

D

UYGUDURUM BOZUKLUKLARININ PATO-FİZYOLOJİSİYLE İLGİLİ SON GELİŞMELER –1

GİRİŞ

Duygudurum bozukluklarının (DB) nasıl sınıflandırılacağı, nereden kaynaklandığı konusu, tâ *Hippocrates*'ten ve beri süregelen bir tanıt (argument) olmuş (Jackson 1986), Hristiyan âleminin önemli tarihî şahsiyetlerinden birisi olan *Aziz Paul* depresyonun "Tanrı'dan gelen" ve "bu dünyâdan gelen" iki tipini tanımlamıştı (Altschule 1967)! Medikal model içerisinde "bütün ruhsal süreçlerin nihâi müşterek yolu beyindir" parsimonisi işi kolaylaştırıp, altta yatan (bozuk) mekanizmanın *nerede olduğu* hususunda bir ışık tutmakla beraber, *ne olduğu* hususunda bir izah getirmektedir ama bu indirgeyicilik, farmakolojik ve psikolojik tedavilerinin ilk ana hedefini, evrimsel psikiyatri açısından da *en yakın sebebinin* (Doksat ve Savrun 2001) aydınlatığı için kullanışlıdır. Yoksa, özellikle tedavi hizmeti açısından bakıldığında, depresyon sâdece bir beyin bozukluğundan ibâret olmayıp, bütün organizmanın, hattâ kişinin içerisinde yaşadığı çevrenin (âilesi, işi, arkadaşları gibi) bir hastalığı olduğu görülecektir (Doksat 1999).

Aslında, bütün mental bozukluklar için geçerli olan bir kavramsal karmaşa burada da bizi zorlamaktadır: Beyinde ne bir duygudurum merkezi vardır, ne de bir anksiyete şebekesi. Pratik olarak DB dediğimiz şeyin aslında neyin bozukluğu olduğu muhtemelen ilerideki zamanlarda da tartışılacaktır (Yazıcı 1997). Bâzi yazarlar mizaç kelimesini

mood (duygudurum, ruh hâli, hâlet-i ruhiye) karşılığı kullanılmaktadır; Araplar da mood karşılığı **mizaç** kullanılmaktadır ama bu Arapça'nın özelliğidir. Kelimeler bize mâl olurken anlam değiştirmişlerdir. Özellikle edebî sahada, temperament karşılığı olarak

Kerem Doksat*, Mert Savrun**

ÖZET

Duygudurum Bozuklukları'nın (DB) pato-fizyolojisi hakkındaki son buluşlar, mes'elenin eskiden sanıldığı kadar basit olmadığını ve monoamin teorisinin yetersizliğini gözler önüne sermektedir. DB'ları çeşitli sistemlerdeki ve nöral süreçlerdeki aksamaların sonucunda, bir nihâi müşterek yol içerisinde gelişmektedir. Üzerinde en fazla çalışılan iki sistem hipotalamus-pitüiter-adrenal (HPA) ve hipotalamus-pitüiter-tiroid (HPT) eksenleridir. Nöro-endokrin ve nöro-immün sistemlerin önemi de her geçen gün daha fazla anlaşılmaktadır. Nöropeptidler, özellikle sitokinler, beyinden elde edilen sinir büyüme faktörü (BDNF) ve bunları eksprese ettiren genler üzerinde gittikçe artan ilgi söz konusudur. Görüntüleme teknikleriyle de, DB'larında özgül kabûl edilebilecek bozukluklar olduğu tesbit edilmektedir. Bu makalede bahsedilen son gelişmeler gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: duygudurum bozukluğu, depresyon, mani, pato-fizyoloji

RECENT ADVANCES IN THE PATHO-PHYSIOLOGY OF MOOD DISORDES –1

ABSTRACT

Recent findings and developments about the patho-physiology of the mood disorders indicate that the reductionist monoamine theory by itself (and all the other reductionist theories of any kind) is no more sufficient to explain the problem.

According to the unifying stress-diathesis model multifactorial contributing, precipitating and/or aggravating factors trigger the development of the mood disorders by different mechanisms but via some common final pathways.

The systems of interest in current research are hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis and hypothalamus-pituitary-thyroid axis. The causal role and importance of the neuro-endocrine and neuro-immune systems are widely investigated. Neuropeptides, especially cytokines, substance P, brain-derived nerve growth factor (BDNF) and the intermediate steps like cAMP, CREB and the genes responsible for the expression of these substances are gaining an increasing acceleration of interest. Also some persuasive evidence accomplished with the screening and imaging techniques are accumulating about specific disturbances related with the mood disorders.

These findings are also closely related and parallel with the evolutionary concept of "proximate causation", leading us to get closer to the "ultimate causation" of the mood disorders (and other "primary" mental disorders).

The structural, neural and biochemical mechanisms related with the patho-physiology of the mood disorders are discovered more and more in an increasing speed. Role of stress on both immune and endocrine systems, on the hippocampal neurotoxicity and neurogenesis, reversal of these pathological processes with antidepressant or mood stabilizing treatment modalities constitute a new set of biological markers about these diseases. This recent developments and findings offer hopes for more accurate diagnoses, therapies, treatments and preventative strategies. The recent developments about the patho-physiology of the mood disorders are reviewed in this article.

Keywords: mood disorder, depression, mania, patho-physiology

*Profesör doktor, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri AD / Telefon: (212) 5884800-99/2352 - E-adres: doksat1@istanbul.edu.tr; doksat@superonline.com

** Doçent doktor, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri AD

huy veya meşrep (artık unutulmuş olan **hult**, çoğulu **ahlât**) kelimelerinin de ifade edildiğini görüyoruz (Erkoç 2000). “Can çıkar huy çıkmaz” atasözü bunun güzel bir örneğidir. **Cloninger** ve arkadaşları mizaç ve karakter mes’elelerinin üzerinde en çok çalışanların başında gelmektedir; belli nörotransmitterlerin ve bunlarla ilgili genlerin spesifik mizaç özellikleriyle bağlantılı olduğunu göstermişlerdir (Cloninger ve ark. 1993). Başlıca dört mizaç ve üç karakter yönü tanımlayıp, bunları ölçmeye yarayan 300 suallik bir ölçek de geliştirmişlerdir (Cloninger ve ark. 1994). Dört **mizaç** arasında yenilik **arama (novelty seeking)**, **zarardan kaçınma (harm avoidance)**, **ödül bağımlılığı (reward dependence)** ve **sebatkârlık (persistence)** bulunduğunu bildirmişlerdir. Bunlardan ikisinin farklı nörokimyasal substratları olduğunu bildirmiş, **yenilik arama** mizacının **dopaminle**, **zarardan kaçınma** mizacının ise **serotoninle** ilintili olduğunu vurgulamışlardır. Üç **karakter** yönü ise **başına buyruklu (self-directedness)**, **işbirlikçilik (cooperativeness)** ve **kendini aşma (self-transcendence)** olarak belirlenmiştir. Diğer kişilik teorileri ve modelleri hem kalıtsal hem de çevresel heterojen faktörleri dikkate alırken, bu psikobiyolojik modelin kişilik fenotipinin ka-

