
Duygudurum Bozuklukları Etiyolojisinde Diğer Nörotransmitter Sistemler

Prof. Dr. Aslan OĞUZ*, Yrd. Doç. Dr. Ali Saffet GÖNÜL**

Duygudurum bozukluklarına geleneksel yaklaşımlarda norepinefrin ve serotonin gibi monoaminler, diğer nörotransmitterlere göre daha ön planda yer almaktadırlar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu iki nörotransmitterin haricinde olan diğer nörotransmitterlerin de hastalıkların etyopatogenezinde rol oynayabilecekleri fark edilmiş ve üzerlerinde çok sayıda araştırma yapılmaya başlanmıştır. Bunlardan en önemli olan dopamin, kortikotropin-salıcı faktör, P maddesi, somatostatın, tirotropin-salıcı hormon, neuropeptid Y yazımızın konusunu teşkil edecektir.

DOPAMİN

Ön beyine giden iki dopamin (DA) yolağından büyük olan nigrostriatal yolak, ekstrapiramidal motor işlevler ile ilgiliyken, daha küçük olan mesokortikolimbik yolak limbik sistemdeki nükleus akkübens, amigdale, ön hipokampus ve prefrontal korteksi uyarmaktadır. Kortikolimbik bölgelerin motivasyon ve ödüllendirme ile yakından ilgili olduğu bilinmektedir (Willner ve Scheel-Kruger 1991); bu nedenle duygudurum bozukluklarının etyopatogenezini araştırmak amacı ile yapılan araştırmalarda ilginin bu yolağa kaymasına sebep olmuş ise de bu yolak beyindeki DA

aktivitesinin çok küçük bir kısmına sebep olmaktadır. Dolayısıyla çalışmalardan elde edilen sonuçların tamamını bu yolağa atfetmek beyin diğer bölgelerinde meydana gelen dopamin değişikliklerinin duygudurum bozukluklarındaki yerinin atlanmasına sebep olabilir. Üçüncü bir yolak ise tubuloinfundibular yolaktır ki, nöroendokrin fonksiyonlardan sorumludur.

Depresyon tanısı almış hastalardaki DA aktivitesine yönelik yapılan bir çok araştırmada bir DA metaboliti olan HVA (homovalinik asit) BOS'ta (beyin omurilik sıvısı) düşük miktarlarda bulunmuştur (Willner 1983). HVA'nın BOS'tan ayrılmasını önleyen probenesid ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçların elde edilmiş olması depresyonda DA'nın etyopatogenezde rol oynadığı fikrini güçlendirmiştir (Jimerson 1987). Depresyonda intihar girişiminde bulunan hastalarda düşük BOS HVA seviyesi tespit edilirken, bu sonuç depresif olmayan intihar girişiminde bulunan kişilerde izlenmemiştir (Brown ve Gershon 1993). Bir çalışmada ise melankolik özellikli depresyon hastalarında BOS HVA seviyeleri, melankolik olmayan depresyon hastalarından daha düşük çıkmıştır (Roy ve ark. 1990). Bu sonuç, melankolik hastalarda izlenen psikomotor retardasyona bağlanmıştır (Willner ve ark. 1992). Retardasyon ile düşük BOS HVA seviyesi arasındaki ilişki sadece depresyon hastalarında değil Alzheimer ve Parkinsonlu hastalarda da gösterilmiştir (Wolfe ve ark. 1990). Ajite

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, KAYSERİ

** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İZMİR

hastalarda ise BOS HVA seviyesi normal veya hafif yüksek bulunmuştur (Willner ve Scheel-Kruger 1991). Psikotik ve ajite hastalarda BOS HVA'nın yüksek bulunması ama psikotik ajite olmayan hastalarda bu bulgunun izlenmemesi BOS HVA seviyesinin psikotik unsurlar ile değil, psikomotor faaliyetler ile olduğu fikrini bize vermektedir (Van Praag ve ark. 1975). Psikomotor faaliyetler ile hezeyanları oluşturan yolların ayrı olduğu ve birbirinden bağımsız çalıştığı şeklinde bir spekülatif yaklaşım yanlış gibi görünmemektedir (Fibiger 1991, Simon ve LeMoal 1988). Goodwin ve arkadaşları (1972) rezepin ile depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaları inceledikleri yazılarında rezepine bağlı DA azalması sırasında hastalarda psikomotor retardasyon ve anhedoni görüldüğünü ama hastaların büyük bir kısmında depresyonun bilişsel özelliklerinin izlenmediğini tespit etmişlerdir. Bu nedenle hastalara depresyon tanısının konmasının yanlış olacağını belirtmişlerdir. Bu çalışmalarda depresif bilişsel özellikler gösteren hastaların özgeçmişlerinde bir duygudurum bozukluğu hikayesi mevcuttu. Manide ise BOS HVA seviyesinin yüksek olduğu ve manik hastaların nöroleptiklere cevap verdiği bilinmektedir (Jimerson 1987).

