

STRES ve ANKSİYETE

Prof. Dr. Neşe KOCABAŞOĞLU
Cerrahpaşa Tıp Fak. Psikiyatri ABD

Anksiyete tanımlanması zor bir korku ve endişe duygusudur. Bu duyguya vücutla ilgili birtakım duyular eşlik edebilir. Göğüste sıkışma, kalp çarpıntısı, terleme, baş ağrısı, midede boşluk duygusu ve hemen tuvalete gitme gereksinmesinin doğması gibi duyular örnek olarak verilebilir. Huzursuzluk, dolanıp durma isteği de sık görülen belirtilerdendir.

KORKU ve ANKSİYETE

Anksiyete ‘tetikte olunması’ için gelen bir uyarıdır. Yaklaşan tehlikeler için uyarmakta ve kişinin tehdit ögesi ile baş etmek üzere önlem almasını sağlamaktadır. Korku da benzeri bir uyarıdır; ancak korku dışarıda bulunan, bilinen, açık seçik olarak tanımlanabilir ve kökeni iç çatışmaya dayalı olmayan bir tehdide karşı gösterilen bir tepkidir. Oysa anksiyete, bilinmeyen, içten gelen, belirsiz ya da kökeni iç çatışmaya dayalı olan bir tehdide karşı gösterilen bir tepkidir. Aralarında bir ayrım yapmak çoğu zaman zor olur, çünkü korku da bilinçdışı, içten gelen bastırılmış bir uyarının dış dünyadaki başka bir nesneye displace edilmesi sonucu ortaya çıkabilir.

Korku ile anksiyetenin ayırt edilebilir bir yönü de vardır. Sözelimi karşıdan karşıya geçerken hızla gelmekte olan bir arabayı görünce korkma sırasında yaşanan duygu ile ilk kez girilen yabancı bir ortamda bulunmaktan ötürü duyulan, tanımlanması zor rahatsızlık duygusu birbirinden çok farklıdır. Bu iki duygusal tepki arasındaki farklılardan biri de korkunun akutluğu ve anksiyetenin kronikliğidir.

Anksiyete görünüşleri kişiden kişiye büyük ölçüde değişir. Bazı hastalarda çarpıntı ve terleme gibi kardiyovasküler semptomlar olur; bazılarında bulantı, kusma, boşluk duygusu midede ‘kelebekler uçuştugu’, içinde bir şeylerin ‘pır pır ettiği’ duygusu, gaz ağrıları, hatta diyare gibi gastrointestinal semptomlar olur; kimisinde ise sık idrara çıkma, yüzeysel solunum, göğüste sıkışma duygusu gibi belirtiler olabilir. Bütün bunlar visseral tepkilerdir. Bazı hastalarda kas gerginliği önde gelir ve bu kişiler kas katılığından ya da spazmından, baş ağrısından ve boyun tutukluğundan yakınır.

STRES, ÇATIŞMA ve ANKSİYETE

Bir olayın stresli olarak algılanıp algılanmaması, olayın yapısına ve kişinin bu olayla baş etme ve savunma mekanizmalarına bağlıdır. Kişinin algılama, düşünme ve dış olaylara ve iç dürtülerine göre davranma işlemleri egonun kapsamı içinde yürür. Egosu uygun bir biçimde işlevselliğini sürdüren bir kişi, dış ve iç dünyalar arasında bir denge kurmuştur. Ego işlevini yerine getiremezse ve dengesizlik yeterince uzun sürerse kişinin kronik anksiyetesi olur.

İster bu dengesizlik, dış dünya baskıları ve hastanın egosu arasında olan bir ‘dış dengesizlik’ olsun, isterse hastanın dürtüleri (örn. agresif, cinsel dürtüler ya da bağımlılık dürtüleri) ile vicdanı arasında olan bir ‘iç dengesizlik’ olsun, söz konusu bu dengesizlik bir çatışma doğurur. Dış olayların neden olduğu çatışmalar genellikle kişilerarası (interpersonal) çatışmalar adını alır. Bu iki tür çatışma bir arada bulunabilir.

Santral sinir sistemi gerek endojen gerekse eksojen uyarılara adapte olabilme özelliğine sahiptir. Bu adaptasyon ile birçok önemli santral fonksiyonların yürütülebilmesi veya yetersiz adaptasyon sonucu bazı hastalıkların ortaya çıkması söz konusudur. Nöroplastisite, kısaca

çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Oluşan değişiklikler tek bir nöron ile sınırlı kalmayıp sinaps düzeyine ulaşmışsa oluşan adaptif yanıt 'sinaptik plastisite' olarak da adlandırılabilir. Sinir sisteminin adaptasyonunda sinaptik etkinliğin değişebilmesi rol oynar. Organizmanın kendi içinde gerçekleşen değişikliklere, hormonların davranış üzerine etkileri örnek verilebilir. Hayvanlarda cinsel davranışların periyodik salgılanan hormonlarla ilişkili olduğu ve hormonların bu etkilerini çeşitli merkezlerde sinaptik etkinliği değiştirerek oluşturduğu uzun süredir bilinmektedir (Cotman ve ark, 1984). Çevresel değişikliklere uyum ise ancak 'öğrenme' ile sağlanabilir. Öğrenme de sinaptik plastisite yolu ile gerçekleşir. Öğrenme endojen ve eksojen uyarılara karşı santral sinir sisteminin verdiği en güçlü ve önemli adaptif yanıttır. Öğrenmenin oluşabilmesi için nöronlarda LTP (uzun dönemli potensiyalizasyon) oluşması gerekmektedir. LTP'nin oluşması nöroplastisite veya sinaptik plastisite ile ilişkili adaptif bir yanıttır. Kronik ve şiddetli stres oluşturan nedenler olumsuz nöroadaptif değişikliklere neden olurken, kısa süreli ve belli bir düzeyde stres öğrenme için temel oluşturan LTP için gereklidir. Görüldüğü gibi nöroplastisite beyinde olumsuz değişiklikler kadar olumlu değişikliklere de neden olmaktadır.

Öğrenmenin sinaptik mekanizmalarının araştırılmasında en sık kullanılan deneklerden biri deniz salyangozudur (Aplysia). Bu yumuşakçanın sifon yada kuyruğuna dokunsal (taktil) uyarı verildiğinde solungacını aniden çeker. Uyarılar tekrarlandığında bu cevabın giderek azaldığı gözlenir. Bu alışma durumu duyuşal ve motor sinirler arasındaki sinapslarda etkinliğin azalması ile açıklanır. Deniz salyangozunun sifonuna dokunsal uyarı verilirken aynı anda kuyruğuna elektrik şoku uygulanırsa, daha sonraki dokunsal uyarılara daha şiddetli ve uzun süreli bir solungaç çekme davranışıyla yanıt verdiği gözlenir. Duyarlılaşma olarak adlandırılan bu durum ise duyuşal ve motor sinapslarda etkinliğin artışı ile açıklanır (Feldman, 1997).

Bazı Türkçe kaynaklar ve bilim insanları nöroplastisite karşılığı olarak "yoğurulabilme" terimini önermekte ve kullanmaktadır.

