

SEROTONİN VE DAVRANIŞ*

Çeviren Dr. Emre ALBEK**

ÖNBİYİN SEROTONİNİN PSİKOLOJİK FONKSİYONLARI : HAYVAN DENEYLERİNDEN ELDE EDİLEN SONUÇLAR

B. J. Everitt***

Günümüzde, depresyon ve anksiyetenin belli şekillerinin merkezi serotoninerjik fonksiyondaki değişikliklerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte merkezi serotonin (5-HT) aktivitesindeki bu değişikliklerin, bu durumların somatik davranış veya kognitif komponentlerini mi etkilediği açık değildir. Deneysel çalışmalarda, 5-HT'nin, uyku, yeme, seksüel davranış, agresyon, ağrı algılama ve kaçış gibi davranış ve somatik fonksiyonlarda rol aldığı hakkında kuvvetli belirtiler elde edilmiştir. Bu davranışla ilgili etkiler, serotoninin davranışı inhibe etmesi şeklinde açıklanabilir ve ön planda serotoninerjik moda olan anti depresan ve anksiyolitik drogların başlıca etkilerinin bu süreci etkilediği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, 5-HT sistemleri direkt olarak öğrenme, hafıza ve selektif dikkat gibi kognitif süreçleri de etkileyebilir.

5-HT sistemlerinin, öğrenme ve hafıza hakkındaki rolünün daha önceki deneysel analizleri, averzif süreçlere odaklanmış fakat çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Örneğin, raphe'deki 5-HT içeren nöronların çeşitli lezyonları aktif bir kaçış davranışını öğrenme sürecini iyileştirebilir, kötüleştirir veya etkileyemeyebilirken, davranış değişiklikleri, sensoryel reaktivite veya davranış inhibisyonunda daha genel etkilerini yansıtmaktadırlar. Bununla birlikte, 5-HT fonksiyonlarının sadece bu şekilde

açıklanamayacak averzif hafıza içeriklerinin oluşması ile ilgili olduğu hakkında güçlü belirtiler mevcuttur. Örneğin 5-HT reseptör antagonistlerinin eğitim sonrası verilmesinin, yaşlı farelerde daha önce öğrenilmiş averzif cevabı hatırlamayı ve pasif kaçış reaksiyonundaki defisitleri azalttığı belirtilmiştir.

Beyinde 5-HT aktivitesini arttıran farmakolojik manipülasyonlar averzif öğrenimi ve hafızayı etkilediği gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, drog verilmemiş deney hayvanlarında, merkezi 5-HT fluktuasyonlarının rolü ve fonksiyonel etkileri bilinmemektedir. Birçok kortekste, davranış inhibisyonu belirgin adaptif sonuçlar gösterirken, çok stresli durumlarda, bir sistemin adaptif değerinin belirlenmesi daha güçtür.

Merkezi 5-HT azalması veya hippokampustaki 5-HT seviyesinde daha fokal bir düşüş, stone labirentindeki davranış biçimlerinde belirgin iyileşmeye yol açmıştır. Bu etkilerin, sensoryel reaktivite veya davranış inhibisyonundaki değişiklikler ile açıklanması güçtür. Bununla birlikte, bazı çelişkili bulgularda mevcuttur: Stone labirentinde günlük eğitimi takiben kronik olarak verilen 5-HT₂ reseptör antagonisti ketanserin öğrenmeyi zorlaştırırken 5-HT_{1A} antagonisti olan 8-OH-DPAT'nin sistemik olarak verilmesi Morrin su labirenti ve 8 kollu labirent öğrenimini güçleştirmektedir. Bu çelişkilerin nedeni kesinlikle anlaşılmamakla birlikte, bu drogların 5-HT mekanizmalarını etkileyiş şekillerine bağlı olabilir (örneğin 5-HT_{1A} agonistleri 5-HT fonksiyonunda karşıt düzenleyici, rolü olan postsinaptik ve raphe somatodendritik reseptörlerine etki edebilirler. Ayrıca bu dorsal ve median raphe çekirdeklerinden 5-HT etkisine maruz kalan nöronal

* JFW Perkin Chairman). Symposium on Dimensional Psychopharmacology : A Serotonin Link presented at 5th ECNP Congress, 18-22 October 1992, Marbella

** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi , İstanbul

*** Cambridge Üniversitesi, U.K.

substratlardaki (neocortex, hippocampus, amygdala ve striatum) farklılıklara da bağlı olabilir.

