

Duygudurum Bozukluklarında Kolinergik Varsayım

Prof. Dr. Zeliha TUNCA*, Doç. Dr. Ayşegül ÖZERDEM*

Duygudurum bozukluklarında kolinergik sistemin rolü, serotonergik ve adrenergik sistemlere göre daha az araştırılmıştır. Janowsky ve arkadaşları (1972) affektif bozukluklarda adrenergik sistem ile kolinergik sistem arasındaki dengede bir bozukluk olduğu varsayımını öne sürmüş ve depresyon belirtilerinin ortaya çıkmasında santral kolinergik egemenliğin, manide ise görece adrenergik egemenliğin olduğunu belirtmişlerdir.

Janowsky ve arkadaşlarının kolinergik varsayımı öne sürmelerinden çok önce, 1889'da bir koline-mimetik olan pilokarpin enjeksiyonu sonucu, mani belirtilerinin 12 saat içinde tamamen ortadan kalktığı bildirilmişti (Burt ve ark. 1999). Bir çok güçlü antidepresan ilaç antikolinergik etkiye sahiptir. Buna karşın kolinergik reseptörlere bağlanmayan ve diğer reseptörler aracılığı ile etki eden antidepresan ilaçlar vardır.

Bu yazıda kolinergik sistemin, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisine katılımına ilişkin kanıtları gösteren araştırmalar gözden geçirilecektir.

Asetilkolin 1924 yılında bulunmuş, aminoasit yapısında olmayan bir nörotransmitterdir. Memelilerin santral sinir sisteminde muskarinik ve nikotinik olmak üzere iki asetilkolin reseptörü

Kolinergik varsayım

DEPRESYON: Santral kolinergik egemenlik ve duyarlılık

MANİ: Adrenergik egemenlik (görece)

Kolinergik reseptörler

Kolinergik etki

Muskarinik (M1-M4, M5?)

Nikotinik

reseptörler aracılığı ile olur.

bulunmaktadır ve doğal alkaloidler muskarin ve nikotin bu reseptörlere bağlanarak asetilkolini taklit eden bir nörotransmitter gibi hareket etmektedir (Taylor 1990). Muskarinik reseptörler, bilişsel işlevler, bellek ve öğrenmede, uykunun düzenlenmesinde ve duygudurumun belirlenmesinde rol oynar. Öğrenilmiş çaresizlik ya da Hipofiz-Pitüiter-Adrenal (HPA) eksenini modelleri gibi hayvan depresyon modellerinde bu etkiye ilişkin kanıtlar vardır: Fizostigmin, arekolin, oksotremorin gibi santral kolinomimetik maddeler, letarji, hipoaktivite ve HPA aktivite artışına neden olmaktadır.

Asetilkolin, asetilkolinesteraz enzimi ile yıkılmaktadır. Bu enzim dolaylı olarak kolinergik etkinliği yansıtmaktadır. Akut stres asetilkolin düzeylerinde

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İZMİR

İnsanlarda kolinerjik varsayımın kanıtları

Kolinesteraz inhibitörü fizostigmin mani semptomlarını hızla ancak geçici olarak düzeltir.

MANİ: Eritrosit kolin aktivitesinde yetersizlik olduğu saptanmıştır.

DEPRESYON: Manyetik Rezonans Spektroskopide beyinde kolin artışı, tedaviden sonra normal düzeye iniş saptanmıştır.

Kolinerjik agonist arekolin ile ve asetilkolin öncülleri ile depresyon ortaya çıkmaktadır.

geçici bir yükselmeye ve nöron uyarılmasında artışa neden olmaktadır. Aynı zamanda asetilkolinesteraz inhibitörlerinin, farelerin hipokampuslarında elektriksel beyin aktivitesini artırarak, asetilkolinin sinaptik alanda daha uzun süre yaşamasına neden olduğu gösterilmiştir (Friedman ve ark. 1998). Böylece bu ikili etkinin, muskarinik reseptörler üzerinden ve gen ekspresyonunu değiştirerek asetilkolin metabolizması üzerinde uzun süreli bir etki oluşturacağı varsayılmaktadır (Kaufer ve ark. 1998).

