

Genelleşmiş Anksiyete Bozukluğunun Nörobiyolojisi

Ertuğrul Eşel¹

ÖZET:

Genelleşmiş anksiyete bozukluğunun nörobiyolojisi

Genelleşmiş anksiyete bozukluğu (GAB) kronik, dalgalı seyreden bir bozukluktur. Hastalığın gelişmesindeki nörobiyolojik temeller tam olarak aydınlatılmış değildir. Bu yazıda, GAB'nun nörobiyolojisi alanındaki mevcut bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. GAB hastalarında özellikle GABAerjik, serotonerjik ve noradrenerjik işlevlerin bozulmuş olduğu bildirilmektedir. GAB ve diğer anksiyete bozukluklarına yatkınlığın genetik etkenler, erken yaşam stresörleri ve sonraki çevresel stresli olayların strese yanıt sistemleri üzerindeki ortak etkileriyle açıklanabileceği ileri sürülmektedir. Tüm bu etkenlerin kortikotropin salgılatıcı hormon, lokus seruleus/norepinefrin oranı ve GABAerjik sistemlerde kalıcı değişikliklere neden olabildikleri ve bu şekilde bireyi strese karşı daha duyarlı hale getirdikleri düşünülmektedir. GAB'nun nörobiyolojisinin daha iyi anlaşılması hastalığın tedavisinde yeni ilaçların ve yöntemlerin geliştirilmesini de mümkün kılacaktır.

Anahtar sözcükler: genelleşmiş anksiyete bozukluğu, gamma aminobütirik asit, noradrenalin, serotonin, stres, kortikotropin salgılatıcı hormon

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003;13:78-87

ABSTRACT:

Neurobiology of generalized anxiety disorder

Generalized anxiety disorder (GAD) is a chronic, waxing and waning disorder. Neurobiological basis of its development remains to be fully elucidated. In this paper, it is aimed to review the updated knowledge in the field of neurobiology of GAD. Particularly, abnormal GABAergic, serotonergic and noradrenergic functions have been reported to occur in the patients with GAD. It has been proposed that vulnerability to GAD and other anxiety disorders may be explained by the effects of culmination of genetic factors, early life stressors, and current environmental stressful events on stress response systems. It has been considered that all of these factors may cause some persistent alterations on corticotropin-releasing hormone, rate of locus ceruleus/norepinephrine and GABAergic systems and, consequently, may make the individual more sensitive to stress. Advance in our understanding of the neurobiology of GAD will make it possible to develop new drugs and methods in the treatment of the disorder.

Key words: generalized anxiety disorder, gamma-aminobutyric acid, noradrenaline, serotonin, stress, corticotropin-releasing hormone

Bull Clin Psychopharmacol 2003;13:78-87

GİRİŞ

A nksiyete açıkça ayırt edilebilir bir uyararla ilişkili ya da ilişkisiz olabilen korku ve endişe ile belirli bir duygu durumudur. Bireyi çevresinde olan değişikliklere hazırlayan veya yanıt vermesini sağlayan bir emosyondur. Önemli yaşam stresörlerine karşı oluşan yaygın bir tepkidir. Hemen her psikiyatrik bozukluğa eşlik eden ve birçok organik bozuklukta görülebilen bir semptomdur. Normal anksiyete organizmanın biyolojik bir korunma sistemidir ve tehdit edici olarak algılanan bir olayın varlığında, organizmanın tehdit ediciden kaçmasını veya onunla savaşmasını sağlamak üzere ortaya çıkar. Ancak anksiyete ortada tehlike oluşturacak bir durum yokken de ortaya çıkıyor, uzun sürüyor ve sonlandırılmıyor ise “patolojik anksiyete” söz konusudur (1,2).

Genelleşmiş anksiyete bozukluğu (GAB) ilk kez 1980’de DSM-III’te ayrı

bir hastalık olarak ele alınmış ve panik bozukluğundan ayrılmıştır (3). GAB hem fiziksel (somatik), hem de psikolojik semptomları olan bir bozukluktur. Psikolojik semptomlar sürekli korkulu ve endişeli bekleyiş, günlük olaylar ve aktivitelerle ilgili aşırı kaygı, huzursuzluk hissi, irritabilite, konsantrasyonda azalma, kolay yorulma, gevşeyememe, ürkme cevabı ve uyku bozuklukları gibi belirtilerdir. Fiziksel semptomlar ise başlıca iki sistemle ilgilidir: kas gerginliği ve otonomik aşırı uyarılmışlık. Kas gerginliği tremora ve özellikle omuzlarda ve sırta kas ağrılarına neden olabilir, gerilim baş ağrısına yol açabilir. Otonomik aşırı uyarılmışlık sonucunda ise ağız kuruluğu, terleme, kalp çarpıntısı, göğüste ağrı ve huzursuzluk, nefesinin yetmediği hissi ve bulantı gibi semptomlar oluşur (4).

GAB’nun hayat boyu prevalansı %4 -7 olarak bildirilmektedir (5). Yıllık insidansı ise %3 -3.5 civarındadır (6). GAB çoğu kez başka hastalıklarla ko-

¹Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Kayseri

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Ertuğrul Eşel, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Kayseri - Turkey

Telefon / Phone: +90-352-437-5702
Faks / Fax: +90-352-437-5702

Elektronik posta adresi / E-mail address: ertugruele@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 20 Mart 2003 / March 20, 2003

morbidite gösterir. Panik bozukluğu ve major depresyon GAB ile en sık birlikte görülen hastalıklardır (6,7).

