

GENELLEŞMİŞ ANKSİYETE VE PANİK BOZUKLUĞUNDA SEROTONERJİK DİSFONKSİYON**

Dr. Erhan BAYRAKTAR*

ÖZET

Son klinik ve laboratuvar çalışmaları, beyinde serotonerjik işlevdeki değişikliklerin anksiyete ve panik semptomlarının oluşumuna katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Bu makalenin amacı genelleşmiş anksiyete ve panik bozukluğun oluşumunda serotonin sisteminin rolünü incelemektir.

Anahtar kelimeler: Genelleşmiş anksiyete, panik bozukluğu, serotonin.

Klinik Psikofarmakoloji Bül. 2:3 (48-53),1993.

SUMMARY

Serotonerjik Dysfunction in Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder.

Recent clinical and laboratory studies have suggested that changes in brain serotonergic (5-HT) function may contribute to anxiety and panic symptoms. The purpose of this paper is to examine the role of the serotonin system in the modulation or genesis of generalized anxiety and panic disorder.

Key words: Generalized anxiety, panic disorder, serotonin.

Bull. Clin. Psychopharm. 3:1-2 (48-53),1993.

GİRİŞ

"Anksiyete" ve "korku" terimlerinin kendilerine özgü ve bilimsel anlamları olmasına karşın çoğu kez birbirlerinin yerine kullanıldıkları gözlenir. Korku, tanımlanabilir bir dış tehdiye (örneğin, bir arabanın kontrolden çıkması veya bir uçağın aniden yükseklik kaybetmeye başlaması gibi) karşı gösterilen emosyonel ve fizyolojik bir tepki olarak tanımlanabilir. Oysa anksiyete-

te, çoğu kez kaynağı kolayca tanımlanamayan ve yorgunluk hatta tükenmeye yol açan fizyolojik değişikliklerin eşlik ettiği rahatsız edici bir emosyonel durumdur. Panik ise genellikle dakikalara sınırlı çok yoğun bir anksiyete atağıdır. Ego tarafından matür ve güçlü hiç bir savunma ortaya konulmadığı için her iki durum da hasta tarafından kelimenin tam anlamı ile "çıplak" ve "yüzer-gezer" olarak yaşanır (1).

Yaygın anksiyete bozukluğu ilk kez 13 yıl önce ayrı bir antite olarak tanımlanmış ve o zamandan beri tanısal ölçütleri anlamı şeklinde değiştirilmiştir. Yaygın anksiyete bozukluğu çok sık (genel popülasyonun yaklaşık %5'ini etkilemektedir) olup yaygınlığı bir aylık %2.5; bir yıllık %6.4 olarak hesaplanmıştır. Kadın erkek oranı eşittir (2).

Panik bozukluğu da ilk kez 1980 yılında DSM-III'de tanımlanmış bir tanı kategorisi olmakla birlikte, benzer belirti kümesi daha önceki yüzyıllarda klinisyenler tarafından ayrıntılı bir şekilde betimlenmiştir. DSM-III-R'de tanımlandığı şekli ile panik bozukluğunun yaşam boyu prevalansı yaklaşık %3-4'tür. Panik bozukluğu olan hastaların %75-80'i kadındır (3).

Son on yıl içerisinde genelleşmiş anksiyete ve PB'ün nörofarmakolojisi üzerindeki çalışmalar noradrenalin, gamaaminobutirik asid/benzodiazepinler, adenosin ve serotonin üzerinde odaklanmıştır. Yakından ilişkili olduğu için kısaca bu sistemler ele alınacak ve daha sonra anksiyete/PB'ta serotonerjik disfonksiyon tartışılacaktır.

NORADRENERJİK SİSTEM

Noradrenerjik nöronların anatomi, fizyoloji ve farmakolojisi hakkında bilinenler bu sistemin anksiyete/PB'un etiopatogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Beyindeki noradrenalinin tümü iki önemli sistemden gelmektedir:

1. Noradrenerjik projeksiyonların yarınsından fazlasını teşkil eden ve dorsal ponsta bulunan lokus ceruleus.

2. Noradrenerjik projeksiyonların geri kalanını oluşturan ve lokus ceruleus'un yanında bulunan lateral tegmental nukleus'lar.

Lokus ceruleus (LC) serebral korteks, singulat gi-

(*) Psikiyatri Yard. Doçenti, Ege Üniv. Tıp Fak. Psikiyatri ABD.