Yeni bir çalışmamızda, prosensefalonda belirgin 5-HT azalmasına yol açan intraserebroventriküler 5,7 DHT'nin aynı zamanda, kondisyonel vizüel diskriminasyonu (CVD) arttırdığı görülmüştür. Medial, prefrontal, cingulum ve striatum bölgeleri CVD öğrenilmesini geciktirmekle ve bazı şekilde, bu tipik reaksiyonun öğrenilmesine aracılık ettiğini düşündürmektedir. Öğrenmeden sonra, stimulusların prezentasyonu ve cevap aşamasında üç günlük bir süre koyulduğunda, 5-HT azalması olan farelerde, kontrol grubunda olduğundan daha kötü sonuçlar elde edilmiştir. Bu kötüleşme, aynı bağlamda hippocampus lezyonlarında görülenlere benzemektedir. Prosensefalon 5-HT sistemlerinin fonksiyonları, kognitif süreçlere etkilerini belirlemek için, telensefali yapıları giden diğer nonspesifik kimyasal maddelerle (örneğin asetilkolin (Ach), noradrenalin (NA) ve dopamin (DA) ile) karşılaştırma yapmak gerekir. Örneğin CVD öğrenilmesi, kortikal (özellikle lingulus) NA, striatal dopamin azalması ve cingulum cortex'inde kolinerjik aktivitenin düşmesi ile azalmaktadır. Özellikle önemli bir karşılaştırma konusu, locus coeruleus'tan çıkan noradrenerjik projeksiyonlarla ilgilidir. Bu projeksiyonlar, neocortex, hippocampus, amygdala ve diencephalon'da bilgi işlenmesini similtan olarak etkileyebilirler. Ayrıca, locus coeruleus hücrelerinde inhibituar 5-HT₂ reseptörlerinin ve dorsal raphe nucleuslarında inhibituar α_2 adreseptörlerinin etkisiyle, noradrenerjik ve serotoninergik sistemler arasında karşılıklı bir antagonizma mevcut olduğu düşünülmektedir. Bu, prosensefalon ve NA ve 5-HT azalmasının ters yönlerde etki ettiklerini göstermektedir. Ayrıca, öğrenme ve hafıza testlerinde, 5-HT ve Ach arasında özel bir karşılıklı etkileşim olduğu hipotezini düşündüren bulgular da mevcuttur.

PSİKİYATRİDE 99MTC-EXAMETAZİME KULLANILAN SPET İLE FONKSİYONEL ARAŞTIRMA

G. M. Goodwin*

Değişik beyin bölgelerinin metabolik substratlarla beslenmesi büyük oranda bölgesel serebral kan akımına bağlıdır. Bölgesel serebral kan akımı, ⁹⁹MTC-exametazime kullanılarak SPECT ile ölçülebilir. Bu madde, beyne, lokal doku perfüzyonuna oranlı olarak alınan intravenöz bir ligandır. Bu şekilde, bu metodla, bölgesel beyin fonksiyonu hakkında bir ölçüm olanağı doğar. Reseptör bağlama noktalarına yönelik selektif SPET ligandları sayesinde bu yaklaşımla, insanda farmakolojik araştırmalar için iki

yönlü bir teknik elde mevcut bulunmaktadır. Psikiyatrik sendromlar için karakteristik bölgesel topografi saptanabilir ve bu ve diğer bölgelerde tedavinin fonksiyonu nasıl etkilediği izlenebilir. SPET, prensip olarak 5-HT gibi nörotransmitterlerin belli hastalıkların tabloları ve tedavileri ile semptom komponentlerinin incelenmesinde çok daha ayrıntılı bir yöntemidir. Örneğin, bir araştırmada, majör depresif epizodu olan 40 hasta, istirahat anında SPET ile değerlendirildi. Bütün hastalar unipolar olup, Newcastle skalası ve 17 itemlik Hamilton skalası ile incelendi. Hastalar ayrıca bir dizi nöropsikolojik teste tabi tutuldu. Yaş, cinsiyet, hastalık öncesi zeka ve eğitim açısından bir kontrol grubu ile karşılaştırıldı. ⁹⁹MTC-exametazime alımı, calcarina/oksipital korteks oranına göre ifade edildi. Depresyonlu grupta, en belirgin olarak temporal, alt frontal ve parietal bölgelerde olmak üzere, glım azalması mevcuttu. Özellikle, limbik korteks'te olmak üzere, alım (uptake) ve Newcastle skalası değerleri arasında anlamlı pozitif bir ilişki mevcuttur. Newcastle puanlamasına bağlı değişiklikler elimine edildikten sonra Hamilton değerleri ve anterior tracer alımı arasında beklenen negatif ilişki ortaya çıktı.

Depresif hastalıkta, nöropsikolojik bozukluk, primer olarak hafıza ve psikomotor hız alanlarındadır. Fonksiyon bozukluğu ve tracer'in bölgesel olarak serebral akımı arasındaki ilişki, kısmen, Newcastle skalasında görülen tabloyu yansıtmıştır: Hafıza fonksiyonunun bozulması, arka cingulum bölgelerin akım artışı ile korelasyon göstermekte idi. Bu şekilde depresyon iki süreç tarafından karakterize olabilir. Brinci mekanizma, belki de semptomların ağırlığı ile ilişkili olarak ön neokortikal fonksiyonda global bir azalmaya yol açabilir. Özellikle serebral korteksin limbik bölgelerinde lokalize olan ikinci mekanizma, depresif psikoz dahil olmak üzere, endojen semptomlarla birlikte, fonksiyon artışına neden olabilir. Bu bulgular, depresyonun nörofarmakolojik analizinde potansiyel odak noktaları olabilirler. Özellikle, karşılaştırmalı anatomi ve hayvan fizyolojisi bazında bir spekülasyon mahiyetinde olan limbik korteks-affektif hastalık ilişkisinin teyid edildiği kanısı uyanmaktadır.