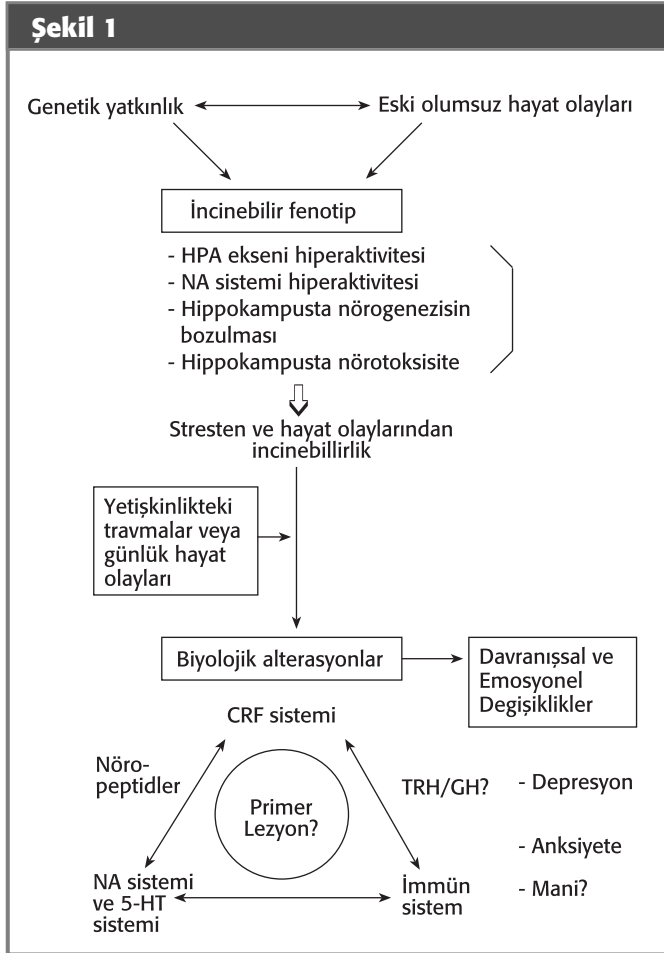
litsal temelini ortaya koyduğunu vurgulamışlardır (Cloninger ve ark. 1996).

Meselâ, Bakırköy grubu “Mizaç (temperament) Bozuklukları” demektedir. Bozuk olan **mizaç (huy)** mudur, başka bir şey midir ve bu temel kavramlar yeterince sarıh olarak aydınlanmış mıdır? Bunun hâli hazırdaki cevabı “hayır”dır. **Stefanis** ve arkadaşları (1999) “**Mood Disorders**” yerine “**Thymos Disorders**”, “**depresyon**” yerine de “**catathymia**” denmesini teklif etmişlerdir -ki, buradaki thymos mizaç (huy) demektir. Burada ve Bakırköy grubunun tercihinde bahsedilen şey **Cloninger**’in bahsettiği mizaçlar mıdır, yoksa **Akiskal** ve takipçilerinin ısrarla vurguladığı hipertimik, siklotimik ve distimik mizaçlar mıdır (Akiskal 1994 ve 1996, Akiskal ve ark. 1998, Perretta ve ark. 1998, Manning ve ark. 1998)?

Benzer bir tanımla da “Primer DB” ve “Sekonder DB” terimleri için söz konusudur. Bunların özgüllük ve güvenilirlikleri tartışmaya açık olduğundan dolayı, DSM ve ICD sistemlerinde sendromik yaklaşım tercih edilmiştir (American Psychiatric Association 1994 ve 2000, World Health Organisation 1992). “Primer” DB’leri klinik özellikleri, her bir epizoddaki semptomların şiddetleri ve hastalığın seyrine göre sınıflandırılmaktadır (Gelder ve ark. 2001). Daha önceleri kullanılan “Organik Mental Bozukluk” kavramı, sanki şizofrenide, depresyonda veya Panik Bozukluğu’nda organizite söz konusu değilmiş gibi hatalı bir çağrışıma yol açtığı için terk edilmiş, genel bir tıbbî duruma (enfeksiyöz, enflamatuar, neoplastik, dejeneratif vs.) veya merkezi sinir sistemini tutan benzeri süreçlere bağlı mental bozukluktan bahsedilir olmuştur. Aslında bu ayırım bile, zımnen, “primer” diye vasıflandırılan mental bozuklukların altında benzer süreçlerin yatmadığı izlenimini bırakmaktadır ki, mes’ele hiç de öyle basit değildir.

Depresyon pek çok **natürel, nürtürel, kültürel ve çevresel** etkenlerin etkisiyle, özellikle de olumsuz hayat olaylarının yaşanmasıyla (vak’aların 2/3’ünde kadarında) (Kendler ve ark. 1999) tetiklenen, bâzen bunlardan birisinin diğerlerinin önüne geçtiği, biyolojik yatkınlığın da önemli rol oynadığı bir hastalıktır. Her ne kadar organizite ve genetik özellikleri daha belirginse de, aynı şeyleri mani için de söylemek mümkündür. Psikomotor bozulma melânkoli için bütün kültürlerde ve zamanlarda spesifik kabul edilmiştir (Jackson 1986). “Endojen-Eksojen, Reaktif-Nörotik” gibi **iki kı-sımlı (binary)** ve “depresyon depresyondur, alt-tipleri sâdece ve klinik tablonun şiddetine göre ayrılır” şeklindeki **üniter** yaklaşımlar arasındaki tartışma hâlen de sürmektedir (Parker 2000).

Diğer bir perspektifle, mültifaktoriyel vesileler veya tetikleyiciler, biyolojik olarak yatkın-



lığı olan bir kişide depresyonu veya bipolariteyi başlatabilmektedir ki, buna stres-diyatez modeli denektedir (Ressler ve Nemeroff 2000) (Şekil-1 ["mani?" itemi tarafımızdan katılmıştır]):

BİYOJEN AMİN DENGESİZLİĞİ

Merkezî sinir sisteminde (MSS) **neokorteks** üst seviye sembolik işlevlere, **mezensefalon** ve alt beyin merkezleri otonom kontrolden, hormon yapımından, uyku-uyanıklık düzeninden sorumludur. Temel duygusal yaşantılarımızın düzenlendiği **limbik korteks** ve diğer **limbik-diensefalik merkezler** ise bu iki kısım da karşılıklı bağlantılara sâhiptir. Bu bölgelerdeki **noradrenerjik nöronlar** duygudurum, uyanıklık, iştah, ödüllendirme ve içgüdüsel dürtülerin düzenlenmesinden sorumludur. **Dopaminerjik nöronlar** haz, cinsellik ve psikomotor aktiviteden sorumluyken, **serotonin ihtiva eden nöronlar** duygulanımların, agresyonun, uykunun, iştahın ve diğer temel işlevlerin üzerinde genel bir düzenleyici (regülatör) role sâhiptir. Dendritik terminallerinde **asetil kolin ihtiva eden nöronlar** ise genellikle katekolaminerjik nöronları antagonize eden işleve sahiptir. Bunların hâricinde beyinde 100'ü aşkın nörotransmitter bulunduğu bilinmekle beraber, **endojen opioidler**, eksitatör glutamat ve inhibitör **gama-aminobütirik asidin** (GABA) DB'deki rolleri hakkında yeterince tatminkâr bilgi mevcut değildir. İtiraf etmek gerekir ki, depresyonun altında yatan esas biyolojik mekanizmayı ve gerek ilaçların, gerekse diğer bedensel tedavilerin neyi düzelttiğini (biyolojik hedeflerini) kesin olarak bilmiyoruz. Bu konudaki teori ve izahlar sinir-bilimdeki bilgilerimiz arttıkça tekrar gözden geçirilmekte, adım adım en doğruya yaklaşılmaktadır. İlk zamanlar monoaminlerin yetersizliği üzerinde durulmuş, sonra diğer nörotransmitterler, hücre içi ikinci ve diğer haberciler araştırılmaya başlanmış, en son olarak da gen ekspresyonu incelemeye alınmıştır.