Bununla beraber yoğurulabilme iç ve dış etkenlere bağlı olarak beyinde ortaya çıkan adaptif değişikliklerin tümünü açıklamaktan uzak bir terimdir ve bu terimin nöroplastisite yerine kullanımına karşı çıkanlarda vardır. Bu nedenle bu kitapta yoğurulabilme yerine nöroplastisite veya sinaptik plastisite terimlerinin kullanılması tercih edilmiştir.

Nöroplastisite ile nöronların dendritleri gibi belli bir bölümünde veya bütününde bazı fiziksel değişiklikler ortaya çıkabilir. Ayrıca yeni nöron oluşumu, nöronların kronik şiddetli stres gibi olumsuz etkenlere karşı dirençlerinde değişiklikler ve sinaptik etkinlikte artış veya azalmalar ortaya çıkabilir. Santral sinir sisteminde nöroplastik yanıtlarla ilişkili değişiklikler şunlardır.

Nöroplastisite ile beyinde gerçekleşen değişiklikler

Dendritlerde dallanmanın azalması

Dendritlerde kırılma

Dendirit boylarında uzama

Yeni sinaps oluşumu veya mevcut sinapsların ortadan kalkması

Var olan sinapsların etkinliğinin değişmesi (artması veya azalması)

Yeni nöron oluşumu (nörogenezis)

Nöron ölümü (apoptozis)

Temel beyin metabolitlerinde değişiklikler

Mevcut nöronların hayatta kalma sürelerinde değişiklikler (uzama veya kısalma)

Mevcut nöronların stres altında bozulmaya karşı dirençlerinin artması

Mevcut nöronların uyarıya karşı postsinaptik potansiyellerindeki değişiklikler
Nörotrofik faktörlerin etkinliklerinde değişiklikler (artma veya azalma)

Gelen uyarının şiddeti ve süresi ile santral sinir sisteminde primer olarak yanıt verecek bölgenin özelliklerine bağlı olarak bu değişikliklerin biri, birkaçı veya hepsi ortaya çıkabilir. Sonuçta oluşan nöroplastisitenin niteliği ve ortaya çıkaracağı yeniden modellenme de bu etkenlere bağlıdır. Yeni nöron oluşumu nörogenesis olarak adlandırılmaktadır. Nörogenesis hipokampusta ve koku merkezinde daha çok gözlenmektedir.

Hipokampus nöroplastisitesi en yüksek beyin bölgelerinden biridir. Her türlü zihinsel egzersiz ile hipokampal hacimde ve nörogeniste artma görülürken, sürekli stres durumları hipokampal hacimde ve hipokampal nöronların nörogenesisinde azalmaya neden olur (Stahl, 2000; Czeh ve diğ., 2001).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktörler nöronların hayatta kalmalarında, yaşamlarını sürdürebilmelerinde ve fonksiyonlarını yerine getirebilmelerinde oldukça önemli bir role sahiptir. Nörotrofik faktörler SSS'nde nörotransmitter olarak görev yapmazlar; esas olarak nöronların gelişmelerine ve kendilerini yenilemelerine yardımcı olurken, nörotransmitterlerin görev yaptıkları fonksiyonel olarak önemli sinir yollarının yapısal olarak sağlıklı olmalarına ve görevlerini sürdürmelerine katkıda bulunurlar. Hücre ölümünün (apoptozis) programlanmasında ve yürütülmesinde de önemli rolleri vardır. Belli nöronlara spesifik nörotrofik faktörlerin endojen veya eksojen nedenlere bağlı olarak eksikliği o nöron veya nöron grubunun ölümü ile sonuçlanacak biyolojik olaylar zincirini tetikleyen bir etkidir (Carvey, 1998 ; Stahl, 2000).

Stresin canlı organizma üzerine olumsuz etkilerini kanıtlayan ilk verilerin yayınlanması ve tartışılmaya başlaması önceki yüzyılın ilk çeyreğinde gerçekleşmiştir. İlk olarak sürekli ve ağır stresin gastrik ülserasyona ve adrenal bezde hipertrofiye neden olduğu gösterilmiştir (Selye, 1976). 1960'lardan itibaren stresin beyin ve davranışlar üzerine olumsuz etkileri tartışılmış. 1960'ların sonlarında bir medial temporal lob yapısı olan hipokampusun gerek insanlarda gerekse sıçanlarda glukokortikoidlerin kendine özgü reseptörlerine bağlanma bakımından en duyarlı beyin bölgesi olduğunun ileri sürülmesi stres ile psikiyatrik hastalıkların arasındaki ilişkilerin temelini oluşturmuştur. Glukokortikoidler strese yanıt olarak salıverilirler (McEwen, 1968;1970). Günümüzde yapılan çalışmalar özellikle hipokampal fonksiyonların glukokortikoidler gibi hormonlar ve glutamat gibi nörotransmitterler tarafından modüle edildiğini ve stres yaratan durumlarda gerek glukokortikoidlerin gerekse glutamatın düzeylerinde yükselme olduğunu net bir şekilde olduğunu ortaya koymuştur (McEwen ve diğ., 2002; Moghaddam, 2002; Popoli ve diğ., 2002).

SSS'ni etkileyen en önemli uyarılardan biri strestir. Beyin stres altında ortaya çıkan değişikliklere adapte olma özelliğine sahiptir. Ancak kronik stres altında beynin adaptasyon yeteneğinde çeşitli düzeylerde yetersizlikler oluşabilir. Böyle bir yetersizlikte, nöronların kalitesinde ve nöronal organizasyonda olumsuz yeniden yapılanma (remodeling) sonucu bir çok psikiyatrik hastalık gelişebilir.

ANKSİYETE ve DEPRESYONDA MELANOKORTİN-4 RESEPTÖRÜ

Adrenokortikotropin (ACTH) ve alfa, beta, gamma melanosit stimulan hormonlar enzimatik işlemlerle proopiomelanokortinden (POMK) sentezlenirler ve hepsine birden melanokortin ismi verilir. Melanokortinlerin hafıza ve/veya öğrenme, ısı regülasyonu, analjezi, stres yanıtları, beslenme, inflamasyon ve pigmentasyon fonksiyonlarını da içeren çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda rolü vardır. Periferik MC1R antienflamatuar etki ve pigmentasyonda, daha çok adrenal kortekste bulunan MC2R ACTH tarafından uyarılan steroid sentezinde rol oynar. Beyinde başlıca MC3R, MC4R (melanokortin-4 reseptörü) ve daha az olarak da MC5R bulunmaktadır. MC4R, beslenme davranışı ve enerji tüketiminde ana regülasyonda oynadığı kritik rolünden ötürü son yıllarda ilgi odağı olmaya başlamıştır. Beslenme davranışının yanı sıra MC4R'nin madde bağımlılığı, ağrı yolları ve hipotalamo-hipofiz-adrenal aksının aktivitesinin düzenlenmesinde önemli rolü olduğu bildirilmektedir. Bunlardan başka yeni geliştirilen peptit yapısında olmayan, özgül ve sistemik olarak aktif MC4R antagonistleri, MC4R'nin anksiyete ve depresyon gibi duygusal durumlarla bağlantısını ortaya çıkarmış ve bu hastalıkların kobay modellerinde MC4R antagonistlerinin farmakolojik rolleri gösterilmiştir. MC4R anksiyete ve depresyon gibi stresle ilişkili bozuklukların tedavisinde muhtemel hedeflerdir.

