigate of relations between endocrine and nervous systems gained importance recently. Neurosecretion covers all the neuronal secretions from the nerve endings, the secretions act as either neurotransmitters or neuro-modulators in the brain. Neurotransmitters are described as substances that are secreted to the synaptic cleft in order to excitate or inhibite the neighbour neuron. Traditional transmitters are monoamines, amino acids, neropeptides and neurotrophic factors. All the neurotransmitters influence cognitive and emotional states, in this review all of them will be discussed one by one.

Key Words: Cognition; emotions; neuroendocrinology; neurotransmitter agents

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2008, 3:1-13

Jack Grebb isimli bir nörologun etkileyici cümlesi vardır: İnsan beynini anlamaya yönelik eforlar konusundaki paradoks; nörolojik bilimler alanında bilinebilecek her şeyi bilmenin, ama hiçbir şeye inanmamanın akıllıca olmasındadır, çünkü asıl keşfeden ve bir araya getirip sentezleyen bizim beyinlerimizdir. Duygular, bilişsel yetenekler ve davranışların, kısaca insanın hissetme, düşünme ve olması ile ilgili her şeyin substratı insan beynidir.¹

Doğumdan sonra (veya serebellar bazı yapılarda olduğu gibi doğumdan kısa bir süre sonra) yeni nöronların oluşmadığına inanılırdı, şimdi ise yaşam sırasında yeni nöronların üretildiği gösterilmiştir. 1960'da Altman ve Das tarafından hipokampusta hücre üretiminin bir belirteci olan timidin ile işaretli yeni nöronlar saptanmıştır. Intraventricüler epidermal büyüme

faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) infüzyonundan sonra yeni nöron yapımının gerçekleştiği ispatlanmıştır. Erişkinde nörogenez bazı büyüme faktörleri, hormonlar ve nöropeptidlerin periferik seviyelerinden de etkilenir. Hem bFGF, hem de insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) periferik olarak verildiğinde nörogenez stimüle olmaktadır. Hipokampusta hamilelik sırasında veya periferik prolaktin (PRL) enjeksiyonu sonrasında farelerde yeni kokuları tanıma şeklinde kendini gösteren olfaktor soğan internöronlarında artış gözlenmiştir. Tersine sosyal strese maruz kalan hayvanlarda, örneğin bölgelerine yeni erkek hayvan geldiğinde hipotalamo hipofiz sürrenal aksın aktivasyonuna bağlı glukokortikoid artışı ile hipokampusta muhtemelen lokal glutamat sinyalinde azalma nedeniyle nörogenezde azalma saptanmıştır. Opiat verilimi de yine inhibisyona neden olmaktadır.

Bu yeni hücreler gayet kompleks olan normal hücre mimarisine entegre olabilirler mi ve fonksiyonel önemleri nedir? İnsanlarda, primatlarda yeni nöronların en aşağı 2 sene hipokampusun dentat girişinde yaşadıkları gösterilmiştir, bu bölge öğrenme ve hafızada önemlidir. Yeni hücrelerin sağkalımlarındaki artış ile hayvanların öğrenme ve hafıza kapasitelerindeki artış arasında ilişki vardır. Bazı şartların da nörogeneze neden olduğu gösterilmiştir, örneğin iskemik inme, beyin travması, epilepsi nörogenezi arttırır.¹

Nörogenezin tamir ve hücre migrasyonuna neden olmalarının dışında patogeneze de yol açtığı gösterilmiştir. Epileptik hayvan modellerinde nörogenezin yanlış yöne göçü, aberan nöronal akımların oluşmasına, epileptik durumun devamına neden olmaktadır.¹

Değişikliğe uğramış nörogenezin hastalıklar-daki yeri konusunda en fazla araştırma depresyon-la ilgili yapılmıştır. Hayvan ve insanlarda yapılan çalışmalar depresif semptomlar ve hipokampal volüm arasında ilişkiyi ortaya çıkarmıştır. Antidepresan tedavi nörogenezi ve hipokampal volümü arttırmaktadır. Postmortem ve beyin görüntüleme incelemelerinde bipolar hastalık ve major depresyonda kortikolimbik bölgede hücre kaybı gösterilmiştir. Bunlarla uyumlu olarak lityum ve valproik

asit gibi duygudurum stabilize edicilerinin, anti-depresanların, elektrokonvülsiv tedavilerin nörogenezi aktive eden intrasellüler yolları uyardığı ispatlanmıştır.^{1,2}

Nörotransmitterler ile nörogenez arasında da ilişki saptanmıştır. Selektif serotonin reuptake inhibitörü olan fluoksetin 5HT_{1A} reseptör defekti olan farelere verildiğinde nörogenezde artma olmadığı gibi beklenen davranış düzelmesi de gözlenmemiştir. X ışını radyasyonu ile hipokampal nöronal prekürsörler selektif olarak azaltılırsa antidepresanlarla yine aynı etki gözlenir. Dentat girus hilar internöronlarında mevcut olan endojen nöropeptid Y'nin nörogenetik rolü ciddi bir şekilde belirlenmiştir. Y2 ve Y5 reseptörleri yoluyla endojen nöropeptid Y'nin hipokampal bağımlı öğrenme ve strese cevap yönündeki pozitif etkilerinin bu transmitterin anti-depresif etkilerini ortaya çıkarmaktadır.¹

Tek hücreli organizmadan çok hücreli organizmaya geçiş değişik vücut komponentleri arasında iletişim ve koordinasyonu gerektirmiş, bu nedenle de 2 sistem gelişmiştir. Biri endokrin, biri sinir sistemidir, yani biri kimyasal (moleküler) diğeri elektriksel iletişim şeklidir.^{2,3} Geleneksel olarak sinir sistemi ve endokrin sistem arasındaki ilişkiler bilimi olarak tariflenen nöroendokrinoloji alanı, artık kan akımına girip girmemeleri veya lokal olarak görev yapıp yapmalarına bakmadan sinir sisteminin sekresyonları ile ilgili çalışmaları da içermektedir.^{4,5}

Nörosekresyon, sinir ucundan herhangi bir nöronal sekretuar ürünün salınmasını kapsar ki bu sekresyon ya nörotransmitter ya da nöromodülatör olarak görev yapar. Nörotransmitter terimi, komşu nörona aktivatör veya inhibitör yönde etki yapmak üzere sinaptik kleftte salınan madde olarak tariflenmektedir. Bu etki hızlı, kısa ve nöron yüzeyinin küçük bir alanını kapsar şekildedir.

Nörotransmitter veya nöromodülatör ayırımını yapmak zordur, ama nöromodülatörlerin cevap vermeden önce geçmesi gereken süre ve etki süreleri daha uzundur, hedef nöronun bir veya birkaç nörona cevap verebilirliğini modifiye ederler.⁶

Nörosekretuar hücreler yerlerinden bağımsız olarak, tipik nöronal elektrofizyolojik karakteris-

tikleri, nöron tipinde organelleri, diğer nöronlara sinaptik bağlantıları, asetilkolin gibi nörotransmitter maddelerle reaksiyona girme kapasiteleri gibi nöronların fonksiyonel ve yapısal özelliklerini taşırlar. Kan akımına hormon sekrete eden özel nöronal yapılar beynin metabolik ve reproduktif aktiviteleri regüle etmekte kullandığı önemli yapı taşlarıdır. Bu tipteki nöronal hücreler, nöronal girdiyi hormonal çıktıya çevirebilme kapasitesine sahip hücreler olduklarından nöroendokrin dönüştürücü hücreler adını alırlar.^{1,4,5}

His (sensation), algı (perception) ve biliş (cognition); insanın bilgilenme sürecinde birbirini takip eden basamaklardır.⁷ His, duyuşsal nöronların uyarılması ile oluşan ani cevap olarak tariflenir.

