

Stres Tepkisi Süreci

Dr. Canan Kılıç, Dr. Ertuğrul Eşel¹

ÖZET:

STRES TEPKİSİ SÜRECİ

'Stres tepkisi süreci' (STS) bireyin yaşamını tehdit eden gerçek, sembolik veya hayali herhangi bir uyarana bireyin tepkisinin genel bir ifadesidir. Strese yanıtta önemli rol oynayan iki sistem, noradrenerjik sistem ve hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) sistemdir. Akut stres sırasında bu sistemlerin aktivasyonu hayati bir rol oynarken, uzun süren veya kontrol edilemeyen stres durumları beyinde bazı yıkıcı değişikliklere yol açar. Strese yanıt sistemindeki bu kalıcı değişiklikler bireyi strese karşı daha incinebilir hale getirebilir ve anksiyete bozuklukları, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıkların gelişmesi için temel oluşturabilir.

Bu derlemede "stres tepki süreci" ile ilişkili bilgilerin gözden geçirilmesi ve güncel literatür ışığında konunun irdelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Stres, stres tepkisi süreci, hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen, noradrenalin, kortikotropin salgılatıcı faktör

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;12:41-48

ABSTRACT:

THE STRESS-REACTION PROCESS

Stress-reaction process (SRP) is an individual's general response to a real, estimated or imaginary event (stimulus) threatening the individual's life. Two important systems involved in the SRP are noradrenergic and hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) systems. While the activation of these systems during an acute stress plays a life-saving role, long-lasting or uncontrollable SRPs may cause some destructive alterations in the brain. These persistent alterations in the stress-response system of the brain may lead the individual to be vulnerable to stress and may predispose to the development of some psychiatric disorders such as anxiety disorders, depression and post-traumatic stress disorder.

In this article was aimed that, information related "stress reaction process" is reviewed and evaluated by the light of current literature.

Key Words: Stress, stress-reaction process, hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis, noradrenaline, corticotropin-releasing factor

Bull Clin Psychopharmacol 2002;12:41-48

GİRİŞ

Stres terimi günümüzde değişik anlamlarda kullanılmaktadır. Nörobiyolojik çalışmalarda "stresör" ile "uyaran" (stimulus) eş anlamlıdır. Psikosomatik çalışmalarda "stres", stresör ve stresöre bireyin tepkisinin genel bir ifadesi olarak kullanılır. "Uyaran ve yanıt" bir sürecin seyrinde karşılıklı birbirini etkileyen, birbirine yakından bağlı bileşenler olarak etki ettiğinden bu süreç "stres tepkisi süreci" (STS) terimiyle en doğru şekilde açıklanabilir. STS, fizyolojik ya da psikososyal, hayali ya da beklenen gerginlikler tarafından tetiklenir (6).

Strese (yani bireyin yaşamını gerçek, sembolik veya hayali olarak tehdit eden herhangi bir olaya) bedenin tepkisi genellikle stresörün etkisini azaltma çarelerini aramak şeklinde olur. Başka bir açıklama da organizmanın dengesini (homeostazını) bozan stresöre bedenin yanıtının, homeostazı yeniden kurmaya yani yeni duruma uyum sağlamaya çalışma şeklinde olduğudur. Bireyin fizyolojik olarak strese tepki sürecinin birbiriyle bağlantılı olan iki ayağının olduğu düşünülmektedir:

1) Strese nörotransmitter cevabı (genellikle lokus seruleustaki noradrenerjik sistemin aktivasyonu),

2) Strese endokrin cevap [hipotalamusta kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) salınması ile başlayan hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) sistemin aktivasyon süreci].

Strese norepinefrin (NE) yanıtı:

Değişik türdeki stresörler beyinde noradrenerjik nöronların merkezi sayılan ve ponsta bulunan lokus seruleus'ta noradrenerjik aktivasyonu artırır. Bir yandan lokus seruleustan ön beyne ve hipotalamusun paraventriküler nükleusuna projekte olan noradrenerjik nöronlar yoluyla CRF salınması artarken bir yandan da lokus seruleustan çıkıp adrenal medüllaya inen nöronlar vasıtasıyla periferik NE salınması artırılır (1). Ancak stresörün uzun sürmesi durumunda otonomik sinir sisteminin stresöre yanıtının azaldığı ve yeni stresörlere karşı organizmayı daha duyarlı hale getirdiği ileri sürülmektedir.

Lokus seruleus hücrelerinin aktivasyonu artmış uyanıklık ile ilişkilidir (2). Ön beyin NE projeksiyonlarının hasarı ile sıçanlarda yeni davranış kazanma becerisinde ve aşırı uyarılmışlık durumlarında dikkat etmede bozulma izlenmiştir (1).

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Canan Kılıç, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Talas Yolu, 38039-Kayseri
Tel/Fax: +90 (352) 437 5702 E-mail: gul-canan@my.net.com.tr

Kabul tarihi / Acceptation date: 24.01.2002

Nöronal adrenerjik reseptörlerin uyarımı kortikal bilgi üretimini artırır ve geçişini kolaylaştırır. Serebral kan damarlarının adrenerjik reseptörlerinin uyarımı perfüzyon artışını, beyin glukoz alımı artışını ve enerji metabolizmasının artışını sağlar. Astrositik adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu glukojenolizi ve glukoz ile laktat salınmasını uyarır (3), çeşitli nörotrofik faktörlerin salınmasını sağlar (4,5).

Sonuç olarak ön beyin norepinefrin aktivitesinin artmasının, stresöre yani bireyi tehdit eden duruma kişinin dikkatini yöneltmesi için gerekli bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (1).

