

MIZAÇ BOZUKLUKLARINDA NÖROENDOKRİN GÖSTERGELER

Arif Verimli

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi

1920 ve 1936 de Gerek Cannon gerekse Selye nin çalışmaları ile başlayan adrenal korteks ile stres ilişkisi 1950 li yılların ortasında plasmada glikokortikoidlerin ölçülebilmesi ile daha da hızlanmış, hipotalamus ile hipofiz ilişkisinin ortaya konması ile de hipotalamo,hipofizo-adrenal aksın tarif edilebilmesini sağlamıştır. Bu ilgi 1950-1960 arasında hipofizoadrenokortikal sistemin dikkat toplamasını sağlamıştır.

Gibsons, Doig gibi araştırmacılar 60 lı yıllarda İngiltere de , depresyonda adrenokortikal hormonların plasma seviyesinin yükseldiğini, ardından da dışardan alınan stereoidler ile bunun bir biofeedback inhibisyona uğradığını göstermişlerdir.

1972 de Carroll ve Stokes bu bulguları ayrı ayrı daha da genişletmişlerdir.

Yaklaşık aynı zamanlarda, beyin nörotransmitter sistemlerinin ortaya konması ve bazı ilaçlarla bunların düzeylerinin değiştiğinin gösterilmesi,daha da ilerisi bu nörotransmitter sistemlerinin hipotalamo,hipofizer aktivitenin modülasyonunda önemli rol aldığıın anlaşılması gelişmenin köşe başlarını oluşturmuştur. Daha sonraları gelişen teknikler ile pek çok yön aydınlatılmış, büyük psikiyatrik bozukluklarda bazı endokrin abnormalitelerin varlığı inkar edilemez olmuştur. Bunun sonucunda da bu nöroendokrin abnormalitelerin hastalıkların etyopatogenezinin anlaşılmasında önemli rol alıp almadıkları, özel tip hastalıklarda özel tipte bozukluklar var ise bunun tanıda yarayıp yaramayacağı, tedavide ve ilerisini kestirmede anlam taşıyıp taşımadıkları merak edilerek yoğun çalışmalarla ön ayak olmuştur . Bu tarihsel gelişim ve düşünce temellerini özetledikten sonra bu gün ne durumdayız onu inceleyelim.

Bilindiği gibi nöroendokrinoloji denince hipotalamus akla gelmektedir. Merkez hipotalamus olmak üzere üç önemli aksis tarif edilmektedir. a-Hipotalamo-hipofizo-adrenal aksis b-Hipotalamo-hipofizo-tiroid aksis c-Hipotalamo-hipofizo--gonadal aksis.

a- HİPOTALAMO-HİPOFİZO-ADRENAL AKSİS İLE İLGİLİ BULGULAR KORTİZOL

Bu güne kadar yapılan pek çok araştırmada LPA kortizolün aşırı salgılanması, noktürnal salgılamada bir disinhibisyonun olması ve sirkadyen değişimlerde bir azalma olması ile ortaya çıktığı görülmektedir. Kortizol aşırı salgılanması belki de en iyi dökümanite edilmiş biyokimyasal abnormalitelere biridir. Ancak HPA nın karmaşık yapısı yüksek kortizol düzeylerinin bir marker olarak kullanılıp kullanılmayacağı veya etyolojisini açıklanmasını güçleştirici bir faktör olarak görülmektedir(6).

DEKZAMETAZON SUPRESYON TESTİ:

Carrol'un 1972 lerde başlayan çalışmaları 1980 lerde bir patlama ile sonuçlanmıştır. Bundan sonra bu konuda çok sayıda ve geniş araştırmalar, çalışmalar yapılmıştır. DST psikiyatride kullanılan ve kabul gören ilk biyolojik testtir diyebiliriz. Basit ve ucuz olan bu yöntemin nasıl uygulandığına burada değinmeyeceğiz.

DST nin duyarlılığı: Bir diyagnostik testin duyarlılığı, pozitif sonuca sahip, söz konusu hastalığı taşıyan hastaların yüzdesi olarak hesaplanmaktadır(7). Major depressif hastalığı olan ve DST çalışması yapılmış 5000 üzerindeki hastada % 44 oranında non supresyon yani pozitif sonuç alınmıştır. DSM-III ölçütlerine göre tanı konmuş 1000 kadar hastada pozitiflik oranı % 46 dir.