Bu türdeki fonksiyon araştırmalarından hareketle, affektif ve anksiyete bozuklukları arasındaki ilişkinin bir tanımı yapılabilir. SPET sonuçları, normal nörotransmitter fonksiyonunun ve drog tedavisinin etkilerini göstermek için farmakolojik araştırmaların belli serebral bölgelere odaklanmasını sağlayacaktır. Günümüzde, ECT nin, endojen hastalıklarda, artmış tracer alımı gösteren limbik bölgelerde belirgin serebral aktivite azalmasına yol açtığı gösterilebilmiştir. Hastaların takibi sayesinde, klinik iyileşme ile beyin aktivitesi arasındaki ilişkinin gösterilmesi olanağı doğmuştur. Bir adreseptör agonisti olan clonidine'nin kullanımı ile, akut drog etkilerinin sistematik araştırması mümkün olabilmektedir. Bizim kendi araştırmamız ve obsesif-kompulsif bozukluklar ile ilgili yayınlanmış çalışmalardan elde edilen

*Royal Edinburgh Hospital, Scotland

bilgiler, 5-HT-reuptake inhibitörlerinin etkisini de incelemeye olanak tanıyacaktır.

Gelecekteki araştırmaların yönelecekleri konu, anormal beyin fonksiyonunda özel bir topografik tablonun, 5-HT fonksiyon bozukluğuna bağlanan spesifik semptomları açıklayıp açıklayamayacağı ve aynı drogların, değişik koşullarda, değişik etkiler gösterip göstermeyecekleridir. Ayrıca, bölgesel fonksiyona ek olarak, bölgesel reseptör bağlanma koşullarının tesbiti için spesifik SPET ligandlarının geliştirilmesi gerekecektir. Bunun için ^{123}I 'in uygun ligandlara bağlanması gerekir. Pozitron emisyonu ile karşılaştırıldığında, ^{123}I SPET yönteminin yarılanma ömrünün uzun olması gibi bir avantajı vardır. SPET psikiyatrik bozuklukların anlaşılması ve tedavilerinin düzenlenmesi için önemli bir yöntem özelliğine sahiptir.

SEROTONİN RESEPTÖRLERİNİN OBSESSİF KOMPULSİF BOZUKLUKLARDA ROLÜ VAR MIDIR ?

N. A. Fineberg*

Obsessif kompulsif bozukluklarda (OCD) ilgi çeken nokta, bunların sadece 5-HT reuptake inhibitörü etkisi olan ilaçlarla tedaviye cevap vermeleridir. Clomipramine ile yapılan 9, fluvoxamine ile 5 placebo kontrollü araştırma ile sertraline ile yapılan multisantrik bir çalışma, bu drogların etkinliği ile ilgili açık sonuçlar vermiştir. Bunun aksine, desipramine, amitriptyline ve nortriptylin gibi konvansiyonel trisiklik antidepresanlar ile Clorgyline gibi MAO inhibitörlerinin etkisiz olduğu görülmüştür. Kontrollü çalışmalar yapılmamakla birlikte, benzodiazepinler, antipsikotikler, Lityum ve ECT de benzer bir etki göstermemişlerdir.

5-HT reuptake inhibitörlerine verilen selektif yanıt, serotonin mekanizmalarının tedavisinin antiobsessif etkilerinde önemli bir rol oynadığını göstermekte ve serotoninergik anormal durumların temelde yatan hastalık sürecinde etkili olduklarını düşündürmektedir. Bununla birlikte, 5-HT reuptake inhibitörlerinin hangi mekanizmalarla antiobsessif yanıtı yol açtığı ve serotoninin bu süreçte ve derecede rol oynadığı açıklığa kavuşmuş değildir.

L-tryptophan ile yapılan küçük ve plasebo kontrollü bir tedavi çalışmasından elde edilen ön sonuçlar, serotonin aktivitesinin artırılmasının OCD'yi düzeltmeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Çapraz araştırmayı bitiren 17 hastanın geçici analizi tedavinin etkili olduğu yönünde bir eğilime işaret etmektedirler. Değişik bir yaklaşım, nonselektif serotonin antagonisti meterfonin kullanılmasıyla, clo-

mipramine'nin antiobsesyonel etkilerini ortadan kaldırmak olmuştur. Fakat ajanların spesifitesinin olmaması, hangi reseptör subtiplerinin bu olayda rol oynadıklarını kesinlikle söylemeyi güçleştirmektedir.

Tedavi edilmemiş OCD'lerde, serotoninergik ajanların klinik ve nöroendokrin yanıtların problemleri olarak, kullanılması diğer bir yaklaşımdır. Non selektif bir serotonin agonisti olan fakat non serotoninergik mekanizmalar üzerinden de etki edebilen ve özellikle 5-HT_{1C} reseptörlerini özellikle etkileyen n-chlorophenylpiperazine (mCPP) oldukça sık, fakat değişik sonuçlar elde edilerek kullanılmıştır.

