



BÖLÜM 3

Kronik Psikiyatrik Hastalıklarda Nörotransmitter Sistemleri

İlkay KELEŞ ALTUN¹

GİRİŞ

Kronik psikiyatrik hastalıkların nörobiyolojisi hakkındaki bilgimiz, son yıllarda yapılan çalışmalar ile önemli ölçüde artmıştır. Sinir sisteminin düzenli işleyişi için nöronlar arası elektriksel ve kimyasal bilgi akışı yoluyla iletişim elzemdir. Yirminci yüzyılın ilk yarısında John N. Langley ve Thomas R. Elliot gibi bilim insanları nöral hücre iletişimi üzerine yapılan çalışmalar ile sinir uyarımında kimyasal salınım kavramını ortaya koymuşlardır. Bu iletim mekanizması hedef hücre üzerinde kendine ait reseptörlere bağlanan ve bir uyarı ya da inhibisyon oluşturan nörotransmitterlerin salınması şeklindedir. Bunu izleyen çalışmalarda asetilkolin ve noradrenalinin sempatik ve parasempatik sinir sisteminin ana nörotransmitterleri olduğu, 1957'de ise dopaminin yapısı ve sinir sistemindeki rolü ortaya çıkmıştır (1,2).

Nörotransmitterler endojen sentezlenir, sinyal molekülleri olarak hareket eder, presinaptik terminaldeki veziküllerde depolanır ve aksiyon potansiyeline cevaben sinaptik yarığa salınır ve sonuç olarak postsinaptik hücrede bir uyarım oluşturur (3). Uyarıcı veya inhibe edici özellikleri olan nörotransmitterler iyonotropik veya metabotropik reseptörlere bağlanırlar. Nörotransmit-

terler, küçük organik moleküller, peptitler, monoaminler, nükleotitler ve amino asitler olarak gruplandırılırlar. Monoaminerjik nörotransmitterler genelde etkilerini metabotropik reseptörler üzerinden yavaş modülasyon ile ortaya çıkarır ancak gama amino bütirik asit (GABA) ve glutamatin iyonotropik reseptörleri de bulunmaktadır (4).

Beyinde hakkında çalışma yapılmış oldukça fazla nörotransmitter vardır. Bu bölümde kronik psikiyatrik hastalıklarda dopamin, glutamat, GABA, serotonin, norepinefrin, asetilkolin, gibi nörotransmitterlerin rolleri anlatılacaktır.

DOPAMİNERJİK SİSTEM

Sentez ve Metabolizma

Dopamin (DA) nöronları, substantia nigra, ventral tegmental alan başta olmak üzere periakvaduktal gri cevher, hipotalamus, olfaktör bulbus ve retina-yı da içine alan yaygın bir alana yerleşmiştir(5).

DA hücre dışı boşluktan ve kan dolaşımından bir tirozin pompası veya taşıyıcı tarafından nörona alınan tirozin amino asitinden sentezlenir. Tirozin, önce kofaktörü demir, oksijen ve tetrahidrobiopterin olan hız sınırlayıcı enzim tirozin hidroksilaz (TOH) ile levodopaya (L-DOPA) ve

¹ Uzm. Dr., Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, dr.ilkaykeles@gmail.com

Adrenerjik Sistem

Anksiyete Bozukluğu ve Depresif Bozukluk: LC'den noradrenerjik uyarımın artmasının anksiyete ve aşırı uyarılmışlığı tetiklediği bildirilmiştir (5). Seçici bir $\alpha 2$ reseptör antagonisti olan yohimbın maymunlarda ve insanlarda anksiyeteyi tetikler (60,61). Presinaptik $\alpha 2$ reseptör agonisti olan klonidinin insanlarda anksiyeteyi yatıştırdığı bildirilmiştir (62). Norepinefrin aktivitesinde azalma ile seyrettiği bilinen depresyonun tedavisinde Venlafaksin gibi seçici olmayan ve reboksetin gibi daha seçici olan noradrenalin gerilim inhibitörlerinin sinaptik aralık noradrenerjik uyarımı artırarak etkilerini gösterirler (63).