Strese HPA eksen yanıtı:

İnsan ve hayvanlarda strese cevap olarak görülen temel endokrin tepki HPA eksen aktivasyonudur (6). Bu aktivasyon, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinden portal venöz dolaşıma çıkan CRF tarafından başlatılır. CRF salınması ön hipofizde ACTH ve β endorfin salınmasına neden olur. ACTH ise dolaşıma geçerek adrenal korteksten glukokortikoid salınmasına yol açar. Stresörle artan CRF, lokus seruleusta bulunan reseptörleri vasıtasıyla bir yandan da lokus seruleus noradrenerjik aktivitesini artırmaktadır. Hipotalamustan CRF salınması hipokampustan gelen inhibitör uyarılarla kontrol edilir (1).

STS'nde HPA eksen aktivasyonu dışında CRF'nin direkt etkileri de önemli rol oynar. CRF stresöre davranışsal yanıtı artırmaktadır. CRF, santral sinir sisteminde (SSS) hipotalamusun dışındaki bazı yapılarda da bulunur. Bu yapılar arasında amigdala'nın santral nükleusu, parabrakial alan, substantia innominata, stria terminalisin bed nükleusu, lokus seruleus, rafe çekirdekleri ve olfaktor bulbus vardır (7,8). CRF'nin bu yapılarda bulunması, onun duygudurum ve anksiyete bozukluklarının patofizyolojisinde rol aldıklarına inanılan monoaminerjik nörotransmitter sistemlerinin kontrolünde önemli bir madde olduğu izlenimi vermektedir. CRF1 ve CRF2 olmak üzere iki CRF reseptörü vardır (9).

Beynin ventrikülleri içine CRF enjekte edilirse EEG'de aktivasyon artışı ortaya çıkar (10). Hüresel düzeyde lokus seruleusda spontan ateşlemenin arttığı izlenir (11). SSS'ine CRF enjeksiyonu artmış uyarılmışlıkla veya stresle ortaya çıkan davranışlarla karakterize çok çeşitli etkilere yol açar (12,13). Bu etkiler CRF'ün sistemik verilmesiyle oluşmaz; hipofizektomi ve deksametazon süpresyon testi (DST) ile bloke olmaz. Bu bulgu, CRF'ün bu etkilerinin HPA eksenden bağımsız olarak ortaya çıktığını gösterir (14,15). CRF verilen sıçanların açık alanda değerlendirilebilen davranışlarında inhibisyon gözlenmektedir (16). CRF akustik irkilme yanıtını, duruma bağlı korkuyu, strese bağlı ortaya çıkan donma davranışını artırırken, yiyecek alımını (17) ve cinsel davranışı azaltır (18). CRF antagonistleri ile bu etkiler bloke edilebilir. Araştırmaların sonuçları CRF'ün anksiyete oluşturu ve olası anorektik bir nöropeptid olarak etki ettiğini göstermek-

tedir. CRF etkilerinin depresyon semptomlarına benzerliği ise oldukça dikkat çekicidir (19). Beyinde lokus seruleus, hipotalamusun paraventriküler nükleusu, stria terminalisin bed nükleusu, amigdala'nın santral nükleusu CRF'ün davranışsal etkileri ile ilişkili görünmektedir. Bu bölgelerin hepsi önbeyin NE projeksiyonları ile ilişkilidir (1).

Hem otonom hem de emosyonel stres lokus seruleusda CRF salınmasını aktive eder. Lokus seruleusdaki bu aktivasyon ön beyin terminal projeksiyonlarında NE salınmasına neden olur. Bu bölgelerdeki NE de CRF salınmasını uyarır. Bu alanlar yüksek oranda CRF içeren bölgelerdir ve strese davranışsal yanıtta CRF'e aracılık ederler. Sonuçta bu noradrenerjik terminal alanlardan köken alan CRF'ün lokus seruleusu i-nerve etmesi güçlü, potansiyel bir ileri besleyici ("feed-forward") sistem olarak değerlendirilir. Bu mekanizma tekrarlayan karşılaşma ile strese yanıtta ilerleyici bir artma olabileceğini göstermektedir (1).

Denetlenebilen-Denetlenemeyen Stres:

Eğer birey kendi çabasıyla STS'ni sonlandırabilirse "denetlenebilen STS" ortaya çıkar; oysa yeterli başa çıkma stratejileri yoksa ya da stresi sonlandırmaya yetmiyorsa "denetlenemeyen STS" ortaya çıkar. Denetlenebilen STS'nin tekrarlayan yaşantılarını bireyin çevresel gereksinimlere adaptasyonunu kolaylaştırır. Denetlenebilen ve denetlenemeyen STS'nin ard arda gelen deneyimleri davranışsal, emosyonel ve bilişsel strateji örüntülerinin karmaşık ve esnek olabilmesi için gereklidir (6).

Tehdit edici olarak değerlendirilen bir uyarının algılanması veya hayal edilmesi bellek ile ilişkili ve asosiyatif kortikal ve subkortikal yapılarda karakteristik bir uyarılmışlık örüntüsü ortaya çıkarır. Bu sürecin seyri esnasında prefrontal korteks aktive olur. Bu asosiyatif kortikal alanlar limbik sistemde karakteristik bir aktivasyona neden olur (6).

Limbik sistem, özellikle amigdala, emosyonel durumun düzenlenmesinde, dürtülerde, içgüdüsel aktivasyonlarda rol oynar, ayrıca endokrin ve otonom sinir sisteminin kontrol merkezi olarak hareket eder (20). Bu kortikal ve limbik alanlardan inen yollar lokus seruleusun, beyin sapının, periferel sempatik ve adrenomedüller sistemin noradrenerjik hücre gruplarını aktive eder (21). Beyin sapı noradrenerjik nöronlarının çıkan yolları prefrontal korteksde, amigdala'da ve hipotalamik hücre gruplarında aktivasyonu artırır. Bu döngü sonucunda hipotalamustaki nükleus paraventrikularisin nörosekretuar hücreleri aktive olur. Sonuç olarak HPA eksen uyarılır (6).

