



# BÖLÜM 7

## Psikonöroendokrin Sistemler

Özge ERİŞ DAVUT <sup>1</sup>

### GİRİŞ

İnsanoğlu gözlemlerinde ruhsal durumun beden üstündeki etkisini çok uzun zaman önce farketmiş, ancak bunu açıklamakta yetersiz kalmıştır. Beyindeki nörohormonların keşfiyle, bilimde yeni bir çığır açılmış, zihin-beden bağlantısı kurulup, insan artık küresel ve entegre bir varlık olarak kabul edilmiştir (1).

Psikonöroendokrinoloji(PNE) terimi, hormonal sistemler ile Merkezi Sinir Sistemi (MSS) arasındaki ayrılmaz yapısal ve fonksiyonel ilişkileri ve her ikisini de modüle eden ve bunlardan türetilen davranışları kapsar. Beyin, hormonal işlevler için hem düzenleyici, hem üretici, hem de son hedef olarak işlev görev bir organdır(2).

Organizmanın iç dengesinin korumaya yönelik çalışan merkezi ve otonom sinir, endokrin ve bağışıklık sistemleri birbirinden bağımsız olarak kabul edilmekteydi. Ancak sinirbilim birbirleriyle çok hassas bir şekilde iletişim kurduklarını göstermektedir. Bu nedenle psişe, nöroendokrin sistem ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi koordinel şekilde bir birim olarak ele almak gerekir. Bu entegre ağdaki bir dengesizlik, psikosomatik hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir (1).

PNE sistemlerin bileşenlerine ayrıntılandırılmadan önce vücut dengesi, denge bozucu faktörler ve adaptasyon süreçleri ile ilgili temel terimlere kısaca değinelim.

### Stres ve Beyin

Hans Selye tarafından geçen yüzyılın başlarında tanımlanan stres tanımı hala, rahatımızı, dengemizi yitirdiğimizde bedenlerimizde neler olup bittiğinin en basit ve en iyi fizyolojik tanımı olarak kabul edilmektedir. Selye fizyolojik stres reaksiyonunu, vücudumuzun herhangi bir değişime, tehdide veya dış güçlerden veya içeriden gelen baskıya verdiği tepki olarak tanımlamıştır. Vücudumuz daha sonra normal durumuna geri dönmeye ve kendini olası zararlardan korumaya çalışır. Uyum ve strese direnç, yaşam için temel ön koşullardır ve her hayati organ ve işlev bu uyum için çalışır (3).

Beyindeki PNE ağın anlaşılmasında yukarıda bahsi geçen Selye'nin stres teorisi öncü olmuştur. Selye'nin tanımladığı 'Genel adaptasyon sendromu' aşağıda bahsi geçen 'allostaz' terimi ile örtüşmektedir. Selye sendromun yanıt aşamalarını şöyle tarif etmiştir;

1. Alarm tepkisi
2. Direnme aşaması

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, ozgeeris@hotmail.com

## Bağırsak-Beyin Aksı

Mikrobiyom-immun sistem ve beyin aksı iki yönlü bir sistemdir. Bağırsak mukozası stres gibi etkenlere maruz kaldığında geçirgenliği değişir (74). PNE sistem üstünde bağırsak biyobiyatısının da etkili olduğunu ifade eden çalışmalar bu etkilere iki yönlü etkileşim ile serotonerjik, GABA'erjik sistemler ve BDNF üzerinden etkilediğini ifade etmektedir (74). Bağırsak-beyin aksının iletiminde vagal sinirin etkili olduğuna dair kanıtlar vardır (75). Ancak ne tür bir vagal motor alt tipinin etkili olduğu henüz netleşmemiştir.

## SONUÇ

PNE sistemlere yönelik çalışmalar oldukça yakın tarihte başlamıştır ve her gün PNE sistemlerle ilgili yeni bilgilere ulaşılmaktadır. Bu bölümde PNE sistemlerin nasıl çalıştığının anlaşılabilmesi için, psikolojik faktörler, psikopatoloji, davranışlar, biliş üzerine etkileri uzun zamandır bilinen moleküllerle beraber son dönemde önemi farkedilen moleküllere de yer verilmiştir. Yeni keşfedilen her bir molekülün PNE sistemde umut verici ve üstünde çalışılması gereken etkileri vardır. Ancak henüz yeni bir alan olduğu için çoğu deney hayvanlarında varılan sonuçların insanlarda farklı olabileceği, ayrıca her bir hormonun birden çok etkisinin olduğunun, üretilecek terapötik ajanların etkilerinin spesifik olamayabileceğinin altını çizmekte fayda vardır (66).