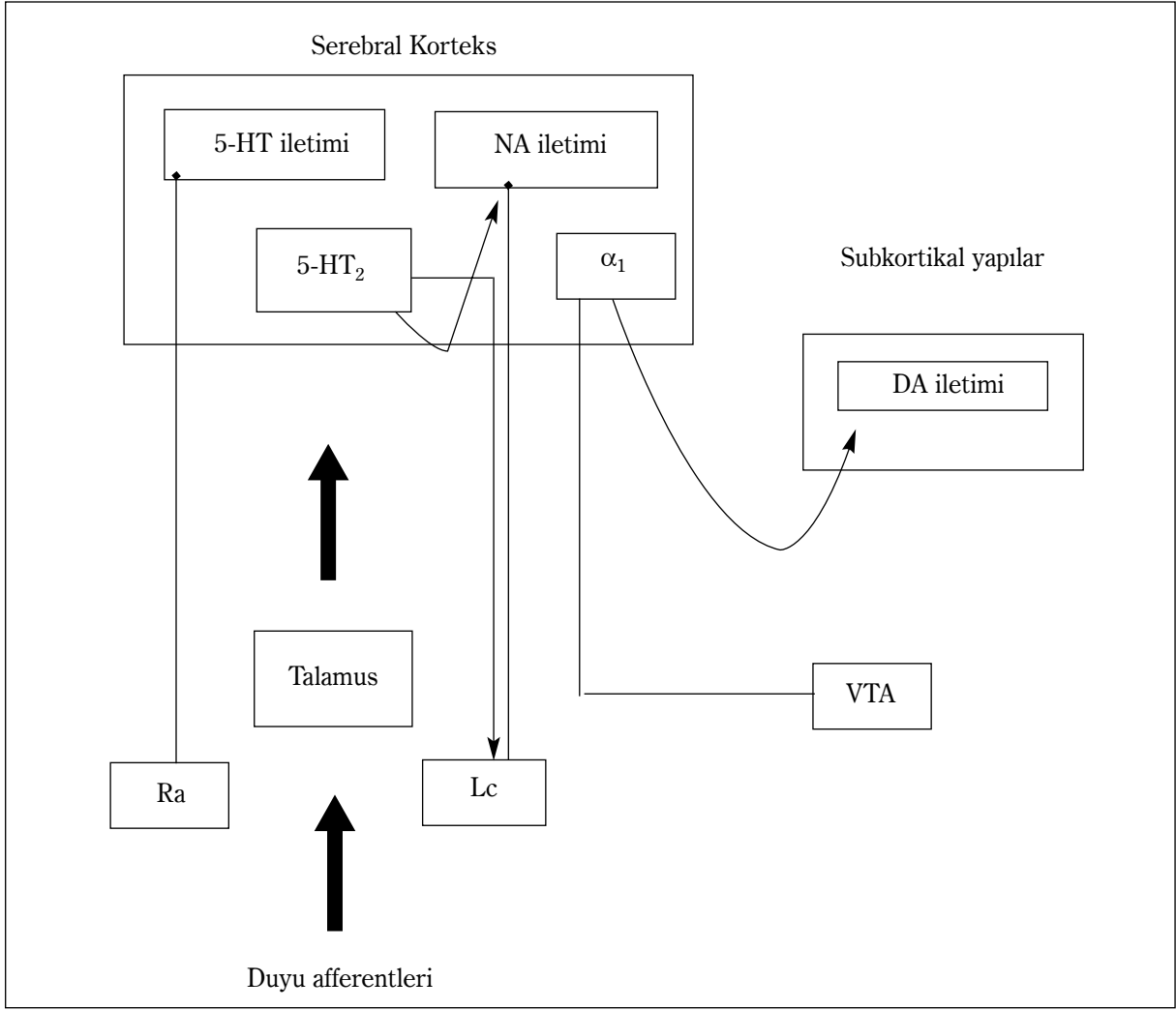
Motor faaliyet ile DA seviyesi arasındaki ilişki DA'nın ekstrapiramidal motor sistemler üzerine olan etkisi hatırlandığında bizi çok da fazla şaşırtmamaktadır. BOS'taki HVA'nın çok büyük bir bölümü 3. ventriküle komşu olan kaudat nükleus tarafından üretilmektedir. Unipolar ve bipolar depresyon hastalarında PET ile yapılan çalışmalarda, kaudat nükleusta azalmış metabolizma hızı tespit edilmiştir (Randrup ve ark. 1975). Bu bilgilerden yola çıkılarak BOS HVA seviyesinin gerçekte mesokortikolimbik yolağın değil nigrostriatal yolağın aktivitesini gösterdiği düşünülebilir ise de, bir çalışmada depresyon hastalarına önerilen egzersiz sonucunda sadece BOS HVA seviyesi değil mizacın da yükselmesi, DA aktivitesinin motor faaliyet ile sınırlı olmadığını bize göstermektedir (Post ve ark. 1973). Amfetamin ve metilfenidat gibi psikostimülanlar hem norepinefrin hem de dopamin salınımını arttırmasına rağmen adrenerjik reseptör blokerleri bu ilaçların yol açtığı öforiyi azaltmazken, dopamin reseptör blokerleri azaltmaktadır (Nurnberger ve ark. 1982, Nurnberger ve ark. 1984).