İki araştırmada, oral mCPP alımından sonra davranışsal aşırı duyarlılık görülmüş olup, OCD hastaları, obsessif semptomlarda, kontrol grubuna oranla belirgin daha yüksek bir kötüleşme gösterirken, bir hasta da böyle bir bulgu gözlenmemiştir. mCPP'ye bazı ileri nöroendokrin yanıtlar gözlemlenmiş olmakla birlikte, bu cevap, araştırmalar arasında fark göstermiştir. Muhtemel 5-HT_{2/1C} agonisti MK212 verildikten sonra OCD hastalarında yüksek oranda prolactin ve kortizol yanıtı görülmesi, mCPP bulgularını destekleyebilir. Fakat yine de, MK212'nin tartışmalı spesifitesi, bulguları zayıflatmaktadır.

Bazı araştırmalar, mCPP'nin davranışsal ve nöroendokrin etkilerinin metergolin ile bloke edilebileceğini, clomipramine ve fluoxetine tedavisi ile normale dönüştürebileceğini bulmuşlardır ki, bu da, tedavi öncesi anormalliklerin safhaya bağlı olup serotonin sistemlerinin aracılık ettiğini düşündürmektedir. mCPP'nin daha artmış davranışsal yanıtlara ve künt nöroendokrin etkiye yol açması eğilimi, reseptör duyarlılığına yönelik basit bir model ile açıklanamaz ve tedavi edilmeyen OCD de reseptör etkileşimlerinin son derecede kompleks olduğunu düşündürmektedir.

Presinaptik nörondan serotonin'i serbestleştirip reuptake'ini önleyen fenfluramine'nin nöroendokrin etkileri, muhtemelen 5-HT₂ reseptörleri üzerinden gerçekleşmektedir. OCD çalışmaları, çelişkili sonuçlar vermiştir. Sadece kadınlarda veya, daha güçlü d-izomeri kullanılarak, aritmi OCD grubunda fenfluramine'e bağlı olarak görülen prolactin yanıtları bildirilmiştir. Fakat, daha zayıf d, l rasemat'ı kullanan 2 merkezde, herhangi bir nöroendokrin anormallite gözlenmemiştir. Depresyonda künt fenfluramine etkileri bildirilmiş olup, düşük düzeyde komorbid depresyonda bile nöroendokrin yanıtlar OCD'de belirgin olarak etkilenebileceğinden, depresyonun bu pozitif sonuçları oluşturduğu mümkündür. Bu, clomipramine ile yapılan non selektif bir serotonin araştırmasında görülmüş olup, deprese olmayan OCD hastalarında prolactin yanıtları artmış ve HDS de yüksek skorlu OCD hastalarında künt cevaplar bulunmuştur.

İki araştırmada, nöroendokrin etkilerini, postsinaptik 5-HT_{1A} reseptörleri yoluyla gerçekleştiren L-

*Academic Dept. of Psychiatry St Mary's Hospital, London, U.K.

tryptophan'a endokrin yanıtta belirgin artış görülmüştür. Diğer bir araştırmada GH ve diğerinde sadece Prolactin pozitifliği bulunmuştur. Artmış L-tryptophan yanıtları mutad olmayıp, depresyonda görülen künt cevaplar farklı olarakta ve OCD'de değişik bir patofizyolojiyi düşündürmektedir. Bu bulguların kortizolden daha güvenilir GH yanıtları bildirilmemiş olmakla birlikte, kortizol (post-sinaptik 5-HT_{1A}) veya termoregulator (presinaptik 5HT_{1A}) cevaplarında anormallik göstermeyen depresyonsuz OCD hastalarında uygulanmış tek bir ipsipirano araştırmasından elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğunu söylemek güçtür.

OCD'de serotoninergic markerlerin bulunması ve tedaviye cevabın saptanması, farmakolojik spesifik antagonistlerin olmaması ve depresyon gibi potansiyel tetikleyici hastalıkların kesinlikle ekarte edilememesi nedeniyle güçtür. Reseptörler arasındaki karşılıklı ilişki, çok komplike olup, bu konuda ilerleme, daha selektif drogların bulunması ve kontrollü placebo araştırmalarıyla mümkün olabilecektir. Ancak bu şekilde serotonin reseptör subtiplerinin OCD'de rol oynayıp oynamadığı anlaşılabacaktır.

5-HT'NİN ANKSİYETE DURUMLARINDA DEĞİŞİK ROLLERİ

H. G. M. Westenberg*

5-HT alanındaki yeni gelişmeler ve 5-HT selektif olup, anksiyolitik özellikleri bulunan yeni drogların bulunması, 5-HT'nin anksiyete ve benzeri bozukluklarda oynadığı rol üzerindeki ilginin yoğunlaşmasına yol açmıştır.