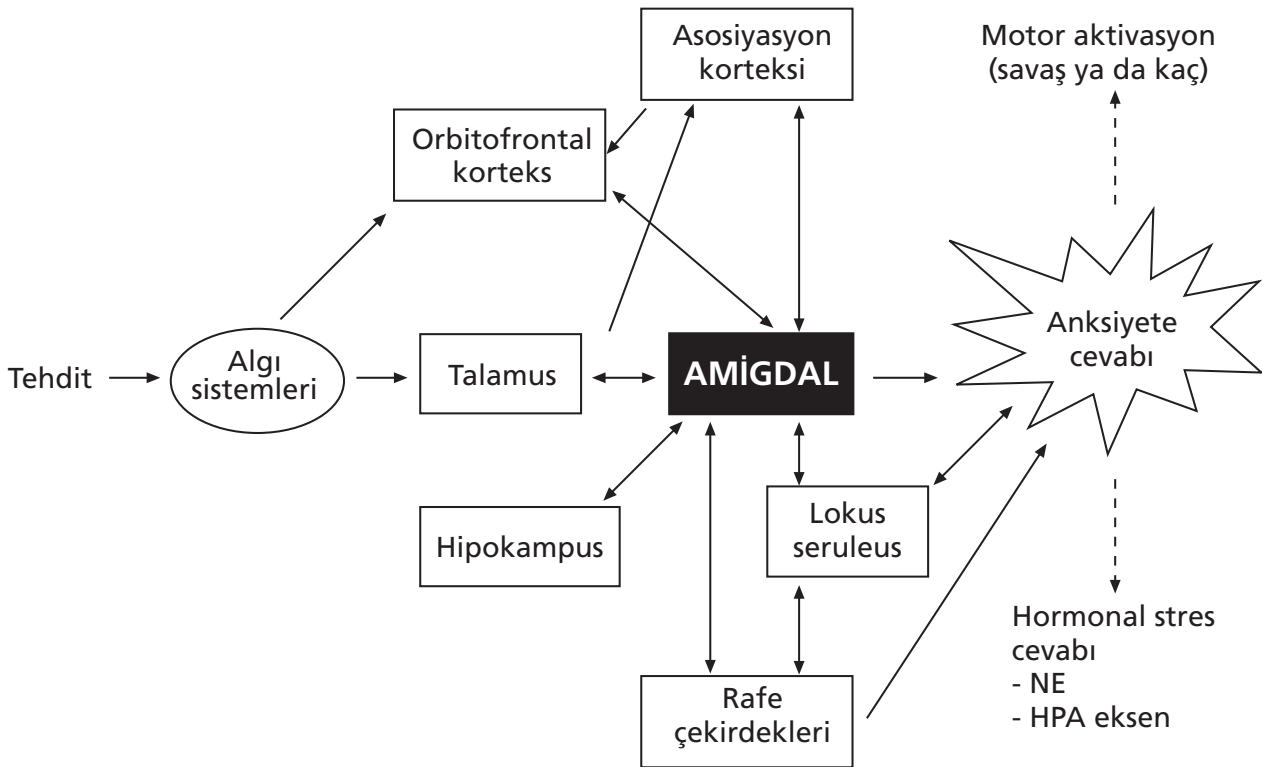
GAB'nun gelişmesinde önemli olduğu düşünülen, beyin yapıları ve nörobiyolojik mekanizmaların araştırılması çalışmaları son yıllarda hız kazanmıştır. Bu mekanizmaların anlaşılmasına yönelik çalışmalarla GAB tedavisinde yeni ilaç çalışmaları paralel olarak sürdürülmekte ve birçok kez de karşılıklı olarak birbirini etkilemektedir. Bu çalışmaları anksiyeteye ilişkili beyin yapılarının yapısal ve fonksiyonel olarak araştırılması, anksiyete bozukluklarında işe karışan nörotransmitterlerin incelenmesi, anksiyete bozukluklarındaki nöroendokrinolojik bulguların değerlendirilmesi, nörofizyolojik çalışmalar ve genetik çalışmalar olarak inceleyebiliriz.

A) Anksiyete ile İlişkili Beyin Yapıları:

Anksiyete ile ilişkili beyin yapıları; korteksin bazı alanları, bazal ganglionlar, limbik sistemin bazı yapıları (amigdal, hipokampus) ve talamustur (8). Limbik yapılar içinde amigdal korku duygusu ve anksiyete oluşumunda en önemli rolü olan bölgedir. Amigdal ve amigdal ile nöronal bağlantısı olan lateral hipotalamus, vagusun dorsomedial nükleusu, nükleus ambiguus, parabrakial nükleus, ventral tegmental alan, lokus seruleus (LS), nükleus retikularis ve hipotalamusun

paraventriküler çekirdeği normal strese yanıt olarak ve patolojik anksiyete oluşumunda rolü olan başlıca yapılardır (2,9). Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve GAB'nun her ikisinde de frontokortikal-bazal ganglion yollarında hiperaktivite olması ve antidepresanların her iki durumda da bu artmış aktiviteyi azaltarak etkili olmaları açısından birbirlerine benzerler. Ancak OKB'ta aşırı aktif olan nöral yol daha çok orbitofrontalden bazal ganglionlara giden yolak iken, GAB'nda ise frontal korteksin rostral kısımlarından köken alan yolların daha aktif olması; iki hastalık arasındaki nöroanatomik farklılığı oluşturur (8,10). Talamus ise muhtemelen noradrenerjik girdiler yoluyla dikkat işlevinde yer alarak, anksiyete oluşumunda rol oynayan yapılardan birisi olmaktadır (11) (Şekil 1).

GAB'nda yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında dinlenme durumunda global ve bölgesel kan akımında normal kontrollere göre bir farkın olmadığı, ancak durumsal anksiyetede birçok beyin bölgesinde serebral kan akımının azalmış olduğu bildirilmiştir (12). Bir pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmasında GAB olan hastaların oksipital, temporal ve frontal loblarında ve serebellumlarında metabolizma artışı, bazal ganglionlarında ise metabolizma azalması saptanmıştır (13). Araştırmacılar bu bulgulardan GAB oluşumunda bazal ganglionların işe



Şekil 1: Anksiyete ve korkunun işlevsel nöroanatomisi [Lesch'ten değiştirilerek alınmıştır (77)]

karıştığı fikrini desteklediği sonucunu çıkarmışlardır. Daha yeni bir çalışmada ise GAB olan kişilerin serebral benzodiazepin (BZ) reseptör yoğunluğunda kontrollere göre daha çok homojenite gösterdikleri ve özellikle sol temporal bölgede BZ reseptörlerinde azalma olduğu bildirilmiş olup; bu bulgu canlı organizmada gereken uyum yeteneğinin olabilmesi için bölgesel kan akımı, metabolizma ve reseptör yoğunluğunun heterojen dağılması gerektiği hipotezi ile uyumlu bulunmuştur (14).