Yapılan PET çalışmalarında manik hastalarda artmış

D₂ reseptör sayısı bulunurken, psikotik olmayan depresyon hastalarında bu bulgu izlenmemiştir (Wong ve ark. 1985, Wong ve ark. 1987). Diğer bir SPECT çalışmasında ise bazal gangliyonlarda artmış D₂ reseptör aktivitesi bulunmuştur (D'haenen ve Bossuyt 1994). Bu bulgu depresyonda azalmış DA aktivitesi teorisini desteklemekte ise de, azalmanın primer mi yoksa sekonder mi olduğu sorusunu cevaplamamaktadır. Yapılan beyin çalışmalarında bazal gangliyonları içeren frontostriatal sistemin duygudurum bozukluklarının etyopatogeneğinde mezokortikolimbik sistem kadar önemli olabileceğine dair ipuçları bulunmuştur. Bu konu Rogers ve arkadaşları (1998) tarafından ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Ötimik ve manik bipolar hastalarda yapılan bir çalışmada ise frontal kortekste azalmış D₁ reseptör aktivitesi stiratumba izlenmemiştir (Suhara ve ark. 1992).

DA, tubuloinfindubular yolak ile prolaktin salınımını engellerken, GH salınımını arttırmaktadır. Bu hormonların bazal seviyesinin ve DA agonistleri ile DA reseptör aktivitesinin tayinine yönelik çalışmalarda 2 önemli metodolojik problem mevcuttur. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçların ön beyin DA aktivitesini yansıtması mümkün değildir; ayrıca serotoninin prolaktin, alfa adrenerjik stimülasyonun ise GH salınımı üzerine pozitif etkisi mevcuttur.

Depresyon hastalarında prolaktin seviyesi düşük, normal ve yüksek olarak bildirilirken manik hastalarda normal olarak bulunmuştur (Jimerson 1987, Jouvent ve ark. 1983). DA agonistleri ve antogonistleri ile yapılan çalışmalarda da prolaktin seviyeleri depresyonlu hastalarda normallere göre farklı izlenmemiştir (Jimerson 1987, Anderson ve Cowen 1991). Sadece mevsimsel affektif bozukluk tanısı alan hastalarda prolaktin seviyesi hem hastalık döneminde hem de ötimik dönemde yüksek bulunmuş ve bunun bir marker olabileceği ileri sürülmüştür (Depue ve ark. 1990, Depue ve ark. 1989). Bu sonuç DA aktivitesindeki artışa bağlanabileceği gibi, serotonin aktivitesindeki azalmaya da bağlı olabilir. DA agonistleri piribedil ve bromokriptin ile yapılan çalışmalarda her iki ilacın da özellikle bipolar depresif hastalarda etkin olduğu gösterilmiştir (Willner 1983, Silverstone 1984). Bromokriptin kullanan hastalarda hipomani sık görülen bir olgudur (Jouvent ve ark. 1983). Mouret ve arkadaşları (1989) piribedilin uyku EEG'sinde Parkinson hastalığının tipik bulgularını



Şekil 1. Antidepresan tedavinin nörotransmitterlerin üzerinden başlatıldığı düşünülen zincirleme sistem. Ra: Rafe nükleus, Lc: Locus Seraleus, VTA: Ventral tegmental alan.

gösteren hastalarda etkili olduğu ama bu bulguları göstermeyen hastalarda tedaviye cevap alınmadığını bildirmişlerdir (Dallman 1991).

DA geri alım inhibitörü olan amineptin (bütün dünyada piyasadan çekildi), nomifensin, yüksek dozlarda venlafaksin ve bupropion gibi ilaçların antidepresan olarak etkin olduğu bilinmektedir. DA'dan farklı bir nörotransmitter üzerinden etki sağlayan antidepresanlar ile yapılan çalışmalar, bu ajanların kronik kullanımının DA iletimini arttırdığını bize göstermişlerdir (Tassin ve ark.). Bu teori şu şekilde açıklanmaktadır: Serotoninin düzenli salınımı ile birlikte, post-sinaptik 5-HT₂ reseptörleri aracılığı ile NA'nın prefrontal kortekste düzenli salınımı meydana gelmektedir. α₁ reseptörleri

aracılığı ile subkortikal alanlarda DA salınımı düzenli hale gelmekte ve her üç nörotransmitter hastalıkla birlikte kaybettikleri düzenli salınım hızına yeniden kavuşmaktadırlar (Şekil 1).

DA'nın serotonin ve norepinefrin ile ilişkisini açıklayan diğer bir bulgu ise kronik hafif strese maruz bırakılan farelerde, depresif belirtilerin imipramin ile düzelmesi ve D2/D3 antagonistleri ile bozulmasıdır (Willner ve ark. 1992).

DA duygudurum bozuklarının etyopatogenezinde sendromal düzeyde açıklama getirememekle birlikte diğer monoaminler ile birlikte bozulan ve iyileşme ile birlikte düzelen bir nörotransmitter gibi görünmektedir.

KORTİKOTROPİN-SALICI FAKTÖR (CRF)

CRF'nin 1981 yılında sentez edilmesinden sonra insan organizmasının psikolojik ve fizyolojik strese verdiği cevap daha iyi anlaşılmağa başlandı. CRF, hipotalamik parvosellüler paraventriküler çekirdek tarafından sentezlenerek hipofiziyel-portal dolaşma karışmaktadır. Hipofiz bezinden salgılanan ACTH ve β -endorfin CRF kontrolü altındadır. Birçok stresör CRF mRNA'sını artırırken, glukokortikoidler azaltmaktadır (Tassin ve ark.). Yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda CRF'nin lokus seruleus, hipokampus, serebral korteks ve hipotalamus üzerinde aktive edici, lateral septum ve talamus üzerinde inhibe edici etkisi bulunmuştur.