Strese bağımlı adrenal glukokortikoid salınımı beyin işlevlerini son derece ciddi biçimde etkileyebilir. Sempatik sinir sisteminin stres nedeniyle uyarımı ve adrenal medulladan katekolamin salınımı beyinde birkaç dolaylı etkiye neden olabilir; serebral kan akımı değişikliği, artmış enerji kullanımı ve monoamin sentezin-

Table 1. Denetlenebilen ya da denetlenemeyen stresin beyinde yol açtığı değişiklikler (21).

Denetlenebilen stres	Denetlenemeyen stres
Adrenerjik sistemin aktivasyonu	HPA sistem aktivasyonu
Beyin kan akımı ve enerji metabolizmasının artışı	NA'in serebral üretim ve salınımının azalması
cAMP üretiminin stimülasyonu	cAMP üretiminin baskılanması
Nörotrofik faktörlerin salınması	Nörotrofik faktör üretiminin baskılanması
Gen ifadesinin modülasyonu ile yapısal değişikliklerin indüklenmesi	Aksonal dallanmanın baskılanması
Kolaylaştırma ve ayrışma sürecinin uyarılması ve stabilizasyonu	Kortikal noradrenerjik aksonların dejenerasyonu
Beynin çeşitli alanlarında noradrenerjik invazyonların artışı	Hipokampusta piramidal nöron ve aksonların degenerasyonu
Korteksin çeşitli alanlarında artmış vaskülarizasyon, dendritik ağacın genişlemesi, sinaps yoğunluğunun artması	Nörotrofik etkili steroid hormonların üretim ve salınımının azalması

de prekürsörlerin değişimi bu etkilerdendir (21).

Hem denetlenebilen hem de denetlenemeyen STS'nin ilk aşamaları tipiktir. Her ikisi de limbik sistem ve korteks yapılarında ciddi bir uyarılmaya neden olan yeni, beklenilmez, tehdit eden bir uyarıya başlar. İnen yollarla bu aktivasyon başta periferik sempatik sistem ve santral noradrenerjik nöronlar olmak üzere daha aşağı beyin yapılarına yayılır. Sonuçta artan noradrenalin ve adrenalin salınması santral ve periferik noradrenerjik nöronların ateşlenmesine neden olur. Eğer stresör denetlenebilirse kortekste oluşan nonspesifik uyarılmışlık örüntüsü stresöre davranışsal yanıtı içeren nöronal yolların ve devrelerin spesifik bir aktivasyonunu ortaya çıkarır. Santral stres-yanıt sisteminin tekrarlayan uyarımları daha fazla ateşlenemez ve HPA sistemi hafif düzeyde aktive olur. Denetlenebilen STS esnasında artmış noradrenerjik salınım, herhangi bir denetlenebilen stresöre yanıt olarak oluşan nöronal yol ve bağlantıların stabilizasyonuna katkıda bulunur (6).

"Denetlenemeyen stres" durumunda kortikal ve subkortikal yapıların ilk uyarılması devam ederek HPA sistemi ve adrenal glukokortikoid salgısının uzun süreli aktivasyonu ile sonuçlanacaktır. Davranış düzeyinde, dolaşan glukokortikoidlerin yüksek yoğunluklarının önceden kazanılmış tepkimelerin yok olmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir (6) (Tablo 1).

Strese Bağlı Beynin Uyumsal Yapısal Reorganizasyonu:

Son zamanlara kadar insan beyninin nöronal yapı ve bağlantılarının sabit ve değişmez olduğu düşünülürdü. Bu düşünce yerini beyinde nöronal bağlantıların hayat boyu uyumsal değişikliklere ve yeniden düzenlemelere maruz kaldığı ve bu uyumsal değişikliklerin kullanmaya bağlı (yaşantıya-bağımlı plastisite) olduğu gerçeğine bırakılmaktadır. Bu, sinaptik bağlantıların büyüklüğünde artma veya azalma, transmitter-reseptör yoğunluğu veya özelliklerinde değişiklikler, hücre içi sinyal iletiminde değişiklikler yoluyla olur. Artmış aksonal büyüme veya kollateral dallanma yeni sinaps oluşumu-

na neden olabilir veya terminal dejenerasyonla ortadan kaldırılabılır. Postsinaptik oluşumların sayısı dendritik ağacın ve onun dikensi uçlarının yoğunluğundaki değişiklik aracılığıyla ya da nöronal yüzeyin glial kılıfındaki değişiklikler aracılığıyla artar ya da azalabilir (6).

Yetişkin beyinde en geniş yapısal yeniden düzenleme süreci, hayvanlarda kış uykusundan uyanma döneminde gözlenir. Duyusal inputlarda ve dolaşan hormon düzeylerindeki dramatik değişikliklerin sonucu olarak piramidal nöronların önemli ölçüde dejenere olmuş uçları yeniden büyümeye başlar, birkaç saat içinde özgün büyüklüklerine ulaşır (22).

Yetişkin insan beyni, hormonal ya da duyusal inputlarındaki değişikliğe yanıt olarak nöronal yapıyı düzeltebilir ve yeniden düzenleyebilir. Böylesi uyumsal değişiklikler süregelen gereksinim ve zorlanmalarla tetiklenebilir. Deneysel stres araştırmalarında beyin stresse yanıtı yalnızca kaynak değil aynı zamanda primer hedef olduğu gözlenmektedir (21).

Tekrarlayan ya da şiddetli stres ya da genetik faktörlerden dolayı stresse artmış duyarlılık nöronal işlevlerde istenmeyen etkilere yol açabilir. Hipokampusun disfonksiyonu depresyon hastalarında gözlenen bellek bozuklukları ve algısal bozuklukların yanı sıra vejetatif ve endokrin anormalliklerle sonuçlanabilir. Hipokampal nöronların stresse maruz kalma ya da HPA ekseninin aktivasyonu ve glukokortikoidlerin yükselmesiyle zedelendiği bildirilmiştir (23).