Sonuç olarak GAB'nda işe karışan beyin yapıları az çok belli olmasına rağmen, bu konudaki görüntüleme çalışmalarının sonuçları henüz yetersiz düzeydedir.

B) Genelleşmiş Anksiyete Bozukluğunda Nörotransmitterlerin Rolü:

Nörotransmitterlerin aktivitesini ölçmek için yapılan çalışmaları; plazma veya idrarda doğrudan nörotransmitterin ya da metabolitlerin ölçümü (MHPG, HVA vb.), beyin omurilik sıvısı (BOS) ölçümleri, reseptör duyarlılığını ölçen dinamik (challenge) testler [klonidin ve yohimbin vererek α_2 reseptörleri, m-chlorophenyl piperazine (mCPP)ya da triptofan verilerek serotonin veya 5-hidroksitriptamin (5-HT) reseptörleri, benzodiazepinler verilerek BZ veya omega reseptörleri, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) verilerek CRH reseptörlerinin duyarlılığının ölçülmesi], postmortem çalışmalar (transmitter ve reseptör yoğunluğu), beyin kan akımı ölçümleri (PET, SPECT, fonksiyonel MRI) ve PET ve SPECT ile yapılan reseptör çalışmaları (GABA_A, 5-HT₁, 5-HT₂ reseptörleri ve 5-HT geri alım bölgeleri) olarak özetleyebiliriz (8).

GAB'nda nörotransmitterlerle ilgili bu çalışmalar oldukça sınırlıdır. GAB hastaları nadiren intihar ettikleri için postmortem çalışmalar da çok azdır.

Bu çalışmaların dışında GAB'nda nörotransmitter disfonksiyonu olduğuna dair yorumlar, tıpkı şizofrenide dopaminle ilgili hipotezlere hastalıkta iyi gelen ilaçlardan yola çıkılarak ulaşılmaması gibi, GAB'nu tedavi edebilen ilaçlardan çıkarılabilmektedir. Örneğin, benzodiazepinler iyi geldiğine göre GAB hastalarında azalmış GABA_A reseptör işlevi, buspiron iyi geldiğine göre artmış presinaptik ya da azalmış postsinaptik 5-HT işlevi olabilir (8).

Şimdi bütün bu çalışmalardan GAB'ndaki nörotransmitter işlev bozukluğu ile ilgili öğrendiğimiz şeyleri gözden geçirelim:

1. Gamma aminobütirik asit - Benzodiazepin reseptör kompleksi:

Gamma-aminobütirik asit (GABA) beyin en önemli inhibitör nörotransmitterdir ve GABA'erjik nö-

ronlar içinde glutamattan sentezlenir. Santral sinir sistemi (SSS)'ndeki tüm sinapsların yaklaşık %40'ında GABA kullanılmaktadır (2). Beynin enerji harcamasının, GABA_A reseptör agonistlerince uyarılması ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur (15).

GABA sisteminin GAB ve panik bozukluğunda önemli rolünün olduğu düşüncesi, bu bozuklukların tedavisinde etkili olduğu bilinen benzodiazepinlerin etki yerlerinin GABA_A reseptörleri ile ilişkili olduğunun bulunmasıyla ortaya çıkmıştır. GABA_A reseptörleri ile BZ reseptörleri yakın yapısal ve işlevsel ilişki içindedir. Benzodiazepin molekülü GABA-BZ reseptör kompleksindeki kendi bağlanma yerine bağlanınca GABA'nın etkisi artar (16,17). BZ reseptörlerinin BZ₁ ve BZ₂ olmak üzere en az iki alt tipi vardır. Benzodiazepinlerin anksiyolitik etkilerinde BZ₁'lerden çok BZ₂'lerin rol oynadığı öne sürülmektedir (18).

GABA_A reseptörleri sadece postsinaptik nöronlarda değil, glial hücrelerde de bulunur ve onların metabolizmasında rol oynar (17). GABA reseptörleri bloke edilirse anksiyete artar, uyarılırsa (örneğin benzodiazepinlerle) anksiyete azalır. Örnek olarak, GABA/BZ reseptör kompleksinin ters agonisti olan β -karbolinler insan ve hayvanlarda akut anksiyete sendromu ve panik atağı oluşumuna yol açar (19).

GAB'nda; GABA'nın doğrudan ölçüldüğü, birisi kliniğimizde yapılmış olan az sayıda çalışmada plazma GABA düzeyi azalmış olarak bulunmuştur (20, 21). Ancak GAB'nda GABA aktivitesinin azalmış olduğu düşüncesi daha çok anksiyolitiklerin GABA_A reseptörleri üzerine etkili oldukları, GABA reseptör antagonistlerinin anksiyojenik olmaları gibi dolaylı gözlemlerden doğmuştur. Bu nedenlerle GAB'nda GABA/BZ reseptör kompleksi işlevinin azalmış olduğu ve bu şekilde amigdal gibi anksiyete ve korku cevabı ile ilişkili yapılarda nöronal ateşlemenin artmış olabileceği düşünülmektedir (12). GABA/BZ aktivitesinin azalmasıyla ilişkili başlıca üç teori vardır: Birincisi GAB'nda GABA_A reseptörlerinde duyarlılık azalması (down-regulation) olduğu; ikincisi, bu reseptör kompleksine bağlanan ve benzodiazepinlere benzeyen bir endojen ligandın yetersiz miktarda üretiliyor olabileceği; üçüncüsü ise, bu hastalarda GABA_A reseptörü üzerinde ters agonist etkiye sahip endojen bir anksiyojenik maddenin var olduğu şeklindedir (8). Nitekim, yukarıda bahsettiğimiz Tiuhonen ve arkadaşlarının (1997) GAB hastalarında özellikle sol temporal lopta BZ reseptörlerinin azalmış olduğunu bulan çalışmaları reseptör duyarlılık azalması hipotezini desteklemektedir (14). Bunun dışında GAB hastalarının plateletlerinde (22) ve lenfositlerinde (23) BZ reseptörlerinin azalmış olması ve bunun BZ tedavisi ile düzelmesi; bu olgularda periferik BZ reseptörlerinin sayısının azalmış olduğunu ve bunun da SSS'ndeki BZ reseptör azalması-

nın bir yansıması olabileceğini düşündürmektedir.