Çok sayıda hayvan deneyleri, asendan 5-HT yollarında, artmış 5-HT aktivitesinin, laboratuvar deney hayvanlarında, anksiyetenin belli şekillerinin düzenleyici etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu veriler, 5-HT fonksiyonunda azalmanın, anksiyeteyi andıran davranışsal yanıtlara yol açabileceği izlenimi uyandırmaktadır. Bununla birlikte, hayvan davranışlarından insana özgü tepkilere doğru sonuç çıkarılmasının değeri ve geçerliliği kısıtlıdır. İnsanda görülen anksiyete, normal emosyonlardan klinik sendromlara kadar uyanabilir. Anksiyete, değişik fiziki ve mental bozuklukların bir komponenti olabileceği gibi, bir sendromun odak noktası da olabilir. Günümüzde geçerli olan nomenklaturda, (DSM-III-R) anksiyete türü bozukluklar 2 majör grupta toplanmaktadır : Panik bozukluklar (PD) ve generalize anksiyete bozukluklar (GAD). Geçtiğimiz yıllarda elde edilen klinik bulgular, anksiyete ile ilişkili fenomenlerin (PD ve GAD) de, 5-HT fonksiyonuna

bağlanabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada, 5-HT'nin PD ve GAD'deki rolü üzerinde durulacaktır.

Anksiyete durumlarında selektif 5-HT reuptake inhibitörleri:

Başlangıçta aslında antidepresan olarak geliştirilmiş olan selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) anksiyete bozukluklarındaki potansiyel kullanım şansları nedeniyle de ilgi noktası haline gelmişlerdir. Birçok kontrollü araştırmada da, SSRI nin PD'de etkili olduğu görülmüştür. Bunların PD'deki etkileri 5-HT ye bağlı görülmektedir, çünkü selektif noradrenalin uptake bloker etkisi olan bir antidepresan olan maprotiline, panik anksiyete'de atak sıklığını azaltmakta etkisiz görülmektedir. SSRI'lerde, terapötik etki ortaya çıkıncaya kadar, 3-4 haftalık bir süre geçmektedir. Buna ek olarak, hastaların çoğunda, tedavi başlangıcında, semptomlarda geçici bir ağırlaşma gözlenmektedir. PD ye has olduğu sanılan bu bir ölçüye kadar şaşırtıcı fenomen, SSRI'lerin akut anksiyojenik bir etkileri olduğunu ve bu etkiyi, kronik kullanımda anksiyolitik etkinin takip ettiğini düşündürmektedir. Bu, deneysel çalışmalardan elde edilen verilerle uyumludur. Bu veriler, SSRI'lerin akut tatbikinin, 5-HT nöronlarının aktivasyonunu azalttığını, buna karşın, somatodendritik otoreseptörlerin desensitizasyonuna bağlı olarak, tekrarlanan tatbikler sonrası 5-HT fonksiyonunda artma meydana geldiğini göstermektedir. Bu bulgular, PD'de, SSRI lerin mekanizmasının altında, bu güne kadar bilinmeyen bir 5-HT reseptör subtipi varlığının yattığını düşündürmektedir.

Selektif 5-HT agonistlerinin anksiyolitik etkileri :

Selektif 5-HT agonistleri ile yapılan çalışmalardan, 5-HT'nin GAD de rol oynadığı hakkında klinik sonuçlar çıkmaktadır. Son zamanlarda, busipirone gibi azapirone türevleri ile yapılan çalışmalar, bu sınıf drogların, GAD'de olumlu sonuçlar verdiğini göstermiştir. Bu drogların, anksiyolitik etkilerini, 5-HT_{1A} reseptörlerinin uyarılmasıyla gösterdikleri düşünülmektedir.

GAD'de anksiyolitik etkiler tedaviden günler veya haftalar sonra ortaya çıktığından, klinik belirgin etkilerin gözlenebilmesi için 5-HT_{1A} reseptörlerinde adaptatif değişikliklerin meydana gelmesi gerektiği düşünülebilir. Bazı somatodendritik reseptörler, uzun süreli kullanım sonucu desensitize olmakta ve bu da presinaptik aktivitenin geri dönmesine yol açmaktadır. Anksiyolitik etkiler postsinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı olabilir. PD'de, 5-HT_{1A} agonistleri ile yapılan araştırmalar negatif sonuç vermektedir. GAD'deki etkilerinin aksine, güçlü bir 5-HT_{1A} agonisti olan flesinoxan'ın PD hastalarında anksiyete'de geçici bir artışa neden olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, 5-HT_{1A} reseptörlerinin, bu iki anksiyete bozukluğunda değişik roller oynadığını

*Ass. Prof. of Psychopharma Dept. of Psychiatry, Univ. of Utrecht, Netherlands

göstermektedir.