DEHB: DEHB'de santral noradrenerjik sistemle ilgili disregülasyonun olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (64,65). Hayvanlarda, norepinefrin geri alım inhibitörü atomoksetinin, subkortikal DA sistemi üzerinde varsayılan etkiler olmaksızın, sistemik olarak verildiğinde kortikal NA ve DA seviyelerini birkaç kat arttırdığı gösterilmiştir (66).

Yetişkin DEHB'li olgularla gerçekleştirilen ilk kontrollü çalışmada atomoksetinin DEHB'de etkili olabileceğini bildirilmiştir. Atomoksetin FDA onayı sonrasında DEHB'de kullanıma girmiştir (67).

KAYNAKLAR

1. Sourkes TL. Chapter 54: the discovery of neurotransmitters, and applications to neurology. *Handb Clin Neurol*. 2010;95:869-83. doi: 10.1016/S0072-9752(08)02154-4.
2. Dale H. Transmission of Nervous Effects by Acetylcholine: Harvey Lecture, May 20, 1937. *Bull N Y Acad Med*. 1937 Jul;13(7):379-96.
3. Attwell D, Barbour B, Szatkowski M. Nonvesicular release of neurotransmitter. *Neuron*. 1993;11(3):401-7. doi: 10.1016/0896-6273(93)90145-h.
4. Schatzberg, A. F., Nemeroff, C. B. (2017). *The American Psychiatric Association Publishing textbook of psychopharmacology* (Fifth edition). Arlington: American Psychiatric Association Publishing.
5. Stahl, S. M. (2013). (4th ed.). Cambridge: Cambridge University Press.
6. Gardner BR, Hall DA, Strange PG. Agonist action at D2(short) dopamine receptors determined in ligand binding and functional assays. *J Neurochem*. 1997;69(6):2589-98. doi: 10.1046/j.1471-4159.1997.69062589.x.
7. Baik JH. Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Front Neural Circuits*. 2013;7:152. doi: 10.3389/fncir.2013.00152.
8. Keibabian JW. Multiple classes of dopamine receptors in mammalian central nervous system: the involvement of dopamine-sensitive adenylyl cyclase. *Life Sci*. 1978;23(5):479-83. doi: 10.1016/0024-3205(78)90157-1..
9. Sahu A, Tyeryar KR, Vongtau HO, et al. D5 dopamine receptors are required for dopaminergic activation of phospholipase C. *Mol Pharmacol*. 2009;75(3):447-53. doi: 10.1124/mol.108.053017.
10. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, et al. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2019;39(1):31-59. doi: 10.1007/s10571-018-0632-3.
11. Depue RA, Collins PF. Neurobiology of the structure of personality: dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behav Brain Sci*. 1999; 22(3):491-517; discussion 518-69. doi: 10.1017/s0140525x99002046.
12. Mogenson GJ, Nielsen M. Neuropharmacological evidence to suggest that the nucleus accumbens and subpallidal region contribute to exploratory locomotion. *Behav Neural Biol*. 1984;42(1):52-60. doi: 10.1016/s0163-1047(84)90424-2.
13. Damsma G, Pfaus JG, Wenkstern D, et al. Sexual behavior increases dopamine transmission in the nucleus accumbens and striatum of male rats: comparison with novelty and locomotion. *Behav Neurosci*. 1992;106(1):181-91. doi: 10.1037//0735-7044.106.1.181.
14. Mogenson GJ, Wu M, Jones DL. Locomotor activity elicited by injections of picrotoxin into the ventral tegmental area is attenuated by injections of GABA into the globus pallidus. *Brain Res*. 1980 ;191(2):569-71. doi: 10.1016/0006-8993(80)91308-6.
15. Crowley WR. Neuroendocrine regulation of lactation and milk production. *Compr Physiol*. 2015;5(1):255-91. doi: 10.1002/cphy.c140029. PMID: 25589271.
16. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology*. 2006 11;67(1):125-30. doi: 10.1212/01.wnl.0000223316.53428.c9.
17. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160(1):13-23. doi: 10.1176/appi.ajp.160.1.13..
18. Luedtke R.R, Rangel-Barajas C, Malik M, et al. Bitropic D3 Dopamine Receptor Selective Compounds as Potential Antipsychotics. *Curr. Pharm. Des*. 2015;21:3700-3724.
19. Castner SA, Williams GV, Goldman-Rakic PS. Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science*. 2000;287(5460):2020-2. doi:10.1126/science.287.5460.2020.
20. Natesan S, Reckless GE, Barlow KB, et al. The antipsy-