RDC ölçülerine göre tanı konulduğunda bu oran % 41 olmaktadır. Bu duyarlılık oranı 60 yaşın üzerindekielerde %64.5, yetişkin yaş grubunda % 44,18 yaşın altında %34 dir(6).

Depresyonun ağırlığı ile non supresyon arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Ağır depresyon, psikotik depresyonda non supressörlerin fazlaca olduğunu gösterir çalışmalar vardır. Yaş reaksiyonlarında % 10, Distimide %23, major depresyonda %44 melankoli de % 50 ve psikotik depresyonda % 69 oranları verilmektedir.Aile öyküsüne bakıldığında birinci derecede yakınlarda depresyon var ise % 47, sporadik vakalarda % 38 alkolizm öyküsü taşıyanlarda % 27 dir. Bipolar depresyon %38 , major depresyon % 44 olarak hesaplanmıştır(7).

ÖZGÜNLÜĞÜ (SPESİFİTESİ):

Bu gerçek negatiflik oranı demektir. Yalancı pozitiflikten de etkilenir(7). Endojen depresyon için bir confirmasyon testi olarak teklif edilen DST nin ilk çalışmalarında Carrol 1976 da % 90 lik bir özgünlük oranı vermiş olmasına karşın(8) izleyen yıllardaki araştırmalar bu yüksek oranın normaler ile kıyaslanmasından dolayı belirlediği düşünülmüştür.

Burada daha çok kilinik ile ilişkin sorular vardır. Bunlardan birisi bu testin depresyonu diğer hastalıklardan veya medikal hastalıklardan ayırma yeteneğinin olup olmadığıdır. Bazı araştırmalarda major depresyonu diğer hastalıklardan ayırma gücünün %80 olduğu ifade edilmektedir(6,7).

Depresyonda gözlenen abnormal DST sonuçları mani,demansta ve yeme bozukluklarında da görülebilmektedir. Oysa non major depresyon diye tanımlanan depressif sendromların DST sonuçları normaler ile major depresyon arasında yer almaktadır.

Ayrıca, Önemli sayıda ikincil etkenlerde DST yi etkilemektedir.

Kısaca özetlemek gerekir ise, DST psikiyatrik tanının doğrulanması veya karmaşık tabloların birbirinden ayrılması. Prognozun kestirilmesi uygun ilaç tedavisinin seçiminde bir ön haberci olarak kullanılması amacına dönük olarak ele alınmaktadır.

İlaç tadavisinin önceden belirlenmesi konusunda da işe yarayıp yaramayacağı araştırılmıştır. Bir kere abnormal kortizol ile ,DST non supresyonu aynı şeyler değildir. Bunun belirtilmesi gerekmektedir. Depressif hastalarda başlangıçta anor

mal DST var ise , genellikle antidepresan tedavi başarılı bir normalleşme sağlamaktadır(5,6).

DST nin klinik düzleme olsa bile, normalize olmaması kötü bir prognozu veya erken bir relapsı ifade ettiği düşünülmektedir. Tüm bunlara rağmen supresyon görülsün ya da görülsün, depresyon olgularının antidepressif tedaviye yanıt verdikleride bilinmektedir. Ancak küçüğe olsa tedaviye yanıt verme konusunda bir fark vardır(7).

DST non supressörlerinin özellikle NE erjik antidepresanlar daha iyi yanıt vereceğini ileri sürerler olduğu gibi, bunun aksini belirtenler de görülmektedir.

Söylenbilecek en önemli ve ağırlıklı bulgu non supressörlerin psikoterapi veya plaseboya yanıt vermesinin pek de mümkün olmadığıdır. Bu bir anlamda biyolojik tedavi için yol göstericidir(7).

Buradanda anlaşıldığı gibi, depresyon olgularının ne olursa olsun % 40-60 ında non supresyon görülmekte, bu oran diğer psikiyatrik bozukluklardan farklı bir yanı temsil etmektedir. Bunun sebebi nedir? Bunun için patofizyolojik anlamda beş varsayım gelişmiştir(9)

Bunlar

1-Hipofizde ACTH prodüksiyonunu bastırarak deksametazon un artmış metabolizması nedeni ile yeterli düzeyde bulunmaması,2-Gliokortikoid reseptörlerinde duyarlılığın azalması, 3-Adrenal glandın aşırı cevap verir bir konumda olması, 4-Sentral olarak hipofizin yönlendirilmesinde beyinin diğer alanlarında ilgili olarak bir patolojinin bunuşu, 5-bunların kombinasyonlarıdır.