Non selektif 5-HT agonistleri ve anksiyete :

PD hastalarında, birçok nonselektif ve dolaylı yoldan etki eden 5-HT agonistleri hakkında araştırma yapılmıştır. Bu agonistler arasında m-chlorophenylpiperazine (mCPP) ve fenfluramine'de bulunmaktadır. Başka 5-HT reseptör subtiplerinin rolü ekarte edilememesine karşın, mCPP'nin anksiyojenik etkisini 5-HT_{1C/2} reseptörlerinin stimülasyonu yolu ile gösterdiği konusunda bulgular mevcuttur. PD hastalarında ve sağlıklı kortizol deneklerinde, akut mCPP tatbiki anksiyeteye yol açmıştır. Bu açıdan, PD hastaları, normal kontrol grubuna göre daha duyarlıdır. Bir 5-HT liberatörü olan fenfluramine'le de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu bulgular, 5-HT nin anksiyete de bir rol oynadığını düşündürmekte ise de, araştırılan maddelerin nonselektif olması bu fenomeninin temelinde yatan mekanizma hakkında sonuç çıkarmayı güçleştirmektedir.

Anksiyete bozukluklarında 5-HT antagonistleri :

Antedepresanların anksiyolitik etkilerinin postsinaptik 5-HT₂ reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiği varsayımından hareketle, bir çok araştırmacı, selektif bir 5-HT₂ antagonisti olan ritanserin'in anksiyete durumlarındaki etkinliği ile ilgilenmişlerdir. GAD hastalarında yapılan klinik araştırmalar, Ritanserin'in anksiyolitik etkilerini teyid etmiştir. Buna karşın, PD li olan hastalarda Ritanserin etkisiz görünmemektedir. Klinik görüş açısından ise, anksiyete durumlarında, 5-HT₃ antagonistlerinin muhtemel etkileri hakkında çok daha az bilgi mevcuttur. Hayvan deneylerinde ümit verici sonuçlar elde edilmiş olmasına karşın sonuç verici klinik veriler henüz yayınlanmamıştır.

SONUÇ :

Bu yeni çalışmalar, anksiyete de dahil olmak üzere 5-HT sistemlerinin bir çok psikopatolojik durumla ilişkili bulunduğu görüşünü desteklemektedir. Özellikle reseptör sinotipleri olmak üzere, 5-HT sistemlerinin çeşitliliği göz önüne alındığında, mesensephalon da bu kadar dağınık bulunan bir nöron grubunun nasıl bu kadar geniş bir davranış spektrumunu kontrol edebildiğini açıklanabilmektedir. Şu anda spesifik bir 5-HT fonksiyonunu, anksiyete'nin özel boyutlarına bağlamak mümkün olmasa da, yeni 5-HT selektif droguların gelişmesi, anksiyete gibi çok kapsamlı bir fenomende görev alan biolojik süreçleri anlamaya yardımcı olacaktır.

BEYİN SEROTONİNİ, BESİNLE ALINAN KARBONHİDRATLAR, OBEZİTE VE DEPRESYON

J. J. Wurtmay*

Bireyleri karakteristik olarak karbonhidrat oburluğu gösteren özel bir obez kişi alt grubu mevcuttur¹. Bu kişiler, tipik zamanlarda, karbonhidrattan zengin proteinden fakir 500-100 kalorilik yiyecekler yerler. Yedikleri zamanlar günün akışı esnasında, saat 16 ve 21 de; her ay, menstruasyon siklusunun luteal fazında² ve her yıl kış aylarında³, veya nikotin abstinansı sırasında⁴. Bu iştah bozukluğu, serotoninergik nöronların özel bir durumundan kaynaklanabilir. Burada, yeme ile plazma ve beyin amino asit düzeyleri ve nöronların serotonin sentezleme ve salgılama hızları arasında bir ilişki mevcuttur. Karbonhidrattan zengin, proteinden fakir besinlerin alınması, insülin yolu ile etki yaparak plazmadaki tryptophan konsantrasyonunu diğer büyük nötr amino asitlerin konsantrasyonlarının toplamına çıkartır. Bu, kompetitif olmak üzere, daha fazla miktarda tryptophanın kan/beyin bariyerinden geçirilmesine ve bu şekilde, serotonin sentezini kontrol eden tryptophan hydroxylase enziminin substrat saturasyonunun artmasına, dolayısıyla serotonin salgılanmasıyla paralel seyreden değişikliklere neden olur.

Bu beslenme-nörokimya-davranış devresinin fonksiyonel özelliği, serotonin'in besin akımının çeşitli komponentlerine etkisinden kaynaklanır. Serotoninin aracılık ettiği nörotransmisyonu arttıran farmakolojik tedaviler, proteine göreceli olarak müteakip karbonhidrat tüketimini azaltırlar. Bunun karşılığı olarak, plazma/tryptophan oranı, beyin tryptophan seviyeleri ve serotonin sentezini azaltan proteinden zengin besin alımı, karbonhidrat alımını arttırmaya eğilim gösterir (beyin serotoninini aynı zamanda genel bir tokluk hissiye yol açarak, yenilen yemeğin kapsamını da azaltır). Bununla birlikte, serotonin nöronları, ruh hali, acı, duyarlılık ve uyku gibi beslenme ile ilgili olmayan diğer davranış mekanizmalarında rol oynadıklarından, karbonhidrat oburlar, aç oldukları veya yemeğin tadını sevdiklerinden değil karbonhidratların serotonine bağlı psikotropik etkileri (örneğin, atipik depresyon semptomlarının iyileşmesi) nedeniyle alırlar.