GAB'nda GABA/BZ reseptör kompleksi aktivitesinin azalmış olduğunu destekleyen bir diğer bulgu da, GAB tanısı alan hastalarda sakkadik göz hareketlerinin azalmış olmasıdır. Bu azalma ise poststaki GABA'erjik aktivitenin azalmasına bağlanmaktadır (24).

GABA/BZ reseptör kompleksi duyarlılık azalması durumunun, kişinin genetik olarak getirdiği bozukluklarla ilişkili olabileceği ya da çevresel stresörlerle sonradan da oluşabileceği düşünülmektedir. Nitekim, hayvan deneylerinde γ 2-GABA_A-BZ reseptörleri bulunmayan (knockout) (25) ve α 2-GABA_A bulunan (knockin) farelerde (26) artmış anksiyetenin görülmesi, genetik bozuklukların bunun nedeni olabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte, kronik stres oluşturarak yapılan çevresel uygulamalarla beyin frontal korteks, hipokampus ve hipotalamus gibi anksiyeteye ilişkili bölümlerinde GABA_A reseptör sayısında azalma oluşturulabilmekte ve bu suretle anksiyete artırılabilir (27,28). Yine aynı şekilde BZ reseptör duyarlılık azalması, dışardan kortikosteroid verilerek de oluşturulabilmektedir (29). Ayrıca, hayvan yavrularında tekrarlayan kısa süreli anneden ayrılma stresi oluşturulduğunda, bu durum bazı beyin bölgelerinde BZ reseptör bağlanmasında kalıcı olarak azalmalara neden olmaktadır (30).

2. Serotonin:

Serotonin (5-HT)'in anksiyetede rolü bir hayli karmaşıktır. Şu an için 5-HT'in artışının mı, yoksa azalmasının mı anksiyeteye yol açtığı; seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ve bupiron gibi 5-HT üzerinden etkili olan ve anksiyete bozukluklarını düzelten ilaçların da serotonerjik aktiviteyi artırarak mı, yoksa azaltarak mı tedavi edici oldukları belli değildir (4,8,31).

Beyinde serotonerjik nöronlar başlıca beyin sapının dorsal ve median rafe çekirdeklerinden kaynaklanır. Serotonerjik sistem iştah, enerji, duygudurum, uyku, dürtü kontrolü, libido gibi işlevleri yönetir (32). Serotonin anksiyetede düzenleyici rolünü muhtemelen rafe çekirdeğinden kalkıp limbik sistem, hipotalamus, amigdala, talamus ve lokus seruleus (LS) gibi anksiyetede önemli olan beyin yapılarına gelen yolları vasıtasıyla yapar (33).

Bir 5-HT_{1A} reseptör agonisti olan bupironun anksiyolitik etkilerinin olduğunu bulunmasıyla anksiyetede serotoninin rolü üzerine odaklanılmıştır (34). Bupiron, gepiron gibi ilaçlar presinaptik 5-HT_{1A} reseptörleri üzerinde (rafe çekirdeğinde yerleşmişlerdir) kısmi, postsinaptik 5-HT₁ reseptörleri üzerinde ise tam agonist etkiye sahip olan ilaçlardır. Bupironun

etkinliğinin uzun dönemde presinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerinde duyarlılık azalması, buna bağlı sinaptik serotonin miktarında artış ve buna bağlı olarak da postsinaptik 5-HT reseptörlerinde de duyarlılık azalması yoluyla olabileceği öne sürülmektedir (4). Bu düşünce anksiyete bozukluklarında postsinaptik 5-HT reseptörlerinde (5-HT_{2A,C}, 5-HT₃) aşırı duyarlılık olduğu, anksiyete bozukluklarını düzelten ilaçların da (SSRI, bupiron vb.) sinaptik serotoninini artırmak suretiyle zamanla bu reseptörlerin duyarlılıklarını azaltarak bu işi yaptıkları varsayımı ile uyusmaktadır.

5-HT_{1A} reseptörleri dışında 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerinin de anksiyete ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (4,35,36). Çünkü, bir nonspesifik 5-HT reseptör agonisti olan mCPP GAB hastalarında anksiyetenin artışına neden olur (37). Ayrıca, 5-HT₂ antagonistleri (nefazodon, amitriptilin ya da serazapin gibi) ve 5-HT₃ reseptör antagonistleri (ondansetron vb.) de genelleşmiş anksiyetede iyi gelmektedir ve anksiyete bozukluklarında bu tür etkileri olan yeni ilaçların geliştirilmesine çalışılmaktadır (31,36). Bunun dışında, SSRI'ların ve venlafaksinin GAB'nu tedavi edici etkinliği de bu reseptörler üzerinde yaptıkları uzun süreli adaptasyon yolu ile olabilir.

Bu ilaç çalışmalarının dışında, GAB'nda serotonerjik sistemin aktivitesi ile ilgili başka çalışmalar da vardır. GAB hastalarının platelet ve lenfositlerinde serotonin ve metaboliti olan 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA)'in doğrudan ölçümlerinde herhangi bir değişiklik bulunmamıştır (38). Bir çalışmada GAB hastalarında periferik platelet paroksetin bağlanmasında azalma bildirilmiştir (39), başka bir çalışmada ise platelet serotonin taşıyıcısında bir değişiklik olmadığı bulunmuştur (38). Yani bu konudaki veriler henüz bir tutarlılığa ulaşmış görünmemektedir.