Bipolar bozukluk ve unipolar depresyon tanılı hastaların iyi dönemlerinde ve bipolar bozukluk tanılı hastaların akrabalarında plazma ve eritrosit kolinesteraz düzeyleri normal kişilerden düşük bulunmuştur. Bipolar bozukluk tanılı hastaların yarısı lityum kullanırken, diğer yarısı ise lityum kullanmadan ötimik dönemde idiler ve asetilkolinesteraz etkinlikleri arasında fark olmadığı saptandı. Bu veriler ile kolinesteraz etkinliğindeki düşüklüğün affektif bozukluklarda iyileşme dönemlerinde bile kalıcı olarak varolan bir yetersizliği (trait) yansıttığı söylenebilir (Thakar ve ark. 1985). Kolinerjik iletimdeki olası değişiklikleri belirlemek amacıyla üç hafta süreyle imipramin uygulanmış sıçanların farklı beyin bölgelerinde membrana bağlı ve çözünebilir ve toplam asetilkolinesteraz düzeyleri ölçülmüştür. Bu sıçanların hipokampus ve striatularında, membrana bağlı asetilkolinesterazda düşme olduğu, talamus ve kortekste ise farklılık olmadığı saptanmıştır. Medulla oblongata ve ponsta ise toplam asetilkolinesterazın hafif yükselmiş olduğu görülmüştür. Asetilkolinesteraz etkinliğindeki değişiklikler sinaptik aralıkta ve reseptör düzeyinde dolaylı olarak kolinerjik etkinliği yansıtmaktadır. Bu bulgular; imipraminin

antidepresan etkinliğinin, kronik uygulanma sonucunda kolinerjik iletimi azaltarak olduğu biçiminde yorumlanmış ve kolinerjik varsayımın kanıtı sayılmıştır (Camarini ve Benedito 1997a). Depresyon tedavisinde kullanılan elektrokonvülsif tedavinin etkinliğinin kolinerjik sistemle ilişkisini araştırmak üzere 7 gün üst üste elektrik şoku verilen sıçanların beyinlerinde asetilkolinesteraz düzeyleri ölçülmüş, asetilkolinesteraz düzeylerindeki azalmanın, kolinerjik etkinlikteki azalmayı yansıtacağı varsayılmıştır. Bu sıçanların medulla oblongatalarında membrana bağlı asetilkolinesterazda belirgin azalma, çözülebilir alanda ise artma saptanmıştır (Camarini ve Benedito 1997b).

Depresyonda asetilkolinin rolünün olabileceğine ilişkin bir başka kanıt kolinomimetik ilaçların depresif duygudurumu ortaya çıkarıcı etkileridir. Fizostigmin uygulanmasının bipolar bozukluk mani tanılı hastalarda depresif belirtilerin ortaya çıkmasına, unipolar depresyonlarda ve şizoaffektif bozukluklarda ise depresif belirtilerin şiddetlenmesine yol açtığı gözlenmiştir (Janowsky ve ark. 1981). Ayrıca fizostigminin normal kişilerde de enerji ve depresif duyguduruma neden olması, deanol, kolin, lesitin gibi asetilkolin öncüllerinin depresif belirtilere yol açması, kolin kullanan şizofrenik hastalarda, atropin uygulanması ile düzelen depresif belirtilerin ortaya çıkması yine kolinerjik varsayımı destekleyen bulgulardır (Janowsky ve Risch 1987).

Fisostigmin, arekolin, oksotremorin gibi santral etkili kolinomimetik maddelerin hayvanlarda letarji, hipoaktivite, HPA ekseninde aktivite artışı gibi depresyon analogu belirtilere yol açtığı, bu belirtilerin santral etkili sempatetik ve antimuskarinik maddelerle ortadan kalktığı gözlenmiş ve bunlar depresyonda adrenerjik ve kolinerjik sistem arasında bir dengesizliğin kanıtı olarak kabul edilmiştir (Janowsky ve ark. 1972). Hem insanlarda hem de sıçanlarda yapılan çalışmalarda kolinomimetik maddelerin kilo kaybı, öğrenme güçlükleri, motor aktivitede azalma, REM (Rapid Eye Movement) uykusunda artış, REM latensinde azalma ve HPA ekseninde aktivite artışına neden olduğu saptanmıştır (Overstreet 1993). Santral etkili bir kolinesteraz inhibitörü olan fizostigminin depresyon eş değeri belirtilere yol açmasının yanı sıra, hipomani ve mani belirtilerinde dramatik, ancak kısa süreli (20-90 dakika) düzelme yaptığı gözlenmiştir. Fizostigmin uygulanmasından sonra hasta-

ların konuşkanlığının, öforisinin, grandiyözitesinin azalmış olduğu, buna karşın periferik etkili neostigminin böyle bir etki göstermediği saptanmıştır. Bu bulgunun, bipolar bozukluklarda kolinerjik sistemin katılımını desteklediği belirtilmektedir (Janowsky ve ark. 1972, Janowsky ve ark. 1973). Buna karşın fizostigminin mani belirtilerini arttıran etkisinin de olduğu gözlenmiştir. Normal kişilerde ve depresif hastalarda fizostigmin uygulanması sonucu serum noradrenalin ve adrenalin düzeyleri yükselmektedir. Böylece kolinerjik ve adrenerjik sistem arasında kompanse edici bir antagonistik etkinin ortaya çıktığı varsayılmaktadır (Janowsky ve Risch 1987).