Dexfenfluramine (DF), serotonini serbestleştirerek ve reuptake'ini engelleyerek, selektif olarak serotonine aracılık ettiği nörotransmisyonu artırır. Bu arada, karbonhidrat oburluğunu azaltarak kilo kaybına neden olur, ve placebo'ya göreceli olarak, besinle protein alımını azaltmadan bu hastalarda sıklıkla gözlemlenen depresyon durumlarında iyileşme sağlar⁵.

*Massachusetts Inst. of Techn. Clin. Res. Cen. Boston, Massachusetts, U.S.A

Karbonhidrat oburluğu obezitesinde, serotonin'in diğer etkilerini araştırmak için 12 hafta boyunca yemek ve atıştırmaları direkt olarak ölçülme suretiyle karbonhidrat oburu olduğu saptanan 28-30 obez kadın ve erkek hastaya, DF (15 mg, b. i. d) bir serotonin-uptake blokeri olan fluoxetine (FLUOX) 510 mg, tid.) veya placebo (PL) verdik. Her hafta ağırlık kontrol edildi ve besin alımı 4, 8 ve 12 hafta sonunda gözlemlendi. PL alan 29 hastanın 25'i, DF alan 28 hastanın 21'i ve FLUOX alan 30 hastanın 18'i bu araştırmayı tamamladı. Yan etkiler nedeniyle, PL alan iki hasta, DF alan 1 hasta ve FLUOX alan 7 hasta, çalışmayı bıraktı. FLUOX alan iki kişi, etki görmemeleri nedeniyle araştırma grubundan ayrıldı. Araştırmayı yarıda kesen bütün diğer kişilerde bırakma nedeni, araya giren başka bir hastalık veya kişisel problemlerdi. Araştırmayı sona erdiren kişilerde PL alanlar haftada 0.22 ± 0.06 kg kilo kaybetti. DF alanlar haftada 0.56 ± 0.07 kg, FLUOX alanlar haftada 0.58 ± 0.17 kg kaybetti. DF grubunda, kilo kaybı, karbonhidrat oburluğunda ($p < 0.03$) ve kalori alımında azalma ($p < 0.05$) ile ilişkili görülürken, yemekler arasında alınan kaloriler veya başlıca maddeleri arasında bir korelasyon bulunmadı.

Bu araştırmalar, özellikle, besin seçimiyle ilişkili olan obesitede, terapötik bir hedef olarak beyin serotoninin yararlılığını teyid etmektedir.

Farelere, uzun süreli olarak çok büyük miktarlarda DF, FLUOX, veya serotonin reuptake inhibitörü sertraline ve serotoninin reuptake'ini ve/veya bu aminin beyin sinapslarına salgılanmasının bloke eden diğer drogların verilmesi, beyin serotonin düzeyinde uzun süreli fakat reverzibl azalmalara ve fare beynindeki serotonin salgılanmasında azalmaya neden olabilir. Bu etkiler, aynı zamanda serotonin reseptör blokerleri verilmesiyle büyük ölçüde önlenir; bir de bu etkilerini, sinir uçlarında tahribatlar değil, intrasynaptik serotonin düzeylerinde uzamış majör bir artıştan kaynaklandığını gösterir. Ayrıca, böyle bir harabiyet, ne genelde kabul görmüş nörotoksikolojik teknikler (örneğin Nissl veya gümüş boyası, gliosis belirtileri, aksonal transport ölçümü) ne de klinik droglarla gösterilememiştir. Bunun aksine, gittikçe artan bulgular, obezitenin kendisinin, sıklıkla, morbidite ve mortalitede büyük artışlarla seyreden yaşam boyu süren bir problem olduğunu ve bu nedenle önlenmesi ve tedavisinin büyük önem taşıdığını göstermektedir.

SEROTONİNİN ÖĞRENME VE HAFIZADAKİ ROLÜ

W. J. Mc. Entee*

Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) beyindeki muhtemel nörotransmitterlerin hepsinin en eski ve en yaygınlarından biridir ve, öğrenme ve hafıza dahil olmak üzere birçok nöral fonksiyonda rol almaktadır. Alzheimer hastalığı olup ölen hastaların beyinlerinde 5-HT fonksiyonu ile ilgili markerlerin azalmış olduğunun keşfedilmesi, 5-HT'nin öğrenme ve hafıza mekanizmalarındaki rolü ve serotoninergic drogların bu mekanizmaları üzerindeki etkileri hakkında araştırmalara hız vermiştir.

Eldeki veriler çelişkili olmakla birlikte, deneysel bulguların çoğunluğu, 5-HT aktivitesinin beyinde stimülasyonun, öğrenme ve hafıza ölçümlerinde, deney hayvanlarının performansını azalttığı, buna karşın, 5-HT aktivitesinin inhibisyonunun bu performansı arttırdığını göstermektedir. Örneğin, 5-HT reseptör agonistleri ile tedavi veya hippocampus'a serotoninergic sinir greft'lerinin implantasyonu kognitif performansı düşürürken, hippocampus'taki 5-HT düzeyinin azalması veya 5-HT reseptör blokerlerinin tatbiki, bu performansları arttırmaktadır. Bu sonuçlar, genelde, hem normal hem de hafıza kaybı bulunan hayvan ve insan deneklere uygulanabilmesine karşın, verilerdeki çelişki, kognitif fonksiyonun çeşitli yönleri açısından 5-HT'nin rolü hakkında kesin bir konsensüs yaratılmasını önlemektedir.