Daha çok sentral yönlendirme, hipotalamus ve diğer beyin bölgelerinin ilişkisi teorik olarak kurulabilmekte, bunun içinde NE sistemlerinin daha çok işe karıştığına dair bilgiler edinilmektedir.

Bu gün için DST nin bazı yeteneklerinin tespiti, etyolojiye doğru bir açılıma sağlaması yanında bazı gerçeklerin olduğu da bilinmektedir.Bu gün çok sınırlı bir kullanım alanına ulaşılmıştır. Major depresyon için duyarlılığı düşük bulunmakta, negatif DST nin önemli bir klinik özelliği bulunmaktadır. Diğer non major psikiyatrik bozukluklar veya non major dep resyonlardaki spesifitesi görüldüğünde sınırlı bir kullanımı olduğu anlaşılmaktadır. Buna rağmen antidepresanlara cevap verebilecek diğer durumlar ile ayırıcı bir yeteneğinin olabileceği de gözmezlikten gelinemez.

pozitif veya negatif DST nin abnormalitesinin devam etmesi yüksek relapsı işaret etmektedir(7).

b-HİPOTALAMO HİPOFİZO TİROİDER AKS BULGULARI

TRH TESTİ:

Bazı depressif hastalar ender de olsa , tiroid hastalığına ait belirti ve bulguları göstermektedirler. Bu hastalarda HPT aksis ile ilgili bazı abnormalitelerin bulunması doğaldır. Bunlarda TRH in IV verilmesine karşı oluşan TSH yanında normal altı bir değer elde edilir. Daha gelenekselleşmiş bir ifade ile bunlar "körelmiş" olarak tanımlanlar. Bununla birlikte primer psikiyatrik bozukluklarda hipertiroidinin açık seçik klinik belirtileri olmadığı halde TSH cevabı nun körelendiği de bilinmektedir. Bu konudaki çalışmaların 1980 yılında bu yana geliştiği görülmektedir. Depressif hastalardaki bu körelme yaş cins ve polarite ile ilişkili değildir(10). Bu körelme depresyonun kronikleşmesi ile ilgili olabilir. Körelme nin patofizyolojisi ile ilgili araştırmalar ve yorumlarda TRH reseptörlerinde bir "down-regulation" olduğu ve bunun kesin bilinmediğini söylemek gerekmektedir. Bu bağlamda,TRH a TSH yanıtının fizyolojik olarak HPT aksisini ilgilendiren veya dışında kalan pek çok faktörce düzenlendiği hatırlamak gerekmektedir. Depresyona artan kortizol düzeyi bile TSH yanıtının körelmesini sağlayan bir faktör olabilir (5).

TSH körelmesi psikiyatrik bozukluklardan sadece depresyonda görülen bir durum değildir. Alkoliklerde , anoreksi de, border olgularda görülebilmekte, şizofrenide pek sık olması bile izlenebilmektedir.Aynı zamanda bazı maniklerde görülmektedir(5). TSH körelmesi normal popülasyonda da görülebilmektedir. Ancak yaşam boyu mizaç bozukluğu prevalansının %4-6 olduğu düşünülürse, normallerde görülen % 4 lük körelme oranı ilginç yorumlara yol açabilir(10)

Bazı araştırmacılar TRH testinin duyarlılık ve özgünlüğünün psikodiagnostik değerinin az olduğu görüşündedirler.

Loosen 1987 de hastaların % 26 sında , düzelmişlerin %16sında körelmiş testin sonuçlarını yayınlamıştır. Çalışmaların çoğu longitudinal izlemeden çok bir popülasyon taraması şeklinde olmaktadır(10).

Bipolar hastalarda körelmenin bulunmadığı dolayısıyla manik şifte girme riski taşıyan tedavilerin belirlenmesinde körelmiş bulunanların daha çok tek uçlu olma eğilimi içinde bulunduğu ifade edilmekte , bunun yine tartışılmalı bir fikir olduğunu da eklemek gerekmektedir(7). Sonuç olarak TRH testide , DST gibi yeni bir araştırma ve ilgi alanı açarak biyolojik bilinenlere bir katkı olmuştur.