Hayvanlarda tehdit edici durumların sinaptik 5-HT düzeylerini artırdığı (40), 5-HT_{1A} reseptörleri bulunmayan farelerin (5-HT_{1A} knockout fareler) artmış anksiyete düzeyi gösterdikleri (41) bulunmuştur. Moleküller genetik çalışmalarında anksiyeteye ilişkili kişilik eğilimleri olan insanların bir kısmının ve onların kardeşlerinin serotonin taşıyıcı (transporter) genlerinde polimorfizm gösterdikleri bulgusu da anksiyete bozuklukları ile serotoninin ilişkisini destekleyen bir başka bulgudur (42,43).

Sonuç olarak, GAB'nda serotonerjik bir disfonksiyonun olduğu kesinse de bunun hangi düzeyde ve hangi yönde (artma mı, azalma mı) olduğu henüz belli değildir (12).

3. Noradrenalin ve Lokus Seruleus:

LS ponsun dorsal bölümünde yer alan ve SSS'deki toplam noradrenalinin (NE) yaklaşık %70'ini içeren bir

çekirdektir. LS'tan ve daha az olarak medulla ve pons-taki diğer NE çekirdeklerinden çıkan noradrenerjik yollar prefrontal ve entorhinal korteksler, serebellum, amigdal ve hipokampus gibi limbik yapılar, hipotalamus, talamus, beyin sapı ve medulla spinalise uzanır. Bu yolların dikkat, uyanıklık, öğrenme ve emosyonel davranış gibi işlevlerde rolleri vardır (2,32).

LS/NE sistemi bedenın tehdit edici uyarana cevabı sırasında oluşan korku ve uyanıklıkta önemli bir rol oynar. Bu sistem canlılarda strese yanıt sisteminin en önemli parçalarından biridir ve korkutucu uyarana NE nöronal ateşlemesinde belirgin bir artış olur (44). Stres ve anksiyete arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmesine rağmen, bu bağlantının nörobiyolojik temelleri yeni kurulmaya başlanmıştır. Organizmanın kendisini tehdit eden duruma karşı dikkatini anında yöneltmesi ve kendini savunmaya hazırlanabilmesi için gerekli fiziksel ve mental uyarılmayı sağlayacak uniform bir yanıt sistemi vardır. Bu strese yanıt sisteminin fizyolojik bileşenleri LS/NE sistemi ve CRH sistemidir. Bu iki sistem birbirleriyle de ilişkilidir ve birbirlerini aktive ederler. Beyindeki LS/NE sistemi aktive olunca periferdeki uzantısı olarak hem sempatik, hem de parasempatik dalları içeren otonomik sinir sistemi ve adrenomedüller sistemin de aktive olmasına yol açar (45).

LS'un uyarılması otonomik uyarılma ve anksiyete semptomlarına yol açar. LS'taki noradrenerjik nöron gövdelerinde GABA reseptörleri de bulunur ve GABA'eriik etki gösteren anksiyolitik ilaçların etkileri belki de bu reseptörler vasıtasıyla noradrenerjik aktiviteyi azaltmaları sonucunda ortaya çıkmaktadır (2).

NE'in etkileri α_1 , α_2 , β_1 ve β_2 reseptörleri aracılığı ile oluşmaktadır. α_1 reseptörleri beyinde yalnızca postsinaptik yerleşimli iken, α_2 reseptörleri daha çok presinaptik yerleşmiştir ve otoreseptör işlevi görürler. α_2 reseptörlerinin uyarılması sinaptik aralığa NE salınımını inhibe eder. α_2 reseptörlerinin anksiyeteye daha çok ilişkili olduğu düşünülmektedir (32). Nitekim, α_2 reseptörlerinin yohimbin ile antagonize edilmesi anksiyeteye neden olurken (46), bir α_2 reseptör agonisti olan klonidin anksiyolitik etki gösterir (47). Bunun dışında, α_2 reseptörleri ile ilgili dinamik (challenge) çalışmalar da GAB hastalarında bu reseptörün aktivitesinde değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur. GAB hastalarında depresyonlu hastalarda olduğu gibi, klonidine büyüme hormonu (GH) cevabının azalmış olarak bulunması da postsinaptik α_2 reseptörlerindeki duyarlılığın azalmasına işaret etmektedir (48). Bu ise, var olan kronik NE salınımı artışına uyum sağlama çabalarının sonucunda oluşmuş bir duyarlılık azalması olabilir.

GAB'nun etiyolojisinde NE sisteminin rolünü düşündüren diğer bulgulardan birisi de GAB hastalarında imipramin ve venlafaksin gibi noradrenerjik ilaçların iyi geldiğinin gösterilmesidir (31,49-51). Bazı çalış-

malarda GAB hastalarında plazma NE ve NE metaboliti olan MHPG düzeyi artmış olarak bulunmuşsa da (52), bunu doğrulamayan çalışmalar daha çoktur (53). Katekolaminler ve indolaminlerin yıkımından sorumlu olan monoamin oksidaz (MAO) enzimiyle yapılan çalışmalar da yine çelişkili sonuçlar vermiştir (54,55). Bazı çalışmalarda da GAB hastalarında kan kolesterol ve trigliserit düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuş ve bunun periferik sempatik ve noradrenerjik aktivite artışına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (56).

Sonuç olarak, GAB'nun oluşmasında NE'in rolü de karmaşık görünmektedir. GAB ve anksiyeteye eğilimli kişilerde çoklukla aşırı LS/NE aktivitesinin ve buna bağlı olarak postsinaptik α_2 reseptörlerinde duyarlılık azalmasının olduğu; NE'i etkileyen anksiyolitik ilaçların ise bu durumu tersine çevirdiği düşünülmekte olmasına karşın, bütün bulgular bu görüşü desteklemektedir.