Algı, iç ve dış çevreden bilgi sahip olmak üzere sözü edilen hislerin, organizasyon ve değerlendirilmesini kapsar. Duyuşsal uyarıların mental işlenmesi ile elde edilen çevredeki elementlere karşı şuurulu farkındalık olarak da söylenebilir. Tüm intellektüel, emosyonel ve duyuşsal veriler ile mental prosesin anlamlı bir şekilde organize olması olarak da algı belirlenebilir.⁷

Biliş daha kompleks bir süreç olup, tanımı; bilme ve farkında olmanın mental süreci olarak yapılabılır, ki bu olay, kuvvetle yargı ve muhakeme fonksiyonu ile ilgilidir.⁸ Biliş; hafıza, oryantasyon, lisan, beceri, yargı, kişiler arası iletişim ve problem çözme süreçlerini içerir,⁹ kısaca his ve algı ile ilgili plan ve stratejileri uygular. His, algı ve biliş birbirinden ayırt etmek çok uzun bir hikaye olmasına rağmen, sinir sistemi işlevi ile ilgili gittikçe artan bilgilerimiz ışığında bunları ayrı ayrı değerlendirmenin değeri ve kesinliği bulanıklaşmaktadır.

Zeka, yapıcı, olumlu şekilde birleştirme ve öğrenilenin uygulanması, öğrenme kapasitesi ve hatırlama kabiliyeti, anlama ve makul düşünme kapasitesidir, genel zihinsel verimlilik, içkin kognitif yetenek (bilgisayarın kendisi zeka, bilgisayarın kullanılması biliş olarak belirlenebilir), bir bireyin amaçlı davranmasıdır. Akılcı düşünmesi ve çevresiyle etkin bir biçimde başa çıkması için gereken toplam veya bütüncül kapasitedir. Bütüncüldür çünkü bireyin bütün olarak davranışını nitelendirir, toplamdır çünkü birbirinden bağımsız ve nite-

liksel olarak ayırt edilebilir kognitif yeteneklerin bileşimidir.¹

Hafıza; beynin bilgiyi depolama sonra tekrar geri çağırma kapasitesidir. Üç bölümü vardır:

1) Ani hafıza (working memory)-Aktif hatırlama gerektirmeden uyanıklık sırasında hatırlananlardır. Afazisi olan sol frontal lezyonlu kişilerde bu tip hafıza bozulur. Ani hafızadaki bilgiler kişinin başka bir şeye odaklanması sonucu unutulur.

2) Kısa süreli hafıza (yakın geçmiş hafızası, dekleratif hafıza, episodik hafıza)- Birkaç saniye, dakika, saat sonra hatırlanan sözler, numaralardır. Sağlam medial temporal lobun hipokampus ve parahipokampal alanlarını gerektirir. Kahvaltıda ne yendiğinin hatırlanması bu tip bir hafızadır.

3) Geçmiş hafıza (uzak geçmiş hafızası)- Okuma ve konuşmayla arttırılır, eski bir başbakanın isminin hatırlanması bu hafızaya örnektir. Medial temporal lob ile ilgilidir.^{1,3}

Emotion, affect, mood ve feeling kavramlarını tanımlamak, tariflemek, anlamak ve kategorize etmek psikiyatride çok önemli ve zor görevlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Mood; subjektif olarak hissedilen, hakim olan ruh hali veya ruh halleri dizisidir. İnternal olarak karşılaşılan ve kişinin davranış ve dünyayı algılamasını belirgin olarak etkileyen ruh halidir. Uyarılara başvurmadan bir bireye hakim olan duyuşsal durumdur. Örneğin kişi neşeli veya iyimserdir.¹

Affect ise dakika dakika duygu durumudur, farklı düşünce ve durumlara cevap olarak hızla değişkenlik gösterebilir. Mood haftalar veya daha uzun süren duygu durumudur, affect ise eksternal stimulusa verilen ani ve kısa süreli cevaptır. Fikirler ve objelerin mental yansımalarıyla bağlantılı subjektif ve ani duygu şekli olarak da tanımlanmaktadır. Bir duygunun gözlenebilir görünümüdür. Moodun eksternal belirtisi affect olarak belirtilmekte, ve şöyle bir örnek verilmektedir; Ankara'nın ikliminin kurak olması, tropikal olması mooda örnektir, o gün havanın yağışlı ve güneşli olması ise affekte örnektir.¹

Emotion; spesifik fikirler ile bağlantılı affect ve mood şekilleridir, veya affect ve mood şekilleri-

nin fiziksel birliktelikleridir. Emotion psişik, somatik ve davranışsal komponentleri olan kompleks duygu durumu olarak da belirlenmektedir.¹

Feeling ise, en kötü tariflenen terimdir. Karl Jaspers diğer bir adı olmayan herşey olarak tanımlamıştır.⁹

Bir emosyonel durum iki komponentten oluşur; biri karakteristik fiziksel bir histir, öbürü bilinçli duygudur, örneğin kalbimizin çarptığını hissederiz, bilinçli olarak korku duyarız.¹⁰ Bilinçli duygular serebral korteks (singulat korteks ve frontal lob) tarafından yönetilir, emosyonel durumlar ise periferik, otonomik, endokrin ve skelomotor sistem ailesinin cevapları ile yönetilir. Bu cevaplar, amigdala, hipotalamus ve beyin sapı gibi subkortikal strüktürleri kapsar. Korkunca sadece korkuyu hissetmeyiz, ayrıca kalp atışı ve nefes almada artma, ağızda kuruma, kaslarda kasılma, ellerde terleme hissederiz, ki bunların hepsi subkortikal strüktürler ile regüle edilir.

Beynin fonksiyonel bölgeleri ise şu şekilde ayrılabilir:¹

Talamokortikal sistem:

Talamus
Serebral korteks

Bazal ganglion sistemi:

Hareket ve kognitif fonksiyonlarda önemli rolleri olan bir grup nükleustur.

Kaudat nükleus
Putamen
Globus pallidus
Subtalamik nükleus
Sübstansiya nigra

Limbik sistem:

Limbik korteks
Hipokampal formasyon
Amigdala
Septal alan
Hipotalamus

Supraoptik bölge
Suprakiazmatik nükleus
Supraoptik nükleus
Paraventriküler nükleus
Tuberal bölge
Ventromedial nükleus
Arkuat nükleus
Mamiller bölge
Posterior nükleus
Mamiller gövdeler

Preoptik alan (aslında telensefalonun bölgesi ama burada sayılmaktadır)

İlişkili talamik ve kortikal bölgeler

Suprakiazmatik nükleus retina ile bağlantılı olduğundan diüurnal ritimlerle ilgilidir. Erkeklerde suprakiazmatik çekirdeğin vazopresin hücre sayısı daha fazladır. Homoseksüel erkeklerin suprakiazmatik çekirdeği daha büyük olup hücre sayısı heteroseksüel erkeklerden iki kat daha fazladır. Bu gözlemlerin önemi halen açık değildir.²

Supraoptik nükleus ve paraventriküler nükleuslar (PVN) büyük nöronlara sahip olup vazopresin ve oksitosin taşıyan liflere sahiptirler, ayrıca paraventriküler nükleus median eminense gönderdiği projeksiyonlarla portal sisteme kortikotropin salgılayan hormon gibi peptidleri salgırlar. Ventromedial nükleus (VMN) ve arkuat nükleuslar da pitiüter hormon salınımına katkıda bulunurlar. Ayrıca ventromedial nükleusun üreme, gıda alımı ve hazımla ilgili fonksiyonları da vardır.^{1,2}

Normal emosyonel fonksiyonlar için frontal ve temporal loblar ile limbik sistemin sağlam olması gerektiği belirtilmektedir.

