

Y

AYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU NÖROBİYOLOJİSİNE GİRİŞ

GİRİŞ

Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB) çalışmalarında paradigmayı açıklamak için kullanılan deneyler sonucunda kan basıncı, kalp hızı ve dakikada atım volümü, kas gerilimi, deri iletkenliği, adrenalın, noradrenalin, büyüme hormonu (GH: growth hormone), kortizol ve prolaktinin plazma seviyeleri değerlerinin genellikle arttığı belirlenmiştir. Ancak, YAB hastalarındaki bu bulgulardan hiç biri bir biyolojik belirteç (marker) niteliğinde değildir. Hattâ, en sık kaydedilen psikofizyolojik parametreler, örneğin dinlenme kan basıncı, kalp atım hızı ve dakikadaki atım volümü, deri iletkenliği dahi sürekli anormâl bulunmamıştır.

YAB hastalarındaki birçok biyolojik parametreye dâir tutarsız sonuçlar kaydedilmiş, örneğin, hem ötiroidi hem de hipertiroidi saptanmıştır (Gilette ve ark. 1990, Munjack ve ark. 1988).

YAB'nin önemli bir ayırıcı özelliği, YAB hastalarının anksiyeteli olmayan kişilere göre psikolojik stresörlere otonomik yanıtlarının (kalp hızı, cilt iletimi) ve esnekliğinin azalmasıdır. Kaygının, otonomik belirtilerden çok gerilim veya stres belirtileriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kaygıya sempatik aktivitede artış (ağız kuruluğu, idrar yapma, terleme gibi) vagal tonusta azalma (veya parasempatik) eşlik eder. Otonomik esnekliğin olmamasının tehlide karşı zayıf bir yanıt geliştiğini gösterdiği ileri sürülmüştür. YAB hastaları tarafından otonomik belirtilerin düşük oranda yaşanması, DSM-IV tanı kriterlerinden otonomik belirtilerin çıkarılmasında önemli rol oynamıştır (American Psychiatric Association 1994).

YAB ve majör depresyon (MD) hastalarının dek-

Neşe Kocabaşoğlu*, Ayten Erdoğan**

ÖZET

Yaygın anksiyete bozukluğunun (YAB) nörobiyolojik sebeplerine dâir yapılan çalışmalarda birçok parametrede değişiklik bulunmasına karşın, bulgulardan hiç biri biyolojik belirteç (marker) niteliğinde değildir. Anksiyete durumunda beyin kan akımı (BKA) ve serebral glükoz metabolizmasında değişiklikler saptanmıştır. Anksiyete ile BKA arasında, ılımlı anksiyetede BKA'nın arttığı, şiddetli anksiyetede BKA'nın düştüğü ters bir "U" ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Serebral glükoz metabolizması oksipital temporal ve frontal lobda ve serebellumda artmış olarak bulunmuştur. YAB'de gama amino-bütirik asid (GABA), noradrenalin, NA, serotonin (5-HT), kolesistokinin gibi nörotransmitterlerde de değişiklikler saptanmış fakat hiç biri tek başına sorumlu bulunamamıştır. Nöroendokrin olarak da HPA eksenini düzenleyici mekanizmalarında anormallikler olduğu, GH geribildirim mekanizmasında bir bozukluk olabileceği öne sürülmektedir. YAB'nin nörobiyolojik bilmececi hâlen aydınlatılamamış olup, bu da tanı ve tedavide zorluklara yol açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: yaygın anksiyete bozukluğu, nöroendokrinoloji, nöroanatomi, nörokimya

INTRODUCTION to NEUROBIOLOGY of GENERALIZED ANXIETY DISORDER

ABSTRACT

Although several changes in many parameters have been found in the studies on the neurobiological mechanisms of Generalized Anxiety Disorder, none of these is accepted as a biological marker. During anxiety some changes has been identified in cerebral blood flow (CBF) and cerebral glucose metabolism. It has been thought that there is a reverse U relationship between CBF and anxiety as the CBF increases during moderate anxiety states and decreases during intense anxiety states. Cerebral glucose metabolism has been found increased at occipital, temporal, frontal lobes and cerebellum. Changes have been identified at neurotransmitters like GABA, NA, serotonin, colesistokinine, but none them alone has been found responsible. Neuroendocrinologically, it has been suggested that there are some abnormalities at HPA modulating mechanisms and GH feedback mechanism. Neurobiological puzzle of GAD could not have been solved yet and this has been causing difficulties in diagnosis and treatment.