Fizostigmin infüzyonundan sonra sınır (borderline) kişilik bozukluğu olan hastalarda, diğer kişilik bozukluklarına göre daha fazla depresyon yanıtının alındığı gözlenmiş, kolinerjik mekanizmaların sınır kişilik bozukluğunda duygudurum belirtilerinin ortaya çıkmasında rol oynayabileceği belirtilmiştir (Steinberg ve ark. 1997). İlginç olarak IV fizostigmin uygulanması ile, şizofrenik hastalarda üzüntü, suçluluk duygusu gibi tipik depresyon belirtileri olmaksızın, anarji, letarji, apati, aloji, duygusal yanıtta azalma gibi negatif belirtiler ortaya çıkmıştır. Bu bulgular kolinerjik sistem ile negatif belirtiler arasında bir ilişkiyi düşündürmektedir (Tandon ve ark. 1993).

Kolin, asetilkolinin hem önemli bir öncülü hem de yıkım ürünüdür ve eritrosit kolin düzeylerinin ölçümü, asetilkolin etkinliği için biyolojik bir belirleyici olabilir. Depresyonda eritrosit kolin düzeyleri, normallerden belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Bu yükselme serum kolin düzeylerinden bağımsız görünmektedir ve bireyler arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır (Hanin ve ark. 1980). Eritrosit kolin düzeyleri bipolar bozuklukların hem depresyon hem de mani dönemlerinde normal kişilerden yüksek, eritrosit kolin transportu ise manik hastalarda düşük bulunmuştur. Lityum manik hastalarda yükselmiş olan kolin düzeylerini daha fazla arttırmaktadır. Eritrosit asetilkolinesteraz düzeylerinin ise depresif ve şizofrenik hastalarda düşük bulunmasına karşın manik hastalarda düşük olmadığı gösterilmiştir (Jope ve ark. 1985). Lityum tedavisinden sonra eritrosit kolin düzeylerinin kontrollerin on katı yükselmesine karşın eritrosit kolin transport aktivitesinin düştüğü gösterilmiştir (Jope ve ark. 1986). Mani döneminde eritrosit kolin düzeyleri

yüksek bulunanların düşük olanlara göre daha ağır bir tablo içinde buldukları ve daha az düzelmeye taburcu oldukları, geçmişlerinde mani ve depresyon ataklarının eşit sayıda olduğu gösterilmiştir. Oysa manik atak sırasında eritrosit kolin düzeyleri düşük olanların hiç depresyon geçirmediği görülmüştür. Kolin düzeyleri yüksek olan alt grubun, manik ataklarının daha şiddetli, taburculuk dönemindeki durumlarının daha kötü, daha yüksek dozlarda nöroleptik kullanma gereksinimleri olan ve lityuma daha kötü yanıt veren hastalar olduğu görülmüştür. Bu veriler ile, eritrosit kolin düzeylerinin klinik gidişi ve lityuma yanıtını yordayabileceği belirtilmiştir (Stoll ve ark. 1991). Lityumun tuzlarının, muskarinik reseptörlerin koline olan ilgisini arttırdığı, bunun da etki düzeneklerinden biri olduğu öne sürülmüştür (Tollefson ve Senogles 1983).

Eritrosit kolin düzeyinin ölçümü dışında insanlarda kolinerjik işlevlerin doğrudan incelenmesinde Manyetik Rezonans Spektroskopinin (MRS) değeri vardır. Major depresyonu olan hastalarda, MRS ile in vivo olarak saptanan beyin kolin düzeylerinin hastalık döneminde arttığı, depresyonun ilaçla düzelmesinden sonra normal düzeye indiği gözlenmiştir (Charles ve ark. 1994).

Affektif bozukluğu olan hastalar kolinomimetik maddelere daha duyarlıdır ve bunun genetik olarak belirlenen muskarinik reseptör duyarlılığına bağlı olduğu varsayılmaktadır. Bu nedenle depresyon, mani ya da şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda fizostigmin uygulamasının ardından, depresif semptomu olmayan şizofrenik hastalara göre daha fazla depresif duygudurum ortaya çıkmaktadır (Janowsky ve ark. 1980). Lityum kullanan bipolar bozukluk tanılı hastaların ötimik dönemlerinde fizostigmin kullanımından sonra depresif belirtiler görülürken, normal kişilerde bu etki ortaya çıkmamaktadır (Janowsky ve Overstreet 1995).