Şiddet reaksiyonları hipotalamusun uyarılması ile gerçekleşmektedir. Septal bölgenin elektriksel olarak uyarılması hazla ilgili duyuları uyarmaktadır. Preoptik alandaki intermediat nükleusun vö-lümü erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazladır. Heteroseksüel ve homoseksüel erkeklerde boyut farketmemektedir.¹

NÖROTRANSMİTTERLER

Geleneksel transmitterlere (monoaminler, amino asitler, nöropeptidler ve nörotrofik faktörler) ek olarak iki difüze olabilen gaz; nitrik oksit (NO) ve karbon monoksit, ayrıca adozin ve adozin trifosfat de nörotransmitter olarak görev yapar. Beynin nonnöronal destekleyici hücreleri de sitokinler, glutamat ve NO gibi nörotransmitter salarlar.¹¹

MONOAMİN NÖROTRANSMİTTERLER:

Monoaminerjik nöronlar uzun ve çok dallı aksonal uzantılara sahiptirler, bu sayede çok sayıda postsinaptik hücreyi innerve edilebilirler, sonuçta bu organizasyon değişik beyin bölgeleri üzerinde koordine bir kontrol sağlarlar. Monoaminerjik reseptörlerin ise çok sayıda olması bir tek sinyal molekülünün farklı postsinaptik nöronlara etki edebilmesi özelliğini getirir. Monoaminerjik sinirlerin hücre gövdeleri subkortikal beyin bölgeleri içinde birkaç sınırlı yerde agregatlar halinde yerleşir.¹

Amitriptilin ve imipramin gibi trisiklik antidepressanların, serotonin (HT) ve norepinefrin (NE) blokajı etkileri vardır. Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) gibi daha selektif blokörler (fluoksetin, citolapram gibi) depresyon, anksiyete tedavisinde kullanılırlar. Norepinefrine rölatif selektivite gösteren nortriptilin ve desipramin gibi ajanların da antidepressan etkileri vardır.¹

Bağımlılık yapan maddelerden kokain; NE, HT ve dopamin (DA) taşıyıcılarına bağlanmakla birlikte ilacın stimulan etkileri DA blokajına bağlıdır

Serotonin(HT):

Milyonda bir beyin nöronu serotoninergiktir ama her seviyede santral sinir sistemi (SSS) aktivitesini bu nöronlar etkileyebilir.¹

Periferal serotonin fazlalığına rağmen kan beyin bariyerini aşamaması nedeniyle beyinde serotonin sentezi gerekmektedir. Serotonin (HT) diyetten gelen triptofandan sentezlenir. Monoamino oksidaz (MAO) tip A ile parçalanır, MAO_A inhibitörü ile artan serotonin seviyeleri bu ilaçların antidepressan etkilerinden sorumludur.²

En aşağı on dört çeşit HT reseptör subtipi belirlenmiştir. 5HT₁ reseptörleri en geniş HT reseptör subfamilyasıdır; 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 5HT_{1E}, 5HT_{1F}. 5HT_{1A} reseptörü anksiyete ve depresyon modülatörü olduğundan özel önem kazanmaktadır. Kronik serotonin reuptake blokörleri alımı ile 5HT_{1A} otoreseptör baskılanması, bu ilaçların antidepressan etkilerinden sorumludur. Ek olarak parsiyel 5HT_{1A} reseptör agonisti buspiron anksiyolitik ve antidepressan etki gösterir. 5HT_{1B} reseptör agonisti ajanlar antiagresif ajan olarak kullanılmaktadır.¹

5HT_{1C} reseptörünün 5HT_{2C} ismini alması ile 3 çeşit 5HT₂ reseptörü ortaya çıkmıştır. 5HT_{2B} reseptörü beyinde az bulunmakta olup serotoninin mide fundusundaki kontraktıl etkilerinden sorumludur. Bu reseptörün stimülasyonu serotonerjik iştah kapatacı fenfluraminin kardiyak kapak defektlerinden sorumlu tutulmaktadır. Son zamanlarda atipik antipsikotik ajanlar risperidon ve olanzepinin aksiyonlarının 5HT_{2A/C} reseptörleriyle ilgisi tartışılmakta, 5HT_{2A} reseptör blokajının atipik antipsikotiklerin terapötik etkilerinden sorumlu tutulmaktadır. Şizofrenide bozulduğu düşünülen bir fonksiyon olan hafızanın bu reseptör ile ilgisinden bahsedilmektedir. 5HT_{2C} reseptör stimülasyonunun anksiyojenik ve anorektik etkileri vardır. Bazı antidepressan ve antipsikojenik ilaçlar yüksek afinitede bu reseptörü antagonize ederler. Liserjik asit dietilamid (LSD) gibi halüsinojen 5HT₂ reseptörlerine agonist aktivite gösterir. İntihar etmiş kişilerin postmortem çalışmaları 5HT_{2C} reseptörleri ile depresyon arasında bağlantı göstermiş olup, yaşayanlarda SSRI ile reseptörlerde değişiklikler saptanmıştır.¹

5HT₃ reseptör antagonistleri örneğin ondansetronun antiemetik etkilerine ek olarak antianksiyete ve biliş artırıcı etkileri halen araştırılmaktadır.

5HT₄ agonist olan sisaprid gastroprokinetik ajan olarak kullanılmaktadır. Bu reseptörün anksiyete ve bilişin modülasyonu ile ilgisi vardır. 5HT₆ reseptörün bazı antidepressan, antipsikotik ve halüsinojenik ajanın etkilerinden sorumlu olduğu üzerinde çalışmalar yayınlanmıştır.¹

Dopamin(DA) :

Diğer monoaminlerden daha geniş dağılım gösterir. Substansiya nigradan hareketle kaudat puta-

mene giden yolak motor fonksiyonları ayarlar. Nigrostriyal sistemde dejenerasyon ile karakterize olan Parkinson hastalığında dopamin hücre uzantılarındaki bozukluklar motor fonksiyonlarda sorunlara neden olur. Antipsikotik ilaçların ekstrapiramidal motor yan etkilerinden striatal dopamin reseptörlerinin blokajı sorumlu tutulmaktadır.

Mezokortikolimbik dopamin sistemi ilaç veya sigara bağımlılığı gibi değişik stimuluslara cevapta önemli yer alır. Dopamin reseptör antagonistlerinin antipsikotik özelliklerinin kullanım alanı olan şizofrenideki pozitif semptomların kontrolünün hedefi dopamin hücrelerinin mezolimbik yayılımıdır. Ayrıca mezokortikal yollardaki DA reseptör antagonizmasının şizofrenide çok az aktif olduğu düşünülmektedir, sonuç hastalığın negatif semptomlarının kötüleşmedir.

En iyi bilinenleri ilk ikisi olmak üzere D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ reseptörleri vardır. Antipsikotik ilaçların D₂ reseptöre afiniteleri vardır. D₁ en sık bulunan reseptördür. D₁ dopaminin hafıza ve dikkat gibi kognitif fonksiyonlarından sorumludur.