GROWTH HORMONE (GH) BULGULARI

1973 lerde biyojenik aminlerle GH arasında bir ilişkinin bulunmasından sonra bu konuda da ilginin arttığını görüyoruz. GH amino asitli bir peptid yapısındadır."GH-releasing faktör ve GH releasing inhibiting" faktör (somatostatin) lerin kontrolü altındadır. Çocukta ergende ve yetişkinlerde farklı düzeylerde bulunmaktadır. GH konsantrasyonları ile beslenme , yeme, şişmanlık , sigara , uyku ve östrojen düzeyleri gibi pek çok faktörden etkilenebilmektedir. Kan Glikoz ve aminoasit seviyeleri GH sekresyonunu yine etkilemektedir. Plazma glikozunun yükselmesi GH salgılanmasını supresse ederken, glikozun düşüşü yanı hipoglisemi GH salgılanmasını aktive etmektedir. GH sekresyonu yemekten 3-4 saat sonra bir yükselme gösterir, aynı durum derin uykunun başlangıcından bir saat sonra da izlenmektedir(11).

Sentral alfa adrenerjik agonistler (clonidine) GH salgılanmasını uyarılmaktadır(%).

İnsulin ile oluşturulan hipoglisemiye normal GH yanıtı hiç olmazsa ml de 5 ng lik bir yükselme şeklinde olmaktadır.(11). Bununla birlikte Carroll 1978 de insulin ile oluşturulan hipoglisemiye GH yanıtında depresyonlu olguların azalmaya sahip olduklarını ileri sürmüştür(12).

L- dopa,APO(apomorfin) ile uyarılma normal olarak bulunmakta , alfa adrenerjik stimülasyon GH yanıtını artırırken , beta adrenerjik stimülasyon azaltmaktadır.Normalde dopamin GH sekresyonunu artırmakta , Asetilkolininde ben-

zer bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Serotonin antagonistleri GH yanıtını köreltmektedir(11). Kısmen spesifik bir NE- reuptake" blokeri olan desmetilimipraminin bir tek doz uygulanmasından sonra deprese hastalarda GH yanıtında bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir(5). Bu durum normallerde ve non deprese hastalarda çıkmamaktadır. Bunu açıklayan varsayımlardan birisi DMT ne azalmış GH cevabı olan deprese hastaların spesifik NE reseptör blokerlerini daha iyi bir klinik cevap vereceği şeklindedir.

Özetlemek istersek, böylesine pek çok faktörce kontrol edilen GH sekresyonunun depresyon ile ilişkisini aydınlatma kavuşturmak hayli karmaşık bir iş olarak görülmektedir. Buraya kadar bilinenler şunlardır: Klonidin ve DMT ye ve GH yanıtı hariç diğerleri farmakolojik manuplasyonlarla bir klinik sonuca vardırtaacak bir bilgi getirmemiştir.

MELATONİN İLE İLGİLİ BULGULAR:

Son zamanlarda , prekürsörü olan serotonininden melatonin sentezini etkileyen , pinealgiren adrenerjik imputların bir yansıması olarak melatoninin bir ritim içinde salındığı görülmektedir. Bu ritmin ışık /karanlık döngüsü ile , retina tarafından algılanarak module edildiği düşünülmekte, hiç olmaz ise bir kısım deprese hastaların basit bir sirkadyen ritim gösterdikleri ileri sürülebilmektedir. Bunların farklı olarak parlak ışığın ortaya çıkardığı melatonin inhibisyonuna hassas oldukları düşünülebilir. Bunların ışık tedavisine iyi yanıt verdikleri ifade edilmektedir(5).

C-HİPOTALAMO HİPOFİZO GONADAL AKSİS BULGULARI

Bu konuda pek az çalışma yapıldığını , ancak son yıllarda artan bir ilgi olduğunu söyleyebiliriz. Bilindiği gibi , kronik veya dirençli depresyonlarda bir miktar östrojen in antidepressiflere katılmasını önerenler vardır. Bu klinik uygulamada yaygınlık bulamamıştır.