Pilokarpin bir kolinerjik agonisttir. Depresyon tanılı hastalarda pilokarpinin pupillerde abartılmış miyotik yanıtı neden olduğu ve bu aşırı duyarlılık yanıtının hastalık dönemi dışında da devam ettiği (trait dependent) gösterilmiştir. Bu pupil yanıtının M₂ muskarinik reseptörleri ve G- protein- fosfoinositol ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Manik/hipomanik hastaların lityum karbonatla tedavisinden sonra pilokarpine miyotik yanıtlarında belirgin azalma olduğu gösterilmiş ve bu bulgu

bipolar bozukluklarda kolinerjik varsayımı destekleyen bir kanıt olarak yorumlanmıştır (Sokolski ve DeMet 1999). On manik/hipomanik hastada valproik asit tedavisinden sonra pilokarpine miyotik yanıtın azaldığı gösterilmiş, benzer yanıtın lityum tedavisinden sonra da oluşması nedeni ile her iki duygudurum düzenleyicisi ilacın ortak etki mekanizmalarından birinin muskarinik reseptörler üzerinden olabileceği belirtilmiştir (DeMet ve Sokolski 1999). Pupillerde daralma yanıtının mani şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Sokolski ve DeMet 2000).

Kolinerjik sistemin duygudurum bozukluklarındaki rolü ile ilgili kanıtların olduğu diğer bir alan uykudur. Depresif bozukluklarda REM latensinde azalma ve REM yoğunluğunda artma olmaktadır. Kolinerjik agonist olan arekolin, fizostigmin ve pilokarpin depresyonda görülene benzer şekilde REM latensinde kısılma ve REM yoğunluğunda artmaya neden olmaktadır (Berkowitz ve ark. 1990). Arekolinle REM latensinde kısılma özellikle affektif bozukluk tanılı hastalar ve aile öyküsünde affektif bozukluğu olanlarda daha belirgindir (Sitaram ve ark. 1982, Sitaram ve ark. 1985). Uyku sırasında küçük dozda fizostigmin ya da arekolin enjekte edilen normal kişilerde REM uykusu ortaya çıkmaktadır. Bipolar bozukluk tanılı hastalar, ötimik dönemde ve ilaç kullanmazken bile, arekolinin REM ortaya çıkarıcı etkisine, normallerden daha duyarlı bulunmuştur. Bu bulgu bipolar hastaların muskarinik kolinerjik duyarlılığının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (Nurnberger ve ark. 1989). Kolinerjik maddelere davranışsal, nöroendokrin ve uyku ile ilgili abartılı yanıtın genetik bir belirleyici olabileceği, bu yanıtın affektif bozukluğu olan hastaların düzleme dönemlerinde de devam ettiği ve çocuklarında da ortaya çıktığı bildirilmiştir (Janowski ve ark. 1994).

Depresyonda HPA ekseninde bozulma olduğu bilinmektedir. Kolinerjik sistemin stres hormonları ve HPA eksenini ile ilişkileri araştırılmış, fizostigmin uygulanan hastalarda kortizol ve prolaktinin yükseldiği gözlenmiştir (Janowsky ve Risch 1984, Janowsky ve Overstreet 1995). Bir kolin analogu olan arekolin uygulanması sonucunda da benzer şekilde ACTH ve kortizol düzeylerinde artma olduğu görülmüştür (Risch ve ark. 1981). Depresyonda kortizol ve Adreno Kortiko Tropic Hormon (ACTH) artmakta ve deksametazon ile kor-

DEPRESYON: Pilokarpine abartılı pupiller miyotik yanıt

Kolinerjik sistem ve uyku

DEPRESYON: REM latensinde kısılma ve REM yoğunluğunda artış olur.

Arekolin, fizostigmin ve pilokarpinle de benzer etki ortaya çıkar.