Merkezi Sinir Sisteminde MC4R Yerleşimi

İn situ hibridizasyon tekniğiyle yapılan çalışmalara göre MC4R paraventriküler nükleusta hem parvosellüler hem de magnosellüler bölgede bulunur ki bu da vazopresinerjik ve kortikotropik nöronlar aracılığıyla HPA aksının düzenlenmesinde rolü olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca santral, basolateral amigdala nükleusları, lateral septal nükleus, hipokampus ve entorinal kortekste saptanmıştır. MC4R ve monoaminerjik sistem arasında ortaklıklar vardır. Beyinde dopamin reseptörleri bulunan bölgelerde MC4R'de bulunur. Kaudat putamen ve nükleus akumbenste yoğun olarak bulunur. Ventral tegmental alan ve substantia nigra da dopaminergic nükleuslar ile beraber ana dopaminergic projeksiyon alanlarında da bulunur, bu da dopamin sistemi ve MC4R arasında yakın anatomik bağlantılar olduğunu gösterir. Dorsal rafe nükleusu ve lokus seruleusta MC4R bulunması serotonergic ve noradrenergik sistemin aktivitesinde de düzenleme yaptığını düşündürür. MC4R medulla spinalis ve DRg'de oldukça fazla miktarda bulunur.

MC4R ve Stres-Bağlantılı Olaylar

Stres-Bağlantılı Davranış ve HPA Aksının Düzenlenmesi

Melanokortinlerden ACTH ve alfa-MSH'nin beyinde nörotransmitter veya nöromodülatör olarak görev yaptıkları ve ACTH ve alfa-MSH ile stres arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir. ACTH ve alfa-MSH kobaylarda stresli olaylara kemirgen yanıtı olan grooming (tınar davranışı) artırır ve ACTH 'ya karşı antiserum yeni ortaya çıkmış tınar davranışını azaltır. Böylece tınar davranışı hafif stres durumlarında merkezi melanokortin sisteminin aktive edilmesinin göstergesi olabilir ve beyinde melanokortin salınımı aracılığı ile hafif derecedeki duygusal stresler HPA aksını uyarabilir. Ayrıca MC4R antagonisti SHU9119 yeni ortaya çıkmış tınar davranışı gibi MC4R agonistinin tetiklediği tınar davranışını da zayıflatır. Sonuç olarak melanokortinlerin kemirgenlerde stres-bağlantılı davranışları tetiklediği ve bu davranışların yürütülmesinde görevli reseptör alt tipinin MC4R olabileceği ileri sürülmektedir.

ACTH enjeksiyonu plazma ACTH düzeyini artırır ve bu artış selektif MC4R antagonisti tarafından zayıflatılabilir. Yani HPA aksının aktivitesi MC4R aracılığı ile yürütülmektedir. Üstelik paraventriküler nükleusta alfa-MSH enjeksiyonu plazma ACTH ve

kortikosteron seviyesini arttırır. HPA aksının aktivasyonu ile bağlantılı olan PVN'nin parvosellüler alt bölgesinde melonokortin reseptör alttipleri arasından MC4R bulunur. Bunları destekleyen araştırmalar stres gibi durumlarda MC4R'nin aktivasyonunun HPA aksının aktivasyonunu uyardığını göstermektedir.

Anksiyete İlişkili Davranışlar

Melanokortinlerin anksiyete oluşturan etkisi bildirilmiştir. ACTH ve alfa-MSH'nın sıçan Vagel Çelişki Testinin cezalandırıcı yanıtını inhibe ettiği gösterildi. Ventromedial nükleusa alfa-MSH enjeksiyonu saldırgan davranışı belirgin derecede arttırmıştır. Rao ve ark. alfa - MSH enjeksiyonu ile tetiklenen anksiyete oluşturan etkinin diyazepam ile hafifletildiğini bildirdiler ki bu da alfa-MSH'nın anksiyete oluşturan etkisinde GABAerjik sistemin de rolü olduğunu göstermektedir. Bu hipotez klonazepamın sıçan hipotalamusundan alfa-MSH'nın K ile tetiklenen salınımını inhibe ettiğini bildirilmesi ile desteklenmektedir.

ACTH'nın sıçanlarda sosyal ilişki testlerinde sosyal kontağı inhibe ettiği ve septumun ACTH'nın anksiyete oluşturan etkisini yürüten önemli beyin bölgesi olduğu belirlenmiştir. MC4R mRNA lateral septumda çok miktarda bulunmaktadır. Böylece amigdala, hipokampus ve hipotalamus dahil olmak üzere diğer bölgelerde MC4R tarafından yürütölen aksiyonlarda dikkate alınmalıdır, lateral septumdaki MC4R'nin sosyal ilişki testlerinde anksiyete benzeri davranışta önemli rolü olabilir.

Stres ile POMK ve MC4R Seviyesindeki Değişiklikler

Hipotalamusun arkoat nükleusundaki POMK mRNA'nın tehdit stresinin birinci saatinde arttığı bildirilmiştir. POMK arkoat nükleusta sentezlenir ve MC4R'nin bulunduğu PVN içine yayılmıştır. Elektrik stresini takiben hipotalamusta hem POMK mRNA hem de MC4R mRNA seviyeleri yükselir. POMK-MC4R yolağının aktivitesinin stres ile artışı, stres ile tetiklenen HPA aksının aktivasyonunda içermesi de ilginçtir.

Hem POMK mRNA hem de MC4R mRNA amigdalada elektrik stresi ile yükselir. Fizyolojik stres amigdalada MC4R mRNA'yı da arttırır. Amigdala emosyonel çıktıların orkestrasyonunda ve korku ilişkili davranışlarda rol oynar.

Serotonerjik Rafe Nükleus Ve Noradrenerjik Lokus Seruleus Nöronların İlişkisi

Hem serotonerjik hem noradrenerjik nöronların stres ve anksiyete ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Aslında serotonerjik nöronların 'öğrenilmiş çaresizlik' olarak isimlendirilen kontrol edilemeyen stres kaynaklarına maruziyetin davranış açısından sonuçlarıyla ilgili olduğu düşünölmö. Elektrofizyolojik teknik ile LC ve DRN nöronal aktivitelerinin MC4R ile uyarılması ya da bloke edilmesinin etkileri ölçölebilir. MC4R agonisti MTII'nin serebral ventriköl içine enjeksiyonu serotonerjik DRN nöronlarının ateşleme hızını arttırırken, MC3R ve MC4R antagonisti AGRP'nin DRN nöronlarının ateşleme hızına etkisi yoktur. LC nöradrenerjik nöronlarının genel aktivasyonu ise stres kaynaklarına yanıt olarak saptanmıştır. MTII'nin tetiklediği serotonerjik ve noradrenerjik nöron aktivitelerinin değişimi anksiyete bozukluklarındaki patolojiler ile bağlantılı olabilir.