Şizofrenik beyinlerdeki postmortem çalışmalar D₂ reseptör dansitesinde artışı göstermiş, radioligand çalışmalar antipsikotik ajanların klinik etkileri ve bu reseptöre antagonist afinitelerini ortaya çıkarmıştır.¹

Epinefrin- norepinefrin:

Katekolaminler tirozin aminoasitinden sentezlenir. Bu amino asit aktif transport ile beyne alınır. Tirozinden sırasıyla dopa, dopamin, norepinefrin ve epinefrin sentezlenir. MAO_A genel olarak HT ve NE yıkımından sorumlu iken MAO_B E ve histamin (H) ve bazı feniletilaminlerin yıkımıyla ilgilidir.^{1,2}

a₂ reseptörlerin stimülasyonu lokus sereleus-taki (LC) noradrenerjik nöronların ateşlenmesini inhibe ederler, bunun seksüel uyanma ile ilgisi vardır. a₂ reseptör, bu reseptöre agonist etkili klonidin sedatif etkilerinden sorumludur.

b₁, b₂ reseptörlerinin amigdalaadaki aksiyonları ile hafızanın konsolidasyonundan sorumlu oldukları düşünülmektedir. Propranolol kardiyak etkilerinin yanında otonom semptomları körleştirerek sosyal fobinin tedavisinde etkilidir.

Histamin(H):

Allerjik cevaplardaki önemli rolü ve dolayısıyla etkili bir inflamatuvar mediatör olduğu uzun süredir bilinen histaminin santral histaminerjik nörol yolları yakın bir zamanda açığa çıkarılmıştır. Serotonin de olduğu gibi beyin total vücut histamininin çok az bir kısmına sahiptir. Kolayca kan beyin bariyerini aşamadığından histaminin beyinde sentezlendiği düşünülmektedir. Beyinde histidin dekarboksilasyonu ile meydana gelir.²

H₁, H₂, H₃, H₄ reseptörleri vardır. H₁ reseptörler klasik antihistaminerjik ajanların hedefidir. Bu ajanların sedatif etkileri uyanma ve uyku-uyanıklık siklusu üzerine etkileri sonucunda gerçekleşmektedir. Bu reseptöre sahip olmayan farelerde uyanma ve dikkat ile ilgili defisitler gösterilmiştir. Bazı antipsikotiklerin ve antidepresanların kilo alımı ve sedasyon etkileri bunların H₁ reseptör antagonizmalarına bağlanmıştır. Tersine H₁ reseptör agonizması uyanmayı artırır ve gıda alımını suprese eder.¹

H₃ reseptörleri histamin salınımını inhibe ettikleri gibi nonhistaminerjik sinir terminallerinde yer alarak NE, DA, Ach ve H salınımını da azaltır. Bu reseptöre ait antagonistlerin iştah supresanı, uyanma, biliş artırıcı etkilerinden bahsedilmektedir.¹

Asetilkolin(Ach):

Beyin içinde kolinerjik nöronların aksonal uzantıları ya uzak beyin bölgelerine uzanırlar ya da, aynı yapı içindeki lokal hücrelerle bağlantı kurarlar. Alzheimer hastalığında kortikal kolinerjik innervasyonun azalmasına neden olacak şekilde nükleus bazalisteki nöronlarda belirgin dejenerasyon gösterilmiştir. Nöroanal kaybın derecesi demans derecesi ile korelasyon gösterir, bu hastalıkla karakterize olan kognitif kayıp kolinerjik defisiti yansıtmaktadır.

Ach, asetil koenzim A'dan koline, kolin asetiltransferaz (ChAT) enzimi sayesinde bir asetil grubunun transferi ile sentez edilir. Beyindeki kolinin büyük bir miktarı kandan transfer edilir. Alzheimer hastalığındaki tedavi seçeneklerinden biri Ach'nin normal degradasyonunu azaltan kolinesteraz inhibitörleri ile kolinerjik fonksiyonun artırılmasıdır. Sonuçta bu hastalıkta kognitif disfonksiyonlarda olduğu gibi davranış bozukluklarında da minimal bir düzelme gözlenmektedir.²

Kolinerjik reseptörlerin 2 tipi vardır: muskarinik ve nikotinik. Muskarinik reseptörlerin etkileri geç başlar, uyarıcı veya inhibe edici olabilirler. Öğrenme ve hafıza, uyku regülasyonu, ağrı hissedilmesinden sorumludurlar.

M₁ M₂ M₃ M₄ M₅ reseptör tipleri vardır. M₁ R hafıza ile ilgisi vardır. Bu reseptörü olmayan fareler hafıza ile ilgili işlemlerde eksiklik gösterirler.

Nikotinik Ach reseptörleri hafıza, dikkat, işlem hızı ile ilgilidirler. Kortikal hipokampal Nikotinik Ach reseptörlerinin Alzheimerde azaldığı gösterilmiştir, bu hastalarda nikotin verilmesi dikkati düzeltmektedir. Alzheimer hastalığında verilen Ach esteraz inhibitörü galamantin nikotinik reseptör fonksiyonlarını düzeltir. Şizofrenik hasta ve yakınlarında nikotinik a₂ R'de azalma saptanmıştır. Tütün bağımlılığının mezolimbik DAerjik yollarında nikotinik Ach reseptörlerinin stimülasyonu ile olduğu belirtilmektedir.¹

AMİNO ASİT NÖROTRANSMİTTERLER :

Santral sinir sistemi içinde glutamat major eksitatuvar nöron olurken GABA nöronları inhibitördür.²

Glutamat:

Glutamat, sinaptik terminaller de dahil olmak üzere nöral dokularda glukozdan sentez edilir. Bazı glutamat yolları ile ilişkili olduğu bilinen psikişik olaylar aşağıda verilmiştir.¹

| | |
|------------------------|---------------------------|
| Glutamat yolu | Etki |
| Kortikoamigdal | Duygu |
| Kortikokortikal | Çağrışım, algı |
| Enthorrinal hipokampal | Duygu, öğrenme, hafıza |
| İntrahipokampal | Öğrenme, hafıza |
| Dentohipokampal | Öğrenme, hafıza, çağrışım |
| Hipokampalmamiller | Öğrenme, hafıza, duygu |

Hipokampustaki glutaminerjik nöronların, hafıza formasyonunda önemli etkisi olduğu düşünülmektedir.

Kronik nörodejeneratif hastalıklar ve glutamat:

AIDS'deki demans, Parkinson, AMLS, Alzheimerdeki hücre kaybının olduğu kronik hastalıklarda

aspartat ve glutamat disregülasyonu ve reseptörlerinin aşırı aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır.^{1,3}

Şizofreni ve glutamat:

Şizofreni veya diğer psikotik hastalıkların glutamat transmisyonunun anormallikleri ile ilgisi ispatlanmıştır. Melek tozu (PCP fensiklidin) veya ketaminin; ki bunlar nonkompetitif glutamat reseptör antagonistlerdir, pozitif ve negatif septomlarla ilgisi olduğu gibi kognitif bozukluklarla da ilgisi olduğu ispatlanmıştır. Şizofrenik hastaların serebrospinal sıvısında glutamat seviyesi eksik bulunmuştur. Aynı hastalıkta postmortem çalışmalar hipokampus ve prefrontal alanda glutamat seviyelerinin düştüğünü de göstermiştir.¹

Bağımlılık ve glutamat:

Etanolün akut etkisi glutamat reseptör fonksiyonunun inhibisyonudur. Alkol deprese sinaptik transmisyona neden olmaktadır, kişilerdeki etanol bağımlı kognitif bozuklukların nedeni budur.¹

GABA:

GABA sinir sisteminde yoğun olarak bulunan bir amino asittir, en az bulunduğu bölge beyin sapı, spinal korddur. Periferal nöronlarda genellikle saptanmamaktadır ama pankreasın beta hücrelerinde ve overlerde olduğu gibi bazı endokrin dokularda varlığı gösterilmiştir.²

Glutamat dekarboksilazın etkisi ile glutamattan GABA oluşur. Enzimin 2 izoformu vardır; GAD 65 ve GAD 67. Enzim koenzim olarak piridoksal fosfat gerektirmektedir.