Monoamin nörotransmitterlerin, özellikle de norpinefrin (NE veya noradrenalin: NA) ve/veya serotonin (5-hidroksitriptamin: 5-HT) eksikliğinin depresyona yol açtığı şeklindeki indirgeyici ve basit teoridir. Aslında, bu iki nörotransmitterin işlevlerinin de diğerleriyle birlikte ele alınmaları gerekir. Gerek depresyonda, gerekse anksiyete bozukluklarında NA ve 5-HT sistemlerindeki anormâlliklerin rolü hakkında muazzam sayıda delil mevcuttur. Bunların çoğunluğu **serotonerjik işlevde yetersiz aktivitenin, noradrenerjik işlevde ise karmaşık bir düzensizliğin**, genellikle de bu sistemin aşırı aktivasyonunun bulunduğu işaret etmektedir. Antidepresan tedaviye serotonerjik işlevde artış ve noradrenerjik işlevde azalma eşlik eder ki, bu değişiklikler de antidepresan eylemden için gerekli olabilir. Bu sistemlerin disregülasyonu depresyon ve anksiyetenin pek çok semptomunu açıkça ortaya çıkarmaktadır. Buna karşılık, bu bozuklukların altında yatan sebeplerin illâki sâdece NA ve 5-HT sistemlerinde bulunması gerekmemektedir. Da-

ha ziyâde, bunların disfonksiyonu, hep birlikte affektif hastalık semptomlarının ortaya çıkmasında rol alan diğer bâzı nörobiyolojik sistemler tarafından modüle edilmeleri veya onları modüle etmelerindeki rollerine bağlıdır. Beynin muhtelif bölgelerindeki serotonerjik ve noradrenerjik modülasyonun açığa kavuşturulması hem spesifik semptomatolojinin, hem de ötimik ve anormâl duygudurum ve anksiyete hâllerinin altında yatan devrelerin keşfedilmesini sağlayacaktır. Kortikal regülasyonun kesintiye uğraması konsantrasyon ve hâfıza bozukluklarına, bunlarla beraber de kontrol edilemeyen aşırı evhamlara yol açıyor olabilir. Hipotalamik anormâllikler muhtemelen iştahta, libidoda ve otonom işlevlerdeki ârizalara yol açmaktadır. Talamik ve beyinsapı yapılarındaki disregülasyon uyku-uyanıklık bozukluklarını doğuruyor gibi görünmektedir. Nihâi olarak, kortikal-hippokampal-amigdala yollarının anormâl modülasyonu kronik aşırı duyarlı stres ve korku cevaplarına, muhtemelen de anksiyetenin, anhedoninin, agresyonun ve affektif diskontrolün ortaya çıkmasında rol oynamaktadır (Ressler ve Nemeroff 2000).

MSS'nin hedonik ve temel içgüdüsel dürtülerin işlevlerinden sorumlu olan NA sisteminin DB'deki rolü şöyle özetlenebilir (Schatzberg ve Schildkraut 1998): Bipolar 1 Bozukluk (BB-1) vak'aları (BB-2 değil), idrar MHPG düzeylerine ve diğer katekolamin ve metabolitleri ölçümlerine bakılarak, ünipolar MDB hastalarından ayrılabilir. En azından bazı ünipolar majör depresyon hastalarında katekolaminlerde ve metabolitlerinde yükselme bulunmaktadır. Depresyonlu hastalardaki katekolaminlerin ve metabolitlerinin yükselmesi yanı sıra platelet MAO (monoamin oksidaz) aktivitesinde de görülen artışlar, kortizol düzeylerinde ve yükselmeyle ve DST (deksametazon) nonsüpresyonu ile ilintilidir. İdrar MHPG (3-metoksi 4-hidroksi metil glikol) düzeyleri düşük olan hastalar, imipramin'e (ve muhtemelen de fluoksetin'e), yüksek MHPG'si olanlardan daha iyi cevap vermektedir. Depresif hastalar gerek depresyon gerekse remisyon dönemlerinde klonidin verildiğinde küntleşmiş GH cevabı verirler. Depresif hastaların β reseptörleri, özgül antagonistlere mâruz kaldıklarında, azalmış cevap gösterirler. Manik hastalarda katekolamin ve metabolitlerinin düzeyleri yüksektir. Depresif hastaların anti-depresanlarla, manik hastaların da lityum karbonat'la tedavi edilmeleri, NA cirosunda azalmaya yol açar. Bütün bunlar, noradrenerjik sistemin DB'de rolü olduğunu ama, mevcut bilgilerimize bakarak, tek başına tam sendromu izah edemediğini göstermektedir.

NÖRO-ENDOKRİN VE İMMÜNOLOJİK YAKLAŞIMLAR

İnsan vücudunda kendinden olanla olmayanı (self ile non-self'i) ayırt edebilen başlıca iki sistem vardır: Nöro-endokrin sistem ve nöro-immün sistem. Duygusal travmaların gerek depresyona gerekse **hipotiroidi, Cushing hastalığı** gibi nöro-endokrin bo-

zukluklara öncelik ettiğini çok iyi bilinmekle beraber, psikolojik rahatsızlıkla ilintili olan nöroendokrin değişikliklerin sebep mi, presipitan mı, sürdürücü mü yoksa ikincil mi olduğu bilinmemektedir. Üzerinde en fazla çalışılan iki endokrin sistem **hipotalamus-pitüiter-adrenal (HPA)** ve **hipotalamus-pitüiter-tiroid (HPT)** eksenleridir. Majör depresyonu olan hastaların yaklaşık yarısında aşırı kortizol salgılanması bulunur ve bu durum deksametazon süpresyon testiyle (DST) gösterilebilir (Musselman ve ark. 1998).

Tiroid hormonlarının insan beyninin gelişimi ve yapılanması üzerinde muazzam etkisi olduğu da bilinmektedir. Buna karşılık, gelişimini tamamlamış beynin işlevleri üstündeki tiroid etkileri şöyle özetlenebilir (Loosen 1986, Ahmed ve Loosen 1997, Musselman ve ark. 1998): 1) Depresyon ve kognitif bozulma hipotiroidinin tipik belirtileri arasındadır; 2) Tiroid hormonları (TH), özellikle de T_3 antidepresanlara cevabı arttırabilmekte, cevap vermeyen vak'aları da verir hâle getirebilmektedir. 3) Antidepresanlar, litium, uyku mahrumiyeti ve EKT (elektrokonvulsif tedavi) gibi oldukça farklı tedaviler görmekte olan depresif hastalar üzerinde yapılan pek çok araştırmada serum tiroksin (T_4) konsantrasyonlarında dinamik düşüşler tesbit edilmiştir; 4) Tirotropin salıverici hormon (TRH) verilen ötimik ve başta depresyon olmak üzere, çeşitli nöropsikiyatrik rahatsızlıkları olan kişilerde tipik bir kendini iyi hissetme ve gevşeme hâli görülmektedir; 5) Âşikâr tiroid patolojilerine majör depresyonda az rastlanırsa da, silik-belli belirsiz tiroid işlev bozuklukları mutattır (msl. TSH'nin diüurnal salıverilmesinde kayıp veya küntleşme, dolayısıyla da noktürnal TSH artışının olmaması, TRH verilmesine karşı künt bir TSH cevabının alınması, subklinik hipotiroidi ve artmış oranda antitiroid antikorlara rastlanması).

Antidepresanlara suprafizyolojik dozlarda T_4 eklenmesinin, diğer bütün antidepresan veya profilaktik tedavilere dirençli vak'aların %50'sinde hem akut antidepresan hem de koruyucu etkisi olabilmektedir. T_4 periferde aktif birleşimi olan T_3 'e dönüşür; çeşitli antidepresan tedavilerinde, amigdalada bulunan mitokondriada T_3 'ün seçici olarak arttığı bildirilmiştir ve T_3 'ün genel olarak bütün nöronal aktiviteleri arttırıcı etkisi vardır (Baumgartner 2000) ve nükleer reseptörler vasıtasıyla gen ekspresyonunu değiştirici, hücre zarına bağlı reseptörleri ve ikinci habercileri etkileyici eylemleri olabileceği bildirilmiştir (Newman ve ark. 2000).