Keywords: generalized anxiety disorder, neuroendocrinology, neuroanatomy, neurobiology

sametazon supresyon testinde (DST) supresyon olmaması, CRF (corticotrophin releasing factor) düzenlenmesindeki anormallikler (Nemeroff 1996 ve David 1998), klonidin'e GH yanıtında küntleşme gibi altta yatan ortak bir fizyopatolojik süreci gösteren benzerliklere sâhiptirler. Ancak, her iki bozukluk arasında başlangıç yaşı, klinik seyir ve semptomatoloji bakımından farklılıklar vardır.

YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU'NDA FONKSİYONEL NÖROANATOMİ

YAB hastalarında görüntüleme çalışması pek fazla yapılmamış olup, mevcut olanlar da bu popülas-

*Profesör, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, nesekocabasoglu@superonline.com

**Araştırma Görevlisi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatri Anabilim Dalı, aytener@veezy.com

Yazışma Adresi: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri AD. 34303 K. M. Paşa-İstanbul

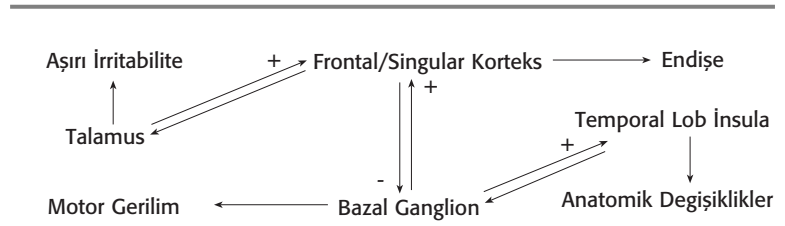
yonda bölgesel ve global aktivitelerde bazı değişiklikler olduğunu vurgulamaktadır. YAB hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, istirahatte global veya bölgesel kan akımı önemli bir fark göstermemektedir. Anksiyetenin, beyin kan akımı (BKA) ve metabolizma artışıyla ilişkili olduğunu düşündüren hayvan deneyi bulguları da vardır (Sharma 1986). Öte yandan, anksiyete hâlinde beynin pek çok bölgesinde, BKA'da azalma gözlenir (Rodriguez ve ark. 1989, Zohar ve ark. 1989). Ancak, bu araştırmaların hepsi kronik anksiyeteli veya zâten anksiyöz hasta gruplarında yapıldığından, popülasyonun ne kadar YAB ölçütlerine uyduğu belirsizdir.

Hem YAB hem de diğer anksiyete bozukluğu olan hastalarda yapılan çalışmalarda, anksiyete ile BKA arasında bir "ters U ilişkisi" olduğu düşünülmektedir (Wilson ve ark. 1993). Yani, ılımlı anksiyetede BKA artmakta, şiddetli anksiyetede BKA azalmaktadır. Böylesine bir ilişki biçimi ve anksiyete sırasında BKA'ya etki eden çok sayıda etkenin mevcudiyeti (uyarılmışlık düzeyi, sempatik tonüs, parsiyel CO₂ basıncı) çalışmalarda neden farklı sonuçlar elde edildiğini açıklayabilir.

Temel (baseline) metabolik durum pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılarak serebral glukoz metabolizması ile ölçülebilir. Bu oran oksipital, temporal ve frontal loblar ile serebellumda normâl kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmaktadır (Drevets 1998, Mayberg 1999). Buna karşın, depresyonlu hastalarda limbik sistemde (singulat, kaudat ve talamus) frontal loblarda ve bazal gangliyonlarda serebral metabolizmanın düşüğü olduğu gösterilmiştir. İritabilite çalışmalarında YAB hastaları bazal gangliyon aktivitesinde artma sergilerken, depresyon hastalarının düşük bazal gangliyon aktivitesi ve düşük sağ parietal metabolizmasına sâhip olduğu bildirilmiştir (Reiman ve ark. 1989, Hyman 1990).

Sınırlı olsa da, bu veriler Obsesif Kompulsif Bozukluk'taki (OKB) olduğu gibi YAB'de de beyin kan dolaşımının hiperaktif olabileceğini öne sürmektedir. Ayrıca, talamus dikkatle incelenmiş olup, burada görülen metabolik aktivitedeki artışının YAB'nin klinik özelliklerinden biri olan aşırı iritabiliteyi açıklayabilecek bir kanıt olabileceği düşünülmektedir (Buchsbau ve ark. 1987).