Psikonöroendokrinoloji hala uzun çalışmalar gerektiren bir alandır. Bu alanda yapılacak çalışmaların artırılması ve sonuçların tekrarlanabilirliğini artırmak için 'metodolojik' uygulama kılavuzlarının düzenlenmesi kritik önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Bitzer-Quintero OK, Ortiz GG, Jaramillo-Bueno S, Ramos-González EJ, Márquez-Rosales MG, Delgado-Lara DLC, vd. Psycho-Neuro-Endocrine-Immunology: A Role for Melatonin in This New Paradigm. *Mol Basel Switz*. 30 Temmuz 2022;27(15):4888.
2. Harris D, Wolkowitz O, Reus VI. Psikonöroendokrinoloji. İçinde: Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 10. bs Wolters Kluwer; s. 164-78.

3. Selye H. Stress and the General Adaptation Syndrome. *Br Med J*. 17 Haziran 1950;1(4667):1383-92.
4. McEwen BS. Stress: Homeostasis, Rheostasis, Reactive Scope, Allostasis and Allostatic Load. İçinde: Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology [Internet]. Elsevier; 2017 [a.yer 03 Eylül 2022]. s. B9780128093245028000. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128093245028674>
5. Sarnyai Z, Berger M, Jawan I. Allostatic load mediates the impact of stress and trauma on physical and mental health in Indigenous Australians. *Australas Psychiatry Bull R Aust N Z Coll Psychiatr*. Şubat 2016;24(1):72-5.
6. Jessop D, Harbuz M. Neuropsychopharmacology of Stress: Advances at the Turn of the Millennium. *Stress*. 2001;4(1):1-2.
7. Fava GA, McEwen BS, Guidi J, Gostoli S, Offidani E, Sonino N. Psychoneuroendocrinology Clinical characterization of allostatic overload. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;108(May):94-101.
8. Michaud K, Matheson K, Kelly O, Anisman H. Impact of stressors in a natural context on release of cortisol in healthy adult humans: A meta-analysis. *Stress*. 2008;11(3):177-97.
9. Vertes RP. Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience*. 29 Eylül 2006;142(1):1-20.
10. Amaral D, Scharfman H, Lavenex p. The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). *Prog Brain Res*. 2007;(163):3-22.
11. Herman JP, Flak J, Jankord R. Chronic Stress Plasticity In The Hypothalamic Paraventricular Nucleus *Prog Brain Res*. 2008;170:353-64.
12. Mitra A, Guèvremont G, Timofeeva E. Stress and Sucrose Intake Modulate Neuronal Activity in the Anterior Hypothalamic Area in Rats. *PLOS ONE*. 31 Mayıs 2016;11(5):e0156563.
13. Qu N, He Y, Wang C, Xu P, Yang Y, Cai X, vd. A POMC-originated circuit regulates stress-induced hypophagia, depression, and anhedonia. *Mol Psychiatry*. Mayıs 2020;25(5):1006-21.
14. González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Elizondo-Villarreal B, Monge-Ortega OP. Psychoneuroimmunoendocrinology: clinical implications. *World Allergy Organ J*. 06 Haziran 2017;10(1):19.
15. Ogłodek E, Szota A, Just M, Moś D, Araszkiwicz A. The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression. *Pharmacol Rep PR*. Ekim 2014;66(5):776-81.
16. Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol*. Ekim 2008;20(10):1101-14.
17. Fischer S, Strahler J, Markert C, Skoluda N, Doerr JM, Kappert M, vd. Effects of acute psychosocial stress on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis in healthy women. *Psychoneuroendocrinology*. Aralık 2019;110:104438.