Klâsik psikiyatrik kriterler ile tanımlanan hasta popülasyonlarında da, primer tiroid işlev bozukluğuna bağlı olarak gelişen psikiyatrik hastalıklara benzer şekilde, tiroid regülasyonunda çeşitli ârızalar bulunduğu bildirilmiştir (Markey ve Shafer 1982). Belirtiler aynı zamanda anksiyeteli, yeme bozukluğu olan, şizofrenik, demanslı hastalarda da görüldüğü hâlde, bu güne kadar gerçekleştirilen gözlemlerin çoğu duygudurum bozukluğu olan hastalarda yapılmıştır.

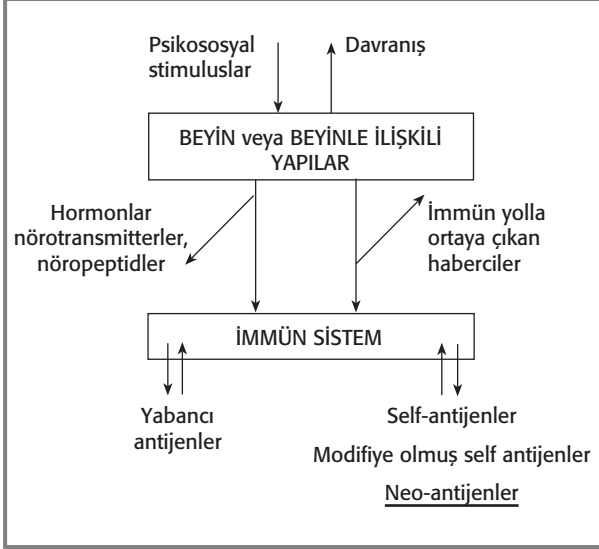
Depresif hastaların, akut fazdayken, remisyon dönemindekine kıyasla daha yüksek T_4 düzeyleri sergilediği, depresif rekürrense (tekrarlamaya: yinelemeye) giren hastaların, ötimik hastalara göre daha düşük serbest tiroksin seviyeleri (bağlı tiroksine karşı) ve daha yüksek TSH (tiroid stimulan hormon) salgılanması gösterdiği yönünde bulgular vardır. Normâl nüfusa göre, depresif hastalarda serbest T_3 (fT_3) düzeylerinde bir azalma, TSH'da ve BOS'daki (beyin omurilik sıvısı) rT_3 seviyesinde artış ve özellikle antitiroid-antikorların titrelerinde artmış bir prevalans olduğu belirtilmiştir (McLorty ve Goldberg 1978).

TH'nin MSS'nin normâl gelişiminde önemli rol oynadığı ve postnatal hayatın kritik dönemleri sırasında meydana gelecek bir tiroid yetersizliğinin beynin gelişiminde bozukluğa yol açabileceği kabul edilmektedir. TRH, TSH ve TH'nin salıverilmelerinin nörotransmitterlerce nasıl modüle edildiği konusundaki bilgiler hâlâ oldukça sınırlıdır. Genel kanaât, merkezî noradrenerjik sistemlerin temel olarak TSH salıverilmesinde uyarıcı, dopaminerjik nöronların ise azaltıcı tesiri olduğu yönündedir; gonadal steroidlerin, nörotensinin, kolesistokininin, vazoaktif intestinal peptidin ve başka nöromodülatörlerin de rolleri vardır. TH, aynı zamanda, genel olarak presinaptik noradrenalin salıverilmesini azaltmak ve postsinaptik β -adrenoseptör sayısını arttırmak sûretiyle, merkezî adrenoseptör işlevlerinin de önemli bir düzenleyicisidir. Hipotiroidide bu etkiler azalır. Bu değişimler, farmakolojik ve elektrokonvulsif tedavilerle ilişkili olarak, ve β adrenerjik reseptör duyarlılığındaki değişimlerle paralellik göstermekte ve tedaviye dirençli depresyonda eklenen TH'nin tedaviyi güçlendirici etkisini açıklayabilmektedir. Primer endokrin işlevine ek olarak, TRH'nin özellikle septohippokampal bölgedeki kolinerjik sistemler, mezolimbik ve nigrostriatal dopaminerjik sistemler yoluyla nöronal eksitabilite, davranış ve nörotransmitter regülasyonu üzerinde de doğrudan etkileri vardır. Panik Bozukluğu vak'alarında TRH'nin artmış bulunduğu bildirilmektedir. Klinik popülasyonlarda TRH'nin antidepresan etkisi olabileceği düşüncesi artık şüpheyle karşılanmaktadır. Gerek primer gerekse sekonder tiroid işlev bozukluğu gösteren hastalarda davranış değişikliklerine sık rastlanır, hattâ ilk belirtiler psikiyatrik bulgular olabilir (Ata 1999).

İmmün sistem, bir reseptif-sensoriyel (alıcı-duyuşsal) organ gibi davranarak, merkezî nöro-endokrin yapıları cereyan etmekte olan immün faâliyetten haberdar eder; immün-nöroendokrin devreler de immün cevabın düzenlenmesine katkıda bulunur. Hormon benzeri maddeleri imâl etme kapasitesi sayesinde, immün sistem de enfektif, enflamatuar ve neoplâstik süreçlere karşı gösterilecek nöro-endokrin ve metabolik ayarlarda yer alır.

Vücudumuzda kendinden olanla olmayanı (self ile non-self'i) tefrik edebilen başlıca iki sistem olan nöro-endokrin ve immün sistemlerin işlevleri de çok

Şekil 2:



iç içe geçmiştir (Şekil 2).

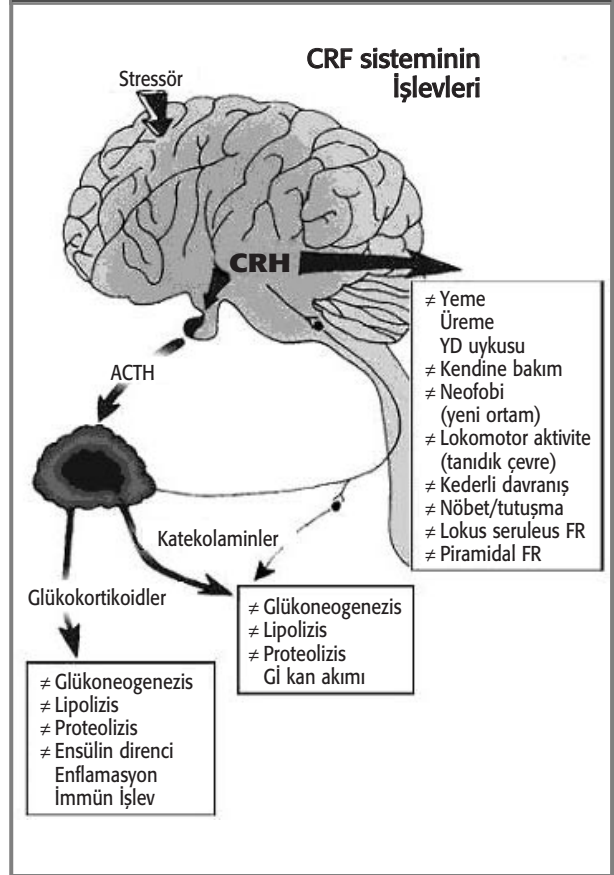
Lenfositlerde imâl edilen interlökin-1 (IL-1) beynisapından hipotalamik paraventricüler nukleusa (PVN) giden noradrenerjik projeksiyonları aktive eder. Bu girdi de **hipotalamo-pituiter-adrenokortikal eksenini (HPA)** aktive ederek, hipotalamusun eminensia medialisinden **kortikotropin salıverici faktör (CRF)** salıverilmesini sağlar. CRF, ön hipofizden ACTH salgılanmasını çoğaltarak, böbreküstü korteksten glukokortikoidlerin sentezlenmesini ve salıverilmesini artırır. Glukokortikoidler ise lenfositlerde gerçekleşen sitokin imâli üzerinde negatif geri-bildirim yol açar.