Oksipital lob da, bu konuda üzerinde durulması gereken önemli bir nöroanatomik bölgedir. Oksipital lob beyinde en yüksek benzodiazepin (BZD) reseptör yoğunluğuna sâhip olan bölgelerden birisidir. YAB olan hastaların topografik elektroansefalografi (EEG) haritaları ile sağlıklı kontrol grubunun oksipital bölge farklılıkları bulunduğu, BZD verilmesiyle hem bu EEG değişikliklerinin hem de PET'de saptanan artmış oksipital korteks metabolizmasının azal-



Şekil 1

dığı bildirilmiştir. Söz konusu bu PET çalışmasında, tedavi ile oksipital kortekste metabolik düşüğe ek olarak, bazal gangliyonlar ile talamusta rölâtif bir metabolizma artışı saptanmıştır; aynı zamanda temporal lobun diğer bölgelerinde, girus singulariste, bazal gangliyonlardaki metabolik faaliyette de azalma olmaktadır (Grillon ve ark. 1987, Buchsbau 1987). Aktif görevler esnasında bazal gangliyonlar ve sağ parietal lobdaki metabolik oran nispeten yükselmekte ancak, limbik bölge veya kortekste bu olmamaktadır. Ayrıca, BZD'lerle tedavi oksipital korteksin, limbik sistemin ve bazal gangliyonların metabolizmasını düşürmektedir. Genel olarak tablo hâlâ net değildir, ancak yukarıda belirtilen bulgular YAB'de bazal gangliyonlar ve çeşitli kortikal bölgeler üzerinde daha çok çalışılması gerektiğine işaret etmektedir.

Anksiyetenin bir parçası olan aşırı uyarılma hâlinin sürdürülmesinde frontal lobun faâl olması, prefrontal lobotomi veya lökotominin şiddetli ve kronik anksiyeteyi azaltması, prefrontal bölgede BZD reseptör yoğunluğunun yüksek olması prefrontal korteksin de anksiyete oluşumunda rolünün bulunduğunu düşündürmektedir (Wilson ve ark. 1993, Graeff ve ark. 1990).

Normâl gönüllülerdeki PET çalışmalarında, ılımlı anksiyetenin frontal korteksin metabolik faaliyetinde artışa yol açtığı ancak, daha şiddetli anksiyetenin metabolik faaliyette azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık, OKB'de sol orbito-frontal ve bilateral prefrontal metabolizma artışı saptanmıştır (Reiman ve ark. 1989, Baxter 1987). YAB ve beklenti anksiyetesi gibi daha "psşik" anksiyete biçimlerinde prefrontal korteks, hippokampus ve amigdala gibi filogenetik açıdan daha yeni olan yapıların önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür. Anksiyete oluşumunda frontal korteksin katkısı gösterilse de, YAB için bu görüş ve sonuçların ne ölçüde geçerli olduğu belirsizdir (Graeff ve ark. 1990).

18 YAB vak'asında beynin anatomik alanlarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir araştırmada, çeşitli koşullarda serebral metabolizma ölçümleri yapılmıştır: Deneklere herhangi bir görev verilmeyen koşullarda YAB vak'alarında kontrollere kıyasla oksipital, temporal ve frontal lob metabolizmalarında artış (Alkın ve Alptekin 1995), "edilgen gözleme" deney koşullarında bazal gangliyonların mutlak metabolizmasında azalma ve serebellar/serebral metabo-

lik oranlarında kontrollere kıyasla bir artış olduğu gözlenmiştir. Deneklerin dikkat faaliyetini artıran aktif bir "ödev yapmaları" hâlinde bazal gangliyon metabolizmasında ve sağ pariyetal lob metabolizmasında anlamlı bir artış saptanmıştır (Buchsbaum ve ark. 1987).

YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU'NDA NÖROKİMYA

GAMMA AMİNO BÜTİRİK ASİT (GABA): Beyindeki esas inhibitör nörotransmitterdir. GABA reseptörleri bloke olduğunda anksiyete artar ve örneğin BZD ile stimüle edildiğinde anksiyete azalır. Merkezi BZD reseptörlerinin duyarlılığı sakkadik göz hareketlerinin ölçülmesi yoluyla incelenmiştir. Serî göz hareket hızı ponstaki superior kollikulustan kontrol edilir ve BZD etkisine duyarlıdır. YAB'de bu reseptörlerin duyarlılığının azaldığı ancak, bu azalmanın Panik Bozukluğu'na (PB) kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (Cowley ve ark. 1991).