Hayvan çalışmalarında yüksek CRF'nin, depresyonda görülen libido kaybına, lokomotor eylemde azalmaya, iştah ve uykuda bozulma ve deksametazona dirence sebep olduğu gösterilmiştir (Dunn ve Berridge 1990). Kronik yüksek CRF verilen sıçanların hipofiz bezinde depresyonlu hastalarınkine benzer, kortikotrop hücrelerde artış, CRF reseptörlerinde azalma tespit edilmiştir (Krishnan ve ark. 1993, Rothschild 1993). Bu durumun ACTH kör cevabında rolü olduğu düşünülmektedir.

Depresyon hastalarında normal kortizol seviyesine rağmen CRF infüzyonuna kör ACTH, β -endorfin, β -lipotropin cevabı psikiyatrik çalışmalarda sıkça tekrar eden bulgulardır (Amsterdam ve ark. 1988, Holsboer ve ark. 1987, Krishnan 1993). Klinik düzelme ile beraber CRF'ye kör ACTH cevabı da düzelmektedir (Amsterdam ve ark. 1988). Bu sonuçların depresyondan sorumlu kortikolimbik sistemi değil sadece hipotalamik CRF aktivitesini gösterdiği düşünülerek, ön beyin fonksiyonlarını yansıtamayacağı ileri sürülmüştür. Depresyondaki hastaların sadece %50'sinin DST nonsupresyonu göstermesi de bu duruma kanıt olarak ileri sürülmüş ise de endokrinolojik sonuçların tüm beyin için genellenebileceği fikri ağır basmaktadır.

Depresyon tanısı almış suisid vakalarının ön beyinlerinde azalmış CRF reseptör sayısı tespit edilmiştir (Nemeroff ve ark. 1988). Yapılan çalışmalarda BOS CRF değerlerinin plazma değerlerinden farklı olduğu, ventriküllere yakın ön beyin ve limbik sistemdeki CRF değerlerini hipotalamik salınımdan bağımsız olarak yansıttığı bulunmuştur (Garrick ve ark. 1987, Post ve ark. 1982). Depresif hastalardan alınan BOS örneklerinde CRF seviyesi

kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (Risch ve ark. 1991). Bu bulguyu sonlanmış intihar sonrası depresyon tanısı almış hastaların beyin dokuları üzerinde yapılan bir post-mortem çalışma doğrulamıştır (Arato ve ark. 1989). Ayrıca postmortem çalışmalarda depresyonlu hastaların beyinlerinde paraventriküler çekirdekte CRF konsantrasyonu ve CRF mRNA ifadesi artmış olarak bulunmuştur (Raadsheer ve ark. 1995). Elektrokonzülzif tedavi sonrası BOS CRF değerleri 24 saat içinde normal seviyelere düşmektedir (Nemeroff ve ark. 1991). Antidepresan tedavi ile CRF değerlerinde belirgin düşme izlenirken, tedaviden kısmen fayda gören ve erken relaps gösteren hastalarda CRF değerleri değişmemektedir (Banki ve ark. 1992). Bu sonuçlardan yola çıkılarak major depresyon için CRF'nin bir "state-marker" olabileceği ileri sürülebilir. CRF-antagonistlerinin depresyon veya anksiyete bozuklarında tedavi edici ajan olarak kullanılabilmesi yönünde araştırmalar devam etmektedir. Manik hastalarda DST non-supresyonu görülmesine rağmen CRF seviyesinde herhangi bir değişiklik tespit edilememiştir (Banki ve ark. 1992).

P MADDESİ

P maddesi, ilk defa İsveçli bilim adamları tarafından 1931'de bulunmuş olmasına rağmen 1970'li yıllardan itibaren ilgi çekmeye başlamıştır. P maddesinin özellikle ağrı iletiminde rol aldığı bulunmuştur. Strese nörokimyasal ve affektif cevap ile ilgili anatomik bölgelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunması duygudurum bozuklukları ile de ilişkili olabileceğini akla getirmiştir. Duygudurum bozukluğu tanısı almış hastalarda yapılan çalışmalarda BOS P maddesi seviyeleri hakkında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (Berrettini ve ark. 1987). Bu sonuçlara rağmen stres ile ortaya çıkan davranışların P maddesi antagonistleri ile engellenebileceği bulunmuştur (Kramer ve ark. 1998). Stres altındaki hayvanlarda yapılan çalışmalarda imipramin ve P maddesi antagonistleri benzer değişikliklere yol açmaktadır. Bu bulgudan yola çıkılarak P maddesi antagonistlerinin antidepresan özelliğinin olabileceği düşünülerek, bir çalışmada P maddesi antagonisti olan MK-869'un antidepresan özelliği paroksetin ile kıyaslanmıştır. Randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak yapılan çalışmaya 210 hasta dahil edilmiş ve altı haftalık tedavinin sonunda, MK-869 kullanan hastalardaki tedaviye cevap oranının

(%43), paroksetin kullanan hastalardan farklı olmadığı bulunmuştur (Nutt 1998). Kaptopril, bir angiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörüdür. Bazı hastalarda duygudurumu yükseltici etkisi olduğu bildirilmiştir (Cohen ve Zubenko 1988). Preklinik çalışmalarda ise antidepresan benzeri nörokimyasal değişikliklere rol açtığı bildirilmiştir (Martin ve ark. 1990). ACE, P maddesi yıkımda önemli bir enzim olduğu bilinmektedir. Yapılan genetik çalışmalarda ACE- P maddesi ilişkisinin duygudurum bozukluğu tanısı almış hastalarda normal şahıslara göre daha farklı olduğu tespit edilmiştir (Arinami ve ark. 1996). P maddesi antagonistlerinin antidepresan etkisi halen açıklanamamış olmasına rağmen norepinefrin veya serotonin seviyesini değiştirmedikleri bilinmektedir (Kramer ve ark. 1998).