4. Kolesistokinin:

Kolesistokinin (CCK) beyinde yaygın olarak bulunan, hayvanlarda ve insanlarda korku ve duygudurumla ilişkili olduğu düşünülen bir peptid nörotransmitterdir. Reseptörlerinden birisi olan CCK-B reseptörleri beyinde yaygın olarak dağılmıştır ve anksiyeteye daha çok ilişkili olduğu düşünülmektedir (57). CCK-4 gibi CCK-B reseptör agonistlerinin normal deneklerde anksiyojenik olması (58) ve GAB hastalarında penta-gastrin gibi CCK-B agonisti ilaçlarla panik ataklarının ortaya çıkması (59) bulguları CCK'in anksiyete bozukluklarında önemli olabileceğini düşündürmektedir. CCK bu işi doğrudan ya da dolaylı olarak NE, 5-HT veya GABA nöronları üzerindeki etkileri aracılığıyla yapıyor olabilir (35).

Bu bulgulardan yola çıkılarak CCK-B antagonistlerinin anksiyete bozukluklarında tedavi edici olarak kullanılabilecekleri düşünülmüştür, ancak bunu araştıran mevcut çalışmalarda bu ilaçların pek etkili olmadıkları bulunmuştur (60,61).

5. Glutamat:

Glutamat reseptörleri beyinde eksitatuvar nörotransmisyonu yönetirler. Glutamatın N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptör alt tipi, ayrıca anksiyetenin patofizyolojisinde de önemli olan hipokampal uzun süreli potansiyasyon ve nöronal plastisiteyle yakından ilişkili olan reseptörlerdir. Hayvanlarda NMDA reseptör antagonistlerinin anksiyeteyi azalttığı gözlenmiştir (12).

6. Adenozin:

Adenozin beyinde pürin yapısında olan inhibitör

bir nörotransmitterdir. Adenozin A₁ ve A₂ reseptörlerinin anksiyete ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Adenozin reseptör antagonisti olan metilksantin türevi kafein ve teofilin gibi maddeler anksiyeteye neden olmaktadır (62). Dolayısıyla anksiyete bozukluklarının tedavisinde adenozin reseptör agonisti olan yeni ilaçların geliştirilmesi ileri için bir hedef olabilir.

7. Nöroaktif steroidler:

Bunlar, pregnanolon, dehidroepiandrosteron (DHEA) gibi santral sinir sistemi veya periferik sinir sisteminde sentezlenen ve diğer nörotransmitter reseptörleri üzerinde allosterik modülasyon oluşturan maddelerdir. Hayvanlarda DHEA ve bunun sülfat esteri olan dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)'un anksiyolitik etkilerinin olduğu bildirilmiştir (63). Bundan dolayı, nöroaktif steroidlerin anksiyete bozukluklarında rollerinin olabileceği ve bunlarla bağlantılı yeni tedavilerin geliştirilebileceği düşünülmektedir.

C) Genelleşmiş Anksiyete Bozukluğundaki Nöroendokrinolojik Bulgular:

İnsanlarda strese yanıt sisteminin en önemli parçası hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksenin aktivasyonudur. Bu aktivasyon hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinden (PVN) portal venöz dolaşıma salınan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve arjinin vazopressin (AVP) tarafından başlatılır. CRH ve AVP sinerjistik olarak ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve b-endorfin salınmasına neden olur. Dolaşımdaki ACTH artışı, adrenal korteksten glukokortikoid salınmasına yol açar. Prefrontal korteks ve hipokampus gibi daha yüksek beyin yapıları hem strese bağlı HPA eksen aktivasyonunda, hem de eksenin negatif geri bildiriminin düzenlenmesinde rol oynarlar (44,64,65).

CRH 41 aminoasitli bir peptiddir ve strese karşı yalnızca endokrin cevabı yönetmekle kalmaz, beyinde yaygın olarak dağılmış reseptörleri (CRH₁ ve CRH₂) vasıtasıyla bir nörotransmitter gibi davranarak; strese karşı otonomik, kognitif ve davranışsal tepkileri de düzenler. CRH reseptörleri anksiyete ve korku cevabıyla yakından ilişkili olan amigdal, LS ve dorsal vagal kompleks gibi yapılarda da mevcuttur. CRH, LS'ta noradrenerjik aktiviteyi artırır (64-66).

CRH reseptör antagonistlerinin ratlarda anksiyolitik etki göstermeleri (67), CRH₁ reseptörleri olmayan transjenik farelerde anksiyetenin daha az oluşması (68) bulguları, CRH'un kendi başına anksiyojenik etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. CRH'un anksiyete oluşturuca etkilerinin daha çok CRH₁ reseptörleri ara-

cılığıyla ve peptidin LS ve amigdal üzerindeki etkileri sonucunda olduğu varsayılmaktadır (45,66). Benzodiazepinlerin de anksiyolitik etkilerini, kısmen LS'taki CRH konsantrasyonunu azaltmak suretiyle gösterdikleri öne sürülmektedir (69).

Depresyon gibi, anksiyete bozukluklarının da erken çocukluk stresörleri ile ilişkisi bilinmektedir (70). Hayvan deneylerinin sonuçlarından yola çıkarak, çocuklukta anneden ayrı bırakılma gibi ciddi stresörlerin CRH sistemi, amigdal ve LS/NE sistemi üzerinde kalıcı etkiler bırakarak, kişiyi ilerdeki stresörlere karşı daha duyarlı hale getirdiği, böylece ilerde kişinin depresyon ve anksiyete bozukluklarına yatkın hale gelmesine yol açtığı ileri sürülmektedir (45,69). Yani erken yaşam stresörleri ile anksiyete bozukluklarının gelişimi arasındaki ilişkinin temel taşı, CRH sistemi ve CRH'un LS üzerindeki etkileri gibi görünmektedir. Tabii ki erken çevresel stresörler genetik yatkınlıkla etkileşim halinde, anksiyete bozukluklarına eğilimi şekillendirirler. Yaşamda daha sonra karşılaşılan stresörlerin her birinin de kişinin korku belleğine (hipokampusla ilgili) yeni eklemeler yaparak kümülatif olarak stres cevabını değiştirdiği düşünülmektedir. Böylece, genetik etkenler, erken yaşamdaki travmalar ve sonraki stresörlerin korku belleğinde oluşturduğu değişikliklerin kombinasyonu, sonuçta "huzursuz" bir CRH ve LS/NE sisteminin gelişmesine yol açarak anksiyete bozukluklarına neden olur (45).