YAB'da platelet ve lenfosit BZD bağlanma bölgelerinde duyarlılık azalması da saptanmıştır. Diazepam ile tedaviden sonra reseptör bağlanması normâle dönmektedir (Weizman ve ark. 1987, Ferrarese ve ark. 1990).

YAB tanılı 10 hasta ile aynı sayıda sağlıklı gönüllerde reseptör bağlanmasını mukayese etmek amacıyla yeni bir BZD reseptör ligandı ile S-Pozitron Emisyon Tomografisi kullanılan bir araştırmada sol temporal kutupta radyoligand bağlanmasında önemli bir düşme kaydedilmiş, PB'de de aynı bulgunun mevcut olduğu vurgulanmıştır (Tiihonen ve ark. 1997). Ancak, PB'den farklı olarak, sağ prefrontal kortekste bağlanmada bir artış görülmemiştir. Çalışmacılar bu bulgunun YAB'yi PB'den ayıran bir bulgu olduğunu ve büyük olasılıkla endojen BZD agonizmasının azalmasıyla açıklanabileceğini vurgulamışlardır. Bu sonucun serebral hipoperfüzyondan kaynaklanma olasılığı düşüktür. Alternatif açıklama, reseptörlerin beta-karbolin gibi endojen invers BZD agonistlerince meşğül edilmesi olabilir (Tokunaga ve ark. 1997).

Fraktal analiz kullanıldığında YAB hastalarında sol hemisferdeki BZD reseptörlerinin sağlıklı kişilere göre daha homojen dağıldığı söylenebilir (Tokunaga ve ark. 1997). Tiihonen ve arkadaşları (1993) kan perfüzyonu, metabolizma ve reseptör yoğunluğundaki bölgesel heterojenitenin canlının adaptasyonunu sürdürmesinde gerekli olduğunu ve anksiyetede bu yeteneğin kaybolduğunu söylerler.

BZD ve GABA reseptörleriyle ilgili araştırmalar çok yenidir. Ancak, bazı saptamalar da vardır. Örneğin BZD'lerin anksiyolitik ve antiepileptik etkileri bütün reseptörleri değil, küçük bir reseptör fraksiyonunu etkileyerek sağlanabilir. Buna karşılık, ataksi ve hâfıza bozukluğunun ortaya çıkması için nispeten fazla sayıda reseptörün işğâl edilmesi gereklidir. Belki de her bir nöron üzerindeki reseptör dağılımı ve

sayısı farklıdır; bazı nöronlar çok yoğun reseptör taşıırken, diğerleri daha az sayıda reseptör taşıyor. O nedenle antiepileptik ve anksiyolitik ilaçlar bu reseptörlerin yoğun olarak yer aldığı nöronları etkileyerek işlev göstermektedir (Breier ve ark. 1988, Cahrney 1985).

BZD reseptörleri ile GABA arasındaki ilişki "üç durum hipotezi" ile açıklanmaya çalışılmıştır. BZD reseptörü ortamda kendilerine bağlanan bir ligand yoksa GABA reseptörü üzerinde etkisizdir. Buna karşılık, ortamda agonistler varsa GABA-A reseptörlerinin faaliyeti artar. İnvers agonistlerde ise azalır. Bu etkilerini GABA reseptörlerinin konfigürasyonunu değiştirerek yaparlar. "İki durum modelinde" ise agonistler BZD reseptörlerine reseptör aktif konumdayken bağlanırlar ve onu stabilize ederek iki farklı durumdaki reseptörün aktif konumda kalmasını sağlarlar. Böylece GABA'nın kendi reseptörüne bağlanması kolaylaştırılmış olur. İnvers agonistler ise reseptörün inaktif konumuna bağlanır, onu stabilize eder ve GABA reseptörüne GABA'nın bağlanmasını engeller. Özet olarak, YAB'de büyük bir olasılıkla GABAerjik otoresep-tör duyarlılığı azalmasına bağlı GABA işlev azalması söz konusudur. Zamanla GABA'nın NA üstündeki inhibitör etkisinin kalkmasıyla noradrenerjik aşırı bir faaliyet ortaya çıktığı varsayılmaktadır (Breier ve ark. 1988).