Hipokampustaki CA3 piramidal nöronlarının stresse ve adrenal glukokortikoidlere oldukça duyarlı olduğu bilinmektedir. Strese kronik maruz kalmanın bu nöronların üzerindeki istenmeyen etkileri üç alana yayılabilir:

(1) Tekrarlayan, zorlayıcı stresse maruz kalmayı takiben rodent ve insan olmayan primatlarda CA3 nöronlarında atrofi oluşur.. Bu etki ayrıca stresle ortaya çıkan düzeyde glukokortikoid verilmesinde de gözlenmiştir. Atrofi CA3 nöronlarının apikal dendritlerinin dallanma noktalarının uzunluğunda ve sayısında azalma ile belirgindir.

(2) Şiddetli ve uzun dönem stresse veya glukokortikoid tedaviye cevap olarak CA3 nöronlarında ölüm

meydana gelir.

(3) Strese maruz kalma ile CA3 nöronlarında zedelenme gözlenir. Bu durumda strese akut maruz kalma ve glukokortikoidler hipoglisemi, hipoksi ve eksitotoksinlerle CA3 nöronlarının zedelenmesini artırır (24,25,26,27).

Yetişkin sinir sisteminin çoğu alanında yeni hücre doğumu kapasitesi izlenmemesine rağmen hipokampusun "dentate" girusu yetişkin nörogenezinin gösterildiği birkaç alandan biridir.

Hipokampustaki "dentate" girus granül nöronları göreceli olarak atrofi ve ölüme dirençli olmalarına rağmen stresin yetişkin hayvanlarda bu hücrelerin nörogenezini ve oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (23). Akut stres ya da yüksek düzeyde glukokortikoide maruz kalma granül hücrelerinin nörogenezini azaltır (28,29).

Nörogenezin kesin işlevi bilinmemekle birlikte öğrenme ve bellek ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Strese yanıt olarak nörogenezin "down" regülasyonu hipokampusun işlevsel kapasitesinde azalmaya neden olabilir (23).

Klinik çalışmalar depresyonlu hastalarda hipokampusun boyutunun ve işlevinin azaldığını göstermektedir. Beyin görüntüleme çalışmaları depresyonlu veya travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) olan hastalarda hipokampusun hacminin küçüldüğünü göstermektedir (30). Azalmış hipokampal hacim Cushing hastalığı olan hastalarda da bildirilmiştir. Bu da yükselmiş glukokortikoid düzeylerinin hacim azalmasında etkin olduğunu düşündürmektedir. Bu etki Cushing hastalarında geri dönüşümlüdür. Depresyondaki volüm azalmasının da remisyon sırasında tersine döndüğü izlenmektedir (27).

Depresyonlu hastalarda prefrontal korteksin hacim ve kan akımında azalma gösterilmiştir (31). Major depresif bozukluk veya bipolar bozukluğu olan hastaların subgenual prefrontal korteksinde glia sayısında azalma olmaktadır (32). Prefrontal ve rostral orbitofrontal kortekte nöron boyu, nöron ve glia sayısında azalma bildirilmektedir (33).

Nöronal atrofi ve yaşam üzerine stresin ve glukokortikoidlerin etkileri çok kompleks ve iç içe geçmiş intrasellüler yollar içerir. Bu yollar hakkındaki çalışmalar üç önemli etkiyi belirlemiştir:

- 1) Glukozun emilmesi ve metabolizması,
- 2) Glutamat ve Ca⁺⁺ uyarımında artış,
- 3) Nörotropik faktörlerin azalması (25).

Glukokortikoidler yağ hücrelerinde glukoz taşıyıcılarının ekspresyonunu azaltarak glukoz alımında azalmaya yol açar. Bu, hücre metabolizmasında azalmaya ve sonuçta nörotoksititeye (hipoglisemi, hipoksi ve eksitotoksinler) neden olur. Beyinde de benzer mekanizmanın etkili olduğu düşünülmektedir (34).

Stres ve glukokortikoidler hipokampusda (ekstrasellüler dializ materyalinde) glutamat düzeyini artırır. Glutamat, Ca⁺⁺'nin intrasellüler düzeyini artırır ve glutamata bağlı devamlı Ca⁺⁺ yüksekliğinin konvülsiyonlar ve iskeminin altında yatan neden olduğu düşünülür (25).

Akut ve tekrarlayan strese maruz kalmayla hipokampusun önemli alt bölgelerinde (CA1 ve CA3 piramidal ve "dentate" girus granül hücre tabakası) beyin kaynaklı nörotropik faktör (BDNF) mRNA düzeylerinde azalma tespit edilmiştir (35). BDNF'ün azalması hipokampal nöronlarda stresin istenmeyen etkilerine katkıda bulunabilir. Kortikosteron verilmesi "dentate" girusta BDNF mRNA seviyesinde küçük bir azalma oluşturmaktadır (36). Fakat CA1 ve CA3 piramidal hücre tabakalarında azalma oluşmamaktadır. Bu durum stresin bu etkisine başka faktörlerin de katıldığını gösterir. Stresle aktive olan NE ve serotonin BDNF'nin ekspresyonunu etkiliyor olabilir. 5HT_{2A} reseptör antagonistleri ile BDNF'ün "down" regülasyonu azalır (37,38).