- ychotic potential of l-stepholidine--a naturally occurring dopamine receptor D1 agonist and D2 antagonist. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;199(2):275-89. doi: 10.1007/s00213-008-1172-1.
21. Gross G, Wicke K, Drescher KU. Dopamine D₃ receptor antagonism--still a therapeutic option for the treatment of schizophrenia. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2013;386(2):155-66. doi: 10.1007/s00210-012-0806-3.
 22. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(8):617-28. doi: 10.1038/nrn896.
 23. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J et al. Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans: results from imaging studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 557-566.
 24. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1313-1323
 25. Kenny PJ. Common cellular and molecular mechanisms in obesity and drug addiction. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:638
 26. Everitt BJ, Robbins TW. Drug Addiction: Updating Actions to Habits to Compulsions Ten Years On. *Annu Rev Psychol*. 2016;67: 23-50, doi: 10.1146/annurev-psych-122414-033457.
 27. Henry DJ, Hu X-T, White FJ . Adaptations in the mesoaccumbens dopamine system resulting from repeated administration of dopamine D1 and D2 receptor-selective agonists: relevance to cocaine sensitization. *Psychopharmacology* 1998; 140:233-242
 28. Reiner A, Levitz J. Glutamatergic Signaling in the Central Nervous System: Ionotropic and Metabotropic Receptors in Concert. *Neuron*. 2018;98(6):1080-1098. doi: 10.1016/j.neuron.2018.05.018.
 29. Özdemir O, Güzel Özdemir P. Glutamat sistemi ve Şizofreni Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2016;8(4):394-405
 30. Moriguchi S, Takamiya A, Noda Y, et al. Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *Mol Psychiatry*. 2019;24(7):952-964. doi: 10.1038/s41380-018-0252-9.
 31. Popoli M, Yan Z, McEwen BS, Sanacora G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci*. 2011;13(1):22-37. doi: 10.1038/nrn3138.
 32. Corrigan A, Pickering G. Ketamine and depression: a narrative review. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:3051-3067. doi: 10.2147/DDDT.S221437.
 33. Purcell AE, Jeon OH, Zimmerman AW, et al. Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. *Neurology* 2001; 57: 1618.1628.
 34. Shinohe A, Hashimoto K, Nakamura K, et al. Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006; 30: 1472-1477.
 35. Fiş N, Merkem M. Nörotransmitter sistemlerinin gelişimi ve psikopatolojiye yansımaları. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009; 19:312-321
 36. Algül A, Alpay MA, Semiz ÜB, Çetin M. Reseptörler. In *Temel Psikofarmakoloji* (Ed N Yüksel):66-71. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği, 2010.
 37. Dean B, Pavey G, Thomas D, Scarr E. Cortical serotonin₇, 1D and 1F receptors: effect of schizophrenia, suicide and antipsychotic drug treatment. *Schizophr Res* 2006; 88:265-274.
 38. Fountoulakis KN, Gazouli M, Kelsoe J, et al: G The pharmacodynamic properties of lurasidone and their role in its antidepressant efficacy in bipolar disorder. *Eur J Neuropsychopharmacol* 2015;25(3):335-342, 25596883
 39. Sanchez C, Asin KE, Artigas F: Vortioxetine, S a novel antidepressant with multimodal activity: review of pre-clinical and clinical data. *Pharmacol Ther* 2015;145:43-57, 25016186
 40. Pilowsky LS, Busatto GF, Taylor M, et al. Dopamine D2 receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine--a 123I IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;124(1-2):148-53. doi: 10.1007/BF02245615..
 41. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:1159- 1172.
 42. Yocca FD. Novel anxiolytic agents: actions on specific subtypes of central 5-HT receptors. *Prog Clin Biol Res*. 1990;361:145-77..
 43. Greenberg BD, Tolliver TJ, Huang SJ et al. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am J Med Genet*. 1999;88(1):83-7.
 44. Miller JM, Hesselgrave N, Ogden RT et al. Positron emission tomography quantification of serotonin transporter in suicide attempters with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2013;74(4):287-95. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.01.024.
 45. Wiste AK, Arango V, Ellis SP, Mann JJ, Underwood MD. Norepinephrine and serotonin imbalance in the locus coeruleus in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2008 May;10(3):349-59. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00528.x. PMID: 18402623.
 46. Cooper, JR, Bloom, FE, Roth, RH. 2003. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 8th Edition. New York, Oxford University Press,
 47. Kaplan, H, Saddock, B. (2015). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 11th Ed. New York: Wolters Kluwer
 48. Nestler EJ, Hyman SE, Holtzman DM, et al: 2015. *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*, 3rd Edition. New York, McGraw-Hill.
 49. Cameron OG, Huang GC, Nichols T, et al. Reduced γ -Aminobutyric AcidA-Benzodiazepine Binding Sites in Insular Cortex of Individuals With Panic Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(7):793-800. doi:10.1001/archpsyc.64.7.793
 50. Şendur İ, Kalkan Oğuzhanoglu N, Sözeri Varma G.