Anksiyete ve uyku ile ilişkili hastalıklar ve GABA:

Benzodiazepinler ve barbitüratlar uzun zamandır anksiyete ve uykusuzluk tedavisinde kullanılmaktadır. GABA_A reseptörlerinin α1 subüniti benzodiazepinlerin kas gevşetici ve sedatif etkilerinden sorumlu tutulmaktadır. α2 ve α3 subünitleri ise antikonvülsan ve anksiyolitik etkilidir.¹

Madde bağımlılığı ve GABA:

Etanolün GABA reseptör fonksiyonlarını arttırdığı gösterilmiştir. Kronik etanol alımı GABA_A reseptör ekspresyonunu değiştirmektedir. Benzodiazepinler

ve barbitüratlar GABA_A reseptör aktivitesini arttırmırlar. Alkol çekilme belirtileri, hipereksitabilite ile sonuçlanan bazı nöronal yolların disinhibisyonu yansıtacak şekilde, bu reseptörün fonksiyonel baskılanması ile ilgilidir.¹

Alkol GABA_A reseptörlerinin uyarılmasını arttırmakta ama glutamatın reseptör aktiviteleri üzerine inhibitör etkisi yapmaktadır. Doz bağımlı olan bu etki, alkolün haz, mental, motor bozukluk etkilerinden sorumludur.²

Hipokampusta lokalize GABA_A α5 subüniti- nin bilişsel işlemler ile ilgili olduğu belirtilmektedir. Bu subünite ait defektlerde kognitif defisitler ve bipolar hastalık belirtileri gösterilmiştir. GABA_A reseptör β₃ subünit anormalliklerinin ise anksiyete, depresif bozukluklar ve uykusuzluk ile ilgisi halen araştırılmaktadır.¹

POLİPEPTİD NÖROTRANSMİTTERLER:

Nöropeptid; diğer proteinlerden sadece amino asit zincirinin boyu ile ayrılan peptid bağları ile birbirine bağlanmış iki veya daha fazla aminoasit zinciridir. Bazı nöropeptidler aşağıda sıralanmıştır.^{2,3}

- ACTH
- Angiotensin
- Atrial natriüretik peptid (ANP)
- Bombesin
- Kalsitonin
- Kolesistokinin (CCK)
- Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP)
- Kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF)
- Dinorfin
- Beta- endorfin
- Leu-enkefalin
- Met-enkefalin
- Galanin
- Gastrin
- Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)
- Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH)
- Büyüme hormonu

- İnsülin
- Motilin
- NPY
- Neuromedin N
- Nörotensin
- Oreksin
- Oksitosin
- Vazopresin
- Prolaktin
- Sekretin
- Somatostatin
- Sübstans K
- Sübstans P
- Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)
- Urokortin
- Vazoaktif intestinal peptid (VIP)
- Bazı nöropeptidleri ayrı olarak ele alırsak;

TRH:

1969'da izole ve karakterize edilen ilk hipotalamik salgılatıcı hormondur. Primer hipotiroidinin depresif semptomatoloji ile ilgisi saptandıktan sonra afektif hastalıklarda hipotalamik pitüiter tiroid aksının tutulumu konusunda geniş araştırmalara başlanmıştır.¹

TRH hayvanlarda uyanmaya neden olmakta, uyku, biliş ve mood üzerine etki yapmaktadır.¹² Barbitürat ve etanol gibi bazı santral sinir sistemi (SSS) depresanları ile oluşan hipotermi ve davranış şekillerini de ayarladığı belirlenmiştir. Artık TRH'nın afektif hastalıkların patogenezinde ve bu hastalıklardan iyileşmede SSS içinde tiroid hormonları, katekolaminler ve adrenerjik reseptörler ile ilişkileri sayesinde anahtar rol oynadığı belirlenmiştir.

Major depresyonlu ötiroid hastaların %25'inde TRH testinde TSH cevabı körleşmiştir. TSH cevabı körleşmesinin endojen TRH'nın median eminensden hipersekresyonuna bağlı pitüiter TRH reseptör baskılanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. SSS'de TRH yüksekliği depresyona spesifiktir, baş-

ka bir hastalıkta gösterilememiştir, örn Alzheimer, anksiyete veya alkolizmde.¹ **Hipotalamo pitüiter büyüme hormonu aksı:**

Yaşla somatotropik aks fonksiyonlarında azalma saptanmıştır.¹³ Günlük büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) verilen sağlıklı yaşlılarda bilişte düzelme gösterilmiştir.¹³

GH eksikliği saptanmış kişilerde GH verilmesi sonrası dikkat ve hafıza belirgin iyileşmeler gösterilen¹⁴ çalışmalar olduğu gibi değişikliğin belirlenemediği çalışmalar da vardır.¹⁵ Verilerin farklılığı seçilen hasta sayısı ve kullanılan testlere bağımlı olmak üzere değişebilir.^{16,17}

Ayrıca insulin benzeri büyüme faktör 1 (IGF-1) de yaşla azalır, sağlıklı yaşlılarda IGF-1 ile kognitif fonksiyonlar arasında ilişki gösterilmiştir.¹⁸

Major depresyonla ilgili çalışmalarda TRH'nın GH salınımını arttırdığı saptanmıştır, aynı etki panik bozukluğunda görülmemiştir.¹⁹

Santral somatostatin (SS) verilmesi uyku paternleri, gıda alımı, lokomotor aktivite, hafızada değişiklik yaratmaktadır. Depresyon, şizofreni ve Alzheimer hastalığında BOS SS seviyeleri düşük bulunmuştur.

HİPOTALAMO PİTÜİTER SÜRRENAL AKSI:

Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) beyinde bol miktarda bulunur. Herhangi bir uyarı beyin tarafından tehdit edici olarak algılandığında artmış biliş, afektif immobilite, global katabolik durum ile karakterize bir steretipik cevap oluşur. Bu bilinen stres cevabı hipotalamus, amigdala, LC gibi bazı çekirdeklerde CRH aktivasyonu ve LC NE sisteminin stimülasyonu ile paraleldir. Son zamanlarda CRH tip 1 antagonistlerinin beyindeki stres sistemini hedeflemesi üzerinde durulmaktadır.¹⁹

CRH ayrıca önbeyin major serotonerjik ve noradrenerjik uzanımların major orijini olan rafe nükleus ve LC'da da bulunur. Bu bölgelerin anksiyete ve depresyon patogenezinde yeri olduğu ispatlanmıştır. CRH'nın serebrospinal sıvıya direkt verilmesi sonucu oluşan anksiyetenin hiç olmazsa bir bölümünden artmış noradrenerjik aktivite sorumlu tutulmaktadır. Stresin LC'da CRH miktarında artma ve median eminente CRH'da azalma ile

sonuçlandığı gösterilmiştir. Erken yaşamlarında aneden ayrılan hayvanlarda artmış LC'deki beyin omurilik sıvısı (BOS) CRH konsantrasyonları ve strese aşırı hipotalamo-pitüiter adrenal aks (HPA) cevabı gösterilmiştir.²

CRH ve aynı gen strüktürlerine sahip olan ürokortin aksiyonlarını iki R yoluyla gerçekleştirirler. CRH₁ CRH₂ reseptörleri. İlk reseptör geniş bir dağılıma sahip olup esas CRH etkilerinden sorumludur. Strese CRH cevabında etkilidir. CRH₁ yoksun farelerde azalmış anksiyete benzeri davranışa, strese azalmış cevap, CRH₂R hasarlı farelerde artmış anksiyete benzeri davranışlar ve strese hipersensitivite gösterilmiştir.¹