KRONİK STRESİN SEMPATİK SİSTEM VE ANKSİYETE ÜZERİNE ETKİLERİ: SIÇANLARDA CİNSİYET FARKLILIKLARI

Laboratuar hayvanlarının çeşitli stresörlerle karşılaştırılması sempatoadrenal sistemi (SAS) ve hipotalamo-pitüiter-adrenokortikal sistemi (HPA) aktive eder ve olay SAS'tan salınan katekolamin (CA) düzeylerinin artmasına sebep olur. Hipotalamustan salgılanan kortikotropin

salgılatıcı hormon (CRH) HPA sisteminden ACTH ve adrenal kortikosteroidlerin salınımını artırır.

Beyin gelişiminin önemli bir kısmı doğumdan sonra gerçekleşir ve maternal ayrılma, hipotermi ve besin yoksunluğu gibi çevresel etkenler beyin matürasyonunu olumsuz yönde etkilerler.

Anneden akut ya da tekrarlayan uzun süreli ayrılmaların, gelişim sırasındaki en önemli doğal stres faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Neonatal dönemdeki maternal yoksunluk HPA aksının duyarlılığı ve medullo-adrenal salgılanmada uzun vadeli değişikliklere sebep olur. Tekrarlayan ayrılmaya maruz bırakılan erkek sıçanlarda hem bazal olarak hem de erişkinliğe ulaşanlarda akut bir strese yanıt olarak HPA aktivitesi artmıştır. Daha önceki araştırmalarda plazma epinefrin (E) ve norepinefrin (NE) konsantrasyonlarının, maternal yoksunluk yaşamış olan erişkin dişi sıçanlarda belirgin olarak yükseldiği gösterilmiştir. Tekrarlayan maternal ayrılma gibi postnatal yaklaşımlar, erişkinlikte de devam edebilen aşırı stres yanıtı, anksiyeteli davranış ve kognitif bozukluklar gibi uzun vadeli değişikliklere neden olur.

Temel nöral süreç ve davranışlarda cinsiyet farklılıkları konusunda çok sayıda kanıtlar vardır. Memeli cinsiyetleri arasındaki en önemli farklılıklardan birisi, fetal erkeğin testislerindeki primordial gonadların farklılaşmasını uyaran proteinlerin Y kromozomu üzerindeki genlerinin ifade edilmesidir (expression). İlk yapılan çalışmalarda araştırmacılar türe özgü kritik periyodlar sırasında, erişkinlerdeki türe özgü cinsel yanıtların temelinde yatan testosteron veya testosteron metabolitleri gibi erkeklik hormonlarının beyni, HPA aksını ve davranışı maskülenize ettiklerini bulmuşlardır.

Memelilerdeki dimorfik cinsel davranışların; genler, gonadal cinsiyet, hormonal cinsiyet, hormonların beyin üzerindeki organizasyon ve hareketle ilgili etkileri, öğrenme, sosyal ve diğer çevresel etkenlerin arasındaki resiprokal etkileşimlerin bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

Gelişimin erken dönemleri sırasındaki maternal ayrılmanın dişileri erkekler kadar etkilemediği görülmüştür. Hayatlarının ilk 2 ila 3. haftalarında bir günde 3-4.5 saat kadar maternal ayrılma yaşayan erkek sıçanlar erişkinlikte artmış bir korkaklık sergilerler. Maternal ayrılma yaşayan dişiler maternal ayrılma yaşamayan dişi sıçanlarla karşılaştırıldığında, erişkinlikte korku davranışında bir artma göstermezler. Bir başka çalışmada erkek ve dişi sıçanlar maternal ayrılma yaşadıklarında dişilere kıyasla erkek sıçanların erişkinlikte daha fazla korku ve anksiyeteli davranış sergiledikleri gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, neonatal dönemdeki maternal ayrılmanın strese medullo-adrenal aktivite ve anksiyete yanıtında uzun vadeli değişikliklere neden olup olmadığını göstermektir. Anneden tekrarlayan ayrılmanın, çocuğun strese sempatik yanıtında belirgin bir artışa ve bunun sonucu olarak emosyonel tepkilerinin artmasına sebep olduğunu ve bunun cinsiyet bağımlı olduğu ileri sürülmüştür.. Böylece, periyodik maternal ayrılmaya maruz bırakılan hayvanlarda sadece anksiyeteli davranışla ilgili şartsız bir test olan “elevated plus maze/yüksek labirent” teki davranışsal yanıtları monitörize etmekle kalınmaz aynı zamanda kronik strese maruz kaldıktan sonraki medullo-adrenal aktivite de değerlendirilir.

ERKEN YAŞAM STRESÖRLERİNİN NÖROBİYOLOJİK SONUÇLARI

Son yıllarda yapılan çalışmalar yaşamın erken dönemindeki streslerin ruhsal hastalık gelişiminde oynadığı rolün önemini ortaya koymuştur. Bununla ilgili toplum tarama çalışmalarında çocuklukta istismar yaşayanlarda yaşam boyu psikopatoloji gelişme riskinin arttığı bulunmuştur (McMillan ve diğ., 2001). Erken ana-baba kaybının ya da ayrılmasının anksiyete gelişiminde genetik etmenlerden daha önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Agid

ve diğ., 2000; Kendler ve diğ., 1992). Belirtilen yaşam streslerinin sadece psikiyatrik bozukluklar değil, diyabet, kalp hastalıkları ve immün sistem bozuklukları gibi genel tıbbi durumlar için de önemli bir risk etmeni oldukları gösterilmiştir. Gelişim sırasında meydana gelen bu yaşam olaylarının ileride ortaya çıkacak streslerin etkisine yatkınlık sağlaması ve bireysel farklılıklara göre birçok farklı fiziksel ya da ruhsal rahatsızlığın ortaya çıkması olasıdır.

Bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilecek olursa genetik, yaşamın erken dönemindeki stres etmenleri ve bireysel stres yanıtı hastalık oluşumunu belirleyen etmenleri oluşturur. Peki bu karışım nasıl olmaktadır? Erken yaşam olayları var olan genetik yatkınlığı biçimlendirmekte ve kalıcı bir fenotip oluşturmaktadır. Oluşan bu fenotipin niteliği yineleyici stresörlere maruz kalındığında ileride hastalık olup olmayacağını belirleyecektir (Ladd ve diğ., 2000). Erken yaşam olaylarının yatkın fenotipi biçimlendirmesi, ancak bu olayların nöronal yapılarda kalıcı duyarlılığa yol açması ile açıklanır (Francis 1999, Kaufman 2000, Ladd ve diğ., 2000).

Nöral yapılarda stresin etkileri

Nöronal iletide hücre içi gen transkripsiyonunun etkilenmesi , psikososyal stres etmenlerinin uzun dönemli etkilerinin açıklanmasında önemlidir. Gen transkripsiyonuyla psikososyal stres etmenleri arasındaki bu etkileşim nasıl olmaktadır? Özellikle protoonkojen (hücre siklusunda bölünmenin devam etmesini sağlayan gen) c-fos gibi bir grup transkripsiyon etmeninin kodlandığı DNA bölgelerindeki gen ekspresyonunun değişmesi ve bu yolla oluşan mRNA'ların etkileri günler aylar sonra ortaya çıkmaktadır. C-fos ve c-jun, transkripsiyon etmeni genler yada en erken genler olarak adlandırılırlar. Etkileri, dakikalar, saatler içinde ortaya çıkar. Bu transkripsiyon etmeni genlerin uyarılmasıyla kısa dönemde nörotransmitter, peptit ve reseptör düzeylerinde değişiklikler olurken uzun dönemde yapısal değişiklikler meydana gelmektedir.