18. Hwang WJ, Lee TY, Kim NS, Kwon JS. The Role of Estrogen Receptors and Their Signaling across Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 31 Aralık 2020;22(1):E373.
19. Krolick KN, Zhu Q, Shi H. Effects of Estrogens on Central Nervous System Neurotransmission: Implications for Sex Differences in Mental Disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2018;160:105-71.
20. Zirkin BR, Papadopoulos V. Leydig cells: formation, function, and regulation. *Biol Reprod.* 01 Temmuz 2018;99(1):101-11.
21. Hussain R, Ghomari AM, Bielecki B, Steibel J, Boehm N, Liere P, vd. The neural androgen receptor: a therapeutic target for myelin repair in chronic demyelination. *Brain J Neurol.* Ocak 2013;136(Pt 1):132-46.
22. Hutschemaekers MHM, de Kleine RA, Hendriks GJ, Kampman M, Roelofs K. The enhancing effects of testosterone in exposure treatment for social anxiety disorder: a randomized proof-of-concept trial. *Transl Psychiatry.* 20 Ağustos 2021;11:432.
23. Riecher-Rössler A. Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses. *Lancet Psychiatry.* Ocak 2017;4(1):63-72.
24. Qin L, Tiwari AK, Zai CC, Freeman N, Zhai D, Liu F, vd. Regulation of melanocortin-4-receptor (MC4R) expression by SNP rs17066842 is dependent on glucose concentration. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* Ağustos 2020;37:39-48.
25. Won E, Na KS, Kim YK. Associations between Melatonin, Neuroinflammation, and Brain Alterations in Depression. *Int J Mol Sci.* 28 Aralık 2021;23(1):305.
26. Huang F, Yang Z, Li CQ. The Melatonergic System in Anxiety Disorders and the Role of Melatonin in Conditional Fear. *Vitam Horm.* 2017;103:281-94.
27. Lissoni P, Messina G, Lissoni A, Franco R. The psycho-neuroendocrine-immunotherapy of cancer: Historical evolution and clinical results. *J Res Med Sci.* 2017;22(1).
28. Pilozzi A, Carro C, Huang X. Roles of  $\beta$ -Endorphin in Stress, Behavior, Neuroinflammation, and Brain Energy Metabolism. *Int J Mol Sci.* 30 Aralık 2020;22(1):338.
29. Jelen LA, Stone JM, Young AH, Mehta MA. The opioid system in depression. *Neurosci Biobehav Rev.* Eylül 2022;140:104800.
30. Cohen Jr M. Role of Leptin in Regulating Appetite, Neuroendocrine Function, and Bone Remodeling. *Am J Med Genet.* 2006;(140A):515-24.
31. Hagan MM, Havel PJ, Seeley RJ, Woods SC, Ekhtor NN, Baker DG, vd. Cerebrospinal Fluid and Plasma Leptin Measurements: Covariability with Dopamine and Cortisol in Fasting Humans\*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3579-85.
32. Lu XY. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? 2007;
33. Stieg MR, Sievers C, Farr O, Stalla GK, Mantzoros CS. Leptin: A hormone linking activation of neuroendocrine axes with neuropathology. *Psychoneuroendocrinology.* Ocak 2015;51:47-57.
34. Bloemer J, Pinky PD, Govindarajulu M, Hong H, Judd R, Amin RH, vd. Role of Adiponectin in Central Nervous System Disorders. *Neural Plast.* 2018;2018:4593530.