Major depresyonda hiperkortizolemi, deksametazon supresyon testine rezistans, intravenöz CRH'ya körleşmiş ACTH cevabı ve serebrospinal sıvıda artmış CRH konsantrasyonu gösterilmiştir.¹

Anoreksia nervosa, multipl skleroz, ve Huntington koresi hastalarındaki depresyonun ciddiyeti ile serebrospinal sıvı CRH konsantrasyonları arasında korelasyon vardır. Deprese olup intihar etmiş hastalarda kontrollerle kıyaslandığında LC ve ralf nükleusta CRH immünoaktivitede artış saptanmıştır.³

Depresyonun gerek medikal ve gerekse elektrokonsülsif tedavisi sonucunda serebrospinal sıvı CRH seviyelerinde düşüklük gösterilmiştir.¹

Depresyonun patofizyolojisinde CRH fazlalığı eğer önemli bir faktörse, CRH transmisyonunu azaltmak veya buna müdahale etmek depresif semptomları azaltmakta faydalı bir strateji olabilir denmiştir. Kan beyin bariyerini aşabilecek küçük moleküllü bir CRH₁ R antagonisti üzerinde çalışılmaktadır.¹

Artmış glukokortikoid seviyelerinin demans-ta kognitif bozukluklar ile ilişkili olduğu kesindir. İdrardaki kortizol seviyesinin hem kadın hem erkeklerde bilişsel bozukluk ile ilişkisi vardır.²⁰

Uyarıcı bir nörosteroid olan dehidroepian-drosteron (DHEA) farelerde hafızayı güçlendirmiştir ama insanlarda DHEA veriliminin her zaman bilişi arttırıcı etkisi saptanmamıştır. Sağ-lamlarla kıyaslandığında antipsikotik tedavi alan şizofrenik hastalarda 2 ay içinde DHEA ve

androstenedion seviyeleri artmış, DHEA-S seviyesi azalmış, Progesteron ve Testosteron seviyeleri değişmemiş olarak bulunmuştur.²¹ Şizofrenik hastalara DHEA verilimi semptomları düzeltmiştir.²²

Oksitosin (OT) ve Vazopresin (AVP):

Her iki hormon da sistein-sistein disülfid bağı olan 2 amino asid rezidüleri farklı olan nonapeptiddir. Hipotalamusun PVN ve SO çekirdeklerinde yoğun olarak bulunurlar.

Oksitosinin (OT) sosyal davranışın mediatönü olduğu, stres sırasında salındığı, anksiyete ve korku cevabında önemli bir modülatör olduğu gösterilmiştir.²³ Kompleks sosyal davranış ve bazik emosyonel işlem, anksiyete ve korku amigdalağa bağlıdır. Amigdala aktivasyonu azalması genetik hiper sosyalite ve artmış enstrümental agresivite ile ilgilidir, artmış aktivite ise sosyal kaçınma ve fobide görülür. Sosyal ilişkilerde amigdala aktivasyonu tehlike sinyali gibi durmaktadır, amigdala hasarlandığında güven, amigdala aktivasyonunda ise güvensizlik artar.

OT amigdala üzerine korkuyu azaltmak şeklinde etki eder ve şiddeti module eder. Knock out farelerde korku çalışmasına rağmen derin sosyal tanıma defisiti gözlenir, amigdalağa OT enjeksiyonuyla düzelmeyi meydana gelir. OT enjeksiyonu ile güven artar.^{2,3}

OT doğum sırasında uterin kontraksiyonları ve laktasyon sırasındaki süt ejeksiyon refleksini ayarlar. Son zamanlarda Vazopressin (AVP) ve depresyon ilişkisi araştırılmıştır. Major depresyon, bipolar hastalık, şizofreni, anoreksi ve Alzheimer hastalığında BOS'da AVP konsantrasyonlarında değişiklikler saptanmış olmasına rağmen sonuçlar CRH kadar kesin değildir. Selektif V1b antagonisti üzerine yapılmış araştırmalar nedeniyle, bu ajanın anksiyolitik ve antidepresan etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

Hipofizyel OT ve AVP sistemlerine ek olarak önbeyinde bu peptidlerin anksiyete, öğrenme, ve hafıza gibi bazı süreçlerde etkili oldukları düşünülmektedir.¹

Santral AVP'nin anksiyojenik etkisi tartışılmakla birlikte, CRH ve AVP'nin stresle sosyal davranış, öğrenme ve hafıza ile yakından ilişkili olduğu üzerinde araştırmalar vardır.²⁴

Santral OT'nin anksiyolitik etkileri kesindir. Süt veren farelerde akustik stres stimulusuna OT ile körleşmiş davranış ve ACTH cevabı alınmaktadır. Ayrıca hayvanlarda kadın seksüel davranışını kolaylaştırdığı, sosyal ilgiyi arttırdığı, maternal davranışını başlattığı gösterilmiştir.¹ OT antagonistleri ile maternal davranış oluşmadığı gibi, bakir farelerde OT ile maternal davranış gözlenmiştir. OT yoksun farelerde normal nonsosyal bilişsel kabiliyetler gözlenirken olfaktor işlemler normal olmasına rağmen daha önce karşılaşmış kişilerin tanınması gerçekleşmemiştir. Bu sonuçlar OT'nin sosyal beyinin gelişmesinde önemini göstermektedir, bu nedenle otizm gibi sosyal defisitli psikiyatrik hastalıklarda önemi tartışılmaktadır. Uyumlu olarak bir çalışmada otistik hastalarda plazma OT seviyeleri düşük bulunmuştur, BOS seviyesi araştırılmadan bu bulguyu tereddütlerle karşılamak gerekir.¹

Bununla birlikte ekstrapitüiter AVP nöronlarının bazıları amigdalağa uzanır, bu nöronlar dimorfiktir, kadınlarda erkeklere göre daha çok sayıda AVP salgılayan nöron vardır. Kastrasyon seks farklılığını ortadan kaldırır. Ekstrapitüiter AVP'nin erkeklerde seks spesifik davranışını düzenlediği düşünülmektedir. Bazı hayvan cinslerinde AVP'nin anksiyete, agresyon, sosyal bağlanmayı module ettiği belirlenmiştir. Örneğin AVP'nin farelerde beyne verilmesinden dakikalar sonra teritoryal ve agresif davranışlar görülmüştür. İnsanlarda yapılmış tek bir araştırmada şiddet sergileyen kişilerin kontrollere göre BOS AVP düzeyleri yüksek bulunmuştur.¹

Hipotalamik pitüiter gonadal aks:

Hipotalamopitüiter gonad aksı ve Alzheimer hastalığı arasındaki bağlantı keşfedildikten sonra menopoz sonrası hastalığın belirtilerinin arttığına dikkat çekilmiştir. Kadınlarda daha sık Alzheimer hastalığına rastlanmaktadır, östrojen (E2) tedavisinin bu riski azalttığı konusunda yayınlar vardır.

Alzheimer hastalığının etyopatogenezinde amiloid betanın nöronlarda birikimi ve senil plakların oluşmasından bahsedilmektedir. E2'nin nöroprotektif etki ile beyindeki amiloid beta seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. E2 ayrıca oksidatif stresi azaltır, serebral kan akımını çoğaltır, beyne glukoz

taşınmasını uyararak kolinerjik fonksiyonları güçlendirir.