- Study on Dorsolateral Prefrontal Cortex Neurochemical Metabolite Levels of Patients with Major Depression Using H-MRS Technique. *Turk Psikiyatri Derg.* 2020 (2):75-83. doi: 10.5080/u22978..
51. Shiah IS, Yatham LN (1998) GABA function in mood disorders: an update and critical reviews. *Life Sci*, 63:1289-1303.
 52. Rosso IM, Weiner MR, Crowley DJ, et al. Insula and anterior cingulate GABA levels in posttraumatic stress disorder: preliminary findings using magnetic resonance spectroscopy. *Depress Anxiety*. 2014(2):115-23. doi: 10.1002/da.22155.
 53. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976; 2: 1403.
 54. Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW et al. Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 1981; 10: 122-6.
 55. Geula C, Mesulam M, Saroff D et al. Relationship between plaques, tangles, and loss of cortical cholinergic fibers in Alzheimer disease *J Neuropath Exp Neurol* 1998; 57: 63-75.
 56. Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G: Nucleus accumbens: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev* 63(3):844-914, 1983 6308694
 57. Tejani-Butt SM, Brunswick DJ, Frazer A: [3H] Nisoxetine: a new radioligand for nor epinephrine uptake sites in brain. *Eur J Pharmacol* 191(2):239-243, 1990 2086242
 58. Hohen-Saric R, Merchant AF, Keyser ML et al. Effects of clonidine on anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 1981;38:1278- 1282
 59. Reisine T. Adaptive changes in catecholamine receptors in the central nervous system. *Neuroscience*, 1981;6:1471-1502.
 60. Redmond DE, Huang YH (1979) New evidence for a locus ceruleus-norepinephrine connection with anxiety. *Life Sci*, 25:2149-2162.
 61. Holmberg G, Gershon S (1961) Autonomic and psychic effects of yohimbine hydrochloride. *Psychopharmacologia*, 2:93-106.
 62. Hohen-Saric R, Merchant AF, Keyser ML ve ark. (1981) Effects of clonidine on anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 38:1278- 1282.
 63. Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ (2004) Invited review: The evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol*, 18:1-21
 64. Castellanos F, Tannock R. Neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 617-628.
 65. Arnsten A, Steere JC, Hunt RD. The contribution of alpha sub 2- noradrenergic mechanisms to prefrontal cortical cognitive function: potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 54: 448-455
 66. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, et al. (2002): Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: A potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 27:699 -711. 109.
 67. Spencer T, Biederman J, Wilens T ve ark. (1998) Effectiveness and tolerability of atomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 155(5): 693-5