NORADRENALİN (NA)

YAB hastalarında katekolamin işlevlerindeki olası değişiklikleri araştıran pek çok yayın vardır (Potter 1983, Sevy 1989). Bunlar NA son ürünü 3-metoksi 4-hidroksi-fenilglükol'ü (MHPG) ölçen çalışmalar veya provokasyon testleridir. NA başlıca lokus seruleus olmak üzere beyin sapı hücrelerinden menşee alır ve tüm ön beyine projekte olur. Dikkat, uyarılma, öğrenme ve emosyonel davranış üzerine etkilidir.

Daha önceleri yapılan bir çalışmada YAB hastalarında plâzma NA değişikliklerinin kanıtı bulunamamıştır. Katekol-O-metil transferaz (COMT), mono amin oksidaz (MAO) ve dopamin beta hidroksilaz (DBH) seviyelerini değerlendiren bir çalışmada YAB olan hastalar ile kontrol grubu arasında bir fark bulunamamıştır (Charney ve ark. 1989).

Bununla beraber, depresyonlu hastalarda yapılan daha yeni bir çalışmada, plâzma NA seviyeleri karşılaştırıldığında, melânkolik özellikli depresyonlu hastalarda melânkolik özellikli olmayan depresyonlu hastalardan daha yüksek plâzma NA seviyeleri olduğu, YAB olan hastalarda melânkolik özellikli olmayan depresyonlu hastalardan daha düşük, buna karşın kontrol grubundan daha yüksek plâzma NA seviyeleri olduğu tespit edilmiştir. Sadece melânkolik özellikli depresyonlu hastalar ise kontrol grubundan önemli farklılık göstermişlerdir.

Bu sonuçlar YAB'de sempatik hiperaktivitenin söz konusu olduğu düşüncesini desteklemektedir. Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

Klonidin Testleri: Klonidin bir alfa₂ adrenerjik reseptör agonistidir ve noradrenerjik reseptör duyarlılığını değiştirmek amacıyla kullanılabilir. Sağlıklı insanlarda klonidin GH salıverilmesini stimüle eder fakat YAB'si olan kişilerde klonidin'e karşı GH cevabı azalmıştır (Abelson 1991). Bunun, YAB'de kronik merkezi noradrenerjik aktivite artışı sonucu oluşan alfa₂ reseptör aşağıya-ayarlanmasına (down-regulation) mı, yoksa anormâl bir GH geri-bildirim mekanizmasına mı bağlı olduğu henüz bilinmemektedir.

Ayrıca, bir alfa₂ antagonisti olan yohimbin verilmesiyle NA seviyesi artar, anksiyete ortaya çıkar, plâzma MHPG düzeylerinde yükselme olur. Yohimbin'in bu etkileri lokus seruleustaki presinaptik alfa₂ reseptörleri üzerinden gerçekleşir. Alprazolam yohimbine bağlı MHPG artışını inhibe eder, ancak bunu imipramin gerçekleştirememiştir. Bir alfa₂ reseptör agonisti olan klonidin ise MHPG düzeyini düşürür. Klonidin bunu alfa₂ otoresep-törlerini uyararak noradrenalinin presinaptik bölgeden daha fazla salıverilmesine engel olur ve böylece MHPG azalır. İstirahat halinde YAB olan hastalardaki katekolamin plâzma düzeyi ve metaboliti olan MHPG kontrol grubundan farklı değildir. Bu, katekolaminlerin yıkılmasından sorumlu enzimler için de geçerlidir (Charney ve ark. 1989).

SEROTONİN SİSTEMİ

Birçok pre- ve post-sinaptik 5-HT reseptörü tanımlanmıştır. 5-HT_{1A} ve 5-HT₂ gibi en azından iki tânesi YAB'yle ilişkilendirilmiştir. Her ne kadar anksiyetede rolü olduğunu biliyorsak da, günümüzde YAB'deki sorunun bu transmitterin fazlalığından veya eksikliğinden kaynaklandığını söylemek güçtür. Öte yandan, hâl-i hazırda serotonerjik ilâçların etki mekanizmalarını da tam açıklığıyla ortaya koymak mümkün olmamıştır.

BOS'daki (beyin-omurilik sıvısı) 5-HT düzeyleri normâl kontrollerle kıyaslandığında YAB'de düşük gözük-mektedir. Ancak m-klorofenilpiperazin ile 5-HT reseptörlerinin aktivasyonu YAB'li hastalarda anksiyete ve öfke benzeri tepkileri arttırmaktadır (Brewerton ve ark. 1995).