(**) Bu makale, Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler-III "Serotonin ve Davranış" Uluslararası Katılımlı Sempozyum (21-22 Nisan 1993, GATA İstanbul) da sunulmuştur.

rus, hipokampus, serebellum ve beyin sapındaki sensoriyal nukleuslara ulaşan noradrenerjik yolların hemen hemen tümünü sağlayan kompakt ve homojen bir nöronlar topluluğudur. Tüm duyuusal modalitelerdeki düşük düzeylerdeki rahatsız edici çevresel uyaranlar yanı sıra kardiyovasküler volümün tükenmesi, hipotansiyon, karbondioksit düzeylerinin artışı gibi içreel stresörler de LC nöronlarını aktive etmektedir (4).

LC'un anksiyete ve korkuda temel bir rol oynadığı düşünülmektedir. Maymunlarda LC'un tek taraflı uyarılması sonucu irkilme, esneme, çiğneme, pupiller dilatasyon, piloereksiyon, kan basıncı ve kalp atım hızında artış oluşmaktadır (5). Bir alfa2 adrenerjik reseptör agonisti olan klonidin LC deşarjını alaztırken; alfa2 adrenerjik reseptör antagonisti olan yohimbin ve idazoksan LC nöronlarının deşarjını artırmaktadır. Diazepam GABA-A ve morfin ise mü-opiyat reseptörleri aracılığıyla LC deşarjını inhibe etmektedir. Tüm bu veriler LC'un vijilans kadar anksiyete ve korku ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. klonidin uygulanması sonucu PB'lu hastalarda kontrol deneklerine kıyasla plazma MHPG düzeyleri, otururken ve ayakta diastolik kan basıncında anlamlı şekilde daha büyük azalma oluşurken (6); yohimbin uygulanması sonucu PB'lu hastaların MHPG düzeyleri, kan basıncı ve anksiyete düzeylerinde daha büyük artışlar olduğu (7) belirlenmiştir.

Genelleşmiş anksiyete ve panik bozukluğun LC aktivitesindeki artışa bağlı olduğu şeklindeki hipotezin en önemli dezavatajı; LC nöronlarının deşarjını azaltan klonidin, klinik olarak etkili bir antipanic ilaç olmayışıdır. Bunun yanı sıra 6- hidroksidopamin ile noradrenerjik nöronların lezyona uğratılması sonucu korteks ve hipokampustaki noradrenalin düzeyleri tükenmekle birlikte korkunun uyandırdığı davranışların bozulmaması da yukarıdaki bulguyu desteklemektedir(4).

GAMA-AMİNOBUTİRİK ASİT VE BENZODİAZEPİNLER

Tıbbi pratikte çok geniş bir kullanım alanına sahip olan benzodiazepinler hem durumsal anksiyete hem de genelleşmiş anksiyete bozukluğunda etkili ilaçlardır. Alprazolam ve klonazepam gibi yüksek potensli benzodiazepinler PB'un tedavisinde de etkilidir.

Benzodiazepinlerin S.S.S.'deki birincil etki alanı GABA_A reseptörü üzerindeki özgün bağlanma alanıdır. GABA, muhtemelen S.S.S.'deki tüm sinapsların %30'unda bulunan en önemli inhibitör nörotransmitterdir. Nikotinik asetilkolin reseptörleri gibi GABA_A reseptörleri de ligand ile açılıp kapanan kanallardır. Nörotransmitter, bağlanma alanı ve efektör iyon kanalı aynı bir supramoleküler kompleksin değişik parçalarıdır. Kanal klorür (Cl⁻) anyonuna karşı seçici bir afinite gösterdiği için GABA_A reseptörünün aktivasyonu nöronun hiperpolarizasyonu ve sonuçta nöron deşarjının inhibisyonu ile sonuçlanır. Benzodiazepinler

anksiyolitik etkilerini hipokampus ve amigdala dahil olmak üzere limbik sistem üzerindeki etkileri ile göstermektedirler. Benzodiazepinlerin oluşturduğu anksiyolizis ile ilgili nöronlara serotonerjik (5-HT) ve noradrenerjik nöronlar da dahildir (4).