Kolinerjik sistem ve HPA eksenini

Asetilkolin: ACTH, KORTİZOL, ENDORFİN, PROLAKTİN düzeylerini artırıyor

Fizostigmin: Depresif hastalarda Dekametazon Supresyon Testinde pozitifliği değiştiriyor, artmış kortizol, ACTH ve β -endorfin düzeylerini normale döndürüyor.

tizol sekresyonu salgılanması baskılanamamaktadır. Kolinomimetik ilaçlarla da benzer şekilde serum kortizol, ACTH ve Kortikotropin Salan Faktörde (CRF) artış olduğu saptanmıştır. Ayrıca deksametazonun oluşturduğu kortizol supresyonu fizostigmin enjeksiyonundan sonra geri döndürülebilmektedir (Doerr ve Berger 1983).

Santral kolinomimetik ilaçların çoğu stres hormonlarının boşalmasına neden olur. Atropin, skopolamin gibi antikolinerjik maddeler bu hormon düzeylerinde azalmaya yol açar. Ancak asetilkolinle stres ilişkisi yeterince açıklığa kavuşmuş değildir. Bu konuda öne sürülen farklı görüşler vardır. Bunlardan birincisi, stresin asetilkolin boşalmasını artırarak muskarinik reseptörlerde kompanse edici down-regülasyona yol açması olasılığıdır. Ayrıca asetilkolinin norepinefrin, serotonin, opioidler gibi nörotransmitterlerin arasındaki uyarıcı ve baskılayıcı etkileşime katkıda bulunarak stres hormonlarını düzenlemesi olasıdır (Janowsky ve Overstreet 1995).

Depresif hastalara fizostigmin uygulanmasının büyüme hormonu (GH) boşalmasına neden olduğu gösterilmiştir. GH düzeyindeki yükselmenin kolinerjik sistemdeki aşırı duyarlılıkla açıklanabilmesi olasıdır (O'Keane ve ark. 1992). Bir asetilkolines-teraz inhibitörü olan pridoksinin, 7 manik erkek hastada yaş ve beden indeksi olarak eşleştirilmiş

kontrol grubuna göre daha yüksek GH yanıtına neden olduğu gösterilmiş, bunun somatostatin ya da artmış kolinerjik reseptör yanıtı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Dinan ve ark. 1994).

Santral antikolinerjik etkili ilaçların duygudurumu yükseltici etkisinin olduğu, özellikle antiparkinsoniyen antikolinerjiklerin öfori yapan ve depresif duygudurumu düzeltten etkilerinin gözlenmesine dayanmaktadır. Ayrıca yüksek dozda atropin ve bazı antikolinerjikler ve trisiklik antidepresanların oluşturduğu santral antikolinerjik sendrom depresyonu ortadan kaldırmaktadır.

Biperidenin, deksametazon testi pozitif endojen depresyonlu hastalarda, antidepresan bir etki yaptığı gözlenmiştir. Bu bulgular antidepresan etki ve kolinerjik sistem arasındaki ilişkilerin kanıtı sayılmaktadır (Janowsky ve ark. 1983, Leong ve Brown 1987). Buna karşın depresyon tedavisinde etkili bir çok ilacın örneğin SSRİ'lar, mianserin, trazodonun antikolinerjik etkileri bulunmamaktadır. Trisiklik antidepresanların, noradrenerjik ve dopaminerjik etkinliği artırıcı özellikleri sonucunda, presinaptik düzeyde kolinerjik nörotransmisyonu engelledikleri varsayılmaktadır (Janowsky ve Risch 1987, Janowsky ve ark. 1985, Janowsky ve ark. 1986). Antiparkinsoniyen ve antikolinerjik etkili antidepresanları kullanan hastalarda bu ilaçların kesilmesinin hemen ardından depresyon belirtileri geliştirmekte ve bu belirtiler tekrar ilacın başlanması ile düzelmektedir. Bu etki muskarinik blokajın ortadan kalkması ile oluşan "aşırı kolinerjik yönelim" ile açıklanmıştır (Janowsky ve Risch 1987).

Donepezil (Aricept) geridönüşümlü olarak asetilkolinesterazı inhibe eden bir ilaçtır. 1996 yılında Alzheimer demansın tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Donepezilin in vivo olarak tavşanların korteks ve hipokampuslarında hücre dışındaki asetilkolin düzeylerinde artışa neden olduğu saptanmıştır. Bu etki kolinesterazı inhibe ederek olmaktadır. Kolinomimetiklerin mani tedavisinde etkin olduğu gözlemlerinden yola çıkılarak 11 manik hastaya 5-10 mg/gün donepezil uygulanmış ve 6 hastanın mani belirtilerinde 2 hafta içinde düzelme olduğu görülmüştür (Burt ve ark. 1999). Donepezil ve rivastigmin gibi diğer kolinerjik etkili (Asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz inhibitörü) ilaçların bipolar bozukluklarda kullanımı heyecan verici ve ümit vadeden bir alandır.