Preklinik Bulgular:

Preklinik bulgular, erken yaşam deneyimlerinin CRF ve diğer nöropeptit sistemlerinde kalıcı değişikliklere yol açtığını, bu yapılarda oluşan duyarlılığın depresyon ve anksiyete bozuklukları gibi hastalıkların etiyolojisinde önemli olduğunu göstermiştir.

Sıçanlarda yenidoğan döneminde annelerinden yineleyici bir biçimde ayrılmışlardır. Anneden ayrılmanın 10. ve 18. günlerinde plazma kortikosteron düzeylerinin anlamlı olarak arttığı, anneden ayrılmanın 12. gününde plazma ACTH'sinin yüksek olduğu bulunmuştur (Dent ve diğ., 2000). Bir başka çalışmada doğumdan sonra 2-14. günlerde 180 dk. Süreyle annelerinden ayrılan sıçanlarda median eminens, portal kan ve BOS'da CRF artışı, hipotalamusun paraventriküler nükleusunda CRF mRNA'sında artış olduğu saptanmıştır. Bu sıçanlarda tatlı solüsyon tüketiminin azaldığı (anhedoni), yeni çevreye uyumun bozulduğu, akustik uyarana iritabilite yanıtının olduğu gözlenmiştir (Caldji ve diğ., 2000). Aynı çalışmada ayrılma sonrasında RN'daki serotonerjik nöronların tutuşma hızında azalma, 5-HT ve 5-HT1A reseptörlerinde kalıcı değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Serotonerjik nöronların hipokampus, prefrontal korteks gibi çeşitli beyin bölgelerine uzantılar vermesi stres yanıtında serotonerjik sistemin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

Görüldüğü üzere, özellikle serotonerjik sistem üzerinde yapılan çalışmalar, erken yaşam deneyimlerinin, serotonerjik işlev bozukluğuna yol açarak, daha sonra oluşacak nöroendokrin stres yanıtında alevlenmeye yol açabileceğini düşündürmektedir (Arborelius ve diğ., 2000).

Anneden ayrı kalan sıçanlarda merkezi BZ ve GABA-A reseptörlerinin yoğunluğunda azalma olmaktadır. Daha çok prefrontal korteks, LC, amigdala gibi beyin bölgelerinde bulunan bu reseptörlerin yoğunluğunun stres durumunda arttığı düşünülmektedir (Caldji ve diğ., 2000).

Anneden ayrılma çalışmalarında diğ er bir bulgu hipokampal glikokortikoid reseptörlerinin azaldığının gösterilmesidir (Meaney ve diğ., 2000). Bu bulgu negatif geribildirim sonucu oluşan inhibisyonun bozulduğunu göstermektedir.

ANKSİYETEDA NÖROTRANSMİTTERLER

Beyinde pek çok bölge sürekli etkileşir. Bu yüzden çok az beyin fonksiyonu tek bir bölgeyle ilgilidir. Bununla beraber belli bazı bölgeler anksiyetenin oluşmasına spesifik yollardan katkıda bulunurlar. Bilgi bir bölgeden diğ erine nörotransmitterlerle iletilir. Bazı nörotransmitterler anatomik yapılar da bulunurlar ki bunlar uzak beyin bölgelerinin fonksiyonlarını mesaj taşıyarak modifiye ederler. Diğ er nörotransmitterler primer olarak yakın bölgeleri etkilerler. Her bölge değışik nörotransmitterlerden giriş aldığından aralarındaki etkileşim komplekstir.

GABA-erjik, glutamat ve adozin sistemleri beyinde yaygındır ancak genelde sadece yakın bölgeleri etkilerler. Norepinefrin, serotonin ve dopamin sistemleri başta olmak üzere diğ er sistemler spesifik çekirdeklerden doğ ar ve efferentlerini beyin uzak bölgelerine gönderirler. Son zamanlardaki bilgilere göre benzodiazepin-GABA, noradrenerjik, serotonerjik nörotransmitter sistemleri ve kortikotropin serbestleştirici hormon yolu direkt olarak anksiyete biyolojisiyle bağlıdır.

Benzodiazepin-GABA kompleksi

Gama aminobütirik asit (GABA) en temel inhibitör nörotransmitterdir. Klor kanalını çevreleyen bir pentamer olan GABA-chloride ionophore aracılığıyla etki gösterir. Reseptörün alt tipleri alfa, beta ve gama alt ünitelerinden oluşan kombinasyonlardır. GABA kanalı açarak klor iyonlarının nörona girişini artırır. Sonrasında bu sinir hücresinin hiperpolarizasyonuna neden olarak nöronun gelen uyarana cevap verilebilirliğini azaltır. GABA reseptörlerinin bir alt gurubu benzodiazepin reseptörleridir; benzodiazepinle uyarıldıklarında GABA'nın inhibitör etkisini arttırmaları. Benzodiazepin reseptörleri korteks, limbik sistem, lokus seruleus gibi beyin sapı çekirdekleri, ve serebellum gibi beyin pek çok bölgesinde bulunurlar ancak alt gruplar arasında dağılım değışir. GABA reseptör alt gruplarının kompozisyonlarındaki farklılıklar reseptöre bağlanan bileşenlerin değışik etkilerini açıklayabilir. Benzodiazepin reseptörünün alışılmamış bir özelliğı bir yandan klor girişini arttıran (sedasyon ve anksiyolize neden olur) agonistlere yanıtı ve diğ er yandan klor girişini azaltan (uyarılabirlik artışı ve anksiyeteye neden olur) invers agonistlere yanıtıdır. Şimdiye kadar benzodiazepin reseptörüne bağlanan doğal ligand bulunamadı. Bu yüzden bu reseptörün biyolojik fonksiyonunun GABA'nın etkisini arttırarak rahatlama ve sedasyon sağlamak mı yoksa GABA'nın etkisini engelleyerek uyarılabirliği arttırmak mı olduğu bilinmemektedir.

Noradrenerjik sistem

Noradrenerjik sistem primer olarak beyin sapının lokus seruleus'undan orijin alır. Lokus seruleus ve sempatik sinir sistemi yakinen bağlıdır; ikisi de sempatik aktivitenin kontrolünde anahtar bir bölge olan nukleus paragigantosellularisten girişler alır. Lokus seruleus serebral korteks, hipokampus, talamus, orta beyin, beyin sapı, serebellum ve omuriliğ e projeksiyonlar gönderir. Bu çekirdeğ in aktivitesi uyarılabirlik düzeyini arttırır ve sinyal/gürültü oranını

arttırır. Dolayısıyla beynin ilgili bölümlerinde ilgili sinyaller güçlendirilirken ilgisiz nöral aktiviteler baskılanır. Lokus seruleusun ateşleme (oraniyla) hızıyla performans arasında kesin bir oran vardır. Yavaş ateşleme hızlı maymunlar dikkatsiz ve uykulu, orta hızlılar dikkatli ve işlerini iyi yapabilir, yüksek hızlılar distrakte, dezorganize ve performansları zayıftır. Lokus seruleus aktivitesi aktif uyanma sırasında da azalmıştır; bu sırada hayvanlar timar veya yemekle meşguldür ve çevreye dikkat vermeleri gerekmez. En yüksek aktivite oryantasyon davranışı veya davranışsal yıkım sırasında görülür.