Çocuklukta şiddetli ve zorlu yaşantılar ile duygudurum ve anksiyete bozukluğu gelişimi arasında ilişki vardır. Erken dönemde hafif stres, strese daha az hassas ve böylece daha uyumsal bir fenotip gelişimine neden olur. Ancak uzamış anneden ayrılmayla oluşturulan daha şiddetli stres erişkin dönemde strese artmış duyarlılıkla sonuçlanır (39). Ayrıca erken dönemde yaşanan stresin nörobiyolojik sistem üzerine etkilerinin kritik bir pencere dönemi olduğu düşünülmektedir. Erken dönemde anneden ayrı tutulmuş sıçanlarda erişkin dönemde hem bazal hem de strese cevap olarak artmış ACTH konsantrasyonu izlenir (kortikosteron normal). Bu sıçanlarda istirahat halinde pituitar CRF reseptörlerinde azalma, parabrakial nükleusta, amigdala'nın santral nükleusunda, stira terminalisin bed nükleusunda, lokus seruleusta ve median eminensde CRF konsantrasyonunda artma olduğu gösterilmiştir (40). HPA ekseninde artmış duyarlılık psikolojik stresle ilişkili görünmektedir. Çocuklukta karşılaşılmış uzun dönem etkili kontrol edilemeyen stres STS'ne ilişkin nöronal bağlantı sisteminin iyi gelişmemesine neden olmaktadır, böylece erişkin yaşta strese başa çıkma mekanizmaları iyi çalışmamaktadır (6).

Kronik strese maruz kalma durumunda da HPA sistemin uzun süreli aktivasyonu devam edecektir. Kronik stres, dolaşan glukokortikoidlerin ve santral CRF'nin artmış miktarları sonucunda hipokampusun CA3 piramidal nöronlarında atrofi ve ölüm izlenmiştir. Hipokampusun CA1 ve CA3 alt bölgelerinde BDNF mRNA düzeylerinde azalma gözlenir. Kronik stres belli bir stresöre karşı otonom sinir sisteminin cevabını azaltabilir ve izleyen stresörlerin etkilerine daha hassas bırakabilir (23).

Sonuç olarak stres, santral sinir sistemi CRF sisteminde kalıcı artmış aktivite ve HPA eksen duyarlılığına neden olabilir.

Stresin Uyum Sağlama ve Ruhsal Gelişme Üzerine Etkileri:

Yaşam boyunca stresörlerin kontrol edilebilirliği ile ilgili tekrarlayan deneyimler normal olarak denetim kaybı duygularıyla art arda gelir. Bu yüzden denetlenebilen stresörlere tekrar tekrar maruz kalmaktan ileri gelen merkezi uyum sağlamalar, en azından kısmen,

denetim kaybı yaşandığı dönemlerde kaybolur. Sonuç olarak bir bireyin yaşam koşullarının denetlenebilir ya da denetlenemez oluşu ile ilgili dönüşümlü deneyimleri; beyin nöronal düzeyde, en hassas, en tamamlayıcı ve en yönlendirilebilir bölümlerinin sinaptik bağlantılarını kurmaya, yeniden biçimlendirmeye, kolaylaştırmaya ya da dengesizleştirmeye katkıda bulunur. Santral sinir sisteminin aktivasyonu bir kavramsal, duygusal ya da davranış tepkisi ile sona erdirilebildiği sürece bu tepkiye katılan nöron devreleri kolaylaşır. Eğer santral stres-tepki sisteminin aktivasyonunu sona erdirecek bir kavramsal, duygusal ve davranış tepkisi yoksa, altta yatan nöron ağları dengesizleşir, böylece nöron devrelerinin yeniden düzenlenişi ve alternatif sorun çözme stratejilerinin edinilmesi için yeni fırsatlar sağlar ve değişen çevre taleplerinin daha verimli kontrolüne imkan verir. Eğer stres yeterli sorun çözme stratejileri edinimi ve kolaylaşmasını önleyen tarzda ve yoğunlukta ve erken yaşlarda yaşanır normal gelişmeyi bozabilir ve sonuç olarak çeşitli zihinsel ve bedensel hastalıkların ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir. Bütün diğer uyum süreçleri gibi STS sırasında nöronal bağlantının uyumlu değişimi ve yeniden düzenlenişi, denetlenmesi zor olan stresörlerle belli bireylerde uyumsuzluk ve hastalığa neden olabilen dinamikleri geliştirebilir (6).

Hem denetlenebilen hem de denetlenemeyen STS'leri nöron devresi ve davranışla ilgili farklı uyum değişikliklerinin tetikleyicileri olarak davrandıklarından, her biri kısır bir döngüden geçebilir, ayrıca karakteristik uyumsuzluk örüntülerine ve stresin aracı olduğu bedensel ve psikiyatrik hastalıkların ortaya çıkmasına yol açabilir. Psikoanalitik teoriye göre nörotik çatışma süreci defansif bir çatışmanın suboptimal bir uzlaşma çözümünden kaynaklanır. Belirli koşullarda, bir birey öznel bir denetlenebilirlik duygusu kazanabilir ve böylece nörotik bir belirti geliştirerek denetlenemeyen STS'ni sona erdirebilir. Birey bu davranışı denetlenemeyen stresi denetlenebilir hale getiren yeterli bir tepki olarak yorumlar. Böylece yeni değerlendirme ve sorun çözme stratejilerinin kazanılması önlenir. Bu süreç sırasında yetersizlik riski artar ve nörotik bir hastalık gelişebilir (6).