Başta **depresyon** olmak üzere, bütün psikiyatrik bozukluklar stresör etki gösterirler (Maddock ve Pariante 2001). Hücre tiplerinden en çok CD4, CD3, CD16/56, CD19 üzerinde çalışılmışsa da, en anlamlı sonuçlar CD16 hücrelerinin sayı ve işlevlerinde bulunmuştur. Daha ziyâde sitokinler, IL-1, tümör nekrotizan faktör (TNF) ve IL-6 üzerinde durulmuştur. Son dönemlerde adhezyon molekülleri ve "heat shock protein" (HSP) üzerinde yoğunlaşmaktadır. Stresi yüksek olan kişilerde lokal yara iyileşmesi süreci de yavaşlar ve gecikir. Bunun, yara çevresindeki proenflamatuar sitokin imâlindeki azalmayla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Yüksek stres sitokinlerinde, IL-1 ve IL-8'de lokal azalmaya ve tükürük kortizol düzeylerinde yükselmeye yol açmaktadır. Şizofrenlerin immünitésinin viral ve romatizmal hastalıklara karşı koruyucu rolü oynadığı, özellikle klorpromazin tedavisiyle bu özelliğin ortadan kalktığı defaten bildirilmiştir. Gene şizofrenlerin periferik kanlarında değil de, BOS'larında IL-2'nin artmış bulunmakta olması, bu maddenin nörodevelopmental ve nöroregülâtör rolleri dikkate alınır, üzerinde çalışılması ve düşünülmesi gereken bir bulgudur (Glaser ve ark. 1999, Dunn 1998, Irwin

1998, Savrun ve ark. 1997, Ader ve Cohen 1993, Schmolli ve ark. 1992, Ader ve ark. 1991). Somatostatin, büyüme hormonu ve TRH'a bağlı TSH salıverilmesini inhibe eder; kortizolün de benzer tesiri vardır (Joffe ve Sokolov 1994). CRF sistemi vücudu çok yönlü olarak etkiler (Ressler ve Nemeroff 2000'den değiştirilerek Şekil 3)

41-amino asidli bir peptid olan (Vale ve ark. 1981) ve deney hayvanlarının MSS'lerine enjekte edildiğinde arama davranışını, gıda alımını ve cinsel faaliyeti azaltıp, davranışsal ümitsizlik belirtilerinin hepsini ortaya çıkaran (Arborelius ve ark. 1999) CRH₁'in bu klinik etkileriyle, ya depresyona yol açıcı ya da vâsıta olucu bir rol oynadığı aşikârdır. CRH₁ antagonistlerinin yeni antidepresanlar, anksiyolitikler olabilecekleri, hattâ PTSD ve ilintili bozuklukların gelişmesini önleyici olabileceği üzerinde durulmaktadır (Holsboer 1999, Arborelius ve ark. 2000). Hiç antidepresan veya benzeri ilaç almamış depresif yetişkinlerin ve intihar kurbanlarının beyinlerinde CRH'ın artmış olduğu bilinmektedir (Nemeroff ve ark. 1984, Arato ve ark. 1989). Gene intihar kurbanlarının prefrontal bölgelerindeki reseptör bağlanması şiddetle azalmış olduğu, bunun da muhtemelen kronik CRH yüksekliğine bağlı adaptif bir değişiklik

Şekil 3:



olduğu gösterilmiştir (Nemeroff ve ark. 1988). EKT veya fluoksetin’le yapılan etkili antidepresan tedavileri, tıpkı diğer HPA eksenini anormallikleri gibi, CRH seviyelerinin normâle dönmesi de bunun süreklilik değeri, durumsallık gösteren bir bulgu olduğuna işaret etmektedir (Nemeroff ve ark. 1991, De Bellis ve ark. 1993). Kronik antidepresan tedavisinin strese bağlı CRF nöronları duyarlılığını azalttığı defâten gösterilmiştir (Stout ve ark. 2002).

İnsanlarda sitokin kullanılması (msl. Alfa-interferon) akut depresif tablolar oluşturmaktadır. İnterferon-alfa tedavisi sırasında %50’yi geçen oranlarda majör depresyona rastlandığı ve bunun antidepresanlara cevap verdiği epeydir bilinmektedir (Capuron ve ark. 2002b, Farah 2002) Etolojik gözlemlerden yola çıkarak, evrimsel bir perspektifle, insanda görülen psikiyatrik bozuklukların anlaşılmasına yönelik çabalardan biri olan **Charlton**’un evrimsel adaptasyonla bağlantılandığı teorisinde, depresyon için “keyifsizlik teorisi (malaise theory)” adını verdiği yeni bir etiyolojik model teklif etmiştir (Doksat ve Savrun 2001). Teori, kaynağını, hayvanlarda görülen **hastalık davranışı** adını verdiği bir adaptasyon mekanizmasından almıştır (Konsman ve ark. 2002). Moleküler düzeyde, bu değişiklikler IL-1 ve TNF-alfa gibi **pro-enflamatuar sitokinelere** bağlıdır; periferde salıverilen bu maddeler süratli olarak primer afferent sinirler yoluyla, yavaş olarak da koroid pleksusta ve sirkumventriküler organlardan beyne nüfuz edip, parenkime yayılmaktadırlar (Dantzer 2001). Hastalık davranışı hayvanlarda akut bir enfeksiyon veya enflamatuar hastalığa karşı geliştirilen fizyolojik ve psikolojik adaptasyon olarak tanımlanır. Etolojik gözlemlerde, hastalık davranışı gösteren hayvanların, ateş, yorgunluk, uyku bozukluğu, psikomotor rötardasyon, anhedoni (yeme ve seks yapma gibi hoş giden aktivitelerden uzak durmak) ve kognitif işlevlerde bozulma sergiledikleri görülmüştür. Bu tablo ateş ve uyku bozukluğu hâli hariç, insanlardaki majör depresyon semptomlarının aynıdır. Hastalık davranışı, enerjiyi korumak, riskleri azaltmak, immün cevabı arttırmak gibi işlevleri yerine getirir. Majör depresyon da, bir anlamda, fiziksel bir hastalığa verilen davranışsal bir cevap olarak düşünülebilir. Düşük duygudurum keyifsizliğin ürünüdür. Böylece depresyonun primer olarak bir affektif bozukluk olmadığı, depresyonda primer patolojinin somatik olduğu, çökkün duygudurumun bozulmuş fiziksel duruma ikincil olarak geliştiği iddia edilmektedir. Nitekim, aslında somatotimik bir depresyon çeşidi olarak da bakılan tartışmalı bir teşhis olan fibromiyalji de IL-8 ile ağrının şiddeti ve depresyon puanı paralel olarak yüksek bulunmuştur (Gür ve ark. 2002). Meselâ, majör depresyonla Somatizasyon Bozukluğu kıyaslandığında, majör depresyonu olan hastaların enflamatuar cevap sistemlerinde CD8 artışıyla karakterize bir T hücresi ve monosit faaliyeti artışı (IL-1RA) gözlenirken, Somatizasyon Bozukluğu olanlarda antienflamatuar kapasitede bir azalma (düşük

CC16), monositik aktivasyon (IL-1RA artışı) ve T lenfosit faaliyeti azalma (düşük CD8 ve IL-6) bulunmuştur (Rief ve ark. 2001).