Depresyon ve anksiyete basit bir 5-HT fazlalığı veya eksikliği olarak düşünülemez; zira eldeki kanıtlar bu bakımdan çeşitli çelişkilerle doludur. 5-HT'nin rolünü anlayabilmek için serotonerjik sistemin ne kadar karmaşık olduğunu göz önünde bulundurmak gerekir. Burada birbirinden ileri derecede farklı çeşitli reseptör alt tiplerinin eşlik ettiği anatomik yollar vardır. Bu karmaşıklık serotonerjik sistemin farklı fizyolojik işlevler üzerinde çok sayıda rol oynadığı izlenimini vermektedir. Ayrıca, serotonin işlevindeki bozuklukların semptomlara nasıl yol açabildiğini anlayabilmek için, serotoninin mediatörlüğünü üstlendiği normâl fizyolojik süreci anlamış olmak gerekir. Burada savaş-savaş tepkisi, lökomotor kılavuz, bellek gi-

bi ön beyindeki sâbit işleve sâhip, farklı sinirsel devreleri etkileyen serotonin alt sistemlerinin tesbiti önerilmektedir. Serotonin bu devrelerin tehlike, tehdit veya stres anlamına gelen kaçındırıcı uyarılardan sakınılmasını, bunların sona erdirilmesini veya asgariye indirilmesini gerçekleştiren operasyonların üzerinde etkilidir (Deakin 1998).

Parsiyel bir 5-HT_{1A} agonisti olan buspiron'un YAB'deki etkililiğinin nedeni, presinaptik otoresep-törlerin uyarılması yoluyla serotonin salgılanmasının engellenmesi veya postsinaptik reseptör işlevinin uyarılması yoluyla olabilir (Brawman-Mintzer ve ark. 1997).

5-HT₂ gibi diğer serotonin reseptör alt tipleri de YAB'de rol oynamaktadır. Amitriptilin ve klorimipramin gibi bazı antidepresanlar 5-HT_{2A} reseptörlerinin antagonistidir ve etkili anksiyolitiklerdir.

5-HT_{2C} antagonistleri, bir 5-HT₂ agonisti olan m-CPP'yi (m-klorofenilpiperazin) inhibe ederek, anksiyolitik özellikler taşıyabilir. Ayrıca seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) ve MAOİ'lerinin uzun süreli kullanımı bu reseptörü duyarsızlaştırabilir ve bu da bunların anksiyetede etkililiğini açıklar (Lucki 1996).

5-HT taşıyıcı sistemi regüle eden genin polimorfizmi anksiyeteye ilişkili kişilik özelliklerinin bir kısmını açıklayan genetik bulgulardır ve YAB'de 5-HT'nin rol oynadığı fikrini destekler (Lesch ve ark. 1996).

Anksiyetede 5-HT disregülasyonu söz konusudur, BZD'lerin serotonin düzeylerinde değişikliğe neden oldukları gösterilmiştir ve ilginç olarak anksiyolitik değil de sedatif etkilerinin serotonin üzerinden gerçekleştirildiği ifade edilmektedir. (Nutt ve ark.1990)

Anksiyetede serotonerjik işlev değerlendirilmesine yönelik en önemli çalışmalar provokasyon testleri ile yapılanlardır. Provokasyon çalışmaları hastaya 5-HT'yi artıran veya azaltan bir ilâç verilmesi ve sonucun gözlenmesine dayanır. Bunun için en sık kullanılan madde veya ilâçlar triptofan, 5-HO-triptofan, klorimipramin, fenfluramin, m-CPP, ritanserin'dir. Provokasyon testlerinde klinik gözlem, endokrin değerlendirmeler, BOS'ta ve trombositlerde 5-HT metabolitlerinin ölçümü yapılabilir. Bunlardan m-CPP, 5-HT üzerinden etkili bir antidepresan olan trazodon'un metabolitidir. Normâl veya hasta olsun m-CPP verilen kişilerde anksiyete ortaya çıkar. Triptofan paradoksal bir etkiyle anksiyojen etki yerine sedatif bir etki yaratır. Başka bir serotonin antagonisti olan metergolin de anksiyete yaratan provokatör bir ilâçtır.