Beyinde benzodiazepin bağlanma alanları bulunduğu keşfi; "endojen opioidler" e benzer şekilde bir "endojen diazepam" bulunabileceği hipotezinin öne sürülmesine yol açmıştır. Endojen benzodiazepin ligandı için yapılan araştırmalarda insan idrarından beta-karbolin-3-karboksilik asid etil ester (beta-CCE) izole edilmiştir. GABA_A reseptörüne karşı oldukça yüksek bir afinite gösteren bu bileşiğin, endojen bir bileşik olmaktan çok ekstraksiyon sürecinin bir ürünü olduğu iddia edilmiştir. Ancak beta-CCE ile yapılan denemeler sürpriz sonuçlar oluşturmuştur. Çünkü beta-CCE ne anksiyolitik ne de sedatif özelliklere sahiptir. Fakat bunun zıddı doğrudur. Beta-CCE'ye "aktif antagonist" veya "inverse agonist" ismi verilmiştir.

ADENOZİN

Adenozin A1 reseptörü üzerindeki etkileri aracılığı ile korteks ve hipokampusta asetilkolin, noradrenalin ve glutamat'ın; striatum'da ise dopamin, serotonin ve GABA'nın salınımını azaltan bir pürin nöromodulatörüdür. Bu inhibisyonun mekanizması karmaşıktır. Adenozin muhtemelen bir G proteini aracılığıyla potasyum (K⁺) kanallarını açma ve kalsiyum (Ca⁺⁺) kanallarının açılışını inhibe etme yeteneği sayesinde bu etkileri göstermektedir. Adenozin santral olarak sedatif, antikonvülzan, analjezik ve anksiyolitik etkiler oluşturmaktadır. Kafein ve teofilin gibi metilksantinler adenozin reseptör antagonistleri olarak stimulan etkiler gösterirler (4).

Kafein normal deneklerde anksiyete oluşturur. Fakat PB'lu hastalar kafeine, normal deneklere kıyasla daha duyarlıdır. Kafein infüzyanlarının doğrudan panik ataklar oluşturduğu gösterilmiştir (8). Adenozin ve diazepam sinerjistik etkilere sahiptir ve kafein, benzodiazepinlerin davranışsal etkilerinin çoğunu antagonize edebilir. İnsanlarda anksiyetenin oluşumunda adenozinin rolü belli değildir. Fakat adenozin agonisti ilaçlar anksiyolitik olarak yararlı olabilirler.

SEROTONERJİK SİSTEM

Anksiyete/PB'ta serotonerjik sistemin rolüne ilişkin birbirine zıt iki teori bulunmaktadır. Bu teorilerden ilkinde anksiyete/PB'ta serotonerjik nöronlarda aktivitenin azaldığı ve santral serotonerjik iletimi potansiyalize eden serotoninin geri alım inhibitörlerinin (SRI) kullanımını ile PB belirtilerinin düzeleceği öne sürülmektedir (9).

Diğer teoride ise bundan tamamen farklı olarak anksiyete ve PB'un, santral serotonerjik aktivitedeki artışla ilgili olduğu vurgulanmaktadır (10). En azından bazı (muhtemelen tüm) benzodiazepinlerin anksiyete/PB'un tedavisinde etkin olduklarına ilişkin gözlem-

ler bu görtüşe destek sağlamaktadır. Çünkü benzodiazepinler beyinde serotonin tumover'ini azaltmaktadır (11). Ancak benzodiazepinlerin bu farmakolojik etkilerinin klinik uygulamada kullanılan dozlarda anlamlı olup olmadığı kuşkuludur.

ANKSİYETE/PANİK BOZUKLUĞUNDA SEROTONERJİK ANORMALLİKLER

Genelleşmiş anksiyete/PB'da serotonerjik işlev bozukluğuna ilişkin veriler çeşitli araştırma alanlarından gelmektedir (Tablo. 1).

1. Serotonin sentez inhibitörleri

Karsinoid sendrom bulunan hastalara, bir serotonin sentez inhibitörü olan paraklorfenilalanin (PCPA) verildiğinde anksiyete düzeylerinin arttığı saptanmıştır (12).

2. Beyin-omurilik sıvısı 5-HİAA ölçümleri

Depresif hastalar üzerinde yapılan çalışmalar serotoninin en önemli metaboliti olan 5-HİAA'nin BOS'taki konsantrasyonu ile anksiyetenin derecesi arasında ters bir ilişki bulunduğunu ortaya koymuştur (13). Ancak yeni yapılan bir çalışmada PB tanılı hastalar ile normal kontrol denekleri arasında BOS 5-HİAA düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (9).