35. Ko CH, Yen CF, Long CY, Kuo YT, Chen CS, Yen JY. The late-luteal leptin level, caloric intake and eating behaviors among women with premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;56:52-61.
36. Carrette LLG, Corral C, Boomhower B, Brennan M, Crook C, Ortez C, vd. Leptin Protects Against the Development and Expression of Cocaine Addiction-Like Behavior in Heterogeneous Stock Rats. *Front Behav Neurosci.* 2022;16(March):1-11.
37. Petrikis P, Karampas A, Leondaritis G, Markozannes G, Archimandriti DT, Spyrou P, vd. Adiponectin, leptin and resistin levels in first-episode, drug-naïve patients with psychosis before and after short-term antipsychotic treatment. *J Psychosom Res.* 2022;157(March):110789.
38. Song X, Fan X, Song X, Zhang J, Zhang W, Li X, vd. Elevated levels of adiponectin and other cytokines in drug naïve , first episode schizophrenia patients with normal weight. *Schizophr Res.* 2013;150(1):269-73.
39. Martorell L, Muntané G, Porta-López S, Moreno I, Ortega L, Montalvo I, vd. Increased levels of serum leptin in the early stages of psychosis. *J Psychiatr Res.* 2019;111(September 2018):24-9.
40. Figlewicz DP. Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat: Historical perspective. *Brain Res.* 15 Ağustos 2016;1645:68-70.
41. Agarwal SM, Kowalchuk C, Castellani L, Costa-Dookhan KA, Caravaggio F, Asgariroozbehani R, vd. Brain insulin action: Implications for the treatment of schizophrenia. *Neuropharmacology.* 15 Mayıs 2020;168:107655.
42. Wijtenburg SA, Kapogiannis D, Korenic SA, Mullins RJ, Tran J, Gaston FE, vd. Brain insulin resistance and altered brain glucose are related to memory impairments in schizophrenia. *Schizophr Res.* Haziran 2019;208:324-30.
43. Emamian ES, Hall D, Birnbaum MJ, Karayiorgou M, Gogos JA. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3 $\beta$  signaling in schizophrenia. *Nat Genet.* Şubat 2004;36(2):131-7.
44. Flintoff J, Kesby JP, Siskind D, Burne TH. Treating cognitive impairment in schizophrenia with GLP-1RAs: an overview of their therapeutic potential. *Expert Opin Investig Drugs.* Ağustos 2021;30(8):877-91.
45. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* Ekim 2007;87(4):1409-39.
46. Zhu C, Wang L, Ding J, Li H, Wan D, Sun Y, vd. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Exendin-4 on the Reinstatement of Cocaine-Mediated Conditioned Place Preference in Mice. *Front Behav Neurosci.* 2022;15(January):1-11.
47. Zeng N, Cutts EJ, Lopez CB, Kaur S, Duran M, Virkus SA, vd. Anatomical and Functional Characterization of Central Amygdala Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Expressing Neurons. *Front Behav Neurosci.* 2021;15(December):1-11.
48. Yassine HN, Solomon V, Thakral A, Sheikh-Bahaei N, Chui HC, Braskie MN, vd. Brain energy failure in dementia syndromes: Opportunities and challenges for glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* Mart 2022;18(3):478-97.