Psikiyatrik Hastalıkların Stresle İlişkisi:

Duygulanım bozuklukları ile stresin ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Çevresel olaylar depresif epizodların muhtemel tetikleyicileri olarak görülür. Depresyon ataklarından önce birçok kez şiddetli bir stresörün olduğu, ayrıca kronik stresin de stresli yaşam olaylarının depresyon oluşturma etkisini artırdığı bildirilmektedir. Kaybı içeren sosyal değişiklikler depresyonu ortaya çıkarabilir. Depresyonun başlaması ile en sık ilişkili çevresel stres etkeni eş kaybıdır. Çocuklarını kaybetmenin de aynı derecede önemli olduğu düşünülmektedir. Bekarlık, boşanma, dulluk, yalnız yaşama gibi durumların depresyon riskini artırdığı bilinmektedir. Zaman baskısı, yakın gözlem altında çalışma, iş güvensizliği gibi iş

streslerinin de depresyon gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir (41,42,43). Bunun dışında erken çocukluk döneminde yaşanan olumsuz deneyimlerin erişkin hayatta depresyon riskini artırdığı bilinmektedir (44,45). Genetik ve genetik olmayan (epigenetik) faktörlerin birbirini tamamlayıcı biçimde, perinatal dönemden peripubertal döneme kadar uzanan bir gelişimsel dönem boyunca etkileşerek, bireyin depresyona yatkınlığını veya çevresel stresörlere karşı incinebilirliğini artırdıkları düşünülmektedir. Erken yaşamdaki olumsuz olayların ve kronik stresin CRF içeren hücrelerde uzun süreli değişikliklere yol açtığı ve bu şekilde depresyona yatkınlık oluşturduğu ileri sürülmektedir (46). Böylece erken yaşamdaki stresin HPA eksenini üzerinde kalıcı etkiler oluşturarak depresyona eğilim oluşturduğu kuramı, erken yaşam olaylarının erişkin psikopatolojisinde asıl rolü oynadığını savunan psikoanalitik görüşe de biyolojik bir destek sağlamaktadır. Depresyonda HPA aşırı aktivitesi, idrarda artmış serbest kortizol düzeyi, artmış BOS kortizol düzeyi ve dekzametazon süpresyon testine (DST) kortizol direnci gözlenir (47).

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) genellikle stresin sebep olduğu en tipik psikopatoloji olarak değerlendirilir. TSSB çocuklukta kötüye kullanılmanın doğrudan sonucu olabileceği gibi, çocuklukta fiziksel veya cinsel taciz, anne-baba kaybı gibi travmatik yaşantılara maruz kalanların, erişkin yaşamda başka bir stresörle TSSB geliştirme şansları da yüksektir. Erken yaşam travmalarının strese yanıt veren nörobiyolojik sistemlerde kalıcı değişikliklere yol açarak bireylerde strese aşırı duyarlılık oluşturduğu ve bu şekilde hem TSSB, panik bozukluk, genelleşmiş anksiyete bozukluğu gibi anksiyete bozukluklarına hem de depresyona yatkınlığa neden olduğu ileri sürülmektedir (48). TSSB hastalarında görülen travmatik olayın tekrar tekrar yaşanması deneyimi ("reexperiencing") denetlenemeyen STS'lerinin bir tekrarı olarak görülebilir. Bu istenmeden zihne gelen hatıralar, şiddetli ve denetlenemeyen STS'nin tekrarlanması şeklinde düşünülebilir. Bu koşullarda assosiyatif ağların dengelerinin bozulması sonucu giderek tek başına çalışan birimlere ayrışması olasıdır. Bu görüşü TSSB'lu hastaların travmatik deneyimi global bilgi işleme ("information processing") entegre edememeleri desteklemektedir (6).

TSSB'da HPA eksenini ile ilgili değişiklikler bildirilmiştir. Genellikle TSSB'lu hastalarda azalmış idrar kortizol atımı, azalmış plazma kortizol konsantrasyonu gibi bulguların gösterdiği bir azalmış adrenokortikal aktivite izlenmektedir. Ayrıca TSSB'lu hastalar depresyonluların aksine, dışardan verilen dekzametazona aşırı bir kortizol süpresyonu ile cevap vermektedirler (48). Beyin görüntüleme çalışmalarında TSSB'lu hastalarda hipokampal volüm azalması da tespit edilmiştir (49,50). Dolayısıyla, TSSB'lu hastalarda daha çok azalmış adrenokortikal aktivite ve artmış negatif geri bildirim duyarlılığının olduğundan söz edilmektedir. Fakat merkezi CRF hipersekresyonunun depresyonlular gibi TSSB'lu hastalarda da olduğu ve kronik artmış

CRF salınmasına bağlı olarak hipofizer CRF reseptörlerinde "down" regülasyon geliştiği bildirilmektedir (48).

Kişiler arası çatışma veya ciddi hastalıklar hassas bireylerde panik bozukluğunu tetikleyebilir. Özellikle kadınlarda çocuklukta cinsel ve fiziksel kötüye kullanım panik bozukluk gelişimi için risk faktörüdür. Panik ataklar sırasında plazma kortizol düzeylerinde artma tespit edilememiştir (51). Özellikle panik bozukluk tedavisinde etkili olduğu bilinen bir benzodiazepin olan alprazolam'ın akut ve kronik verilmesi ile lokus seruleus CRF konsantrasyonunda azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (52). Kronik alprazolam tedavisi HPA ekseninin bazal aktivitesinde, amigdala'nın santral nükleusunda CRF mRNA ifadesinde, bazolateral amigdala'da reseptör bağlanması ve CRF1 mRNA ifadesinde azalmaya neden olur (53). Alprazolam muhtemelen GABAerjik nöronların inhibitör etkilerini artırmak suretiyle CRF salınmasını azaltır. Alprazolamın antipanik etkisinin bu yolla olabileceği de iddia edilmektedir. Alprazolamın lokus seruleus ve hipotalamusta yaptığı etkilerin stres sonrası izlenen değişikliklere karşı etkiler olması ilginçtir (54).

Psikotik bozukluklar ile stresin ilişkisi daha zayıftır. Ancak olumsuz yaşam olayları ve sosyal, ailesel zorluklar genel olarak hastalığın seyrini belirlemede kısmen de relapsları belirlemede önemli rol oynar. Kronik kişiler arası stres şizofrenide relaps için önemli bir risk faktörü olarak gösterilir. Emosyonların ifadesinin yüksek olduğu ("expressed emotion") ailelerde yaşayan şizofreniklerdeki relaps riski, düşük emosyonel ifadenin olduğu ailelerde yaşayanlara göre iki kat fazladır (49).