3. Klonidin stimülasyonuna büyüme hormonu (GH) yanıtları

PB tanılı hastalara ağız yolundan verilen klonidine (bir alfa₂ adrenerjik agonist) büyüme hormonu yanıtının azaldığı saptanmıştır (14). Bir diğer çalışmada Nutt (1989) intravenöz klonidin uygulamasına PB'lu hastaların yanıtlarını incelemiş; infüzyondan sonra hastaların anksiyete, kan basıncı ve plazma MHPG düzeylerinde kontrol deneklerine kıyasla daha büyük bir azalma olduğunu saptamışlardır. PB'lu hastaların klonidin sedatif ve nöroendokrin etkilerine karşı duyarlılıklarının azalmış olması post-sinaptik reseptörlerin subsensitif olduğunu düşündürmektedir (15).

PB'lu 11 hasta ile yaş ve cins olarak benzer 11 kontrol denegine büyüme hormonu salgılatıcı faktör (GHRF) ve plasebo infüzyonu uygulanan bir çalışmada hem hastalar hem de kontrol deneklerinde GHRF ve plasebo infüzyonundan öce bazal büyüme hormonu konsantrasyonlarının farklı olmadığı; GHRF infüzyonunun plazma büyüme hormonu konsantrasyonunu hastalarda anlamlı şekilde etkilemediği saptanmıştır (16). PB'lu hastalarda büyüme hormonu yanıtının azaldığı ya da ihç olmadığı gerçeğine karşın bu özelliğin yalnızca PB'a özgü olmadığını belirtmek gerekir. Affektif ve obsesif kompulif bozukluk tanılı hastalarda da GHRF'ye büyüme hormonu yanıtı düzleşmiştir. GHRF infüzyonuna büyüme hormonu yanıtının niçin azaldığı veya hiç olmadığı bilinmemektedir. Ancak başta serotonerjik olmak üzere noradrenerjik ve kolinerjik ileti sistemleri hipotalamustan GHRF salınımını

ve dolayısıyla bu yanıtı etkileyebilmektedir.

4. Trombositlerdeki imipramin bağlanma alanları

Trombositlerdeki imipramin bağlanma alanlarının beyindeki serotonerjik iletimin önemli bir göstergesi olduğuna büyük ölçüde inanılmaktadır. Bu alanda PB'lu hastalar üzerindeki çalışma sonuçları çelişkilidir. Bu alandaki ilk çalışmada PB'lu hastalarda trombositlerdeki imipramin bağlanma alanlarının saısının azaldığı saptanmıştır (17). Bu veriler PB'lu hastalarda serotonerjik işlev bozukluğu bulunduğunu düşündürmüştür. Buna karşılık diğer iki çalışmada trombosit imipramin bağlanma alanlarının sayısı yönünden PB'lu hastalar ile kontrol denekleri arasında anlamlı hiç bir farklılık saptanmamıştır (18, 19).

5. Plazma serotonin düzeyleri

Schneider ve arkadaşları (1987) agorafobi ile birlikte PB tanılı 8 hasta ile 11 sağlıklı kontrol denegini kapsayan bir çalışmada elektrokimyasal tarama yöntemi ile birlikte yüksek performanslı likid kromatografisi kullanmak suretiyle agorafobik hastalarda plazma serotonin düzeylerinin anlamlı şekilde daha düşük olduğunu saptamışlardır (20).

6. Trombosit serotonin düzeyleri

Norman ve ark. (1986) PB'lu 45 hasta ile 21 sağlıklı kontrol deneginde trombosit serotonin düzeylerini ölçmüşler ve trombosit serotonin düzeylerinin PB'lu hastalarda (100.2 ± 11.5 pmol/108 trombosit/dakika) kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Bu verilere dayanarak söz konusu yazarlar PB'lu hastalarda trombositlere serotonin geri alımında bir anormallik bulunduğunu öne sürmüşlerdir (21). Ancak bundan bir yıl sonra yapılan ve 18 PB'lu hasta ile 8 sağlıklı kontrol denegini kapsayan bir çalışmada trombosit serotonin düzeyleri yönünden iki grup arasında hiç bir anlamlı farklılık belirlenmemiştir (22).