1985 de Hunter ve ark. manik hastalarda Basal LH değerlerinin artmış olduğunu düzelleme sonrasında da bunu devam ettirini, 1989 da ise manik hastalarda LHRH uygulaması ile LH değerlerinin çok daha yükseldiklerini FSH ve TSH da bir yükselme olmadığını lityum uygulamasının LH değerlerini en az % 50 arttırdığını ileri sürmüşlerdir(13).

Bir ilginç fikir ise yine 1989 yılında Wexler ve ark nın çalışmalarından doğmuştur. Bazı depresyonlarda "dichotic" işitme testleri ile farklı lateralizasyon tespit ettiklerini, farklı semptom dağılımı gösteren bu hastaların testosteron seviyelerinde farklı olduğunu belirtmişlerdir(14).

Nöroendokrin göstergeler ile ilgili olarak sözünü ettiğimiz araştırma ve fikirleri gözden geçiren ise sonuç olarak:

Hipotalamus ve hipofiz merkez olmak üzere önemli endokrin sistemleri içine alan abnormalitelerin tespit edilmiş olması, hiç olmazsa diğer psikiyatrik bozukluklardan daha fazla bir abnormalitenin bulunması , yoğun biyolojik göstergeleri ifade etmektedir. Bunların klinikte yararlı olabilmesi için varılan noktaların ip uçları vermekle birlikte , sınırlı olduğu bilinmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Gibbons, J.L: Cortisol secretion rate in depressive illness. Arch Gen Psychiatry 10: 572,1964a
- 2- Doig,R.J., Mummery, R.W., Wills,M.R., Elkes,A: Plasma cortisol levels in depression.BrJ Psychiatry 112:1263,1966
- 3-Carroll,B.J., Control of plasma cortisol levels in depression: Studies with dehe DST in B.Davies, B.Ö. Carrol, R.M.Mawbray (Eds). Depressive Illness: Some research studies Springfield, I L,Charles CThomas 1972
- 4-Stokes,P.E: Studies on the control of adrenoecotical function in depression in T.A Williams.,M. Katz, K.J.A. Shields (Eds)Recent advances in the psychobiology of depressif illness Washington DC,U.S Govern . Printing Off . 1972
- 5- Stokes, P.E: Pschoendocrinology of depression and mania in A. Georgotas, R. Cancro(eds) Depression anda mania New york elsevier Pub Co 1988
- 6-Arana , G.W.Baldesserini , R.J. Clinical use of the dexamethazone supression test in psychiatry in H,Y, Meltzer k(eds) Psychopnarmacology. The third generation of progress New York Raven press 1987
- 7-BALLenger ,J.C: Biological aspects of depression: implication for clinical pyractise in A.J. Frances, R.E. Halles K(eds) review of psychiatry Vol 7 Washington DC Am Psychiat. Press 1988.
- 8-Carrol, B.J., Curtis,G.C., Mendels,J: Neuroendocrine regulation in depression: discrimination of depressed patients from non depressed patients. Arch Gen Psychiatry 33:1051,1976.
- 9- Kathol,R.G., R.S., Lopez,J.F. Meller ,W.H: Pathophysiology op HPA axis in affective disorders. in patients with major depression: An update.AmJ Psychiatry 146-31,1989
- 10- Prange ,A.J., Garbutt,J.C.,Loosen,P.T.: The hypothalamic bituitary thyroid axis in affective disorders. in H.Y Weltzer (eds) Psychoparmacology the third generation of progress. New York Raven Press 1987.
- 11-Allen,C.B., Davis ,B.M. Davis ,K.L.: Pschoendocnirology in clinical psychiatry in R. E. Halles, A.J. Frances (eds) Annul review vol 6 Washington DC, Am psychiat press lhnr
- 12- Carrol , B.J. :Neuroendocrine dysfunction in psychiatric disorders in psychoparmacology a generation of progress New York Raven press ,1978.
- 13-Hunter, R.,Christie,J.E. ,Whalley,IJ. , Bennie , J., Carroll,S.,Dick,H.,Goodwin,G.M.,Wilson, H., Fink, G: Luteinig hormone responses to luteinizing harnone realising hormone in acute mania and the effects of lithium on LHRH and TRH tests in volunTERS. Psychol MEd 19:69,1989.
- 14-Wexler,B.E.,Masson,J.W., giller,F.L: Possible subtypes of affective disorder suggested by differences incerebral laterality and testosterone Arch gen Psychiatry 46:429,1989.