KOLESİSTOKİNİN (CCK)

Bu peptid nörotransmitter beyinde yüksek oranda bulunur. GABA, 5-HT, NA sistemleriyle yaygın bir şekilde etkileşime girer. İnsanda anksiyete de modülatör bir rol oynadığı düşünülmektedir, ancak yeterli kanıt bulunamamıştır. CCK'nın beta reseptör tipinin agonisti olan pentagastrin enjeksiyonu ile YAB hasta-

larında kontrol grubuna nazaran daha fazla panik atağı gelişir, ancak bu durum PB olan hastalardaki panik ataklarından daha azdır (Brawman-Mintzer ve ark. 1997).

YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞUNDA NÖROENDOKRİNOLOJİ

Hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini aktivasyonu normâl strese cevap mekanizmasının önemli bir bileşenidir. Bununla birlikte nöroendokrin bozukluk hakkında teorik kanaâte rağmen YAB hastalarında CRF (kortikotropin salıverici faktör) seviyeleri gibi plâzma kortizol seviyelerinin de normâl olduğu gösterilmiştir (Roy-Byrne ve ark. 1991).

Bu eksenin son ürünü serbest kortizolün taban (baseline) plâzma düzeyleri YAB hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek değildir. Ancak DST gibi eksenin bütünlüğüne yönelik provokasyon yöntemleri YAB hastalarının %38'inde düzensiz bir tepkiye yol açmaktadır. Bu durum HPA ekseninin düzenleyici mekanizmalarında anormâllik ve YAB hastalarında depresyon hastalarına kıyasla daha düşük bir oranda anormâl stres tepkileri düşündürmektedir (Avery ve ark. 1985 ve Brawman-Mintzer ve ark. 1997).

SONUÇ

YAB'nin nörobiyolojik bilmecesi hâlâ çözülememiştir. Ancak, istirahatteki ölçümler YAB'li hastaların normâl kontrol grubundan farksız olduğunu, buna karşın stres stimulusuna karşı tepkilerinin anormâl olduğunu ortaya koymuştur. Bu anormâllikler NA, 5-HT, GABA ve CCK (kolesistokinin) taşıyıcı sistemleri ile HPA aksı ve bâzı psikofizyolojik tepkileri kapsamaktadır.

Bu bulgular Gray'in "davranışsal inhibisyon sistemi" olarak adlandırdığı nöroanatomi modelini ile örtüşmektedir. Bu modele göre tehdit bağlantılı stimulusun değerlendirilmesi (ceza, beklenen bir ödülün verilmemesi gibi) septohippokampal bölgede gerçekleşmektedir. Tehdidin mevcudiyeti davranışsal inhibisyon sistemini harekete geçirmekte ve sonuçta da düzenli sürekli davranışlar artmakta veya bastırılmaktadır. Bu durum YAB gibi inatçı anksiyete durumlarına benzemektedir. Septohippokampal bölgeye yönelik serotonerjik ve noradrenerjik girdiler bu sistemi daha da aktive etmektedir (Gray 1988). Ancak bu teorinin bir çok eksiğinin bulunduğu ve ciddi sonuçlara varılmadan önce insanlar üzerinde çok sayıda araştırma yapılması gerektiği belirtilmektedir.

YAB hastalarındaki potansiyel biyolojik belirteçleri belirlemeye yönelik çalışmalar oldukça azdır. Bu çalışmaların verileri diğer anksiyete bozukluğu olan kişilerle yapılan araştırmalarla kıyaslandığında ise bizleri henüz belli bir sonuca götürmemiştir. Tanıda kesinlik olmayışı, zayıf tedavi uygulamaları ve az sayıda çalışmanın oluşu ilerlemeleri engellemektedir.