7. Trombositlere serotonin geri alımı üzerine sodyum laktat infüzyonunun etkisi

Panik bozukluğunda serotonerjik işlev bozukluğu bulunduğuna ilişkin diğer bir kanıt Lingjaerde'nin (23) gözleimidir. Sodyum laktat infüzyonu sırasında gerek laktat gerekse pirüvat, trombositlere serotonin geri alımını uyarmaktadır. Lakta infüzyonu benzer şekilde santral serotonerjik nöronlara da serotonin geri alımını uyarmak suretiyle serotonerjik aktivitenin azalmasına yol açar. Böylece lokus ceruleus üzerinde inhibitör nitelikteki serotonerjik etkiye azaltmak suretiyle anksiyetenin artışına neden olur.

8. Anatomik veriler

Rostral beyin sapındaki rafe nukleuslarında (dorsal ve medyan rafe nukleusları) bulunan serotonerjik nöronlar ön beyine projeksiyonlar gönderirler. Ayrıca bu nukleuslar bazı ön beyin alanlarını nispeten daha

özgün bir şekilde innerve etmektedir. Hipokampus median rafe nukleuslarından; striatum ise dorsal rafe nukleuslarından projeksiyonlar almaktadır. Ancak her iki nukleus, serebral kortekse serotonerjik projeksiyonlar göndermektedir. Bununla birlikte dorsal rafenin rostral parçası striatum ve kortekse, buna karşılık kaudal parçası median rafe'deki nöronlarla birlikte hipokampusa serotonerjik projeksiyonlar gönderirler. Görüldüğü gibi kortek, hipokampus, striatum, amigdala, nukleus akkumbens, substantia nigra ve lokus ceruleus her iki rafe nukleuslarından köken alan serotonerjik nöronlar; lokus ceruleus, amigdala ve hipokampus gibi anksiyetenin gelişiminde önemli rol oynayan çeşitli beyin bölgeleri üzerinde inhibitör bir etki göstermektedir (9).

9. Triptofan

Triptofan, serotoninin (5-HT) öncü maddesidir. Genelleşmiş anksiyete ve PB'da serotonerjik işlevde bir anomallik olabileceğine ilişkin hipotez nedeniyle triptofanın bu hastalar üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Triptofan hidroksilaz fizyolojik konsantrasyonlarda ansature olduğu için egzozen triptofan eklenmesi beyinde 5-HT sentezinin artmasına yol açar. Ancak bazı veriler L-triptofan uygulamasına eşlik eden nöroendokrin (örneğin, prolaktin ve büyüme hormonu yanıtındaki artışlar) etkilerin yalnızca 5-HT iletimindeki artışla ilgili olmadığını düşündürmektedir. Triptofan kanbeyin engelinden geçmek üzere bir dopamin prekürsörü olan tirozin ile yarışır. Bu nedenle triptofan prolaktin salınımını; dopamin (prolaktin salınımının inhibitörü) miktarını azaltmak suretiyle dolaylı yoldan artırır. Ancak dopamin miktarının azalması önemli bir faktör olmayabilir. Çünkü egzozen triptofan uygulanması serotonerjik nöronları stimüle etmek suretiyle 5-HT salınımının artmasına yol açabilir.

Anksiyete bozukluğu nedeniyle ayaktan tedavi edilen 10 hastaya L-5-hidrokitriptofan ve karbidopa uygulanmasını takiben hastaların anksiyete düzeylerinde anlamlı azalma olduğunu saptayan Kahn ve Westerberg (1985) serotonerjik sistemin anksiyeteden sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir (24).

Triptofanın intravenöz yoldan uygulandığında serotonin düzeylerinde ve prolaktin salgısında artış olmasına dayanarak Chamey ve ark. (1986) PB'lu 23 hasta ile yaş ve cins olarak benzer 21 kontrol deneginde intravenöz triptofan uygulamasının prolaktin salgısı üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bu hastalardan 9'unda idame alprazolam tedavisi sırasında intravenöz triptofan uygulaması yinelenmiştir. Bu çalışmada triptofanın prolaktin düzeylerini artırabilme yeteneği yönünden hastalar ile kontrol denekleri arasında farklılık olmadığı ve bu özelliğin alprazolam tedavisi ile de değişmediği belirlenmiştir. Bu sonuçlara dayanarak serotonerjik sistemin PB'ta normal olduğu ve alprazolamın antipaniik etkisinin serotonerjik aktivite ile ilgili olmayabileceği öne sürülmüştür (25).