SOMATOSTATİN

Somatostatin (SS) yaklaşık 20 sene önce büyüme hormonu üzerine yapılan araştırmalar sonucunda tesadüfen bulunmuştur. Üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda beyinde hipotalamus, amigdale, hipokampus, serebral korteks, medial preoptik alan, nükleus akkümbens gibi çok geniş bir alanda işlev gördüğü anlaşılmıştır. Birçok diğer nörotransmitterle aynı nöronlarda üretilip beraber salınmaktadır. SS'nin insan vücudunda 2 alt tipi ve 4 reseptörü tespit edilmiştir. Salınımı sirkardiyen ritme uymakta ve gün içinde %10'luk bir değişme göstermektedir. En yüksek seviyeye gece yarısı ulaşmaktadır (Arnold ve ark. 1982). Hücre içi ölçümlerde düşük dozlarda SS'nin aksiyon potansiyeli oluşmasını kolaylaştırıcı etkisi saptanırken, yüksek dozlarda inhibe edici etkisi gösterilmiştir (Loosen 1987). SS, kolinerjik, dopaminerjik, serotonerjik ve noradrenerjik iletimi etkilemektedir. SS hipofiz bezinden sadece büyüme hormonunu değil aynı zamanda TSH, ACTH salınımını da inhibe etmektedir.

Diğer birçok nöropeptid gibi SS'de merkezi sinir sistemine verildiğinde değişik etkilere yol açmaktadır. Bunlar opioid sistem dışı analjezi, uyku ve iştahda değişiklikler, azalmış lokomotor aktivite ve hafıza problemleridir. Yaptığı değişiklikler nedeniyle psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezindeki yeri araştırılmaya başlanmış ve son derece ilginç bulgular elde edilmiştir.

SS'nin major depresyonda gün içindeki değişiminden bağımsız olarak düşük olduğunu bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur (Agren ve Lundqvist

1984, Rubinow ve ark. 1983, Rubinow 1986). SS seviyesinin depresyonun ağırlığı ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmaların yanında herhangi bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. Hastaların remisyona girmesi ile beraber SS seviyesi normal sınırlarına yaklaşmaktadır. Bipolar hastaların takibinde SS seviyesinin manik epizod sırasında değişmediği bulunmuştur (Rubinow 1986). Alzheimer hastalarında da SS seviyesinde hücre yıkımına bağlı olarak düşme bildirilmiştir. Depresif Alzheimer hastalarındaki SS seviyesi depresif olmayan Alzheimer hastaları ile kıyaslandığında, depresif hastaların SS seviyesi düşük bulunmuştur (Molchan ve ark. 1991). Başka fiziksel sebeplerle ölen depresif hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda, sadece temporal bölgede düşük SS izlenmiştir (Bowen ve ark. 1989, Charlton ve ark. 1988). Özgül serotonin geri alım inhibitörleri SS seviyesini arttırırken, karbamazepin azaltmaktadır (Kakigi ve ark. 1992, Rubinow ve ark. 1985). Bu azalmanın duygulanımda herhangi bir değişikliğe yol açmaması SS'nin duygulanım üzerinde belirgin etkisi olmadığı ancak diğer nörotransmitterlerle olan yoğun ilişkisi sebebiyle değişiklik gösterdiğini akla getirmektedir.

TİROTİROPİN SALICI HORMON (TRH)

Primer hipotiroidizmde izlenen depresif belirtiler duygudurum bozukluklarında hipotalamik-pitüiter-tiroid aksının rolü olabileceği fikrini vermiş ve çok sayıda psikonöroendokrinolojik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda çok değerli veriler elde edilmesinin yanında TRH'nin ekstrapitüiter olarak salgılandığı, reseptörünün olduğu ve nörotransmitter gibi işlev gördüğü anlaşılmıştır.

Plotnikoff ve arkadaşları (1972), TRH verilen sıçanlarda artmış motor aktivite tespit etmişlerdir. Bu çalışmada hayvanlarda gözlenen değişiklikler imipramin almış hayvanlardaki değişikliklere benzetilmektedir. Hipofizekte geçirmiş sıçanlarda bu değişikliklerin izlenmesi TRH etkisinin hipofizden bağımsız olduğunu göstermektedir. Elektrokonzülzif şok uygulanan hayvanlardan sadece nöbet eşiği geçilmiş olanların limbik bölgelerinde TRH seviyesinin arttığı bulunmuştur (Kubek ve Sattin 1984). TRH'ye kör TSH cevabı ötiroid depresyonlu hastaların %25'inde görülmektedir (Howland 1993). Kör TSH cevabı, kan dolaşımındaki tiroid hormon miktarından bağımsız olması, hipofiz bezindeki TRH reseptörlerinin yüksek TRH