KAYNAKLAR

- Abelson JL, Glitz D, Cameron OG, Lee MA, Bronzo M, Curtis GC. Blunted growth hormone response to clonidine in patients with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48:157-162.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition - DSM-IV*. American Psychiatric Association, Washington, DC. 1994.
- Avery Dh, Osgood, Ishiki DM, Wilson LG, Kenny M, Dunner DL. The DST in psychiatric outpatients with generalized anxiety disorder, panic disorder, or primary affective disorder. *Am J Psychiatry* 1985; 142:844-848.
- Baxter LR Jr, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM, Selin CE. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:211-218.
- Brawman-Mintzer O, Lyiard RB. Biological basis of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 3):16-25.
- Brewerton TD, Lydiard RB, Johnson Mr, CFS serotonin: diagnostic and seasonal differences. In: *New Research and abstracts of the 148th meeting of the American Psychiatric Association*; Miami, Fla, 1995, Abstract NR385:151.
- Buchsbaum MS, Wu J, Hairen, Hazlett E, Ball R, Katz M, Sokolski K, Langunas-Solar M, Langer D. Positron emission tomography assessment of effects of benzodiazepines on regional glucose metabolic rate in patients with anxiety disorder. *Life Sci* 1987; 40:2393-4000.
- Charney DS, Wood SW, Heninger GR. Noradrenerjik function in generalized anxiety disorder: effects of yohimbine in healthy subjects and patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res* 1989; 27:173-182.
- Cowley DS, Roy-Byrne PP, Hommer DW. Benzodiazepine sensitivity in anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 1991; 29:57A.
- Deakin JWF. 5HT receptors subtypes in depression, In: Bevan P, Cools Ar, Archer T, eds. *Behavioural Pharmacology of 5-HT*. Hillsdale, Lawrence Erlbaum Associates, 1989. p. 179-204.
- Deakin JWF. Roles of serotonergic systems in escape, avoidance and other behaviours. In: Cooper SJ. Ed. *Theory in Psychopharmacol Vol. 2*. New York, Academic Press, 1983. p. 149-193.
- Deakin JWF, Strickland PL, Dixon J, Percival C, Gater R, Goldberg D. Social stress, steroid levels, 5HT and depression. *J Psychopharmacol* 1997; 11 (suppl) 3:A93.
- Ferrarese C, Appollonio I, Frigo M. Decreased density of benzodiazepine receptors in lymphocytes of anxious patients: reversal after chronic diazepam treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82:169-173.
- Gillette GM, Garbutt JC, Prange AJ. Anxiety and thyroid axis. In: Burrows GD, Roth M, Noyes RJr (eds.). *Handbook of Anxiety, Vol.3*. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1990. p. 365-379.
- Guimares FS, Kohem CL, Gus G. A simple simulated public speaking test for evaluating anxiolytic drugs. *Braz J Med Biol Res* 1989; 22:1083-1089.
- Lesch K-P, Bengel D, Heils A. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527-1531.

-
- Lucki I. Serotonin receptor specificity in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl 6):5-10.
- Nutt DJ, George DT. Serotonin and anxiety. Burrows GD, Roth M, Noyes RJr, (eds). *Handbook of Anxiety*, Vol 3. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1990. p. 189-221.
- Rodriguez G, Cogorno P, Gris A, Marengo S, Mesiti C, Nobili F, Rosadini G. Regional cerebral blood flow and anxiety: a correlation study in neurologically normal patients. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1989; 9:410-416.
- Roy-Byrne PP, Cowley DS, Hommer D, Ritchie J, Greenblatt D, Nemeroff C. Neuroendocrine effects of diazepam in panic and generalized anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 1991; 30:73-80.
- Sevy S, Papadimitrou GN, Surmont DW, Goldman S, Mendlewicz J. Noradrenergic function in generalized anxiety disorder, major depressive disorder, and healthy subjects. *Biol Psychiatry* 1989; 15-25:141-52.
- Tiihonen J, Kuikka J, Rasansen P. Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractal analysis. *Mol Psychiatry* 1997; 1:463-471.
- Tokunaga M, Ida I, Higuchi T, Mikuni M. Alterations of benzodiazepine receptor binding potential in anxiety and somatoform disorders measured by (123)I-lomazenil SPECT. *Rad Med* 1997; 15:163-169.
- Uecker A, Reiman EM, Schacter DL, Polster MR, Cooper LA, Yun LS, Chen K. Neuroanatomical correlates of implicit and explicit memory for structurally possible and impossible visual objects. *Learn Mem* 1997; 4:337-355.
- Weizman R, Tanne Z, Granek M. Peripheral benzodiazepine binding sites on platelet membranes are increased during diazepam treatment of anxious patients. *Eur J Pharmacol* 1987; 138:289-292.
- Wilson WH, Mathew RJ. Cerebral blood flow and metabolism in anxiety disorders. In: Hoehn-Saric R, McLeod DR (eds.), *Biology of Anxiety Disorders*. Washington DC American Psychiatric Press Inc, 1993. p. 1-60.
- Zohar J, Insel TR, Berman KF, Foa EB, Hill JL, Weinberger DR. Anxiety and cerebral blood flow during behavioral challenge. Dissociation of central from peripheral and subjective measures. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:505-510.