10. Meta-klorofenilpiperazin (m-CPP) stimülasyonuna nöroendokrin yanıtlar

M-CPP bir antidepresif ilaç olan trazodon'un metabolitidir. m-CPP dopamin, asetilkolin, alfa 1 ve beta adrenerjik reseptörlere yalnızca zayıf bir afinite gösterir (26). m-CPP, alfa-2 adrenerjik reseptörlere bağlanmakla birlikte hayvanlarda noradrenalin salınımına yol açmaz. m-CPP, 5-HT1 ve 5-HT2 reseptörlerine bağlanır; 5-HT1C ve 5-HT3 reseptör alt tiplerine büyük bir afinite gösterir. m-CPP'nin 5-HT1C ve muhtemelen 5-PK1A reseptörlerinde agonistik; 5-HT3 reseptörlerinde antagonistik etki gösterdiğine ilişkin bazı veriler vardır (26).

m-CPP akut uygulaması sonucu laboratuvar hayvanlarında fizyolojik ve nöroendokrin yanıtlar oluşur. Bunlar arasında beden ısısında artış; serum prolaktin ve kortizol düzeylerindeki yükselme bulunur. Sıçanlarda m-CPP'ye prolaktin yanıtının 5-HT1/5-HT2 antagonisti metergolin tarafından bloke edilmesi karşılık 5-HT1C/ 5-HT2 antagonisti ritanserin tarafından bloke edilememesi primatlarda bu yanıtın oluşmasında 5-HT1C reseptörlerinin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Bazı preklirik bulgular m-CPP'ye kortizol yanıtında serotonerjik sistemin ilişkili olmadığını akla getirmektedir. Ancak sağlıklı gönüllülerde m-CPP stimülasyonuna kortizol yanıtının metergolin ve ritanserin tarafından bloke edilmesi 5-HT1C reseptörlerinin bu yanıtın oluşmasında da aracılık ettiğini düşündürmektedir. m-CPP uygulamasına bağlı olarak oluşan hipertermi de serotonerjik kontrol altındadır (27).

m-CPP uygulama yoluna ve uygulanan doza bağlı olarak normal kontrol deneklerinde değişken davranışsal etkiler oluşturmaktadır. Sağlıklı kontrol deneklerine intravenöz olarak 0.1 mg/kg dozda uygulanan m-CPP plaseboya kıyasla anksiyete oluşturmada birlikte (28); ağız yolundan uygulanan 0.5 mg/kg dozda m-CPP anksiyete düzeylerinde bir artış oluşturmaktadır. (29). Hem ağız yolundan hem de intravenöz yoldan uygulamada benzer plazma düzeylerine ulaşmakla birlikte intravenöz uygulamada m-CPP düzeylerinin değişim hızındaki farklılıklar davranışsal etkilerdeki farklılıkları açıklayabilir (28).

PB'lu hastalarda m-CPP'ye prolaktin yanıtında artışta benzer bulundığı bildirilmekle birlikte (30) yaygın anksiyete bozukluğunda böyle bir özellik saptanmamıştır (26). Bu durum m-CPP uygulamasına prolaktin yanıtındaki artışın kronik stres veya anksiyete ile ilişkili bir fenomen olmaktan çok özel bir psikiyatrik bozukluğa özgü olabileceğini düşündürmektedir.

Intravenöz m-CPP (0.1 mg/kg dozda) uygulanan obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) tanılı 32 hastadan yalnızca birinde paniik atak oluşmuştur (31). Buna karşılık Chamey ve ark. (1987) intravenöz (0.1 mg/kg dozda) m-CPP uygulanan PB tanılı 23 hastadan

12'sinde (% 53) panik atak ortaya çıkarken (30); 19 kontrol deneğinden yalnızca 6'sında benzer şekilde panik atak oluştuğunu bildirmişlerdir. 20 dakika boyunca m-CPP infüzyonu sonucu normal kontrol deneklerine kıyasla OKB tamlı hastalarda anksiyetede bir artış oluşturmak mümkün olmamıştır (26). Ağız yolundan 0.5 mg/kg dozda m-CPP uygulanması sonucu da benzer bulgular elde edilmiştir (26).

Elde edilen veriler nispeten az sayıdaki denekten elde edilmiş olduğu için kesin sonuçlar çıkarmak güçtür. m-CPP'nin oluşturduğu belirtiler, psikobiyolojik bir maddeye karşı özel bir hasta grubunun özgün bir yanıtı olabilir. m-CPP uygulaması sonucu PB'lu hastalarda panik atak ortaya çıkarken; kontrol deneklerinde böyle bir özellik gözlenmemektedir. m-CPP uygulanması OKB tanıli hastalarda osesif-kompulsif belirtilerin alevlenmesine yol açmakta fakat panik atak oluşturmamaktadır.

SONUÇ

Genelleşmiş anksiyete/PB'un nörobiyolojisine ilişkin çalışmalar noradrenalin, gama-aminobütirik asid, serotonin ve adenosin gibi çok farklı nörotransmitter ve nöromodülatör sistemlerinin bu bozuklukların etiopatogenezinde önemli roller oynadığına işaret etmektedir. Bu nörotransmitter sistemlerinden bir bölümüne ilişkin çalışma sonuçları (örneğin, noradrenajik sistem) oldukça tutarlıdır. anksiyete bozukluklarının nörobiyolojisinde serotonerjik sistemin rolüne ilişkin çalışma sonuçlarının farklı oluşu; etiopatogenezin açıklanması için birbirine taban tabana zıt iki hipotezin öne sürülmesine yol açmıştır. Her iki hipotezi destekleyen çalışma sonuçları bulunmakla birlikte yakın gelecekte yapılacak nörofarmakolojik çalışmalar genelleşmiş anksiyete/PB'da serotonerjik sistemin rolüne bir kesinlik kazandırabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Greist JH, Jefferson JW: Anxiety disorders. In Goodman HH eds. Review of General Psychiatry, Connecticut. Appleton/Lange, 349-364, 1988.
2. Cowley DS: Generalized anxiety disorder. In Dunner DL, ed. Current Psychiatric Therapy, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 263-269, 1993.
3. Sheehan DV, Raj BA: Panic disorder. In Dunner DL, ed Current Psychiatric Therapy, Philadelphia, W.B. Saunders Compan, 275-282, 1993.
4. Hyman SE: Pathophysiology of anxiety disorders. In Hyman SE, Jenike MA, eds. Manual of Clinical Problems in Psychiatry. Boston, Little, Brown and Company, 1990.
5. Redmond DE Jr: Studies of the Nucleus Locus Coeruleus in Monkeys and Hypotheses for Neuropsychopharmacology. In Meltzer HY, ed. Psychopharmacology. The Third Generation of Progress. New York, Raven Press, 1987.
6. Chamey DS, Heninger GR: Abnormal regulation of noradrenergic function in panic disorders. Effects of clonidine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. Arch Gen Psychiatry 43:1042-1054, 1986.
7. Chamey DS, Heninger GR, Breier A: Noradrenergic function in panic anxiety. Effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. Arch Gen Psychiatry 41: 751-763, 1984.