Anksiyete bozukluklarının gelişimi ve CRH sistemi ile ilgili böyle iddialar olmasına rağmen, GAB'nda CRH ve HPA eksen ile ilgili bulgular depresyonla kıyaslandığında son derece yetersizdir. GAB'nda BOS CRH düzeyleri kontrollerinkinden farklı bulunmamıştır (71). Ancak GAB hastalarının yaklaşık %38'inde deksametazon supresyon testi (DST) pozitifliği bulunmaktadır. Bu oran depresyondakinden az olsa da GAB hastalarında da HPA eksenin düzenleyici geri bildirim düzeneklerinde bir bozukluğun ve strese anormal cevabın olduğunu göstermektedir (72).

D) Nörofizyolojik Bulgular:

GAB hastalarında stres oluşturan ödevler sırasında kontrollere göre deri iletim cevabının azaldığı, kalp hızı değişiminin daha az olduğu bildirilmiştir (59,73). Bu bulgular GAB'nda sempatik aktivitenin artması yerine sempatik inhibisyonun olduğunu göstermektedir. Bu durumda GAB'nda görülen çarpıntı, iritabilite, konsantrasyon bozukluğu gibi belirtilerin sempatik aktivite artışına bağlı olmayıp; vagal uyarının ve parasempatik işlevin az olmasına bağlı olabileceği düşünülebilir. Bu nedenle GAB hastalarının stres karşısında "otonomik esnekliklerinin" azalmış olduğu ileri sürülmektedir (4,35).

GAB hastalarında elektro ensefalografi (EEG) bulguları çelişkilidir (74). Polisomnografi çalışmaları uyku başlatılması ve sürdürülmesinde zorluk, azalmış yavaş dalga uykusu ve toplam uyku süresinde azalma olduğunu göstermektedir (75). Uyarılmış potansiyel çalışmalarında ise -panik bozuklukluların aksine- GAB hastalarında kontrollerden belirgin bir farklılığın olmadığı gösterilmiştir (76, 77).

E) Genetik Bulgular:

Anksiyeteye ilişkili kişilik eğilimleri (strese duyarlılık, nörotisizm, emosyonel değişkenlik, zarardan kaçınma gibi) ve anksiyete bozukluklarının güçlü bir genetik bileşeninin olduğu bilinir (78). Aile ve ikiz çalışmaları GAB'nun %15-40 gibi bir kalıtsallık (heritabilité) gösterdiğini ortaya koymuştur (79,80,81). GAB ile depresyon arasında ortak bir genetik paylaşım olduğu da bilinir. Bazı yazarlara göre benzer genetik faktörlerin sonucunda nörotisizm ya da zarardan kaçınma gibi depresyon veya anksiyeteye eğilim oluşturan kişilik yapıları oluşmakta ve farklı çevresel etkenler bu genetik yatkınlığı olan bireylerde depresyon ya da anksiyete bozukluğunun gelişimini sağlamaktadır (82,83). Bunun dışında GAB ile panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu ve fobiler arasında da ortak genetik faktörler söz konusudur (78,84).

Genelleşmiş anksiyete bozukluğunun gelişimi için önerilen nörobiyolojik modeller:

Yukarda ayrıntılı biçimde söz ettiğimiz bulguların ışığında, GAB'nun gelişimine dair bazı nörobiyolojik modeller önerilmiştir. Bunlardan birisi daha önce bahsettiğimiz CRH sistemi ile ilgili modeldir. Özetlersek, bu modele göre genetik yatkınlık, erken yaşam stresörleri (CRH artışı ve buna bağlı olarak CRH reseptörlerinde duyarlılık azalmasına yol açar) ve sonradan korku belleğine eklenen stresörler hep birlikte nörobiyolojik ola-

rak strese duyarlı bir fenotip gelişimine yol açarlar. Böyle bir fenotipe sahip kişide ise ek bir stresle depresyon ya da anksiyete bozuklukları oluşur (12).

İkinci model nörotransmitterlerle kalıtılmış kişilik özellikleri arasındaki ilişkiyi vurgulayan hipotezle ilgili olan modeldir. Buna göre nörotransmitter sistemlerindeki kalıtılmış anormallikler bazı kişilik eğilimleri şeklinde karşımıza çıkar. Her biri belli nörotransmitter sistemi ile ilişkili üç ana kalıtılabilir kişilik eğilimi vardır: yenilik arama, zarardan kaçınma ve ödül bağımlılığı. Bunlardan zarardan kaçınma eğilimi yüksek serotonin düzeyi ve anksiyete ile birliktedir. Yüksek zarardan kaçınma düzeyi kişinin kendisini sürekli tehlikeye almış gibi hissetmesine ve dolayısıyla GAB'na yatkın hale gelmesine yol açar. Aday genleri inceleyen genetik çalışmalar bu varsayımı bazı destekler sağlamıştır. Örneğin, bazı çalışmalarda 5-HT taşıyıcı geni polimorfizmi ile zarardan kaçınma davranışı arasında ilişki olduğu bulunmuştur (43).

SONUÇ

GAB'nun nörobiyolojik temeli, halen tam olarak anlaşılmış değildir. Genel olarak GAB hastalarının genetik etkenler, erken yaşamdaki stresörler ve sonraki stresörlerin etkisiyle strese yanıt sistemlerinin bozulmuş olduğu ileri sürülebilir. Bu bozukluk CRH-HPA sistemindeki bozukluklarla ve LS/NE sistemi, serotonin, GABA ve CCK gibi nörotransmitter sistemleri ile ilişkili olabilir. Anksiyetenin nörobiyolojik temellerinin anlaşılması hastalığın tedavisi için yeni ilaçların geliştirilmesine katkıda bulunacaktır. Ayrıca hastalıkta etkili olan bazı yeni ilaçların bulunması da hastalığın patofizyolojisi ile ilgili yeni bilgiler sağlayabilir. Gelecekte CRF sistemi, CCK ve nöropeptid Y gibi nöropeptidler, nörosteroidler, serotonin ve glutamat sistemi ile ilgili araştırmalar ve onlarla bağlantılı geliştirecek ilaçlar GAB'nun tedavisinde yeni açılımlar sağlayacak gibi görünmektedir. Daha iyi görüntüleme teknikleri ve moleküler genetik çalışmaları da ilerde GAB'nun nörobiyolojisi ile ilişkili yanıtlanmamış soruları çözebilecektir.