Hayvanlarda hastalığa bağlı olarak yaşanan hastalık davranışı, insanlarda fiziksel bir bozukluk olmadan hastalık davranışının eşdeğeri olarak kabul edilen majör depresyon hâlinde nasıl ortaya çıkmaktadır? Yoksa, henüz bilmediğimiz bir başka patolojik süreç mi var? Bu önemli suâl, olumsuz emosyonların hayatı kısalttığı ve her türlü hastalığın gerek ortaya çıkmasında, gerekse seyrinin vahamet kazanmasında rol oynadığı artık ispatlandığına ve bunda da sitokinlerin önemli rol oynadığı anlaşıldığına göre (Kiecolt-Glaser ve ark. 2002), büyük önem taşımaktadır. O derece ki, karbohidrattan fakir bağlı transferin, MAO-B, solubl interlökin-2 reseptörü ve kolesterolün, her ne kadar çok güvenilir ve özgül değilse de, kronik alkol bağımlılarında intihar açısından yordayıcı değeri olduğu gösterilmiştir (Gorwood 2001).

Majör depresyonun sitokinler ile ilişkisini vurgulayan çok sayıda araştırma yayınlanmaya başlamış, nöral kök hücrelerinin hipokampusta ve belli beyin bölgelerindeki rejenerasyonu, göçü ve nöral plastisite üzerindeki rolleri vurgulanır olmuştur (Reichenberg ve ark. 2001, Capuron ve ark. 2002a). Özellikle **beyinden elde edilen sinir büyüme faktörünün** (brain-derived neurotrophic factor: **BDNF**) buradaki hayatî önemi ve 5-HT gibi nörotransmitterlerin bu maddeler üzerindeki eylemleri açığa çıkarılmıştır (Benninghoff ve ark. 2002). Nöral sistemlerin uygun adaptif plastisiteyi gerçekleştirememeleri depresyona yol açarken, antidepresan tedaviler bunu tesis etmektedir. Stresin nöron atrofisi hattâ ölümüne, hipokampusta nöroenezisin azalmasına yol açtığı, majör ve tekrarlayan depresyonlarda hipokampal harabiyet olduğu bilinmektedir (Lovallo ve Thomas 2000). Antidepresanların hipokampal nöroenezisi arttırmasındaki temel mekanizma muhtemelen cAMP transdüksiyon kaskadını, CREB ve BDNF gen ekspresyonunu arttırmaları süretiyle gerçekleşmektedir (Vaidya VA, Duman 2001). Kronik antidepresan veya duygudurum dengeleyicisi verilmesi cAMP sinyal transdüksiyon kaskadını yukarıya-ayarlamakta (up-regulation), bu da transkripsiyon faktörü CREB’nin imâlinde ve işlevinde artmaya yol açmaktadır. CREB ekspresyonunun artışı ise bâzi özgül genlerin yukarıya-ayarlanmasını sağlamaktadır ve nörotrofinlerden BDNF de bunlar arasındadır. Kronik antidepresan tedavisi hipokampal ve kortikal nöronlardaki BDNF ekspresyonunu arttırmakta ve strese tahammülü arttırmaktadır. Antidepresanlarla tedavi edilen hastaların dentat girus, hilus ve supragranüler bölgelerinde BDNF ekspresyonunda artış olduğu defâten gösterilmiştir (Chen ve ark. 2001). **BDNF azalmasının depresyonun doğrudan ve net bir göstergesi olduğu anlaşılmıştır** (Karege ve ark. 2002). Bu da, **bu maddenin müstakbel antidepresanlar için ya doğrudan bir hedef oluşturacağı ya da bizzat ilaç olarak verilebileceği**

anlamına gelir. Mani için henüz bu hususta net bir bulgu mevcut değilse de, Bipolar Bozukluğun patogenezinde BDNF'nin oynadığı rol hakkında genetik bilimcilerin de bulguları artmaktadır (Neves-Pereria ve ark. 2002).

Böbrekten salgılanan bir platelet-spesifik salgı proteini **beta-tromboglobülin**'in damar aterosklerozu artırıcı etkisi yüksektir ve majör depresyonu olanlarda da bu madde yüksek bulunmuştur (Musselman ve ark. 2002). Anormâl sitokin metabolizması sonucu hastalık davranışının maladaptif formu olarak majör depresyon veya, en azından, pek çok depresif semptom ve belirti ortaya çıkmaktadır (Corcos ve ark. 2002). Depresyon ve stres glukokortikoidleri ve bazı sitokinleri yükselterek özellikle dentat gırista olmak üzere, hippocampal nöron rejenerasyonunu bastırmaktadır (McEwen 2001). Ayrıca, **ensülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)** ve muhtemelen diğer IGF'lerle postmenapozal meme kanseri, prostat ve diğer organ kanserlerinin gelişmesi arasında doğrudan ilinti bulunabileceği, bu maddenin depresyonda yükseldiği bilinmekte olduğuna göre, âdeta bir tavuk yumurta etkileşiminin söz konusu olabileceği vurgulanmaktadır (Moyad ve Pienta 2002). Zâten, "sekonder" depresyonun gelişmesinde de sitokinlerin doğrudan rolü vardır (Yirmiya ve ark. 2000). Stresin ve glukokortikoidlerin nörotoksositeye yol açarak hippocampusun yanısıra, prefrontal kortekste (PFC) de harabiyete sebep olduğu, gerek majör depresyonlu gerekse bipolar hastalarda subgenual PFC'de hücre kaybına, dorsolateral ve orbitofrontal kortekste hücre atrofisine, hipotalamus ve dorsal rafe nukleuslarında ise hücre sayısında artışa yol açtığı bilinmektedir (Rajkowska 2000). Nitekim, **glükokortikoid reseptör antagonistleri** müstakbel antidepresan ve/veya antipsikotik ilâçların potansiyel hedefleri arasındadır. Bir progesteron reseptörü antagonisti olan **mifepriстон**'un (17 hidroksi-11-4[dimetilaminofenil] 17[L-propinil]estra-4,9-dien-3-on) 600 ilâ 1200 mg/gün dozlarında verildiğinde psikotik majör depresyonda çok iyi geldiği bildirilmiştir; mifepriстон spesifik bir GR-II antagonisti olup, GR-I'e affinitesi son derecede düşüktür (Rothschild ve Belanoff 2000).

P maddesi (SP) beyinde yaygın olarak, özellikle de amigdalada, striatumda, hippocampusta ve periaküduktal gri maddede bulunur. 5-HT ve NA nöronlarında kotransmitter ve nöromodülatör etkisi vardır. SP yolları ağrı, depresyon ve anksiyete gibi aversif ve zorlayıcı durumlara mâruz kalındığında faaliyete geçer. **P maddesi antagonistlerinin** psikotrop ve antidepresan etkililikleri olabileceği fikri ilk olarak potansiyel yeni analjezikler araştırılırken doğmuştur (Stahl 1999). TSAların (trisiklik antidepresanların) amigdalada SP ekspresyonunu aşağıya-ayarladığı gösterilmiştir (Shirayama ve ark. 1996). SP reseptörlerinden nörokinin-1 (NK1) antagonizmasının potansiyel antidepresan etkisi olabileceği bilinmektedir. Bu eyleme sahip MK-869'nin paroksetin ve plaseboyla ki-

yaslandığı bir çalışmada paroksetin'e eşdeğerde anksiyolitik ve antidepresan etki gösterdiği, gerek cinsel işlev bozukluğu üzerinde gerekse başka alanlarda istenmeyen yan etkilerinin daha az görüldüğü bildirilmiştir (Kramer ve ark. 1998, Nutt 1998).

