



BÖLÜM 8

Psikonöroendokrinolojik Sistemler ve Kronik Psikiyatrik Hastalıklarla İlişkileri

Şeyma SEHLİKOĞLU¹

GİRİŞ

Psikonöroendokrinoloji, beyin ve hormonal işlevler arasındaki etkileşimleri incelemek için psikoloji, endokrinoloji ve sinirbilimini birleştiren disiplinler arası bir araştırma alanıdır. Spesifik olarak, psikolojik faktörlerin nöroendokrin fonksiyonları nasıl etkilediğine ve hormonların beyin fonksiyonlarını nasıl etkilediğine odaklanır. Bu nedenle, psikonöroendokrinoloji sadece hormon sentezi, salınımı, taşınması, parçalanması ve geri besleme kontrolü ile ilgilenmez, aynı zamanda hormonların etki ettiği moleküler mekanizmaları da dahil olmak üzere hedef dokular ile etkileşimi ile de ilgilenir (1). Hormonal eksenlere psikiyatri için üç nedenden dolayı dikkat edilmesi gerekmektedir: Birincisi, nörotransmitterler gibi çalışan belirli peptid hormonlar mevcuttur. İkinci olarak, nöroendokrin sistemi etkileyen hormonlar beyne kan yoluyla taşınır ve negatif geri bildirim verir. Bunun sonucunda bazı santral sinir sistemi fonksiyonları etkilenir. Üçüncüsü ise, nöroendokrin sistemlerin az ya da çok çalışması sonucunda bir takım kronik psikiyatrik hastalıklar ortaya çıkmaktadır (2).

Endokrin bozukluklarda psikiyatrik semptomların varlığı, endokrin anormalliklerin psiki-

yatrik hastalığa eşlik edip edemeyeceği sorusunu gündeme getirmiştir. Bu sorunun takibi, hormonların izolasyonu ve karakterizasyonu ve daha sonra doğrudan ölçümlerine izin veren biyokimyasal tetkiklerin geliştirilmesi ile mümkün olmuştur (3). Bu bölümde psikonöroendokrinolojik sistemler ve bu sistemlerin kronik psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi anlatılacaktır.

ŞİZOFRENİNİN PSİKONÖROENDOKRİNOLOJİSİ

Büyüme hormonu (BH) büyük ölçüde dopamin tarafından düzenlenir ve şizofreni patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda BH, GABAerjik, serotonerjik ve noradrenerjik sistemler dahil olmak üzere diğer nörotransmitter yollarından da etkilenebilir (4).

Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada, şizofreni hastalarında BH salınımı ile ilgili bozukluğun sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. BH sekresyonunu ölçmek amacıyla farklı ölçüm metodları kullanılmış bunun sonucunda tutarsız sonuçlar elde edilmiştir (4). Şizofreni hastaları ile kontrol grubunun bazal BH düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında hiçbir fark bulunmamıştır (5,6). Buna karşın, Lieberman

¹ Uzm. Dr., Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, seymashlk@hotmail.com

amigdalanın aktive edilmiş bir merkezi çekirdeği aracılığıyla anksiyete ve panik atağın fiziksel, duygusal ve bilişsel semptomlarının detaylandırılmasını sağlar. Hiperaktif bir CRH sistemi viserosensör uyaranlar aracılığıyla katastrofik yanlış değerlendirmeleri kortikal bölgelere daha kolay iletebilir ve davranışsal ve fizyolojik değişikliklere yol açan otonomik yanıtı daha kolay bir şekilde oluşturabilir (44).

Anksiyete bozukluklarında progesteron ve metabolitlerinin de rolü olduğu düşünülmektedir. Deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada; progesteron enjeksiyonu sonrası anksiyolitik etkiler görülmüş ve metaboliti olan allopregnanol'un hem serum hem de beyin omurilik sıvısında doza bağlı bir şekilde arttığı bulunmuştur (45).

Panik bozukluk hastalarında bir $\alpha 2$ adrenerjik antagonist olan klonidin verilmesiyle künt bir BH yanıtı alınır. Klonidine karşı körelmiş BH yanıtının, seçici serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetin ile klinik olarak etkili antipanik tedaviye rağmen değişmediği gösterilmiştir. Aksine benzodiazepin, alprazolam ile tedavi edilen panik bozukluk hastalarında klonidine karşı körelmiş BH yanıtının normalleştiği görülmüştür. Hipotalamo-hipofiz-somatotropin (HPS) ekseninin anormal cevabının, anksiyete bozukluklarında patolojik bir belirteç olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda stresin uzun süreli aktivasyonun BH sekresyonunu baskıladığı görülmektedir. Bir dopaminerjik agonist olan apomorfine BH yanıtı, panik bozukluk hastalarında normaldir (44).