seviyesine cevap olarak "down-regulasyonuna" bağlanmıştır. Depresyondaki TRH hipersekresyonunun ise depresyonu tedavi etmek için kompensatuvar bir mekanizma olduğu ileri sürülmektedir. Nitekim depresyonlu hastalarda SSS'ye TRH'nin direkt olarak uygulanması akut fakat geçici bir antidepresan etki oluşturmaktadır (Lloyd ve ark. 2001). Bu bulgunun diğer merkezi sinir sistemi için de geçerliliğini araştıran bir çalışmada depresyondaki hastaların BOS TRH seviyeleri yüksek bulunmuştur (Banki ve ark. 1992). Benzer bulguların Alzheimer, anksiyete bozuklukları ve alkolizmde izlenmemesi, major depresif bozukluk için özgül bir bulgu olabileceği fikrini vermektedir (Roy ve ark. 1990, Fossey ve ark. 1990).

NÖROPEPTİD Y (NPY)

NPY, pankreatik polipeptid ailesinden bir peptiddir. Merkezi sinir sisteminde özellikle limbik sis-

temde yoğun bir şekilde bulunur. Korteks ve striatumda SS ve NADPH-diaforaz/nitrik oksit sentetaz enzimi ile beraber aynı nöronlarda yer alır (Arnold ve ark. 1982). Yapılan çalışmalarda bipolar affektif bozukluk ve major depresyon tanısı alan hastalarda BOS NPY seviyesi düşük bulunmuştur (Hashimoto ve ark. 1996). Bu bulgu post-mortem çalışmalar ile desteklenmiştir (Caberlotta ve Hurd 1999, Westrin ve ark. 1999). Elektrokonvülfif tedavi sonunda NPY seviyeleri normale dönmektedir (Mathe 1999, Mathe ve ark. 1998). Yaptığımız taramalarda antidepresanların NPY üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Sıçanlarda NPY infüzyonu amigdala norepinefrin, hipotalamusta serotonin seviyesini arttırırken, 5-HIAA seviyesini düşürmektedir (Song ve ark. 1996). Önümüzdeki senelerde yapılacak yeni çalışmalar NPY'nin duygudurum bozukluklarındaki rolünü bize daha fazla açıklayabilecektir.

KAYNAKLAR

- Agren H, Lundqvist G (1984) Low levels of somatostatin in human CSF mark depressive episodes. *Psychoneuroendocrinology*, 9:233-248.
- Amsterdam JD, Maislin G, Winokur A ve ark. (1988) The oCRH test before and after clinical recovery from depression. *J Affect Disord*, 14:213-222.
- Anderson IM, Cowen PJ (1991) Prolactin response to the dopamine antagonist, metoclopramide, in depression. *Biol Psychiatry*, 30:313-316.
- Arato M, Banki CM, Bissette G ve ark. (1989) Elevated CSF CRF in suicide victims. *Biol Psychiatry*, 25:355-359.
- Arinami T, Li L, Mitsushio H ve ark. (1996) An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is associated with both brain substance P contents and affective disorders. *Biol Psychiatry*, 40:1122-1127.
- Arnold MA, Reppert SM, Rorstad OP ve ark. (1982) Temporal patterns of somatostatin immunoreactivity in the cerebrospinal fluid of the rhesus monkey: Effect of environmental lighting. *J Neurosci*, 2:674-680.
- Banki CM, Karmacsi L, Bissette G ve ark. (1992) Cerebrospinal fluid neuropeptides in mood disorder and dementia. *J Affect Disord*, 25:39-45.
- Banki CM, Karmacsi L, Bissette G ve ark. (1992) CSF corticotropin-releasing hormone and somatostatin in major depression: Response to antidepressant treatment and relapse. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2:107-113.
- Berrettini WH, Nurnberger JL Jr, Zerbe RL ve ark. (1987) CSF neuropeptides in euthymic bipolar patients and controls. *Br J Psychiatry*, 150:208-212.
- Bowen DM, Najlerahim A, Procter AW ve ark. (1989) Circumscribed changes of the cerebral cortex in neuropsychiatric disorders of later life. *Proc Natl Acad Sci*, 86:9504-9508.
- Brown AS, Gershon S (1993) Dopamine and depression. *J Neural Transm*, 91:75-109.
- Caberlotta L, Hurd YL (1999) Reduced neuropeptide Y mRNA expression in the prefrontal cortex of subjects with bipolar disorder. *Neuroreport*, 10:1747-1750.
- Charlton BG, Leake A, Wright C ve ark. (1988) Somatostatin content and receptors in the cerebral cortex of depressed and control subjects. *J Neurol Neurosurg Neuropsychiatry*, 51:719-721.
- Cohen BM, Zubenko GS (1988) Captopril in the treatment of recurrent major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 8:143-144.
- Dallman MF (1991) Regulation of adrenocortical function following stress. *Stress Neurobiology and Neuroendocrinology*. MR Brown, GF Koob, C Rivier (Ed), New York, Marcel Dekker, s.173-192.
- Depue RA, Arbisi P, Krauss S ve ark. (1990) Seasonal independence of low prolactin concentration and high spontaneous eye blink rates in unipolar and bipolar II seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 47:356-364.
- Depue RA, Arbisi P, Spoont MR ve ark. (1989) Seasonal and mood independence of low basal prolactin secretion in premenopausal women with seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*, 146:989-995.
- D'haenen H, Bossuyt A (1994) Dopamine D2 receptors in the brain measured with SPECT. *Biol Psychiatry*, 35:128-132.
- Dunn AJ, Berridge CW (1990) Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: Is