Kolinerjik sistemin diğer nörotransmitterlerle ilişkisi:

Fizostigmin ile serum epinefrin ve NE düzeyleri yükselir (Kan basıncı ve nabız artar),

Manide artmış olan MHPG (NE metaboliti) fizostigmin ile düşer,

Asetilkolin: GABA, Serotonin, inositol, siklik AMP, kalsiyum ile etkileşir.

Nikotinik reseptörler duygudurum ilişkisi

Kolinerjik sistemin duygudurum bozukluklarının etiolojisinde rolü olabileceğine ilişkin bir başka kanıt, nikotin ve depresyon arasındaki ilişkidir. Nikotinin hayvan deneylerinde bifazik bir etkisinin olduğu, düşük dozlarda lokomotor etkinliği arttırdığı, yüksek dozlarda depresyona yol açtığı gözlenmiştir. Lökomotor etki artışının kolinomimetik etki ile oluşan dopamin ve diğer nörotransmitterlerin boşalmasına bağlı olduğu belirtilmiştir (Stolerman ve Reavill 1989). İnsanlarda, aşırı sigara içmenin depresif belirtilere neden olduğu, buna karşın yatkın kişilerde sigarayı bırakmanın depresyon belirtileri ortaya çıkardığı görülmüştür (Glassman 1993). Sıçanlarda nikotin uygulamasının ardından zorlamalı yüzme testindeki performanslarının arttığı saptanmış ve bu bulgu nikotinik reseptörlerin depresyon patofizyolojisine katılımının kanıtı olarak yorumlanmıştır (Tizabi ve ark. 1999).

Bazı antiadrenerjik ilaçlar (alfa-metildopa, propranolol, klonidin, reserpin) depresyona yol açar. Dopamini bloke eden antipsikotik ilaçların da antiadrenerjik etkileri yanında, aynı zamanda kolinomimetik özellikleri vardır ve bu grup ilaçlar asetilkolin dönüşümünü arttırarak bazı hastalarda depresyon ortaya çıkarabilirler. Bu depresyonlar antikolinerjik etkili ilaçlarla ortadan kalkar. Kolinerjik sistemin diğer nörotransmitterlerle etkileşimi, affektif bozuklukların etiolojisine katkı yapan bilgiler vermektedir. Örneğin, metilfenidatın psikostimulan etkisi fizostigmin ile ortadan kaldırılabılır, fizostigminin oluşturduğu depresan etki de metilfenidat ile düzelir (Janowsky ve ark. 1972, Janowsky ve ark. 1973). Bu etki, fizostigminin santral sinir sisteminde noradrenerjik etkinliği azaltması ile açıklanabilir. Çünkü, fizostigminin bir noradrenalin metaboliti olan 3-metoksi-4

hidroksifenilglükol (MHPG) serum düzeylerini dramatik olarak düşürdüğü gözlenmiştir. Normal ve depresif kişilerde fizostigmin uygulanması serum epinefrin düzeylerinde belirgin, norepinefrin düzeylerinde ise hafif yükselmeye neden olmaktadır. Depresif hastalarda fizostigmin ile norepinefrin yanıtında bulanıklaşmanın ortaya çıkışının, kronik olarak yükselmiş norepinefrinin yol açtığı reseptörlerde down-regülasyona bağlı olabileceği varsayılmaktadır (Janowsky ve ark. 1985). Kolinerjik ve adrenerjik sistemin etkileşiminin bir başka kanıtı, kolinomimetik etkili fizostigmin ve arekolinin taşikardi ve tansiyon yükselmesine neden olmasıdır. Bu etki, santral muskarinik etkinin norepinefrin boşalmasına neden olması ile açıklanmaktadır. Asetilkolin GABA, serotonin ve ikincil iletilici sistemde inositol, siklik AMP ve kalsiyum ile de etkileşmektedir (Janowsky ve Risch 1987). Farklı etki mekanizmaları olan iki antidepresan ilaç olan imipramin ve mirtazapinin benzodiyazepinlere benzer bir biçimde strese kolinerjik yanıtı azalttıkları gösterilmiştir (Dazzi ve ark. 2001). Kolinerjik sistem bir çok nörotransmitter yanında hücre zarında magnezyum ve kalsiyum düzeyleri, ATPaz ile de etkileşmektedir (Dilsaver 1986).