Hafıza fonksiyonunu iyileştiren 5-HT antagonistleri arasında 5-HT₂ veya 5-HT₃ reseptörlerine spesifik bir affinitesi olanların kognitif aktiviteyi arttırma potansiyeli en fazladır. Bununla birlikte, 5-HT'nin sinaptik seviyelerini arttırarak, serotoninergic transmisyonu arttıran 5-HT uptake blokerleri de, hafıza bozukluğu olan insan ve hayvanlarda öğrenme ve kognitif fonksiyonları arttırmaktadırlar. Bu tedavi etkisi, 5-HT transmisyonunda artışın kognitif performansı azaltacağı bekleneneğinden paradoks görülebilir. Bununla birlikte, hayvan deneylerinde, daha önce multipl reseptörlere etki eden fakat 5-HT₂ reseptörlerine affinitesi en fazla olan bir 5-HT agonisti olan quipazine verilmiş hayvanlarda, 5-HT uptake blokerlerinin hafıza fonksiyonunu iyileştirici, etkilerinin tamamen engellendiği görülmüştür. Böylece, 5-HT uptake blokerlerinin hafıza fonksiyonunu iyileştirici etkileri, reuptake inhibisyonundan farklı mekanizmalara bağlı görülmektedir. Alzheimer hastalığı (AD) olan hastaların beyinlerinde 5-HT markerlerinin kaybı, bazı araştırmacıları, bu kaybı düzeltici farmakoterapinin AD hastalarında kognitif fonksiyonları iyileştirebileceğini düşünmeye sevk etmiştir. Eğer 5-HT'nin kognitif süreçleri engellediği varsayımı

* President and Med. Dir. Cognitive Res. Serv. Inc., Sarasota, Florida, USA

gerçekten doğru ise, karşıt bir yaklaşım daha mantıklı olacaktır. Bildiğim kadarıyla, AD hastalarında beyindeki 5-HT aktivitesini arttırmaya yönelik bir klinik tedavi araştırması neşredilmiş bulunmamaktadır. Diğer taraftan, farmasötik endüstri AD tedavisi için 5-HT reseptör blokerlerini incelemeye çok büyük ilgi duymakta olup, günümüzde AD hastalarında 5-HT₂ antagonistleriyle klinik araştırmalar planlanmaktadır.

Bazı araştırmacılar, 5-HT eksikliğinin, Korsakoff hastalığı (KD) bulunan kişilerde amneziye yol açtığını düşünmektedirler. KD bulunan bazı hastalarda, 5-HT'nin başlıca metaboliti olan 5-HIAA'nın BOS düzeylerinde azalma ile yansıdığı gibi, santral 5-HT aktivitesinde azalma olabileceğine karşın, bu anormallığın hastalığın kesin bir tablosu olduğu veya hafıza bozukluğuyla ilgili bulunduğu hakkında herhangi bir veri mevcut değildir. KD bulunan hastalarda, bir 5-HT antagonisti olan methysergide ile tedavi sonrasında, vizüel performans düzeyinde, belirgin iyi sonuçlar elde edilmiş ve bu hastalar, bir 5-HT blokeri olan Fluvoxamine ile tedavi sonrasında, kısa bir süre önce verilen bilgileri hatırlamakta iyi bir performans göstermişlerdir.

Fluvoxamine tedavisine ilişkin sonuçlar bu hipotezi desteklemek için zikredilmişse de, KD hastalarının methysergide tedavisine verdikleri cevaplar, amnezi'den 5-HT eksikliğini sorumlu tutan hipotezle çelişkili görülmektedir. Bununla birlikte, 5-HT uptake blokerlerinin hafızayı düzeltici etkilerine temel olan mekanizmalar henüz bilinmemektedir. Bu hipotezi destekleyen diğer veriler de tartışmaya açıktır.

İnsanlardaki hafıza bozukluklarının tek bir nörokimyasal bozukluğa bağlı olması pek muhtemel değildir. AD ile ilgili araştırmalarda, multipl nörokimyasal eksiklikler kesinlikle gösterilmiş olup, KD ile ilgili çalışmalarda da bu yönde kuvvetli belirtiler mevcuttur. Bu nedenle, hafıza bozukluklarının tedavisinde, bu multipl eksiklikler nedeniyle ortak bir yaklaşım gerekebilir. Bununla birlikte, hafıza bozukluğu olan bir hastalığı mevcut her hastada, saptanan nörokimyasal bozukluğun bu hafıza kaybına katkıda bulunduğu sonucu çıkarılmamalıdır. Belki de bir ve birden fazla bu tür bir eksiklik (örneğin AD de 5-HT eksikliği), hafıza kaybında kompensasyon etkisi gösterebilir.