Kaynaklar:

1. Stanley MA, Beck JG. Anxiety disorders. Clin Psychol Rev 2000; 20: 731-754
2. Uzbay İT. Anksiyetenin nörobiyolojisi. Klinik Psikiyatri Dergisi 2002; 5 (Ek Sayı 1): E5-E13
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. Washington DC: American Psychiatric Association Press, 1980
4. Nutt D, Argyropoulos S, Forshall S. Generalized Anxiety Disorder: Diagnosis, Treatment and its Relationship to Other Anxiety Disorders. London: Martin Dunitz, 1998
5. Uhlenhuth EH, Balter MB, Mellinger GD, Cisin IH, Clinthorne J. Symptom checklist syndromes in the general population. Correlations with psychotherapeutic drug use. Arch Gen Psychiatry 1983; 40: 1167-1173
6. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 355-364
7. Angst J, Vollrath M. The natural history of anxiety disorders. Acta Psychiatr Scand 1991; 84: 446-452

8. Nutt DJ, Bailey JE. The neurobiology of generalized anxiety disorder. In: Nutt D, Rickels K, Stein DJ, editors. *Generalized Anxiety Disorder, Symptomatology, Pathogenesis and Management*. London: Martin Dunitz Ltd., 2002: 59-70
9. Ninan PT. The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 22): S12-S17
10. Eşel E. Obsessif kompulsif bozukluğun biyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2000; 3: 46-55
11. Coull JT, Buchel C, Friston KJ, Frith CD. Noradrenergically mediated plasticity in a human attentional neuronal network. *Neuroimage* 1999; 10: 705-715
12. Jetty PV, Charney DS, Goddard AW. Neurobiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2001; 24: 75-97
13. Wu JC, Buchbaum MS, Hershey TG, Hazlett E, Sicotte N, Johnson JC. PET in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 1181-1199
14. Tiitonen J, Kuikka J, Rasanen P, Lepola U, Koponen H, Liuska A, Lehmusvaara A, Vainio P, Kononen M, Bergstrom K, Yu M, Kinnunen I, Akerman K, Karhu J. Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractional analysis. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 463-471
15. Galeffi F, Sinnar S, Schwartz-Bloom RD. Diazepam promotes ATP recovery and prevents cytochrome c release in hippocampal slices after in vitro ischemia. *J Neurochem* 2000; 75: 1242-1249
16. Malizia AL. Receptor binding and drug modulation in anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 567-574
17. Korpi ER, Grunder G, Luddens H. Drug interactions at GABA(A) receptors. *Prog Neurobiol* 2002; 67: 113-159
18. Braestrup C. Neurotransmitters and CNS disease, anxiety. *Lancet* 1982; 6: 1034
19. Dorow R, Horowski R, Paschelke G, Amin M. Severe anxiety induced by FG 7142, a beta carboline ligand for benzodiazepine receptors. *Lancet* 1983; 2: 98-99
20. Roy-Byrne PP, Cowley DS, Hommer D, Greenblatt DJ, Kramer GL, Petty F. Effect of acute and chronic benzodiazepines on plasma GABA in anxious patients and controls. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 109: 153-156
21. Eşel E, Turan MT, Köse K, Oğuz H, Karaaslan F, Doğan P, Gönül AS, Sofuoğlu S. Genelleşmiş anksiyete bozukluğunda plazma GABA düzeyi ve sigara içme ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2001; 2: 21-28
22. Weizman R, Tanne Z, Granek M, Karp L, Golomp M, Tyano S, Gavish M. Peripheral benzodiazepine binding sites on platelet membranes are increased during diazepam treatment of anxious patients. *Eur J Pharmacol* 1987; 138: 289-292
23. Ferrarese C, Appollonio I, Frigo M, Perego M, Piolti R, Trabucchi M, Frattola L. Decreased density of benzodiazepine receptors in lymphocytes of anxious patients: reversal after chronic diazepam treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 169-173
24. Cowley DS, Roy-Byrne PP, Hommer DW, Greenblatt DJ, Nemeroff C, Ritchie J. Benzodiazepine sensitivity in anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 1991; 29 (Suppl 1): S57
25. Sibille E, Pavlides C, Benke D, Toth M. Genetic inactivation of the Serotonin (1A) receptor in mice results in downregulation of major GABA(A) receptor alpha subunits, reduction of GABA(A) receptor binding, and benzodiazepine-resistant anxiety. *J Neurosci* 2000; 20: 2758-2765
26. Low K, Crestani F, Keist R, Benke D, Brunig I, Benson JA, Fritschy JM, Rulicke T, Bluethmann H, Mohler H, Rudolph U. Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. *Science* 2000; 290: 131-134
27. Weizman R, Weizman A, Kook KA, Vocci F, Deutsch SI, Paul SM. Repeated swim stress alters brain benzodiazepine receptors measured in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 249: 701-707
28. Drugan RC, Skolnick P, Paul SM, Crawley JN. A pretest procedure reliably predicts performance in two animal models of inescapable stress. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 33: 649-654
29. Orchinik M, Carroll SS, Li YH, McEwen BS, Weiland NG. Heterogeneity of hippocampal GABA(A) receptors: regulation by corticosterone. *J Neurosci* 2001; 21: 330-339
30. Kaufman J, Plotsky PM, Nemeroff CB, Charney DS. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 778-790
31. Argyropoulos SV, Sandford JJ, Nutt DJ. The psychobiology of anxiolytic drugs, Part 2: Pharmacological treatments of anxiety. *Pharmacol Ther* 2000; 88: 213-227
32. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2000
33. Dubovsky SL, Thomas M. