

SEROTONİN VE ŞİDDET

Dr. Neşe KOCABAŞOĞLU*

ÖZET

Bu yazıda şiddet, serotonin, arginin vazopressin ve alkol-serotonin mekanizması tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Şiddet, serotonin, arginin vazopressin.

SUMMARY

Agression, serotonin, arginin vasopressin, alcohol-serotonin mechanism have been discussed in this article.

Key words: Agression, serotonin, arginin vasopressin.

Beyin aktiviteleri bir çok değişik nörotransmitterin bir araya gelmesiyle kontrol edilmektedir. Bir beyin hücresinden diğerine mesaj ileten bu maddelerden biri de serotoninidir.

Serotonin reseptörleri beynin tümüne dağılmıştır ve serotonin duygudurum, oryantasyon, hiddet, impuls kontrolü ve seksüel aktivitenin düzenlenmesinde etkili olur. 5-HT üretimi ve metabolizmasındaki değişiklikler bir çok farklı davranışın oluşmasıyla ilişkilidir.

Öyle gözüküyor ki serotonerjik bozuklukların anksiyete, depresif duygudurum, saldırganlık gibi bir çok fizyopatolojik olaylarla ilgileri vardır.

Özellikle serebrospinal sıvıdaki serotonin metaboliti 5-HİAA'ın düşük olduğu, depresif kişilerde, serotonerjik disfonksiyon, depresif sendromun parçaları olan anksiyete ve saldırganlıkla da ilişkilidir.

Van Praag'ın 5-HT ilişkili depresyon dediği bu tip depresyonlarda öncelikle anksiyete ve/veya şiddet davranışları oluşmakta, devamında ise ruhsal çöküntü meydana gelmektedir.

Fava, ajitasyonu olan veya olmayan depresyonlu hastalar arasında serotonerjik fonksiyonları karşılaştırmaktadır. Major depresyonlu hastalara TRH testi uygulamıştır. Ajitasyonu olan deprese hastalar, ajitasyonu olmayan deprese hastalarla karşılaştırıldıklarında, TRH stimülasyonuna prolaktin cevabı vermedikleri görülmüştür. Fluoxetin'le yapılan tedavi sonrasında ajitasyonu olan deprese hastalara uygulanan TRH sonucunda prolaktin cevabının artışı ile karşılaştırılmıştır.

Ayrıca TRH'ya karşı prolaktin cevabı, tedaviye alınacak cevabın değerlendirilmesini tahmin etmek için de kullanılabilir. Bu sonuçlar ajitasyonu olan deprese hastaların, ajitasyonu olmayan deprese hastalara göre daha çok santral serotonerjik düzensizlikleri olduğu anlamına gelebilir.

Araştırmacılar, selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) belki diğer antidepresanlara göre daha etkili tedavi sağlayacağına inanmaktadırlar. Tedavi çalışmaları, depresyondaki ajitasyon nöbetlerinin antidepresanla tedavisinin yararlı ve akılcı olduğunu göstermektedir. Fluoxetin, sertraline ve imipramin gibi antidepresanlar ile tedavi edilen deprese hastaların % 53-71'inde ajitasyon kaybolmuştur.

Serotonin anormallikleri, anksiyete, depresif duygudurum ve agresyon gibi birtakım psikopatolojik boyuttaki bozukluklar ile bağlantılıdır.

Apter ve grubu 60 psikiyatrik hastada yaptıkları bir çalışmada, seri psikometrik testler ile intihar düşüncesini, şiddet potansiyelini, depresif duygudurumu ve anksiyeteyi ölçtüler. Tüm bu ölçümler birbirleri ile anlamlı bir ilişki göstermişlerdir. Bulgular, tanıbilimsel kategorilerden ziyade biyolojik markerlerin, temel psikiyatrik boyutla daha çok bağlantılı olduğu hipotezini desteklemektedir.

Araştırmacılar bir çalışmada hayvanlarda davranış ve serotonin arasındaki bağlantıyı, agresyon ve impuls kontrolü modeli kullanarak araştırmışlardır. Bir adada yaşayan 4500 Rhesus maymunundan 26 adölesan Rhesus macaques (macaca mulatta) kobay olarak seçilmiştir. Kan ve serebrospinal sıvı örnekleri alınmış, her kobaya hızlı lokasyon için radyo vericili bir yaka takılmıştır. Kobaylar kendi sosyal gruplarına bırakılarak 3 aylık bir süre boyunca nicel dav-

(*) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı

ranışsal gözleme alınmıştır. Serebrospinal sıvı 5-HİAA konsantrasyonları şiddet davranışları ile ters orantılıdır. Santral sinir sisteminin 5-HİAA düşük konsantrasyonları, orman gölgeğindeki sıçrama davranışları analiziyle belirlendiği gibi daha fazla risk almakla koreledir. Uzun sıçrayışların (tehlikeli yüksekliklerde uzun mesafeler boyunca olan sıçrayışlar) bütün sıçrayışlara oranı serebrospinal sıvıdaki 5-HİAA konsantrasyonlarıyla negatif olarak koreledir. Araştırmacılar sonuçta düşük santral sinir sistemi 5-HİAA konsantrasyonları olan erkek Rhesus macaques'inin daha şiddetli agresif davranışlar gösterdiği ve orman gölgeği içinden geçen hareket sırasında daha fazla risk almakla belirlenen impuls kontrol kaybı sergilediklerini düşünmüşlerdir (Higley ve ark. 1996).

İnsanlarda, insan dışı primatlarda ve küçük laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtların büyük çoğunluğu, agresif davranışların modülasyonunda serotoninin rolüne destek verir. Kanıtlar agresif davranışın serotonerjik disfonksiyona bağlanabileceğinin ve serotonerjik fonksiyonu düzenleyen tedavilerin agresyonu indirgediğini göstermiştir. Hayvanlarla yapılan fluoxetin çalışmalarında oluşturulan değişik agresyon modellerinde, fluoxetin antiagresif etkisi sabittir.

Ancak bazı çalışmalarda saldırganlığın nörokimyasının açıklanmasında farklılıklar belirlenmiştir (Joppa ve ark. 1997).

Hatta sağlıklı kobaylarda D-Fenfluramin kullanılarak yapılan bir çalışmada erkek kobaylarda 5-HT aracılı kortisol ve prolaktin tepkilerinin tersine olması, santral serotonerjik fonksiyon ile agresyon arasındaki korelasyon ters midir sorusunu bilim adamlarını aklına getirmiştir.

Beyin omurilik sıvısı vazopressin düzeyleri, kişilik bozukluğu olgularında saldırganlık ve serotonin disfonksiyonu ile korelasyon göstermiştir. Şimdilerde hayvan deneylerine dayanılarak merkezi vazopressinin saldırgan davranışı artırıcı/kolaylaştırıcı rol oynadığı öne sürülmektedir. Serebrospinal sıvı, arginin vazopressin (AVP), şiddet belirtileri ve santral serotonin sistem fonksiyonu incelenerek insanlarda bu olasılığın mevcudiyeti araştırılmıştır. DSM-IV kriterlerine uyan kişilik bozukluğu vakalarının agresif davranışlarında, santral AVP kolaylaştırıcı serotonin ise inhibe edici rol oynayabilmektedir. Santral AVP ve serotoninin birlikte agresyonu etkilemesi dışında, serotonininden bağımsız bir mekanizmayla santral AVP

kişilik bozukluğu vakalarında agresif davranışlarda etkili olabilmektedir. İnsanlarda agresif davranışın biyolojik incelenmesinde altta yatan en büyük nedenin düzensiz serotonin sistem fonksiyonu olduğu görülmüştür.

Böylelikle santral 5-HT seviyelerindeki azalmanın davranışın denetiminde zorlanmaya yol açtığı hipotezlenebilir. Öyle ki 5-HT azlığı olan kişilerde agresif tepkiler durdurulamamaktadır. Santral katekolamin (Eichelman ve ark. 1975, Orddway ve ark. 1994), opiat (Post ve ark. 1984, Coit ve ark. 1083), androjen (Archer 1991, Virkkunen ve ark. 1994) ve adrenokortikotropin (Higley ve ark. 1992) sistemlerinin ise agresif davranışta kolaylaştırıcı rol oynama olasılıkları ileri sürülmüştür.

AVP'nin hamsterlerde (Ferris ve ark. 1998, Ferris ve ark. 1994) ve sıçanlarda (Koolhous ve ark. 1990, Haller ve ark. 1996) agresyonu kolaylaştırıcı etkisi laboratuvar şartlarında gösterilmiştir. AVP'nin hamsterlerde anterior hipotalamusa enjeksiyonu (Ferris ve ark. 1994, Ferris ve ark. 1996, Ferris ve ark. 1997) veya ventrolateral hipotalamusa enjeksiyonu (Delville ve ark. 1996) şiddet davranışını ortaya çıkartmakta ve diğer hamstere saldırılmaktadır. Oysa ki AVP reseptör antagonisti tedavisi şiddet davranışını bloke etmektedir. Anatomik ve davranışsal farmakolojik çalışmalarda AVP, 5-HT ve şiddet bağıntısı incelenmiştir.

Santral vazopressin, 5-HT ve şiddet bağlantısını anlamak için;

1. AVP'nin serebrospinal sıvı konsantrasyonu,
2. Serebrospinal sıvıdaki 5-HİAA konsantrasyonu,
3. 5-HT salınımı/tutulumu ile inhibitör D-Fenfluramin'e prolaktin cevabı,
4. Şiddet gelişimi, bir çalışmada ölçülmüştür.

Yine bu çalışmada serebrospinal sıvıdaki AVP konsantrasyonunun şiddetle doğru ve 5-HT ile de ters orantılı olduğu hipotezlenmiştir. Sonuç olarak serebrospinal sıvı AVP konsantrasyonları ile serotonin sisteminin fonksiyonu arasındaki ilişkinin ters korelasyon gösterdiği hipotezlenmiştir (Coccaro ve ark. 1998). Çalışmanın sonucunda;

1. Serebrospinal sıvı AVP konsantrasyonları şiddet gelişimiyle doğru orantılıydı.
2. D-Fenfluramine prolaktin cevabı agresyonla ters orantılıydı.
3. Ne serebrospinal sıvı AVP konsantrasyonu ne de D-Fenfluramin'e prolaktin cevabı (muhteme-

len suisid riski olan hasta sayısının azlığından) herhangi bir suisid girişimi ile ilgili değildi.

4. Serebrospinal sıvı vazopressin konsantrasyonu, cinsiyetle bağıntılı olmasa da serebrospinal sıvı vazopressin konsantrasyonu ve şiddet arasındaki pozitif korelasyon erkek deneklerde çok daha belirgindi.

Bu sonuçlar yorumlanacak olursa;

Serebrospinal sıvı AVP konsantrasyonu ve agresyon gelişimi arasındaki pozitif ilişki, santral vazopressinerjik aktivasyon ve şiddet arasındaki ilişki ile tutarlıdır. Bu, altın hamsterlerin anterior veya ventrolateral hipotalamusuna AVP injeksiyonu yapıldığında yerleşik hamsterlerin yeni gelenleri ısırma sayısının artması ile anlaşılmıştır. AVP reseptör antagonisinin anterior hipotalamusa injeksiyonu ise doza bağlı olarak, hem yerleşik hem de sonradan gelen hamsterlerde şiddetin inhibisyonu uğramasına sebep olmuştur (Ferris ve ark. 1997, Winslow ve ark. 1993).

Santral vazopressinin rolü psikiyatride çeşitli denekler üzerinde araştırılmıştır (duygudurum bozuklukları, Alzheimer tipi demans, anoreksiya nervosa ve obsesif kompulsif bozuklukta). Depresif hastalarda, hasta depresif durumdayken serebrospinal sıvıdaki AVP'nin düşük, manik durumdayken ise yüksek olduğu gözlenmiştir (Gold ve ark. 1983, Gjerris ve ark. 1985, Sorensen ve ark. 1985). Yukarıda bahsedilen çalışmada ise serebrospinal sıvıdaki AVP ile duygudurum bozukluğu ve eğer varsa depresif semptomlar arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Belirli bir nörotransmitterin santral veya periferik fonksiyonuyla serebrospinal sıvı miktarı arasındaki bağıntı, insanlar üzerindeki araştırmaların başlıca konusudur. Bu, özellikle vazopressin için önemlidir. Çünkü vazopressin santral sinir sistemi dışında anti-diüretik bir hormon gibi davranır. Buna rağmen serebrospinal sıvıdaki AVP, santral sinir sistemi havuzunu temsil eder gibi gözükür (Stolk ve ark. 1984, Datla ve ark. 1992). Ayrıca serebrospinal sıvı AVP konsantrasyonu, plazma vazopressin düzeyini etkileyen plazma osmolaritesi, postural değişimler ve kokular gibi uyaranlardan etkilenmez (Ordway ve ark. 1994).

Vazopressin hipotalamus, stria terminalis'in arka çekirdeği ve lokus seruleus gibi santral bölgelerde sentezlenir, vazopressojenik hücreler ile ventriküler sisteme, proksimal yapılarla, ön beyin, limbik sisteme projekte edilir (Buijss 1990). Vazopressin serebrospinal sıvıya ya direkt ventriküler sisteme şalınarak ya

da intrasınaptik bölgelerden diffüzyonla girer. Sıçanda, hipotalamustaki suprakiazmatik nükleus'un zarar görmesi, serebrospinal sıvıdaki vazopressinin çoğunun hipotalamus kaynaklı olduğunu gösterir (Brownfield ve ark. 1977).

Lomber serebrospinal sıvı AVP konsantrasyonunun insanlarda ventriküler kaynaklı serebrospinal sıvıda ölçülenle benzer oluşu lomber serebrospinal sıvıda AVP artışında spinal nöronların ya hiç ya da çok az rol oynadığını gösterir (Hammer ve ark. 1982).

Yukarıdaki çalışma santral serebrospinal sıvı AVP konsantrasyonu ve D-Fenfluramin prolaktin cevapsallığı arasındaki ters ilişki, santral AVP ve 5-HT arasında bir fonksiyonel ve resiprokal ilişkiyi düşündürmüştür. Çift işaretli immunofloresans çalışmaların gösterdiği anatomik bilgilere göre; üst üste binmiş reseptör bağlanma bölgelerinin altın hamsterin ön hipotalamusundaki AVP ve 5-HT için olan immuno-reaktif liflerin yoğun olduğu bir pleksus bölgesine uyduğunu gösteren çalışmalar da bu ilişkiyi doğrularlar.

Aynı cinslerde santral AVP ve 5-HT arasındaki fonksiyonel bağıntı farmakolojik çalışmalarla da desteklenmiştir. Fluoksetinin akut enjeksiyonu ile 5-HT' deki üç katlık artış anterior hipotalamus'taki AVP düzeyini aşırı biçimde düşürür (DeBellis ve ark. 1993, Alternus ve ark. 1994). Bu noktada, AVP artışının santral 5-HT aktivitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Ayrıca, 5-HT/AVP interaksiyonu sadece tek yönlü olabilir. Yani 5-HT'nin AVP'yi inhibe etmesi gibi. Eğer böyleyse, serebrospinal sıvı AVP yolu ile agresif davranış gelişimi aslında primer olarak 5-HT'nin santral AVP üzerindeki etkisinden kaynaklanmalıdır.

D-Fenfluramin'e prolaktin tepkisinin serebrospinal sıvı AVP konsantrasyonu ile bir ilişki göstermesi mümkündür. Çünkü bu tepkiler hipotalamus'ta 5-HT aktivitesini yansıtır.

Bir çok çalışmada intoksikasyona yol açacak düzeyde alkol tüketiminin şiddet içeren davranışlarda bulunma olasılığını yükselttiği bildirilmektedir. Potansiyalizasyon, inhibisyon ve davranışın dizorganizasyonunu içeren üç muhtemel mekanizmadaki tavırların serotonerjik aktivite aracılığı ile düzenliyor olabileceği tartışılmıştır (Pihl ve ark. 1998). Agresyon ve setorotonin eksikliği ile agresyon ve alkol tüketimi arasındaki ilişkiyi destekleyen bir çok kanıt vardır ve alkol tüketiminin serotonin metabolizmasında major etkisi olduğu da bilinmektedir. Bu bağ-

lar, alkol tüketiminden sonra agresyona hassas olan bireylerin çevresel veya fizyolojik uyarana tepki olarak agresif tavır almalarına neden olan önemli bir beyin serotonin tüketimi gösterdikleri görülmüştür (Heinz ve ark. 1998).

KAYNAKLAR

- Joppa MA, Rowe RK, Meisel RL. Effects of serotonin 1A or 1B receptor agonists on social aggression in male and female Syrian hamsters. *Pharmacol Biochem Behav*, 58(2): 349-53, 1997.
- Higley JD, King ST Jr, Hasert MF, Champoux M, Suomi SJ, Linnolia M. Stability of interindividual differences in serotonin function and its relationship to severe aggression and competent social behavior in rhesus macaque females. *Neuropsychopharmacology*, 14(1): 67-76, 1996.
- Eichelman B, Barchus J. Facilitated shock-induced aggression following antidepressant medication in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 3: 601-604, 1975.
- Ordway GA, Widdowson PS, Smith KS, Halaris A. Agonist binding to Alpha-2-adrenoceptors is elevated in the locus coeruleus from victims of suicide. *J Neurochem*, 63: 617-624, 1994.
- Post RM, Pickar D, Ballenger JC, Inaber D, Rubinow DR. Endogenous opiates in cerebrospinal fluid: Relationship to mood and anxiety. In: Post RM, Ballenger JC, eds. *Neurobiology of Mood Disorders*. Md: Williams & Wilkins, 356-368, 1984.
- Coid J, Allolio B, Rees LH. Raised plasma met-enkephalin in patients who habitually mutilate themselves. *Lancet*, 2: 545-546, 1983.
- Archer J. The influence of testosterone on human aggression. *Br J Psychol*, 82: 1-28, 1991.
- Virkkunen M, Rawlings R, Tokola R, Poland RE, Guidotti A, Nemeroff C, Bissette G, Kalogeris K, Kanonen SL, Linnolia M. CSF biochemistries, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Arc Gen Psychiatry*, 51: 20-27, 1994.
- Higley JD, Mehlman PT, Taub DM, Higley SB, Suomi SJ, Vickers HJ, Linnolia M. Cerebrospinal fluid monoamine and adrenal correlates of aggression in free-ranging rhesus monkeys. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 436-441, 1992.
- Ferris CF, Potegal M. Vasopressin receptor blockade in the anterior hypothalamus suppresses aggression in hamsters. *Physiol Behav*, 44: 235-239, 1988.
- Ferris CF. Serotonin diminishes aggression by suppressing the activity of the vasopressin system. *Ann N Y Acad Sci*, 794: 98-103, 1996.
- Koolhaas JM, Van den Brink THC, Roozendaal B, Boorsma F. Medial amygdala and aggressive behavior: interaction between testosterone and vasopressin. *Aggressive Behav*, 16: 223-229, 1990.
- Haller J, Makara GB, Barna I, Kovacs K, Nagy J. Compression of the pituitary stalk elicits chronic increases in CSF vasopressin, oxytocin as well as in social investigation and aggressiveness. *J Neuroendocrinol*, 8: 361-365, 1996.
- Delville Y, Mansour KM, Ferris CF. Serotonin blocks vasopressin-facilitated offensive aggression: interactions within the ventrolateral hypothalamus of golden hamsters. *Physiol Behav*, 59: 813-816, 1996.
- Ferris CF, Delville Y. Vasopressin and serotonin interactions in the control of agonistic behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 19: 593-601, 1994.
- Ferris CF, Meloni RH, Koppel G, Perry KW, Fuller RW, Delville Y. Vasopressin/serotonin interactions in the anterior hypothalamus control aggressive behavior in golden hamsters. *J Neurosci*, 17: 4331-4340, 1997.
- Winslow JT, Hastings N, Carter CS, Harauha CR, Insel TR. A role for central vasopressin in pair bonding in monogamous prairie voles. *Nature*, 365: 545-548, 1993.
- Gold PW, Robertson GL, Ballenger JC, Rubinow DR, Kellner CR, Post RM, Goodwin FK. Neurohypophyseal function in affective illness. *Psychopharmacol Bull*, 19: 426-431, 1983.
- Gjerris A, Hammer M, Vendsborg P, Christensen NJ, Rafelson OJ. Cerebrospinal fluid vasopressin changes in depression. *BR J Psychiatry*, 145: 696-701, 1985.
- Altemus M, Pigott T, Kalogeris KT, Demitrack M, Dubbert B, Murphy DL, Gold PW. Abnormalities on the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 9-20, 1992.
- Leckman JF, Goodman WK, North WG, Chappell BP, Pritchard LH, Pauls D, Anderson GM, Riddle MA, McSwiggan-Hardin M, McDougle CJ, Barr LC, Cohen DJ. Elevated cerebrospinal fluid levels of oxytocin in obsessive-compulsive disorder: comparison with Tourette's syndrome and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry*, 51: 782-792, 1994.
- Sorensen PS, Wilhardt H, Gjerris F, Warberg J. Impermeability of the blood-cerebrospinal fluid barrier to 1-deamino-8-D-arginine-vasopressin (DDAVP) in patients with acquired, communicating hydrocephalus. *Eur J Clin Invest*, 14: 435-439, 1984.
- Stolk JM, Conner RL, Levine S, Barchas JD. Brain norepinephrine metabolism and shock-induced fighting behavior in rats: differential effects of the shock and fighting on the neurochemical response to a common footshock stimulus. *J Pharmacol Exp Ther*, 190: 193-209, 1984.
- Buijss RM. Vasopressin and oxytocin localization and putative functions in the brain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 47: 86-89, 1990.
- Brownfield MS, Kozlowski GP. The hypothalamo-chorioid tract, I: immunohistochemical demonstration of neurophysin pathways to telencephalic chroid plexus and cerebrospinal fluid. *Cell Tissue Res*, 178: 111-127,

1977.

- Hammer M, Sorensen PS, Gjerris F, Larsen K. Vasopressin in the cerebrospinal fluid of the patients with normal pressure hydrocephalus and benign intracranial hypertension. *Acta Endocrinol.* 100: 211-215, 1982.
- DeBellis MD, Gold PW, Geraciotti TD, Listwak SJ, Kling MA. Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression. *Am J Psychiatry.* 150: 656-667, 1993.
- Altemus M, Swedo SE, Leonard HL, Richter D, Rubinow DR, Potter WZ, Rapoport JL. Changes in cerebrospinal fluid neurochemistry during treatment of obsessive-compulsive disorders with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry.* 51: 794-803, 1994.
- Swedo SE, Leonard HL, Kruesi MJP, Rettew DC, Listwak SJ, Berrettini W, Stipetic M, Hamburger S, Gold PW, Potter WZ, Rapoport JL. Cerebrospinal fluid neurochemistry in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 49: 29-36, 1992.
- Phil RO, Le Marquand D. Serotonin aggression and the alcohol-aggression relationship. *Alcohol Alcohol,* 33(1): 55-65, 1998.
- Heinz A, Higley JD, Gorey JG, Saunders RC, Jones DW, Hammer D. In vivo association between alcohol intoxication, aggression and serotonin transporter availability in nonhuman primates. *Am J Psychiatry.* 155(8): 1023-8, 1998.