Son zamanlarda yapılmış bir çalışmada E2 alan hastalarda demansın arttığı gösterilmiştir. Çalışmalar arasındaki uyumsuzluğu, verilen östrojenin cinsi, veriliş yolu, sıklık veya devamlı verilmesi, ek progesteron dozu ile izah etmek mümkün olabilir. Menopoza girdikten hemen sonra tedavinin verilmesinin kognitif fonksiyonları düzelttiği üzerinde durulmaktadır.²⁵⁻²⁷

Lüteinizan hormonun (LH) da biliş üzerine etkileri düşünülmektedir. LH erkekte, kadınlara göre daha az yüksektir, ayrıca Alzheimer hastalığında daha yüksek bulunmuştur.¹ LH beyinde hipokampusu yoğun olarak bulunur, bu bölge Alzheimer hastalığında ciddi etkilenen yerdir. Aşırı LH ekspresyonu gözlenen farelerde biliş performansında bozukluk saptanmıştır. Selektif GNRH agonisti olan leuprolid verilen farelerde muhtemelen pitüiter GNRH reseptör baskılanmasına bağlı olarak LH seviyeleri düşmüş, hipokampal kognitif performans düzelmiş ve amiloid beta azalmış olarak bulunmuştur.²⁵ Yine bu tedaviyi alan insanlarda yapılan çalışmalarda E2 düşmüş P değişmemiş olarak saptanmış ve, mood ve hafıza fonksiyonlarında bozulma gözlenmiştir.²⁸

Premenopozal ve postpartum mood değişikliklerinden HT seviyeleri sorumlu tutulmaktadır. Depresyonda yüksek FSH ve LH düşük E2 seviyeleri saptanmıştır.

E2 nöroprotektif etkisi uzun süredir bilinirken P'in tedavide kullanımı yeni yeni gündeme gelmektedir.²⁹ P kendi başınaaksiyojenik iken metabolitleri pregnenolon ve allopregnanolonun; GABA_A agonistik aktiviteleri ile aksiyolitik ve hipnotik oldukları ispatlanmıştır. HT ile kolokalize olduğundan HT alımını artırır. OKS'lerdeki E2 ve P oranının negatif mood değişiklikleri ile ilgisinden bahsedilmektedir.¹

Pregnenolon hayvanlarda hafızayı güçlendirir. Allopregnanolon anksiyete ile bağlantılı CRH seviyesini azaltır. SSRI'lar HT etkilerinden bağımsız olarak allopregnanolon seviyelerini artırır, bu ilaçların iyileştirici etkileriyle seviyesi koreledir. Etanol alımıyla seviyesi artar, etanol çekilme belirtilerinde allopregnenolon GABA A üzerine

modülatör etkiyle önemli bir rol oynar. Verilimi anksiyeteyi azaltır.

Testosteron (T) androjenik ve anabolik etkilerine ek olarak AVP ve ACTH salınımını da regüle eder. Hayvanlarda T verilmesi agresif davranışları ve şiddeti artırır. İnsanlarda da T ile agresyon korele gibi durmaktadır, ama çalışma sonuçları değişiktir. T verilmesi dominant davranışlı maymunlarda bu davranışı artırırken, sakin maymunlarda yine bu davranışı arttırmaktadır. Hipogonad erkeklerde T mood düzelmesine neden olup iritabiliteyi azaltır. Başka bir çalışmada T'un öfori gibi pozitif mood değişikliklerine, enerji artışı ve seksuel uyarılmaya ek olarak iritabilite, kızgınlık ve düşmanlıkla uyumlu davranışlara neden olduğu gösterilmiştir.^{1,2} Depresyonda T tedavisinin sonuçları da çelişkilidir.¹

Nörotensin(NT):

Hipotansif etkileri üzerinde durularak ilk defa 1973'de izole edilmiştir. Az sayıda beyin bölgesinde saptanmasına rağmen başta mezolimbik DAerjik olmak üzere diğer nörotransmitterle ilişkisi ve şizofrenideki rolü yoğun olarak araştırılmıştır. Mezolimbik DAerjik sistem şizofrenide aktiftir. Potent hipotermik ve sedatif potansiyelleri ile DA sistemi ilişkisi ortaya çıkarılmıştır. Antipsikotik ilaçlarla NT ortak özelliklere sahiptir, DA salınımını ve turnoverini çoğaltırlar. DA reseptörlerine etkili antipsikotikler NT sentez, konsantrasyon ve salınımını arttıırırlar.

Diğer psikiatrik hastalıklar veya kontrollerle kıyaslandığında bazı şizofrenik hastalarda BOS'da NT seviyeleri düşük bulunmuştur. Antipsikotik ajanlarla BOS'da NT artmaktadır, bunun sebep ilişkisi yoksa psikotik semptomların düzelmesi sonucunda mı gözleendiği araştırılmalıdır.¹

Kolesistokinin:

Beyinde hipotalamus, hipokampus ve amigdaladaki reseptörleri yoluyla emosyon, motivasyonla ilgili olduğu düşünülmektedir. NT gibi DA salınımı azaltır. Aksiyojenik etkileri gösterilmiştir.²

Substans P:

Amigdala, hipotalamus ve LC da bulunur, ağrı nörotransmitteri olarak görev yapmaktadır. Stres cevabına benzer kardiyovasküler ve davranışsal

etkileri görülmektedir. Bir araştırmada depresif hastalarda substans P antagonistinin plasebodan daha fazla antidepresif, fluozetine yakın semptom düzelmesi yaptığı belirtilmiştir. Major depresyondaki hastaların serumlarında kontrollerden daha yüksek substans P seviyeleri bulunmuştur.¹

Nöropeptid Y:

Hipotalamus, beyin sapı spinal kordda bulunun bir nörotransmitterdir. İştah, anksiyete, enerji balansı ile ilgilidir. Verilimi hipotalamik CRH seviyelerini arttırmaktadır. HT ve NE nöronlarda kolokalizdir. İntihar eden major depresif hastaların kaudat nükleus ve frontal kortekslerinde Nöropeptid Y seviyeleri düşük bulunmuştur. BOS Nöropeptid Y düzeyi depresyonda azalmaktadır. Kronik antidepresif ajan verilimi neokorteks ve hipokampusta bu transmitteri arttırmaktadır.¹

Galanin:

Gonadal steroid salınımı ile koordine bir şekilde stimüle edilen inhibitör bir peptittir. GH stimülasyonu, insülin inhibisyonu, LC'den noradrenerjik ve ACHerjik sistemin aktivasyonu gibi bilinen etkilerinin yanında hafızayı kuvvetlendirdiği de bildirilmektedir. Gıda alımını özellikle yağların karbonhidratlara tercihini arttırarak uyardığı gösterildiğinden reseptör inhibitörleri üzerinde çalışılmaktadır.⁵

İnsülin:

Hipokampusta yoğun olarak bulunan bir protein hormon, öğrenme ve hafıza üzerine etkisi tartışılmaktadır. Bazı antidepresanlar (özellikle katekolamin aktivitesini uyaranlar) ve antipsikotikler insülin sensitivitesini azaltmaktadır. SSRI gibi serotonerjik sistemi uyaran antidepresanların depresyon yanında insülin sensitivitesini de pozitif yönde etkiledikleri göz önünde bulundurulmalıdır.²

Leptin:

Gıda alımı üzerine etkilerine ek olarak gonadotropik sisteme negatif bağlantıları olan bir protein hormondur. Leptin aksiyonunun mediatörleri arasında nöropeptid Y, galanin, CRH ve alfa MSH üzerinde durulmaktadır. Yeni bir MSH 1 reseptör antagonistinin gıda alımının inhibisyonu yanında

depresif hayvanlarda antidepresif etki yaptığı gösterilmiştir. Bazı antipsikotiklerde görülen gıda alımının hiç olmazsa bir bölümünden leptin artışının sorumlu olduğu belirtilmektedir.¹

Molonosit Stimüle Edici Hormon (MSH)