SONUÇ

Patolojik endokrin işlevler, kişilerde birtakım davranışsal bozukluklara neden olur. Aynı zamanda davranışsal bozukluklar normal endokrin işlevlerle de bağlantılı olabilir. Çevresel bağlam; endokrin sistem ile davranış arasındaki ilişkiyi düzenlemektedir. Bu gözlemler sonucunda endokrin işlevlerin çeşitli duygusal-davranışsal durumlarla ilişkisine rağmen, hormonların kronik psikiyatrik hastalıkların etiolojisi üzerinde önemli ölçüde rol oynadığı düşünülmektedir (3).

KAYNAKLAR

1. Dantzer R. (2010). Psychoneuroendocrinology of stress. In F. K. George, M. Le Michel, & F. T. Richard (Eds.), *Encyclopedia of behavioral neuroscience* (pp. 126–131). Oxford: Academic.
2. Ertuğrul EŞEL. (2002). Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *Klinik Psikiyatri* (s. 4:35-50).
3. Rubinow DR, Crowder VL, Schmidt PJ, et al. (2012). Psychoneuroendocrinology. In *Handbook of Neuroendocrinology* (pp. 779-790). Academic Press.
4. Marx CE, & Lieberman JA. Psychoneuroendocrinology of schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*. 1998; 21(2): 413-434.
5. Nerozzi D, Magnani A, Sforza V, et al. Prolactin and growth hormone responses to growth hormone-releasing hormone in acute schizophrenia. *Neuropsychology*. 1990;23:15. <https://doi.org/10.1159/000118709>
6. Mayerhoff DI, Lieberman JA, Lemus CZ, et al. Growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in schizophrenic patients. *The American journal of psychiatry*. 1990. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1176/ajp.147.8.1072>
7. Lieberman J, Jody D, Ma J, et al. Brain morphology, dopamine, and eye-tracking abnormalities in first-episode schizophrenia: prevalence and clinical correlates. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(5):357-368. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820170035005>
8. Sharma R, Javaid J, Pandey G, et al. Behavioral and biochemical effects of methylphenidate in schizophrenic and nonschizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1991;30(5):459-466. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(91\)90307-8](https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)90307-8)
9. Kolakowska T, Cowen P, Murdock P. Endocrine response to tryptophan infusion in schizophrenic patients treated with neuroleptics. *Psychoneuroendocrinology*. 1987;12:193. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(87\)90004-7](https://doi.org/10.1016/0306-4530(87)90004-7)
10. Reichlin S. (1981). *Neuroendocrinology*. In Williams R (ed): ed 6. Baltimore, MD, *Textbook of Endocrinology* (pp 589-645), Williams & Wilkins.
11. Abel K, OKeane V, Murray R. Enhancement of the prolactin response to d-fenfluramine in drug-naive schizophrenic patients. *Br J Psychiatry*. 1996;168:57. <https://doi.org/10.1192/bjp.168.1.57>
12. Brambilla F, Marini S, Saito A, et al. Noradrenergic and dopaminergic interrelation in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1994;53:231. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(94\)90052-3](https://doi.org/10.1016/0165-1781(94)90052-3)
13. Davila R, Gonzalez M, Zumarraga M, et al. Plasma prolactin and plasma homovanillic acid: Predictors of clinical response in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1995;38(4):267-269. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00245-C](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00245-C)
14. Rao M, Strebel B, Halaris A, et al. Circadian rhythm of vital signs, norepinephrine, epinephrine, thyroid hormones, and cortisol in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1995;57(1):21-39. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(95\)02525-2](https://doi.org/10.1016/0165-1781(95)02525-2)
15. Wik G. Effects of neuroleptic treatment on cortisol and 3-methoxy-4-hydroxyphenylethyl glycol levels in blood. *J Endocrinol*. 1995;144:425. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1440425>