Bir grup depresif hastaya antikolinerjik etkisi olmayan antidepresanlardan mianserin ve viloksazin ile birlikte antikolinerjik etkiye sahip olan biperiden, diğer gruba ise bu ilaçlarla birlikte sadece plasebo verilmiş ve iki grup arasında antidepresan etkinlik açısından fark bulunmamış ve bu bulguların depresyonda kolinerjik duyarlılık varsayımını desteklemediği belirtilmiştir (Fritze ve ark. 1995).

SONUÇ

Affektif bozukluklarda kolinerjik varsayımın güçlü ve zayıf yönleri bulunmaktadır (Dilsaver ve Coffman 1989). "Antikolikolinerjik (muskarinik) etki aynı zamanda antidepresan bir etki midir?", "Psödodemans-depresyonda kolinerjik sistemin katılımı nedir?", "Yeni kuşak kolinerjik inhibitörleri depresyon tedavisinde ümit vadeden ilaçlar olabilir mi?", "Negatif belirtili şizofrenide de saptanan aşırı kolinerjik etkinlik (Tandon 1999), duygudurum bozukluklarındaki bazı benzer belirtileri açıklayabilecek ortak bir patofizyoloji ile açıklanabilir mi?" gibi bir çok soruya aranacak yanıt nedeniyle kolinerjik sistemin duygudurum bozukluklarındaki rolü araştırmaya açık bir alandır.

KAYNAKLAR

- Berkowitz A, Sutton L, Janowsky DS ve ark. (1990) Pilocarpine, an orally active muscarinic cholinergic agonist, induces REM sleep and reduces delta sleep in normal volunteers. *Psychiatry Res*, 33:113-119.
- Burt T, Sachs GS, Demopoulos C (1999) Donepezil in treatment-resistant bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 959-964.
- Camarini R, Benedito MA (1997a) Chronic imipramine treatment-induced changes in acetylcholinesterase (EC 3.1.1.7) activity in discrete rat brain regions. *Braz J Med Biol Res*, 30(8):955-960.
- Camarini R, Benedito MA (1997b) Acetylcholinesterase activity in the pons and medulla oblongata of rats after chronic electroconvulsive shock. *Braz J Med Biol Res*, 30:1215-1218.
- Charles HC, Lazeyras F, Krishnan KRR ve ark. (1994) Brain choline in depression: In vivo detection of potential pharmacodynamic effects of antidepressant therapy using hydrogen localized spectroscopy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 18:1121-1127.
- Dazzi L, Vacca G, Ladu S ve ark. (2001) Long-term treatment with antidepressant drugs reduces the sensitivity of cortical cholinergic neurons to the activating actions of stress and the anxiogenic drug FG 7142. *Neuropharmacology*, 41:229-237.
- DeMet EM, Sokolski KN (1999) Sodium valproate increases pupillary responsiveness to a cholinergic agonist in responders with mania. *Biol Psychiatry*, 1;46:432-436.
- Dilsaver SC (1986) Cholinergic-monoaminergic interaction in the pathophysiology of the affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol*, 1:181-198.
- Dilsaver SC, Coffman JA (1989) Cholinergic hypothesis of depression: A reappraisal. *J Clin Psychopharmacol*, 9:173-179.
- Dinan TG, O'Keane V, Thakore J (1994) Pyridostigmine induced growth hormone release in mania: Focus on the cholinergic/somatostatin system. *Clin Endocrinol*, 40:93-96.
- Doerr P, Berger M (1983) Physostigmine-induced escape from dexamethasone suppression in normal adults. *Biol Psychiatry*, 3;18:261-268.
- Friedman A, Kaufer D, Pavlovsky L ve ark. (1998) Cholinergic excitation induces activity-dependent electrophysiological and transcriptional responses in hippocampal slices. *J Physiol Paris*, 92:329-335.
- Fritze J, Lanczik M, Sofic E ve ark. (1995) Cholinergic neurotransmission seems not to be involved in depression but possibly in personality. *J Psychiatry Neurosci*, 20:39-48.
- Glassman AH (1993) Cigarette smoking: Implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry*, 150:546-553.