Verilimi sözel hafızayı arttırmaktadır. Fenotiazinler pitüiter MSH ve pigmenyasyonu arttırırlar, ilacın etkinliğinin MSH üzerinden olması üzerinde durulmaktadır.²

Beta Endorfinler- Enkefalinler:

Analjezi, beslenme, termoregülasyon yanında öğrenme ve hafıza ile ilişkileri olduğu belirlenmiştir.³⁰

NÖROTROFİNLER

Nöronal ve nonnöronal hücrelerin proliferasyon, diferansiyasyon, sağkalım ve ölümünü etkileyen polipeptid büyüme faktörleri ailesidir. Sinir büyüme faktörü (NGF), beyinden türemiş nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin-3 (NT-3) ve NT-4'ün hücre sağkalımı üzerine etkilerine ek olarak öğrenme, hafıza, davranış gibi aktivitelerini de etkiledikleri ispatlanmıştır.¹

NGF ilk saptanan nörotrofindir. Santral sinir sisteminde bazal önbeyinde kolinerjik nöronlar üzerine etkilidir. Bu nöronlar hipokampusa uzanırlar, Alzheimer hastalığında görülen bazal önbeyindeki kolinerjik nöronlardaki etkilenme intraserebroneventriküler NGF verilmesi ile kurtarılmıştır, örneğin hafızada düzelleme gözlenmiştir.²

BDNF yokluğu hafıza işlemlerinde bozuklukla sonlanmaktadır. Hayvanlarda stres artımı hipokampusta BDNF'nin azalmış ekspresyonu ile sonlanmaktadır. Depresyon hipokampal volümü azaltır. BDNF azalması ile volüm azalması ilgisi gösterilmeye çalışılmaktadır. Her depresyonun stress ile ilişkisi olmadığından etkisi tartışılmaktadır ama bu tip hastalıkların tedavisinde önemli bir aday olduğu kesindir.^{2,3}

SSRI ve NE reuptake inhibitörü antidepresanların, MAO inhibitörlerinin ve elektrokonvulsif tedavinin BDNF transkripsiyonunu arttırdığı belirlenmiş, orta beyin ve hipokampusa BDNF verilmesi bazı depresyon tiplerinde faydalı olmuştur.¹

KAYNAKLAR

1. Grebb JA. Neural sciences. Comprehensive Textbook of Psychiatry. In: Sadock B, Sadock V, eds. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins comp; 2005. p.1-89.
2. Cahill GF. Origin, Evolution and role of Hormones. Endocrinology. In: DeGroot LJ, ed. 2nd ed. Philadelphia: WB. Saunders comp; 1995. p.3- 5.
3. Loriaux LD. An introduction to Endocrinology. Endocrinology. In: DeGroot LJ ed. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders comp; 2000. p.3-5.
4. Baxter JD, Raiff CJ, Webb P. Introduction to Endocrinology. Basic and clinical endocrinology. In: Greenspan FS, Gardner DG, eds. 7th ed. Lange Medical Books/ Mc Graw –Hill comp; 2004. p.1-15
5. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg H,Larsen R. Principles of Endocrinology. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg H,Larsen R, eds 9th ed. WB. Philadelphia: Saunders Comp; 1998. p.3-5,1-10.
6. Cooper PE. Neuroendocrinology. Neurology in Clinical Practice. In: Radly WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds. 4th ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann comp; 2004. p.851-6.
7. Cozolino LJ, Siegel DJ. Sensation, perception and cognition. Comprehensive Textbook of Psychiatry. In: Sadock B, Sadock V, eds. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins comp; 2005. p.512-8.
8. Sadock BJ. Signs and symptoms in psychiatry. Comprehensive Textbook of Psychiatry. In: Sadock B, Sadock V, eds. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins comp; 2005. p.851.
9. Davis KL. Cognitive disorders: Comprehensive Textbook of Psychiatry. In: Sadock B, Sadock V, eds. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins comp; 2005. p.1053-4.
10. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Emotional states and feelings. Principles of Neural Science. 4th ed. New York: McGraw Hill comp; 2000. p.983-95.
11. Grebb JA. Neural Sciences. Comprehensive Textbook of Psychiatry. In: Sadock B, Sadock V, eds. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins comp; 2005. p.1-3.
12. Deng PY, Porter PY, Shin HS, Lei HT. Thyrotropin-releasing Hormone Increases GABA Release in Rat Hippocampus. J Physiol Sep 2006.
13. Vitiello MV, Moe KE, Merriam GR, Mazzoni G, Buchner DH, Schwartz RS: growth hormone releasing hormone improves the cognition of healthy older adults. Neurobiol Aging 2006;27:318-23.
14. MaruffP, Faletti M. Cognitive function in growth hormone deficiency and g growth hormone replacement. Horm Res 64 Suppl 2005;3: 100-8.
15. Faletti M, Maruff P, Burman P, Harris A: The effect of growth hormone deficiency and growth hormone replacement on cognitive performance in adults. Psychoendocrinology 2006;31:681-91.
16. Van Dam PS: Neurocognitive function in adults with growth hormone deficiency. Horm. Res 64 Suppl 2005;3:109-14.
17. Arwert LI, Veltman DJ, Deijen JB, Van Dam DS, Drent ML. Effects of growth hormone substitution therapy on cognitive functioning in growth hormone deficient patients. Neuroendocrinology 2006;83:12-9.
18. Arwert LI, Deijen JB, Drent ML. The relation between insulin like growth factor! Levels and cognition in healthy elderly. Growth horm. IGF res. Dec 2005;15:416-22.
19. Habib KE, Gold PW, Chrousos GP: Neuroendocrinology of stress. Endocrinol. Metab Clin North Ame Sep 2001;30:695-728.
20. Karlamangla AS, Singer BH, Chodosh BH, McEwen BS, Seeman TE. Urinary cortisol excretion as a predictor of incident cognitive impairment. Neurobiol Aging 2005;26 Suppl 1:80-4.
21. Ritsner M, Gibel A, Ram E, Maayan R, Weizman A. Alterations in DHEA metabolism in schizophrenia: two- month control study. Eur Neuro psychopharmacol. 2006;16:137-46.
22. Strous RD, Maayan R, Kotle M, Weizman A. Hormonal profile effects following dehydroepiandrosterone (DHEA) administration to schizophrenic patients. Clin Neuro pharmacol 2005;28:265-9.
23. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis HT, Siddhanti HT, et al. Oxitocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. The J Neurosci. Dec 2005;25:11489-93.
24. Langraf R: Neuropeptides in anxiety modulation Handb. Exp Pharmacol 2005;169:335-69.
25. Casadesus G, Puig ER, Webber KM, Escuer CC, Bowen R, Perry G. Targeting gonadotropins: An alternative option for Alzheimer disease treatment. J Biomed Biotechnol 2006.
26. Alhola P, Polo- Kantola P, Erkkola R, Portin R. Estrogen therapy and cognition. Neurology 2006;67:1315.
27. Zurkovsky L, Brown SL, Boyd SE, Fell JA, Korol DL. Estrogen modulates learning in female rats by acting directly at distinct memory systems. Neuroscience 2006
28. GrigoroVA M, Sherwin BB, Tulandi T. Effects of teratment with leuprolide acetate depot on working memory and executive functions in young premenopausal women. Psyconeuroendocrinology. Sept 2006;3188:935-47.
29. Singh M. Progesterone-induced neuroprotection. Endocrine Apr 2006;29:271- 4
30. Cooper PE. Neuroendocrinology. Neurology in clinical practice. In: Bradly WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds. Butterworth Heinemann 4th ed. Philadelphia: 2004. p.850-67.