Lokus seruleus nöronları kolay şartlanır ve dolayısıyla düşük yoğunlukta uyarana cevap verebilirler. Lokus seruleusun uyarılması beynin pek çok yerinde değişikliğe sebep olurken bu değişiklikler bölgesel şartlara göre bir bölgeden diğerine değişir. Noradrenerjik sistem özellikle serotonerjik sistem olmak üzere diğer sistemlerle yakinen etkileşir ve birindeki değişiklik diğerinin fonksiyonunu etkiler. Dolayısıyla lokus seruleus aktivitesi uyarılabilirlikle ilgilidir; dikkati arttırır ve fazla aktif olursa dezorganizasyona sebep olur. Lokus seruleusun anormal paroksizmal aktivitesi veya diğer yapılarda buna sebep olabilecek anormal paroksizmal aktiviteler panik atağa neden olabilir.

Serotonerjik sistem

Serotonerjik sistem raphe çekirdeklerinden kaynaklanır, nigrostriatal, limbik sistemlere ve kortekse projekte olur. En az 14 değişik reseptör ve transport bölgesinin katıldığı son derece kompleks bir sistemdir. Serotoninin tükenmesi hayvanlarda cezalandırılmaya tepkide büyük artışa neden olur. Bununla beraber serotonin azalması anksiyolizden çok, tepki bastırılmasında azalmaya neden olur. Dolayısıyla serotonerjik nörotransmisyon davranışta bir 'nörokimyasal ara'dır ve düşük beyin serotonin düzeyi impulsiviteyle ilgilidir. İnsanlarda serotonin reseptörlerinin metergolinle blokajı anksiyeteye neden olur.

Hayvan literatürü değişik reseptör alt tiplerince aracılık edilen değişik 5HT mekanizmalarının anksiyete oluşmasında rolü olduğunu öne sürmüştür. Benzer şekilde insanlarda 5HT1a reseptörü anksiyolitik özelliklere sahipken 5HT1c, 5HT2 ve 5HT3 reseptörleri anksiyojenik özelliklere sahiptir. Limbik sistemde yoğun olarak bulunan 5HT4 reseptörü anksiyolizde rol alıyor olabilir.

5HT1a reseptörü üzerinde en fazla çalışılmıştır. Çoğunlukla presinaptik olarak dorsal ve median raphe çekirdeklerinde ve postsinaptik olarak limbik sistem ve önbeyinde bulunur. Presinaptik reseptörler serotonerjik nöronların aktivitesini azaltan anksiyolitik etkili otoreseptörlerdir; postsinaptik reseptörler hayvanlarda anksiyete benzeri davranışlara neden olurlar. Serotonin bunlara ek olarak hipokampus ve prefrontal kortekste noradrenerjik ve dopaminerjik deşarji değiştirir. Dolayısıyla serotonin anksiyeteyi arttırdığı kadar azaltır da ve impulsiviteyi direkt olarak veya diğer nörotransmitter sistemlerinin fonksiyonlarını değiştirerek arttırır. Lokus seruleustaki etkisiyle serotonin uyarılabilirliği stabilize eder ve kontrolsüz anksiyete ve paniği engeller. Serotonin prefrontal aktiviteyi de azaltarak anksiyetenin psişik bulgularını azaltır.

Dopaminerjik sistem

Dopaminerjik sistem başlıca dört alt gruba ayrılabilir; bunlardan mezolimbik ve mezokortikal sistemler psikiyatrik açıdan özellikle önem taşır. Mezolimbik sistem ortabeyin tegmentumdan başlar ve olfaktor tüberkülleri, nukleus akumbensi, amigdala ve septumu innerve eder. Mezokortikal sistem de aynı alandan orijin alır ve prefrontal korteksi de içeren kortikal alanlara projeksiyon gönderir. Stres pefrontal kortekste dopamin salınmasına neden olur, bununla beraber bu salınma mutlaka anksiyeteye ilişkili değildir. Dopaminin afektif durumlardan çok motivasyonu arttırma ve başa çıkma tepkileri edinmekte bir rolü olabilir. Dopamin reseptörlerini bloke eden nöroleptikler benzodiazepinlerden daha az anksiyolitiklerdir.

Eksitatör aminoasitler

Glutamat, baskın olarak eksitatör bir nörotransmitter, beyinde yaygın bir yerleşim gösterir. GABA-erjik sistemle etkileşimde olarak beynin eksitatör ve inhibitör durumları arasında dengeyi sağlar. Bu nörotransmitterin uyarılabilirlik ve anksiyetede rol oynadığı düşünülebilir; çünkü, hayvan çalışmalarında glutamat antagonistleri anksiyolitikdir. Dahası glutamat hafıza kaydında, şartlanmış duygusal tepkilerin edinilmesinde ve devamında söndürülmesinde gereklidir. Glutamatın korku cevabı edinilmesindeki rolü amigdalaadaki spesifik sinapsları uzun vadeli güçlendirmesinden dolayı olabilir. Bu güçlendirmenin olabilmesi için iki koşul karşılanmalıdır: glutamat sinapslarda bulunmalıdır ve uyarılar postsinaptik hücre zarını kısmen depolarize etmelidirler. Depolarizasyon glutamat kanalında kalsiyumun hücreye girişini engelleyen magnezyum bloğunu uzaklaştırır. Kalsiyum girince sinapsların uzun vadeli güçlenmesine neden olan reaksiyonlar şelalesini başlatır. Kendi başlarına güçlendirmeyi sürdürmeyecek zayıf uyarılar bile diğer birleşen yollardan gelen güçlü ve aynı zamanlı uyarılarla aktive edildiklerinde efektif hale gelir. Farklı yönlerden gelen uyarıların bu şekilde geçici olarak bağlantısı şartlandırılmış tepkinin temelini oluşturabilir. Hayvanlarda ve insanlarda, uzun vadeli güçlendirmeyle ilgili bir glutamat reseptörü olan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün farmakolojik blokajı korku tepkisi edinilmesini engeller.

Adenozin sistemi

Adenozin hayvanlarda sakinleştirici etkileri olan bir nöromodülatördür. Adenozin reseptörünü kafein gibi bir adenozin antagonisti ile bloke etmek uyarılabilirlikte artışa ve anksiyete benzeri davranışa neden olur. Adenozinin anksiyete psikobiolojisindeki önemi bilinmemektedir.

Histaminerjik sistem

Histaminerjik sistem uyarılabilirlikte önemli rol oynar. Histaminerjik nöron aktivitesi uyanıklık sırasında en yüksektir ve stres beyinde histamin düzeyini artırır. Histaminin uyarıcı/uyandırıcı etkisine H1 reseptörü aracılık eder. Antihistaminikler sedasyona yol açar ve anksiyolitik etkileri vardır.