16. Bridges T, Hillhouse E, Jones M. The effect of dopamine on neurohypophysial hormone release in vivo and from the rat neural lobe and hypothalamus in vitro. *J Physiol* 26Q647, 1976.
17. Forsling M, Iversen L, Lightman S. Dopamine and enkephalin directly inhibit vasopressin release from the neurohypophysis. *J Physiol*. 1981;319:66.
18. De Leon J, Verghese C, Tracy J, et al. Polydipsia and water intoxication in psychiatric patients: A review of the epidemiological literature. *Biol Psychiatry*. 1994;35(6):408-419. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)90008-6](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)90008-6)
19. Di Paolo T. Modulation of brain dopamine transmission by sex steroids. *Reviews in the Neurosciences*. 1994;5(1):27-42. <https://doi.org/10.1515/REV-NEURO.1994.5.1.27>
20. Olney J, Farber N. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:998-1007.
21. Seidman S. (2005). The Neuroendocrinology of Mood Disorders. In: Stein D, Kupfer D, Schatzberg A, editors. *Textbook of Mood Disorders: The American Psychiatry Publishing*. p. 117-30.
22. Rush AJ, Giles DE, Schlessler MA, et al. Dexamethasone response, thyrotropin-releasing hormone stimulation, rapid eye movement latency, and subtypes of depression. *Biol Psychiatry*. 1997;41:915-928. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00148-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00148-0)
23. Joffe RT, Marriott M. Thyroid hormone levels and recurrence of major depression. *The American journal of psychiatry*. 2000;157(10):1689-91. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1689>
24. Hendrick V, Altshuler L & Whybrow P. Psychoneuroendocrinology of mood disorders: the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Psychiatric Clinics of North America*. 1998;21(2):277-292. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70005-8](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70005-8)
25. Joyce PR. The prognostic significance of thyroid function in mania. *Journal of psychiatric research*. 1991;25(1-2):1-6. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(91\)90011-X](https://doi.org/10.1016/0022-3956(91)90011-X)
26. Joffe RT, Sokolov ST & Singer W. Thyroid hormone treatment of depression. *Thyroid*. 1995;5(3):235-239. <https://doi.org/10.1089/thy.1995.5.235>
27. Ordas DM, Labbate LA. Routine screening of thyroid function in patients hospitalized for major depression or dysthymia? *Annals of clinical psychiatry*. 1995;7(4):161-165.
28. Hickie I, Bennett B, Mitchell P, et al. Clinical and subclinical hypothyroidism in patients with chronic and treatment-resistant depression. *Aust NZ J Psychiatry*. 1996;30:246-252. <https://doi.org/10.3109%2F00048679609076101>
29. Will MA, Randolph JF. The influence of reproductive hormones on brain function in the menopausal transition. *Minerva ginecologica*. 2009;61(6):469-81.
30. Melcangi RC, Panzica G, Garcia-Segura LM. Neuroactive steroids: focus on human brain. *Neuroscience*. 2011;191:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.06.024>
31. Kendall DA, Stancel GM, Enna SJ. The influence of sex hormones on antidepressant-induced alterations in neurotransmitter receptor binding. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1982;2(3):354-60. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.02-03-00354.1982>
32. Pluchino N, Cubeddu A, Giannini A, et al. Progesterone and brain: An update. *Maturitas*. 2009;62(4):349-55. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.11.023>
33. Seidman SN. Testosterone deficiency and mood in aging men: pathogenic and therapeutic interactions. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2003;4(1):14-20. <https://doi.org/10.3109/15622970309167905>
34. Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, et al. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric practice*. 2009;15(4):289-305. <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000358315.88931.fc>
35. Ohr UD. The impact of testosterone imbalance on depression and women's health. *Maturitas*. 2002;41:25-46. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(02\)00013-0](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(02)00013-0)
36. Booth A & Dabbs Jr JM. Testosterone and men's marriages. *Social Forces*. 1993;72(2):463-477. <https://doi.org/10.1093/sf/72.2.463>
37. Murri MB, Prestia D, Mondelli V, et al. The HPA axis in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:327-342. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.014>
38. Maes M, Claes M, Schotte C, et al. Disturbances in dexamethasone suppression test and lower availability of L-tryptophan and tyrosine in early puerperium and in women under contraceptive therapy. *J Psychosomatic Research*. 1992;36:191-197. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(92\)90028-Z](https://doi.org/10.1016/0022-3999(92)90028-Z)
39. Cowdry RW, Wehr TA, Zis AP, et al. Thyroid abnormalities associated with rapid cycling bipolar illness. *Archives of General psychiatry*. 1983;40(4):414-420. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790040068010>
40. Zarate CA, Tohen M, Zarate SB. Thyroid function tests in first-episode bipolar disorder manic and mixed types. *Biol Psychiatry*. 1997;42:302-304.
41. Brett Lloyd R & B Nemeroff C. The role of corticotropin-releasing hormone in the pathophysiology of depression: therapeutic implications. *Current topics in medicinal chemistry*. 2011;11(6):609-617.
42. Feng G, Kang C, Yuan J, et al. Neuroendocrine abnormalities associated with untreated first episode patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;107:119-123. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.05.013>
43. Balcioğlu I. Anksiyete bozukluklarının psikoendokrinolojisi/The psychoendocrinology of anxiety disorders. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2002;3(1):45.
44. Sullivan GM, Coplan JD & Gorman JM. Psychoneuroendocrinology of anxiety disorders. *Psychiatric Clinics of North America*. 1998;21(2):397-412. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70012-5](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70012-5)
45. Bitran D, Purdy RH & Kellogg CK. Anxiolytic effect of progesterone is associated with increases in cortical alloprenanolone and GABA_A receptor function. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1993;45(2):423-428. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(93\)90260-Z](https://doi.org/10.1016/0091-3057(93)90260-Z)