Kronik yorgunluk sendromunda ise HPA disregülasyonu ve hipotalamusta göreceli ya da mutlak CRH yet-

mezliğinin sonucu olarak yaşamı tehdit etmeyen düzeyde glukokortikoid yetmezliği olduğu düşünülmektedir. Bu durum kronik yorgunluk sendromlu hastanın stres cevabını oluşturamaması ile sonuçlanmaktadır (55).

Stresin alkol bağımlılığının başlaması, devam etmesi ve relaps oluşmasında önemli bir katkısının olduğu bilinmektedir. Gerçekten de travmatik olaylara maruz kalma, son bir yıl içinde olumsuz olaylarla karşılaşma ve erken çocukluk yaşamındaki stresli yaşam olaylarıyla alkol bağımlılığının gelişmesi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Fakat stres ve alkol bağımlılığı arasındaki nedensel ilişki tam olarak kurulabilmiş değildir. Bu ilişki muhtemelen serotonin, dopamin, endojen opioid peptid sistemi ve HPA eksenini gibi iki durumda da işe karıştığı bilinen ortak nörokimyasal sistemler tarafından kurulmaktadır (56). Alkol yoksunluk dönemindeki hastalarda en çok bildirilen HPA eksen değişiklikleri bazal kortizol düzeyinde artma, ACTH düzeyinde azalma, DST pozitifliği ve CRH'ya yetersiz ACTH cevabıdır. Alkol bağımlılarında yoksunluk dönemlerinde ortaya çıkan epizodik kortizol artışlarının ileri dönemlerde hipokampal atrofiye neden olarak kronik alkol bağımlılarında görülen kognitif gerilemeden ve depresyona eğilimli oluştan sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (57).

SONUÇ

Stres ile psikiyatrik hastalıkların ilişkisi uzun yıllardır araştırılmaktadır. Bu konudaki son çalışmalar "biyolojik araştırmalar" ile "psikoanalitik psikiyatri" arasında yeni bir bağ kuruyor gibi görünmektedir. Belki de Freud'un yıllar önce ortaya koymak istediği ruhsal olaylar ve hastalıklarla beynin çalışması arasındaki nedensellik ilişkisine ulaşmak o kadar da uzakta değildir.

Kaynaklar:

1. Koob GF. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine and stress. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1167-1180.
2. Foote SL, Aston-Jones GS. Pharmacology and physiology of central noradrenergic systems. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1995; 335-345.
3. Pentreath VW, Seal LH, Morrison JH, Magistretti PJ. Transmitter mediated regulation of energy metabolism in nervous tissue at the cellular level. *Neurochem Int* 1986; 9:1-10.
4. Furukawa Y, Tomioka N, Sato W, Satoyoshi E, Hayashi K, Furukawa S. Catecholamines increase nerve growth-factor RNA content in both mouse astroglial cells and fibroblast cells. *FEBS Letters* 1989; 247:463-467.
5. Eiring A, Hal Manier D, Bieck PR, Mowells RD, Sulser F. The "serotonin/norepinephrine link" beyond the β -adrenoceptor. *Mol Brain Res* 1992; 16:211-214.
6. Huether G, Doering S, Rütger U, Rütger E, Schüssler G. The stress-reaction process and the adaptive modification and reorganization of neuronal networks. *Psychiatry Res* 1999; 87: 83-95.
7. Bloom FE, Battenberg EL, Rivier J, Vale W. Corticotropin-releasing factor (CRF): Immunoreactive neurons and fibers in rat hypothalamus. *Regul Pept* 1982; 4:43-48.
8. Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, Vale W. The organization of ovine corticotropin-releasing factor (CRF) immunoreactive cells and fibres in the rat brain: An immunohistochemical study. *Neuroendocrinology* 1983; 36:165-186.
9. Lovenberg TW, Liaw CW, Grigoriadis DE, Clevenger W, Chalmers DT, De Souza EB, Oltersdorf T. Cloning and characterization of a functionally distinct corticotropin-releasing factor receptor subtype from rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:836-840.
10. Ehlers CL, Henriksen SJ, Wang M, Rivier J, Vale W, Bloom FE. Corticotropin-releasing factor produces increases in brain excitability and convulsive seizures in the rat. *Brain Res* 1983; 278:332-336.
11. Valentino RJ, Foote SL. Corticotropin-releasing factor disrupts sensory responses of brain noradrenergic neurons. *Neuroendocrinology* 1987; 45:28-36.