Kortikotropin salıverici hormon

Kortikotropin salıverici hormon (CRH) stres yanıtıyla ilgilidir. Hipotalamik merkezlerden ACTH salınımını uyarır ve hipotalamik-pituiteradrenal aksı aktive eder. CRH'ın merkezi etkilerinden bir kısmı noradrenerjik lokus seruleus ve limbik sistemi uyarmaktır. CRH hayvanlarda anksiyeteye benzeyen davranışsal ve fizyolojik reaksiyonlara neden olur. Bu etkiler benzodiazepinlerle hafifletilir. Hayvanlarda CRH antagonistlerinin anksiyolitik etkileri olduğu düşünülmektedir. Majör depresyonda hipotalamik-pituiter-adrenal aksın fonksiyonları bozulduğu göz önüne alındığında CRH'ın anksiyete ve depresyonun patobiyojileri arasında muhtemel bir bağlantı olduğu düşünülebilir.

Opiat sistemi

Endojen opiatlar beta endorfinler, enkefalinler ve dinorfinlerden oluşur. Stres, hipotalamus, striatum, pituiter ve ortabeyin tegmental bölgelerdeki konsantrasyonlarını değiştirir. Bu ise endojen opiatların stres yanıtını, muhtemelen, aralarında CRH'ın da bulunduğu nöropeptitlerin salgılanmasını ince bir şekilde ayarlayarak düzenlediği fikrini öne sürer. Opiatlar lokus seruleus aktivitesini ve norepinefrin salınmasını da azaltırlar. Opiatların anksiyolitik özellikleri olduğu da bildirilmiştir. Bununla beraber mü opiat reseptörünün naloksonla bloke edilmesi stresli laboratuvar çalışmaları sırasında anksiyeteyi arttırmaz.

Dolayısıyla endojen opioidler bazı etkileri modifiye etseler de anksiyete biyolojisinde önemli bir rol oynar gibi gözükmemektedirler.

Kolesistokinin

Serebral kortekste, amigdala ve hipokampusta bulunan bir nöropeptit olan kolesistokinin benzodiazepinlerin engelleyebildiği anksiyete ve panik benzeri ataklara yol açabilir. Bu anksiyojen etkilerin yeri nuleus akumbensin posteromedial tarafı olabilir. Kolesistokininin anksiyetedeki rolü bilinmemektedir.

Anksiyeteye otonomik ve nöroendokrin tepkiler

Fizyolojik tepkiler

Anksiyete vücudu tehlikeye tepki vermeye hazırlayan fizyolojik değişiklikleri indükler. Tepki hareketsizleşmek veya kaçma veya savaşma olabilir. Akut korku sırasında kişi geçici olarak hareketsiz kalır, kalp hızı yavaşlar, kan basıncı düşer ve kas tonusu zayıflar. Bazen kontrolsüz miksiyon veya defekasyon olabilir. Kısa sürede terleme, pupiller dilatasyon, kalp hızında ve kan basıncında artış görülür. Dolayısıyla korkunun semptomları önce parasempatik aktivitede dik bir artış sonrası sempatik aktivasyondur. Subakut korku sempatik tonus hakimiyetiyle her iki otonomik sistemi de içerir. Akut korkunun fizyolojisini incelemek insanlarda zordur. Tavşanlarda korkunun yol açtığı hareketsizlik neokorteks ve hipokampusta yavaş dalgayla ilgili bulunmuştur. İyileşme aktivitenin ani artmasıyla oluşur.

Akut anksiyetedeki endokrin değişiklikler epinefrin, norepinefrin, kortizol, büyüme hormonu, prolaktinde artış ve erkeklerde testosteronda azalmadan oluşur. Endokrin yanıtının düzeyi sadece anksiyetenin düzeyine değil durumun yabancılığına ve bünyesel faktörlere de bağlıdır. Anksiyöz olmayan kişilerde stresörler stres geçtikten sonra normalleşen güçlü otonomik tepkiler oluştururlar. Subakut ve kronik anksiyeteye en sık fizyolojik tepki, belki de artan merkezi uyarılabilirliği yansıtmışından dolayı, artmış kas gerginliğidir. Kronik anksiyeteli kişilerin stresörlere otonomik tepkisi anksiyöz olmayanlara göre farklıdır. Kronik anksiyetede iki tip reaksiyon görülür. Stresli olaylar daha zayıf ancak daha uzun süre kalan otonomik tepkiler uyandırır. Buna azalmış otonomik esneklik denir ve zayıf alışkanlık/adaptasyon (habituation) göstergesidir. Bu tür bir tepki anksiyöz olmayan kişilerde görülene göre daha az ekonomiktir. Azalmış otonomik esneklik bütün kronik anksiyete bozukluklarında olduğu kadar yetersiz uyumlu, anksiyöz kişilerde de görülür. Anksiyete bozukluklarına bünyesel bir yatkınlığı veya kronik anksiyeteye kısmi uyumu gösterebilir. Örneğin yüksek ve düşük anksiyete özellikleri olan vakalar hoş olmayan bir filmi seyrettiklerinde yüksek anksiyete düzeyi olanlarda tükürükte kortizol üretimi azdır. Kronik posttravmatik stres bozukluğu hastalarında da kortizol düzeyi azalmış bulunmuştur. Dolayısıyla azalmış otonomik esneklik homeostazisi yeniden kazanma çabasında yetersizliği yansıtıyor olabilir. Sonuncu olarak kişinin anksiyetesinde merkezi olarak algılanmayan olaylarla daha az ilgilenildiğini yansıtır olabilir. Bununla beraber, azalmış otonomik esnekliği olan kişilerde psikopatolojileriyle ilgili durumlarla yüzleştiklerinde aşırı fizyolojik reaksiyon gözlenebilir.

Korku tepkisinin edinilmesi ve korunabilmesi için fizyolojik değişiklikler gerekli görünmektedir. Akut stres yoğunluğu kişiden kişiye değişse de her zaman artmış santral uyarılabilirlik, otonomik ve endokrin değişikliklerle ilgilidir. Bununla beraber bir kez edinildikten sonra korkuya çoğunlukla kaslar ve daha az otonomik değişiklikler eşlik eder. Anksiyetenin en dramatik patlaması olan panik ataklarda bile ölçülebilir fizyolojik değişiklikler gözlenmeyebilir. Yeni bir çalışmada bir hastada talamusun bir bölgesini elektrikle uyatarak fizyolojik değişikliklerin gözlenmediği panik ortaya çıkardılar. Bu gösterdi ki; anksiyete cevabı yerleştikten sonra anksiyetenin subjektif algılanması orijinal fizyolojik bulguların realitesinden çok hafızayla ilgilidir. Periferal değişikliklerin duyusal

geribildirimi anksiyetenin algılanmasına katkıda bulunur. Omurilik zedelenmesi olan yetişkin erkeklerin daha az öfke, cinsel uyarılma ve korku hissettikleri bulundu. Utangaç kişilerde kızarma gibi vücut değişiklikleri anksiyete başlangıcının sinyalini vererek daha da ileri düzeyde anksiyeteye neden olabilir. Diğer yünden feokromositomalı hastalarda –epinefrin salgılayarak anksiyeteye ilgili pek çok vücut değişikliğine neden olur- nadiren anksiyete bozukluğu görülür. Schachter ve Singer'in gösterdiği gibi uyarılabilirlik ve beraberindeki fizyolojik değişiklikler, anksiyeteyi de içeren spesifik duyguları indüklemek için bilişsel inputa ihtiyaç duyarlar.