8. Chamey DS, Heninger GR, Jatlow PI: Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders. Arch Gen Psychiatry 42: 233-243, 1985.
9. Erikson E: Brain neurotransmission in panic disorder. Acta Psychiatr Scand 76 (Suppl 335): 31-37, 1987.
10. Iversen SD: Serotonin and anxiety. Neuropsychopharmacology 23: 1353-1360, 1984.
11. Fontaine R: Clonazepam for panic disorder and agitation. Psychosomatics 26 (12, Suppl): 13-16, 1985.
12. Mendels J, Frazer A: Brain biogenic amine depletion and mood. Arch Gen Psychiatry 30: 447-451, 1974.
13. Agren H: Biological markers in major depressive disorders: a clinical and multivariate study. 1981. Thesis, Cited in Erikson E: Brain neurotransmission in panic disorder. Acta Psychiatry Scand 76 (Suppl 335): 31-37, 1987.
14. Uhde TW, Vittone BJ, Siever LJ, et al: Blunted growth hormone response to clonidine in panic disorder patients. Biol Psychiatry 21: 1077-1081, 1986.
15. Nutt DJ, Molyneux SG: Altered central alpha2 adrenoceptor sensitivity in panic disorder. Arch Gen Psychiatry 46: 165-169, 1989.
16. Rapaport MH, Risch SC, Gilli JC, et al: Blunted growth hormone response to peripheral infusion of growth hormone-releasing factor in patients with panic disorder. Am J Psychiatry 146: 92-95, 1989.
17. Lewis DA, Noyes R Jr, Coryell W, et al: Triated imprints with agoraphobia. Psychiatry Res 16: 1-9, 1985.
18. Innis RB, Chamey DS, Heninger GR: Differential 3H-imipramine platelet binding in patients with panic disorder and depression. Psychiatry Res 21: 33-34, 1987.
19. Nutt DJ, Fraser S: Platelet binding studies in panic disorder. J Affective Disord 12: 7-11, 1987.
20. Schneider P, Evans L, Ross-Lee, et al: Plasma biogenic amine levels in agoraphobia with panic attacks. Pharmacopsychiatry 20: 102-104, 1987.
21. Balon R, Pohl R, Yeragani VK, et al: Platelet serotonin levels in panic disorder. Acta Psychiatry Scand 75: 315-317, 1987.
22. Norman TR, Judd FK, Gregory M, et al: Platelet serotonin uptake in panic disorder. J Affective Disord 11: 69-72, 1986.
23. Lingjaerde O: Lactate induced panic attacks: possible involvement of serotonin reuptake stimulation. Acta Psychiatr Scand 72: 206-208, 1985.
24. Kahn RS, Westerberg HG: L-5-hydroxytryptophan in the treatment of anxiety disorders. J Affective Disord 8:197-200, 1985.
25. Chamey DS, Heninger GR: Serotonin function in panic disorders. The effect of intravenous tryptophan in healthy subjects and patients with panic disorder before and during alprazolam treatment. Arch Gen Psychiatry 43: 1059-1065 1986.
26. Barr LC, Goodman WK, Price LH, et al: The serotonin hypothesis of obsessive compulsive disorder: implications of pharmacologic challenge studies. J Clin Psychiatry 53 (4, Suppl): 17-28, 1992.
27. Seibyl JP, Krystal JH, Price LH, et al: Effects of ritanserin on the behavioral, neuroendocrine and cardiovascular response to meta-chlorophenylpiperazine in healthy human subjects. Psychiatry Res 38: 227-236, 1991.
28. Murphy DL, Mueller EA, Hill JL, et al: Comparative anxiogenic, neuroendocrine and other physiologic effects of m-chlorophenylpiperazine given intravenously or orally to healthy volunteers. Psychopharmacology 98: 275-282, 1989.
29. Kahn RS, Kalus O, Weitzel S, et al: Effects of serotonin antagonists on m-chlorophenylpiperazine-mediated responses in normal subjects. Psychiatry Res 33:189-198, 1990.
30. Chamey DS, Woods SW, Goodman WK, et al: Serotonin function in anxiety, II: effects of the serotonin agonist, m-CPP, in panic disorder patients and healthy subjects. Psychopharmacology 92: 14-24, 1987.
31. Chamey DS, Goodman WK, Price LH, et al: Serotonin function in obsessive-compulsive disorder: a comparison of the effects of tryptophan and m-chlorophenylpiperazine in patients and healthy subjects. Arch Gen Psychiatry 45:177-185, 1988.

TABLO 1: Anksiyete /Panik Bozukluğunda Serotonin Sistemi İle İlgili Biyolojik Değişiklikler

	Hasta Sayısı	Ölçüm ve /veya ajan	Hasta Örneği	Sonuçlar
Mendels ve Fraizer (1974)	12	Anksiyete Üzerinde	Karsinoid sendromlu hastalar	Anksiyetede ↑
Banki (1977)	31	BOS 5HTAA	Deepresif Kadınlar	BOS 5 HTAA ↓ Anksiyetede ↑
Roy-Byrne ve Uhde (1985)	11	Büyüme Hormonu (GH)	PB'lu Hastalar	Klonidine GH yanıtı ↓
Lewis ve ark. (1985)	28	Trombosit IMI bağ alanları	Agorafobi ve PB'lu hastalar	IMI bağlanma alanları
Norman ve ark. (1986)	45	Trombosit 5-HT geri alımı	45 PB/21 kontrol	PB'lu hastalar > kontrol Vmax değeri
Innis ve ark. (1987)	19	Trombosit IMI bağ alanları	19 PB/9 MD /22 kontrol	
Nutt ve Fraser (1987)	15	Trombosit IMI bağ alanları	19 PB'lu hasta	BP hastaları=kontrollar
Charney ve ark. (1987)	23	m-CPP	23 PB+agorafobi /19 kontrol	m-CPP anksiyojenik prolaktin, kortizol ve GH yanıtı hastalar=kontrol
Schneider ve ark. (1987)	8	5-HT düzeyi (dolaşımdaki)	PB ve agora fobik hastalar	Plazma 5-HT düzeyleri ↓
Balon ve ark.	18	5-HT düzeyi (trombosit)	18 PB /Ç 8 kontrol	PB hastaları=kontrollar