- Hanin I, Kopp U, Spiker DG ve ark. (1980) RBC and plasma choline levels in control and depressed individuals: A critical evaluation. *Psychiatry Res*, 3:345-355.
- Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM ve ark. (1972) A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*, 2:632-635.
- Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM ve ark. (1973) Parasympathetic suppression of manic symptoms by physostigmine. *Arch Gen Psychiatry*, 28:542-547.
- Janowsky DS, Risch SC, Parker D ve ark. (1980) Increased vulnerability to cholinergic stimulation in affect disorder patients. *Psychopharmacol Bull*, 16:29-31.
- Janowsky DS, Risch SC, Judd LL ve ark. (1981) Cholinergic supersensitivity in affect disorder patients: Behavioral and neuroendocrine observations. *Psychopharmacol Bull*, 17:129-132.
- Janowsky DS, Risch SC, Gillin JC (1983) Adrenergic-cholinergic balance and the treatment of affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 7:297-307.
- Janowsky DS, Risch SC, Huey LY ve ark. (1985) Effects of physostigmine on pulse, blood pressure and serum epinephrine levels. *Am J Psychiatry*, 142:738-740.
- Janowsky DS, Risch SC, Kennedy B ve ark. (1986) Central muscarinic effects of physostigmine on mood, cardiovascular function, pituitary, and adrenal neuroendocrine release. *Psychopharmacology*, 89:150-154.
- Janowsky DS, Risch SC (1987) Role of acetylcholine mechanisms in the affective disorders, *Psychopharmacology*. HY Meltzer (Ed), The third generation of progress. New York, Raven Press, s.527-534.
- Janowsky DS, Overstreet DH, Nurnberger JI Jr (1994) Is cholinergic sensitivity a genetic marker for the affective disorders? *Am J Med Genet*, 15;54:335-344.
- Janowsky DS, Overstreet SH (1995) The role of acetylcholine mechanisms in mood disorders, *Psychopharmacology*. FE Bloom, DJ Kupfer (Ed), The Fourth Generation of Progress, Raven Press.
- Jope RS, Walter-Ryan WG, Alarcon RD ve ark. (1985) Cholinergic processes in blood samples from patients with major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*, 20:1258-1266.
- Jope RS, Wright SM, Walter-Ryan WG ve ark. (1986) Effects of bipolar affective disorder and lithium administration on the cholinergic system in human blood. *J Psychiatr Res*, 20:9-18.
- Kaufer D, Friedman A, Seidman S ve ark. (1998) Acute stress facilitates long-lasting changes in cholinergic gene expression. *Nature*, 28;393:373-377.
- Leong SS, Brown WA (1987) Acetylcholine and affective disorder. *J Neural Transm*, 70:295-312.
- Nurnberger J Jr, Berrettini W, Mendelson W ve ark. (1989) ES Measuring cholinergic sensitivity: I. Arecoline effects in bipolar patients. *Biol Psychiatry*, 1;25:610-617.
- O'Keane V, O'Flynn K, Lucey J ve ark. (1992) Pyridostigmine-induced growth hormone responses in healthy and depressed subjects-evidence for cholinergic supersensitivity in depression. *Psychol Med*, 22:55-60.
- Overstreet DH (1993) The Flinders sensitive line rats: A genetic animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 17:51-68
- Risch SS, Kalin NH, Janowsky DS (1981) Cholinergic challenge in affective illness: Behavioral and neuroendocrine correlates. *J Clin Psychopharmacol*, 1:186-192.
- Sokolski KN, DeMet EM (1999) Pupillary cholinergic sensitivity to pilocarpine increases in manic lithium responders. *Biol Psychiatry*, 15;45:1580-1584.
- Sokolski KN, DeMet EM (2000) Cholinergic sensitivity predicts severity of mania. *Psychiatry Res*, 11;95:195-200.
- Steinberg BJ, Trestman R, Mitropoulou V ve ark. (1997) Depressive response to physostigmine challenge in borderline personality disorder patients. *Neuropsychopharmacology*, 17:264-273.
- Stoll A, Cohen BM, Hanin I (1991) Erythrocyte choline concentrations in psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*, 29:309-321.
- Stolerman IP, Reavill C (1989) Primary cholinergic and indirect dopaminergic mediation of behavioural effects of nicotine. *Behav Brain Res*, 79:227-237.
- Tandon R, Greden JF, Haskett RF (1993) Cholinergic hyperactivity and negative symptoms: Behavioral effects of physostigmine in normal controls. *Schizophr Res*, 9:19-23.
- Tandon R (1999) Cholinergic aspects of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, (Suppl 37):7-11.
- Taylor P (1990) Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia, Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8. Baskin, New York, Pergamon Press, s.166-186.
- Thakar JH, Lapierre YD, Waters BG (1985) Cholinesterases in primary affective disorders. *Clin Biochem*, 18:308-310.
- Tizabi Y, Overstreet DH, Rezvani AH ve ark. (1999) Antidepressant effects of nicotine in an animal model of depression. *Psychopharmacology*, 142:193-199.
- Tollefson GD, Senogles SA (1983) Cholinergic role in the mechanism of lithium in mania. *Biol Psychiatry*, 18:467-479.