12. Aldenhoff JB, Groul DL, Rivier J, Vale W, Siggins GR. Corticotropin-releasing factor decreases post-burst hyperpolarization and excites hippocampal pyramidal neurons in vitro. *Science* 1983; 221:875-876.
13. Baldwin HA, Britton KT, Koob GF. Behavioral effects of corticotropin-releasing factor. In: Pfaff DW, Ganten D, editors. *Behavioral Aspects of Neuroendocrinology*, (series title: Current Topics in Neuroendocrinology, vol. 10). Berlin:Springer-Verlag, 1990; pp: 1-14.
14. Britton DR, Varela M, Garcia A, Rivier J. Dexamethasone suppresses pituitary-adrenal but not behavioral effects of centrally administered CRF. *Life Sci* 1986; 38:211-216.
15. Eaves M, Britton KT, Rivier J, Vale W, Koob GF. Effects of corticotropin-releasing factor on locomotor activity in hypophysectomized rats. *Peptides* 1985; 6:923-926.
16. Sutton RE, Koob GF, Le Moal M, Rivier J, Vale W. Corticotropin-releasing factor (CRF) produces behavioral activation in rats. *Nature* 1982; 297:331-333.
17. Arase K, York DA, Shimizu H, Shargill N, Bray GA. Effects of corticotropin-releasing factor on food intake and brown adipose tissue thermogenesis in rats. *Am J Physiol* 1988; 255:E255-E259.
18. Sirinathsinghi DJS. Regulation of lordosis behavior in the female rat by corticotropin-releasing factor, endorphin/corticotropin and luteinizing hormone-releasing hormone neuronal systems in the medial preoptic area. *Brain Res* 1986; 375:49-56.
19. Van Bockstaele EJ, Colago EE, Valentino RJ. Amygdaloid corticotropin-releasing factor targets locus coeruleus dendrites. Substrate for the coordination of emotional and cognitive limbs of the stress response. *J Neuroendocrinol* 1998; 10:743-757.
20. Davis M. The role of the amygdala in conditioned fear. In: Aggleton, JP (Ed.), *The Amygdala, Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*. Wiley Liss, New York, 1992; 255-306.
21. Huether G. The central adaptation syndrome: psychosocial stress as a trigger for adaptive modifications of brain structure and brain function. *Prog in Neurobiol* 1996; 48:569-612.
22. Popov V, Bocharova L, Bragin A. Repeated changes of dendritic morphology in the hippocampus of ground squirrels in the course of hibernation. *Neuroscience* 1992; 48:45-51.
23. Duman RS, Malberg J, Thome S. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1181-1191.
24. Sapolsky RM. Glucocorticoids and atrophy of the human hippocampus. *Science* 1996; 273:749-750.
25. Sapolsky RM. Stress, glucocorticoids and damage to the nervous system: the current state of confusion. *Stress* 1996; 1:1-19.
26. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22:105-122.
27. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 925-935.
28. Gould E, Tanapat P, Mc Ewen BS, Flugge G, Fuchs E. Proliferation of granule precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:3168-3171.
29. Gould E, McEwen BS, Tanapat P, Galea LAM, Fuchs E. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci* 1997; 17:2492-2498.
30. Sheline YI, Wany P, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:3908-3913.
31. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Tood RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386:824-827.
32. Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:13290-13295.
33. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, Overholser JC, Roth BC, Stockmeier CA. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1085-1098.
34. Horner H, Packan D, Sapolsky R. Glucocorticoids inhibit glucose transport in cultured hippocampal neurons and glia. *Neuroendocrinol* 1990; 52:57-62.
35. Nibuya M, Takahashi M, Russell DS, Duman RS. Chronic stress increases catalytic TrkB mRNA in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 1993; 267:81-84.
36. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress alters the expression of brain derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 1995; 15:1768-1777.
37. Vaidya VA, Duman RS. Role of 5-HT_{2A} receptors in down-regulation of BDNF by stress. *Neurosci Lett* 1999; 286:1-4.
38. Vaidya VA, Marek GJ, Aghajanian GA, Duman RS. 5-HT_{2A} receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J Neurosci* 1997; 17:2785-2795.
39. Plotsky PM, Meaney. Early postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Mol Brain Res* 1993; 18:195-200.
40. Ladd CO, Owens MJ, Nemeroff CB. Persistent changes in corticotropin-releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation. *Endocrinology* 1996; 137:1212-1218.
41. Checkley S. Neuroendocrine mechanisms and the precipitation of depression by life events. *Br J Psychiatry* 1992; 160 (Suppl 15):7-17.
42. Berksun OE, Ünal S, Göğüş AK. Psikiyatrik rahatsızlıklar ve presipitan faktör olarak yaşam olayları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1991; 2:141-145.
43. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol* 1997; 48:191-214.
44. Kivela SL, Luukinen H, Koski K, Viramo P, Pakkala K. Early loss of mother or father predicts depression in old age. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13:527-530.
45. Weiss EL, Longhurst JG, Mazure CM. Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: psychosocial and neurobiological correlates. *Am J Psychiatry* 1999; 156:816-828.

46. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinology* 1999; 160:1-12.
47. Eşel E, Sofuoğlu S. Depresyonun nöroendokrinolojisi. *Duygudurum Dizisi* 2001; 3:132-143.
48. Heim C, Nemeroff CB: The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1509-1522.
49. Gurvits TG, Shenton MR, Hokama H, Ohta H, Lasko NB, Gilbertson MW, Orr SP, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Pitman RK. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry* 1996; 40:1091-1099.
50. Bremner JD, Penny R, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, Capelli S, McCarthy G, Innis RB, Charney DS. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in post-traumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse: A preliminary report. *Biological Psychiatry* 1997; 41:23-32.
51. Dimsdale JE, Keefe FJ, Stein MB. Stress and Psychiatry. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2001:1835-1845.
52. Skelton KH, Nemeroff CB, Knight DL, Owens MJ. Chronic administration of the triazolobenzodiazepine alprazolam produces opposite effects on corticotropin-releasing factor and urocortin neuronal systems. *J Neurosci* 2000; 20:1240-1248.
53. Owens MJ, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of affective and anxiety disorders: laboratory and clinical studies. *Ciba Found Symp* 1993; 172:296-308.
54. Rohrer T, von Richthofen V, Schulz C, Beyer J, Lehnert H. The stress-, but not corticotropin-releasing hormone-induced activation of the pituitary-adrenal axis in man is blocked by alprazolam. *Horm Metab Res* 1994; 26 (4):200-206.
55. Sofuoğlu S, Gönül AS. Kronik Yorgunluk Sendromu veya Canlı Cenaze Sendromu, 5G Matbaacılık. İstanbul, 2001.
56. Eşel E. Alkol ve hipotalamik pitiuter-adrenal eksen. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2001; 4:94-101.
57. Eşel E, Sofuoğlu S, Aslan SS, Kula M, Yabanoğlu I, Turan MT. Plasma levels of beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol during early and late alcohol withdrawal. *Alcohol* 2001; 36:572-576.