- CRF a mediator of anxiety or stress responses. *Brain Res Rev*, 15:71-100.
- Fibiger HC (1991) The dopamine hypotheses of schizophrenia and depression: Contradictions and speculations, *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action*. P Willner, J Scheel-Kruger (Ed), Chichester, John Wiley, s.615-637.
- Fossey MD, Lydiarell RB, Larara MT ve ark. (1990) CSF thyrotropin-releasing hormone in patients with anxiety disorders. *Biol Psychiatry*, 27(Suppl):167A.
- Garrick NA, Hill JL, Szele FG ve ark. (1987) Corticotropin-releasing factor: A marked circadian rhythm in primate cerebrospinal fluid peaks in the evening and is inversely related to the cortisol circadian rhythm. *Endocrinology*, 121:1329-1334.
- Goodwin FK, Ebert MH, Bunney WE (1972) Mental effects of reserpine in man: A review, *Psychiatric Complications of Medical Drugs*. RI Shader (Ed), New York, Raven Press, s.73-101.
- Hashimoto H, Onishi H, Koide S ve ark. (1996) Plasma neuropeptide Y in patients with major depressive disorder. *Neurosci Lett*, 216:57-60.
- Holsboer F, Gerken A, Stalla GK ve ark. (1987) Blunted aldosterone and ACTH release after human corticotropin-releasing factor administration in depressed patients. *Am J Psychiatry*, 144:229-231.
- Howland RH (1993) Thyroid dysfunction in refractory depression: Implications for pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry*, 54:47-54.
- Jimerson DC (1987) Role of dopamine mechanisms in the affective disorders, *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. HY Meltzer (Ed), New York, Raven Press, s.515-511.
- Jouvent R, Abensour P, Bonnet AM ve ark. (1983) Antiparkinson and antidepressant effects of high doses of bromocriptine. *J Affect Disord*, 5:141-145.
- Kakigi T, Maeda K, Kaneda H ve ark. (1992) Repeated administration of antidepressant drugs reduces regional somatostatin concentrations in rat brain. *J Affect Disord*, 25:215-220.
- Kramer MS, Cutler N, Feighner J ve ark. (1998) Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science*, 281:1640-1645.
- Krishnan KRR, Rayasam K, Reed DR ve ark. (1993) The corticotropin-releasing factor stimulation test in patients with major depression: Relationship to dexamethasone suppression test results. *Depression*, 1:133-136.
- Krishnan KRR (1993) Pituitary and adrenal changes in depression. *Psychiatric Ann*, 23:671-675. Kubek MJ, Sattin A (1984) Effect of electroconvulsive shock on the content of thyrotropin-releasing hormone in rat brain. *Life Sci*, 34:1149-1152.
- Lloyd RL, Pekary AE, Sattin A ve ark. (2001) Antidepressant effects of thyrotropin-releasing hormone analogues using a rodent model of depression. *Pharmacol Biochem Behav*, 70:15-22.
- Loosen PT (1987) Pituitary-thyroid axis in affective disorders, *Psychopharmacology: The Third Generation*. HY Meltzer (Ed), New York, Raven Press, s.629-636.
- Martin P, Massol J, Peuch AJ (1990) Captopril as an antidepressant. Effects on the learned helplessness paradigm in rats. *Biol Psychiatry*, 27:968-974.
- Mathe AA (1999) Neuropeptides and electroconvulsive treatment. *JECT*, 15:60-75.
- Mathe AA, Jimenez PA, Theodorsson E ve ark. (1998) neuropeptide Y and neurotensin in brain regions of Fawn Hooded "depressed", Wistar, and Sprague Dawley rats. Effects of electroconvulsive stimuli. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 22:529-546.
- Molchan SE, Lawlor BA, Hill JL ve ark. (1991) CSF monoamine metabolites and somatostatin in Alzheimer's disease and major depression. *Biol Psychiatry*, 29:1110-1118.
- Mouret J, LeMoine P, Minuit MP (1989) Marqueurs polygraphiques, cliniques et thérapeutiques des dépressions dopamino-dépendantes (DDD). *Confront Psychiatr*, 430-437.
- Nemeroff CB, Bissette G, Akil H ve ark. (1991) Neuropeptide concentrations in the cerebrospinal fluid of depressed patients treated with electroconvulsive therapy: Corticotropin-releasing factor, bendorphin and somatostatin. *Br J Psychiatry*, 158:59-63.
- Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G ve ark. (1988) Reduced corticotropin-releasing factor (CRF) binding sites in the frontal cortex of suicides. *Arch Gen Psychiatry*, 45:577-579.
- Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G ve ark. (1984) Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*, 226:1342-1344.
- Nurnberger JJ Jr, Gershon ES, Simmons S ve ark. (1982) Behavioral, biochemical and neurochemical responses to amphetamine in normal twins and "well-state" bipolar patients. *Psychoneuroendocrinology*, 7:163-176.
- Nurnberger JJ Jr, Simmons-Alling S, Kessler L ve ark. (1984) Separate mechanisms for behavioral, cardiovascular and hormonal responses to dextroamphetamine in man. *Psychopharmacology*, 84:200-204.
- Nutt D (1998) Substance-P antagonists: A new treatment for depression. *Lancet*, 352(9141):1644-1646.
- Plotnikoff NP, Prange AJ Jr, Breese GR ve ark. (1972) Thyrotropin releasing hormone: Enhancement of DOPA activity by a hypothalamic hormone. *Science*, 178:417-418.
- Post RM, Gold P, Rubinow DR ve ark. (1982) Peptides in cerebrospinal fluid of neuropsychiatric patients: An approach to central nervous system peptide function. *Life Sci*, 31:1-15.
- Post RM, Kotin J, Goodwin FK ve ark. (1973) Psychomotor activity and cerebrospinal fluid metabolites in affective illness. *Am J Psychiatry*, 130:67-72.
- Raadsheer FC, Van Heerikhuizen JJ, Lucassen PJ ve ark. (1995) Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *Am J Psychiatry*, 152: 1372-1376.
- Randrup A, Munkvad I, Fog R ve ark. (1975) Mania, depres-