NÖROPATOLOJİK BULGULAR

Volümetrik manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) tetkiklerinde başlıca frontal lobda, medial temporal lobda (hippokampal formasyon ve amigdala) ve striatumda pozitif bulgular tesbit edilmiştir (Elkis ve ark. 1995, Videbech 1997, Hoge ve ark. 1999, Soares ve Mann 1997, Pearlson 1999, Drevets 2000). Bu bölgelerin lezyonlarında da "sekonder" duygudurum bozuklukları ortaya çıkmakta, kezâ bu bulgular bir kısmından yukarıda bahsettiğimiz nörofizyolojik, işlevsel görüntüleme ve biyokimyasal çalışmaların sonuçlarıyla da imtizaç etmektedir. Bütün bunlara istinâden, duygudurum bozukluklarının pato-fizyolojisinden **kortiko-limbik** ve **kortiko-striatal şebekelerin** disfonksiyonunun sorumlu olduğu üzerinde yaygın bir görüş birliği oluşmuştur (Harrison 2002). Daha da geniş kapsamlı bir ifadeyle, **limbik-talamik-kortikal devrelerin (LTC)** (amigdala, medial talamus, orbital ve medial prefrontal korteksler dâhil) ve **limbik-kortikal-striatal-pallidal-talamik devrelerin (LCSPT)** (LTC'nin bazı komponentleriyle striatumun ve pallidumun bazı kısımları) duygudurum bozukluklarının pato-fizyolojisinde yeri aldığı netleşmiştir (Gönül 2002).

Bilindiği gibi, fetal hayattan ölüme kadar belli süreçler iç içe yürür: Programlı nöron ölümü, apoptoz, yeni nöron yapımı, sinaptoneogenezis ve sinaptik budanma, nörotoksik sebeplerle nöron atrofisi veya ölümü gibi... Bütün bunlar nöronal, nöral ve serebral plastisitenin gücünü tâyin eden faktörlerdir (Zigmond ve ark. 1999). Bu dengeler arasında bozukluğa yol açan "primer" veya "sekonder" patolojik süreçler mental bozuklukların, ezcümle DB'lerinin gelişmesinde rol oynamaktadır. Sonuçta, nöron atrofisinden ölümüne ve gliozise kadar çeşitli yozlaşmalar DB'larıyla paralel seyretmektedir (Harrison 2002).

KAYNAKLAR

- Ader R, Felten DL, Cohen N: Psychoneuroimmunology - 2nd Edition. San Diego, Academic Press, 1991.
- Ader R, Cohen N. Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. Annual Review of Psychology, 44:53-85, 1993.
- Akiskal HS. Temperaments on the border of affective disorders. Acta Psychiatr Scand 1994; 89[suppl 379]:32-37.
- Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. J Clin Psychopharmacol 1996; 16[suppl 1]:4S-14S.
- Akiskal HS, Placidi GF, Maremmi I, Signoretta S, Liguori A, Gervasi R, Mallya G, Puzantian VR. TEMPS-I: delineating the most discriminant traits of the cyclothymic, depressive, hyperthymic and irritable temperaments in a nonpatient population. J Affect Disord 1998 Oct; 51(1):7-19.

- Manning JS, Haykal RF, Akiskal HS. The role of bipolarity in depression in the family practice setting. *Psychiatr Clin North Am* 1999 Sep; 22(3):689-703.
- Alfaro C. Clinical consult. *Psychopharmacology Update* Nov 2000; 11(11):5,1p.
- Altschule MD. The two kinds of depression according to St Paul. *Br J Psychiatry* 1967; 113:779-780.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV. DSM-IV.* American Psychiatric Association, Washington (DC), 1994.
- American Psychiatric Association. *Electronic DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-Text Revision).* American Psychiatric Publishing, Inc, Washington (DC), 2000.
- Arato M, Banki CM, Bissette G, Nemeroff CB. Elevated CSF CRF in suicide victims. *Biol Psychiatry* 1989; 25:355-359.
- Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 1999; 160:1-12.
- Arborelius L, Skelton KH, Thirvikraman KV, Plotsky PM, Schulz DW, Owens MJ. Chronic administration of the selective corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonist CP-154,526: behavioral, endocrine and neurochemical effects in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 Aug; 294(2):588-597.
- Ata E. *Tiroid Hastalıkları ve Nöropsikiyatrik Açılımları.* Melissa Matbaacılık, İstanbul, 1999.
- Baumgartner A. Thyroxine and the treatment of affective disorders: an overview of the results of basic and clinical research. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3:149-165.
- Benninghoff J, Schmitt A, Mossner R, Lesch KP. When cells become depressed: focus on neural stem cells in novel treatment strategies against depression. *J Neural Transm* 2002 May; 109(5-6):947-962.
- Capuron L(a), Ravaut A, Neveu PJ, Miller AH, Maes M, Dantzer R. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry* 2002; 7(5):468-473.
- Capuron L(b), Gummnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Remsnider A, Nemeroff CB, Miller AH. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 2002 May; 26(5):643-652.
- Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 2001 Aug 15; 50(4):260-265.
- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:975-990.
- Cloninger C, Przybeck T, Svrakic D, Wetzel R. *The Temperament and Character Inventory (TCI): A Guide to its Development and Use.* St Louis, Washington University, Center for Psychobiology of Personality, 1994.
- Cloninger C, Adolfsson R, Svrakic D. Mapping genes for human personality. *Nat Genet* 1996; 12:3-4.
- Corcos M, Guilbaud O, Hjalmarsson L, Chambry J, Jeammet P. Cytokines and depression: an analogic approach. *Biomed Pharmacother* 2002 Mar; 56(2):105-110.
- Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci* 2001 Mar; 933:222-234.
- De Bellis MD, Gold PW, Geraciotti TD Jr, 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* 1993 Apr; 150:656-657.
- Doksat MK. *Dirençli Depresyonda Tedavi* In: Eker, E (editor). *Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller.* ÜCerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu 2-3 Aralık 1999, yayın no: 17, İstanbul. 1999, p. 75-91.
- Doksat MK, Savrun M. Evrimsel psikiyatriye giriş. *Yeni Symposium* 2001; 39(3):131-150.
- Drevetz WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48:813-829.
- Dunn AJ. *Interactions Between the Nervous System and the Immune System - Implications for Psychopharmacology - Chapter 69* In: Watson SJ, editor. *Psychopharmacology 1998 Edition CD-ROM,* American College of Neuropsychopharmacology Inc, Lippincott-Raven, 1998.
- Elkis H, Friedman L, Wise A, Meltzer HY. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:735-746.
- Erkoç Ş. Kişisel görüşme, 12 Nisan 2000.
- Farah A. Interferon-induced depression treated with citalopram [letter]. *J Clin Psychiatry* 2002 Feb; 63(2):166-167.
- Gelder M, Mayou R, Cowen P. *Mood Disorders* In: *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry.* Oxford University Press, Oxford, 2001. p. 271-325.
- Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, MacCallum RC, Laskowski BF, Malarkey WB. Stress-related changes in proinflammatory cytokine production in wounds. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:450-456.
- Gorwood P. Biological markers for suicidal behavior in alcohol dependence. *Eur Psychiatry* 2001 Nov; 16(7):410-417.
- Gönül AS. Cortico-striato-cerebellar circuit dysfunction in psychotic (delusional) depression. *Yeni Symposium* 2002; 40(2):76-77.
- Gür A, Karakoç M, Nas K, Remzi, Cevik, Denli A, Saraç J. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002 Feb; 29(2):358-361.
- Harrison PJ. The neuropathology of primary mood disorder. [Review]. *Brain* 2002; 125:1428-1449.
- Hoge EA, Friedman L, Schulz SC. Meta-analysis of brain size in bipolar disorder. *Schizophr Res* 1999; 37:177-181.
- Holsboer F. The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *J Psychiatr Res* 1999; 33:181-119.
- Irwin M. *Psychoneuroimmunology of Depression - Chapter 96.* In: Watson SJ, editor. *Psychopharmacology 1998 Edition CD-ROM.* American College of Neuropsychopharmacology Inc, Lippincott-Raven, 1998.
- Jackson SW. *Melancholia and Depression: From Hippocratic Times to Modern Times.* New Haven, Conn, Yale University Press, 1986.
- Joffe RT, Sokolov STH. Thyroid hormones, the brain, and affective disorders. *Crit Rev Neurobiol* 1994; 8:45-63.
- Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrop-