Duygular insanların kendi aktardıkları ve yüz ifadelerinden ayırt edildikleri için sadece fizyolojik verilerle ayırt edilmeleri zordur. Wolf & Wolff gastrik fistülü olan bir laboratuvar çalışmasının midisini gözlemladiler. Endişeli veya korkulu olduğunda mukoza soluklaştı ve öfkeli olduğunda kanla dolmuştu. Ax (1953) anksiyeteye 'epinefrine benzer' fizyolojik değişiklikler, öfkeyle 'norepinefrine benzer' fizyolojik değişiklikler elde ettiğini ileri sürdü. Çalışmaların çoğunda duygular bu tür fizyolojik yöntemlerle ayırt edilemedi. Son zamanlardaki çalışmalar deri iletkenliği gibi fizyolojik ölçülerin genel uyarılabilirlik halini ölçtüğünü; irkilme reaksiyonu gibi diğer ölçülerin ise duygularla daha spesifik düzeyde ilişkili olduğunu öne sürdü. Fizyolojik tepkiler kişiden kişiye; yaş, cinsiyet, ırk, kalıtım, bünye ve edinilen fizyolojik yanıt modelleri nedeniyle farklılık gösterir.

Fizyolojik tepkilerin algılanması

İnsanların vücutlarındaki değişikliklerin çok azını fark ettikleri bilinmektedir. Fizyolojik durumların ve bunlardaki değişikliklerin subjektif değerlendirilmesi objektif ölçülerle elde edilenlerle çok az uyumludur, ancak 'biofeedback' çalışılarak geliştirilebilirler. Örneğin askerlikte paraşütle atlamış olanlar (veteran parachutists) belirgin fizyolojik reaktiviteye karşın çok az subjektif korku bildirmişlerdir. Diğer yünden fobik vakalar bazen fizyolojik bozukluk göstermeden yüksek düzeyde korku yaşadıklarını bildirmişlerdir. Bir çalışmada vakalar akut stres sırasında fizyolojik değişikliklerin yönünü doğru belirtebilmiş ancak düzeyini belirtememişlerdi. Bununla beraber yaygın anksiyete bozukluğu başarıyla tedavi edilmiş kişiler somatik semptomlardaki değişiklikleri fizyolojik değil mental durumlarına göre derecelendirmişlerdi. İyileşme kaydettiğini düşünen hastalar daha hızlı kalp atışları, daha yüksek kan basıncı, ve daha yüksek elektromiyografik aktiviteye rağmen daha az çarpıntı ve kas gerginliği hissettiklerini bildirdiler. Bedensel değişiklikler ve algılanmaları arasındaki farklılık algının beklenti ve dikkat tarafından modifiye edildiğini göstermektedir. anksiyeteli kişiler dikkatlerini içe yöneltirken anksiyetesiz kişiler dış olaylara odaklanarak bedensel hisleri göz ardı ederler. Son olarak bedensel durumların algılanması geçmiş deneyimlerden etkilenir ve bu bedensel durumlara aşırı dikkat ve yanlış yorumlamaya neden olabilir.

KAYNAKLAR

Köroğlu E. Anksiyete Bozuklukları. Psikiyatri , Hekimler Yayın Birliği. (2): 51, 1995.

Uzbay T. Nöroplastisite ve Depresyon. Çizgi Tıp Yayınevi. 39-44, 2005.

Dumlu K., Cimilli C. Erken Yaşam Stresörlerinin Nörobiyolojik Sonuçları. Türk Psikiyatri Dergisi. 14 (4): 301-310, 2003.

De Kloet ER, Meijer OC, Van Haarst AD, Corticosteroid hormones and the organization of the stress response system. In: Levy A, Grauer E, Ben-Nathan D, De Kloet ER, editors, New frontiers in stress research-modulation of brain function. Harwood Academic Publisher; 1998. p.1-19

Clow A, Hucklebridge F, Evans P, The role and regulation of monoamines in stress in; Levy A, Grauer E, Ben-Nathan D, De Kloet ER, editors. New frontiers in stress research-modulation of brain function. Harwood Academic Publishers; 1998.p. 21-31.

Kuhn CM, Schanberg SM, Responses to maternal separation; mechanisms and mediators. *Int J Dev Neurosci* 1998;16:21-70.

Zhang I, Levine S, Dent G, Zhan Y, Xing G, Okimoto D, et al. Maternal deprivation increases cell death in the infant rat brain. *Dev Brain Res* 2002;133:1-11

Wigger A, Neumann ID, Periodic maternal deprivation induces gender-dependent alterations in behavioral and neuroendocrine responses to emotional stress in adult rats. *Physiol Behav* 1999;66(2):293-302

Saurez MM, Rivarola MA, Molina SM, Perassi NI, Levin GM, Cabrera R. Periodic maternal deprivation and lesion of anterodorsal thalamic nuclei induce alteration on hypothalamic-adrenal system in adult rats. *Life Sci* 2001;69:803-13.

Ladd CO, Hout RL, Thiruvikraman KV, Nemeroff CB, Meaney MJ, Plotsky PM, Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. *Prog Brain Res* 2000; 122:81-103.

Liu D, Caldji C, Sharma S, Plotsky PM, Meaney MJ, Influence of neonatal rearing conditions on stress-induced adreno-corticotropin responses and norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neuroendocrinol* 2000;12:5-12.

McIntosh J, Anisman H, Mcraji Z. Short-and long-periods of neonatal maternal separation differentially affect anxiety and feeding in adult rats: gender-dependent. *Effects. Dev Brain Res* 1999;113:97-106.

Olsen KL, Genetic influences on sexual behavior differentiation. In: Gerald AA, Moltz H, Ward IL, editors. *Hand book of behavioral neurobiology: sexual differentiation*. New York: Plenum Press; 1991. p. 1-40.

Kelly ST, Ostrowski NL, Wilson MA, Gender differences in brain and behavior: hormonal and neural bases. *Pharmacol Biochem Behav* 1999;64:655-64

Lehmann J, Pryce CR, Bettschen D, Feldon J, The maternal separation paradigm and adult emotionality and cognition in male and female Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1999;64:705-15.

Caldji C, Francis D, Sharma S, Plotsky PM, Meaney MJ, The effects of early rearing environment on the development of GABA and central benzodiazepine receptor levels and novelty-induced fearfulness in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:219-29.

Boccia ML, Pedersen CA, Brief vs. Long maternal separations in infancy: contrasting relationships with adult maternal behavior and lactation levels of aggression and anxiety. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:657-72.

Ressel DR, Mueller a, Sisti HM, Ogawa S, McEwen BS, Brake WG. Anxiety and fear behaviors in adult male and female C57BL/6 mice are modulated by maternal separation. *Horm Behav* 2003;43:561-7

Noyes R Jr, Hoehn-Saric R. *The Anxiety Disorders. Normal anxiety and fear: psychological and biological aspects*. Cambridge University Press. 1998;1-29