49. Yapici-Eser H, Appadurai V, Eren CY, Yazici D, Chen CY, Öngür D, vd. Association between GLP-1 receptor gene polymorphisms with reward learning, anhedonia and depression diagnosis. *Acta Neuropsychiatr.* Ağustos 2020;32(4):218-25.
50. Lutfy K, Hipolito L, Ferretti V, Vendruscolo LF. Editorial : The Role of Neuropeptides in Drug Addiction and Other Psychiatric Disorders. 2022;16(June):1-3.
51. Ballaz S. The unappreciated roles of the cholecystokinin receptor CCK(1) in brain functioning. *Rev Neurosci.* 26 Temmuz 2017;28(6):573-85.
52. Ballaz SJ, Bourin M. Cholecystokinin-Mediated Neuro-modulation of Anxiety and Schizophrenia: A “Dimmer-Switch” Hypothesis. *Curr Neuropsychopharmacol.* 23 Haziran 2021;19(7):925-38.
53. Curley DE, Webb AE, Sheffler DJ, Haass-Koffler CL. Corticotropin Releasing Factor Binding Protein as a Novel Target to Restore Brain Homeostasis: Lessons Learned From Alcohol Use Disorder Research. *Front Behav Neurosci.* 2021;15.
54. Van Kesteren RE, Smit AB, de Lange R, Kits K, Golen. Structural and Functional Evolution of the Vasopressin/Oxytocin Superfamily: Vasopressin-Related Conopressin Is the Only Member Present in Lymnaea, and Is Involved in the Control of Sexual Behavior. *J Neurosci.* 1995;15(9):5989-98.
55. Yang L, Comninou AN, Dhillon WS. Intrinsic links among sex, emotion, and reproduction. *Cell Mol Life Sci CMLS.* Haziran 2018;75(12):2197-210.
56. Iovino M, Messana T, Tortora A, Giusti C, Lisco G, Gigullini VA, vd. Oxytocin Signaling Pathway: From Cell Biology to Clinical Implications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021;21(1):91-110.
57. McCormack SE, Blevins JE, Lawson EA. Metabolic Effects of Oxytocin. *Endocr Rev.* 01 Nisan 2020;41(2):bnz012.
58. Rosenfeld A, Lieberman J, Jarskog L. Oxytocin, Dopamine, and the Amygdala: A Neurofunctional Model of Social Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 01 Mart 2010;37:1077-87.
59. Florea T, Palimariuciu M, Cristofor AC, Dobrin I, Chiriță R, Birsan M, vd. Oxytocin: Narrative Expert Review of Current Perspectives on the Relationship with Other Neurotransmitters and the Impact on the Main Psychiatric Disorders. *Med Kaunas Lith.* 11 Temmuz 2022;58(7):923.
60. Ferreira AC, Osório F de L. Peripheral oxytocin concentrations in psychiatric disorders – A systematic review and meta-analysis: Further evidence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 13 Temmuz 2022;117:110561.
61. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci.* Eylül 2011;12(9):524-38.
62. Gouin JP, Carter CS, Pournajafi-Nazarloo H, Malarkey WB, Loving TJ, Stowell J, vd. Plasma vasopressin and interpersonal functioning. *Biol Psychol.* 01 Ekim 2012;91(2):270-4.
63. Goldman MB, Gnerlich J, Hussain N. Neuroendocrine responses to a cold pressor stimulus in polydipsic hyponatremic and in matched schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* Temmuz 2007;32(7):1611-21.
64. Mak P, Broussard C, Vacy K, Broadbear JH. Modulation of anxiety behavior in the elevated plus maze using peptidic oxytocin and vasopressin receptor ligands in the rat. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* Nisan 2012;26(4):532-42.
65. Ryan ML, Falk DE, Fertig JB, Rendenbach-Mueller B, Katz DA, Tracy KA, vd. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial Assessing the Efficacy of ABT-436, a Novel V1b Receptor Antagonist, for Alcohol Dependence. *Neuropsychopharmacology.* Nisan 2017;42(5):1012-23.
66. Costa-Brito AR, Gonçalves I, Santos CRA. The brain as a source and a target of prolactin in mammals. *Neural Regen Res.* 07 Ocak 2022;17(8):1695-702.
67. Dobolyi A, Oláh S, Keller D, Kumari R, Fazekas EA, Csikós V, vd. Secretion and Function of Pituitary Prolactin in Evolutionary Perspective. *Front Neurosci.* 2020;14:621.
68. Bernard V, Young J, Binart N. Prolactin — a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* Haziran 2019;15(6):356-65.
69. Pineda R, Plaisier F, Millar RP, Ludwig M. Amygdala Kisspeptin Neurons: Putative Mediators of Olfactory Control of the Gonadotropic Axis. *Neuroendocrinology.* 2017;104(3):223-38.
70. Comninou AN, Wall MB, Demetriou L, Shah AJ, Clarke SA, Narayanaswamy S, vd. Kisspeptin modulates sexual and emotional brain processing in humans. *J Clin Invest.* 2017;127(2):709-19.
71. Lupica CR, Hu Y, Devinsky O, Hoffman AF. Cannabinoids as hippocampal network administrators. *Neuropharmacology.* 2017;124:25-37.
72. Minichino A, Senior M, Brondino N, Zhang SH, Godwlewska BR, Burnet PWJ, vd. Measuring Disturbance of the Endocannabinoid System in Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 01 Eylül 2019;76(9):914-23.
73. Torruella-Suárez ML, McElligott ZA. Neurotensin in reward processes. *Neuropharmacology.* 01 Mayıs 2020;167:108005.
74. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* Mayıs 2013;36(5):305-12.
75. Liu Y, Forsythe P. Vagotomy and insights into the microbiota-gut-brain axis. *Neurosci Res.* Temmuz 2021;168:20-7.