- hic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2002 Mar 15; 109(2):143-148.
- Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156:837-841.
- Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Annu Rev Psychol* 2002; 53:83-107.
- Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* 2002 Mar; 25(3):154-159.
- Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, Reines SA, Liu G, Snavely D, Wyatt-Knowles E, Hale JJ, Mills SG, MacCoss M, Swain CJ, Harrison T, Hill RG, Hefti F, Scolnick EM, Cascieri MA, Chicchi GG, Sadowski S, Williams AR, Hewson L, Smith D, Rupniak NM, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors [see comments]. *Science* 1998 Sep 11; 281:1640-1645.
- Lovallo WR, Thomas TL. Stress Hormones in Psychophysiological Research In: Cacioppo JT, Tassinari LG, Berntson GG (editors). *Handbook of Psychophysiology*, 2nd Edition. Cambridge University Press, 2000. p. 342-367.
- Maddock C, Pariante CM. How does stress affect you? An overview of stress, immunity, depression and disease. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2001 Jul-Sep; 10(3):153-162.
- Manning JS, Connor PD, Sahai A. The Bipolar Spectrum. A Review of Current Concepts and Implications for the Management of Depression in Primary Care. *Arch Fam Med*. 1998; 6:63-71
- Markey JE, Shafer RB: Thyroid function screen in new psychiatric admissions. *Arch Intern Med* 1982; 142:591-593.
- McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 2001 Mar; 933:265-277.
- McLorty DG, Goldberg A: Study of thyroid function in psychiatric inpatients. *Brit J Psychiatry* 1978; 133:211-218.
- Moyad MA, Pienta KJ. Mind-body effect: insulinlike growth factor-1; clinical depression; and breast, prostate, and other cancer risk-an unmeasured and masked mediator of potential significance? *Urology* 2002 Apr; 59(4 Suppl 1):48.
- Musselman DL, et al. *Biology of Mood Disorders*. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors, *Textbook of Psychopharmacology*, 2nd Edition. American Psychiatric Press, 1998.
- Musselman DL, Marzec U, Davidoff M, Manatunga AK, Gao F, Reemsnyder A, Duggirala S, Larsen H, Taylor RW, Hanson S, Nemeroff CB. Platelet activation and secretion in patients with major depression, thoracic aortic atherosclerosis, or renal dialysis treatment. *Depress Anxiety* 2002; 15(3):91-101.
- Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984; 226:1342-1344.
- Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, et al. Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:577-579.
- Nemeroff CB, Bissette G, Akil H, Fink M. Neuropeptide concentrations in the cerebrospinal fluid of depressed patients treated with electroconvulsive therapy. Corticotropin-releasing factor, beta-endorphin and somatostatin. *Br J Psychiatry* 1991 Jan; 158:59-63.
- Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: Evidence from a Family-Based Association Study. *Am J Hum Genet* 2002 Aug 2; 71(3).
- Newman ME, Agid O, Gur E, Lerer B. Pharmacological mechanism of T3 augmentation of antidepressant action. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3:187-191.
- Nutt D. Substance P antagonists: a new treatment for depression? *Lancet* 1998; 352:1644-1666.
- Parker G. Classifying depression: should paradigms lost be regained? *Am J Psychiatry* 2000; 157:1195-1203.
- Pearlson GD. Structural and functional brain changes in bipolar disorder: a selective review. [Review]. *Schizophr Res* 1999; 39:133-140.
- Perretta P, Akiskal HS, Nisita C, Lorenzetti C, Zaccagnini E, Della Santa M, Cassano GB. The high prevalence of bipolar II and associated cyclothymic and hyperthymic temperaments in HIV-patients. *J Affect Disord* 1998 Sep; 50(2-3):215-224.
- Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000 Oct 15; 48(8):766-777.
- Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, Pollmacher T. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2001 May; 58(5):445-452.
- Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and Anxiety* 2000; 12(suppl 1):2-19.
- Rief W, Pilger F, Ihle D, Bosmans E, Egyed B, Maes M. Immunological differences between patients with major depression and somatization syndrome. *Psychiatry Res* 2001 Dec 31; 105(3):165-174.
- Rothschild AJ, Belanoff JK. Rapid reversal of psychotic major depression using C-1073 (mifepristone). Poster Presentation ACNP 2000; Puerto Rico.
- Savrun M, Balcioglu I, Tan O: Nöropsikoendokrinoloji. *Yeni Symposium* 1997; 35(2-3):78-86.
- Schatzberg AF, Schildkraut JJ. Recent Studies on Norepinephrine Systems in Mood Disorders In: Watson SJ, editor. *Psychopharmacology* 1998 Edition CD ROM, Chapter 90. Lippincott Williams & Wilkins, 1998.
- Schmoll H-J, Tewes U, Plotnikoff NP (Eds): *Psychoneuroimmunology*. Hogrefe & Huber Publishers, Levinston, NY, 1992.
- Shirayama Y, Mitsushio H, Takashima M, Ichikawa H, Takahashi K. Reduction of substance P after chronic antidepressant treatment in the striatum, substantia nigra and amygdala of the rat. *Brain Res* 1996 Nov 11; 739(1-2):70-78.
- Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders - review of structural neuroimaging studies. [Review]. *Biol Psychiatry* 1997; 41:86-106.
- Stahl SM. Peptides and psychiatry, part 3: substance P and serendipity: Novel psychotropics are a possibility. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:140-141.
- Stefanis CN, Stefanis NC. Diagnosis of Depressive Disorder

-
- ders: A Review In: Maj M, Sartorius N, editors. *Depressive Disorders - WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry*, Vol1. John Wiley & Sons, England, 1999. p. 1-51.
- Stout SC, Owens MJ, Nemeroff CB. Regulation of corticotropin-releasing factor neuronal systems and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity by stress and chronic antidepressant treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 Mar; 300(3):1085-1092.
- Vaidya VA, Duman RS. Depression—emerging insights from neurobiology. *Br Med Bull* 2001; 57:61-79.
- Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 1981; 213:1394-1397.
- Widebeck P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. [Review]. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:11-20.
- World Health Organisation. *The ICD-10, Classification of Mental and Behavioral Disorders*. Geneva: WHO, 1992.
- Yazıcı O. İkiçlü Duygudurum Bozuklukları ve Diğer Duygudurum Bozuklukları. In: Güleç C, Köroğlu E, editörler. *Psikiyatri Temel Kitabı Cilt 1*. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1997. p. 429-448.
- Yirmiya R, Pollak Y, Morag M, Reichenberg A, Barak O, Avitsur R, Shavit Y, Ovadia H, Weidenfeld J, Morag A, Newman ME, Pollmacher T. Illness, cytokines, and depression. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917:478-487.
- Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR (editors). *Fundamental Neuroscience*. Academic Press, San Diego, California, 1999.