- sion and brain dopamine, *Current Developments in Psychopharmacology*. WB Essman, L Valzelli (Ed), 2. Cilt, New York, Spectrum Press, s.206-248.
- Risch SC, Lewine RJ, Jewart RD ve ark. (1991) Relationship between cerebrospinal fluid peptides and neurotransmitters in depression, *Central Nervous System Peptide Mechanisms in Stress and Depression*. SC Risch (Ed), Washington DC., American Psychiatric Press, s.93-103.
- Roger MA, Bradshaw JL, Pantelis C ve ark. (1998) Frontostriatal deficits in unipolar major depression. *Brain Res Bull*, 4:297-310.
- Rothschild AJ (1993) The dexamethasone suppression test in psychiatric disorders. *Psychiatric Ann*, 23:662-670.
- Roy A, Bissette G, Nemeroff CB (1990) Cerebrospinal fluid thyrotropin-releasing hormone concentrations in alcoholics and normal controls. *Biol Psychiatry*, 28:767-772.
- Rubinow DR, Gold PW, Post RM (1983) CSF somatostatin in affective illness. *Arch Gen Psychiatry*, 40:409-412.
- Rubinow DR, Post RM, Gold PW ve ark. (1985) Effects of carbamazepine on cerebrospinal somatostatin. *Psychopharmacology*, 85:210-213.
- Rubinow DR (1986) Cerebrospinal fluid somatostatin and psychiatric illness. *Biol Psychiatry*, 21:341-365.
- Silverstone T (1984) Response to bromocriptine distinguishes bipolar from unipolar depression. *Lancet*, 1:903-904.
- Simon H, LeMoal M (1988) Mesencephalic dopamine neurons: Role in the general economy of the brain, *The Mesocorticolimbic Dopamine System*. PW Kalivas, CB Nemeroff (Ed), New York, New York Academy of Sciences, s.235-253.
- Song C, Earley B, Leonard BE (1996) The effects of central administration of neuropeptide Y on behavior, neurotransmitter, and immune functions in the olfactory bulbectomized rat model of depression. *Brain Behav Immun*, 10:1-16.
- Suhara T, Nakayama K, Inoue O ve ark. (1992) D1 dopamine receptor binding in mood disorders measured by positron emission tomography. *Psychopharmacology*, 106:14-18.
- Tassin J, Darracq L, Blanc G ve ark. Integrating the monoamine systems in Antidepressant Therapy At The Dawn Of The Third Millennium. M Briley, S Montgomery (Ed), London, Martin Dunitz Ltd.
- Van Praag HM, Korf J, Lakke JPWF ve ark. (1975) Dopamine metabolism in depression, psychoses, and Parkinson's disease: The problem of specificity of biological variables in behavior disorders. *Psychol Med*, 5:138-146.
- Westrin A, Ekman R, Traskman-Bendz L (1999) Alterations of corticotropin releasing hormone (CRH) and neuropeptide Y (NPY) plasma levels in mood disorder patients with a recent suicide attempt. *Eur Neuropsychopharmacol*, 9:205-211.
- Willner P, Scheel-Kruger J (1991) The mesolimbic dopamine system: From motivation to action. Chichester: John Wiley.
- Willner P, Muscat R, Papp M (1992) Chronic mild stress-induced anhedonia: A realistic animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 16:525-534.
- Willner P (1983) Dopamine and depression: A review of recent evidence. *Brain Res Rev*, 6:211-246.
- Wolfe N, Katz DI, Albert ML ve ark. (1990) Neuropsychological profile linked to low dopamine: In Alzheimer's disease, major depression, and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53:915-917.
- Wong DF, Wagner HN Jr, Pearlson G ve ark. (1985) Dopamine receptor binding of C-11-3-N-methyl-spiperone in the caudate of schizophrenic and bipolar disorder: A preliminary report. *Psychopharmacol Bull*, 21:595-598.
- Wong DF, Pearlson G, Ross C ve ark. (1987) In vivo measurement of dopamine receptor abnormalities in drug naive and drug free manic-depressive patients. *Soc Neurosci Abstr*, 13:216.

TEŞEKKÜR

Yazıyı yayın öncesi yeniden gözden geçirerek, bazı değerli eklentiler yapan meslektaşımız Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul Eşel'e teşekkür ediyoruz.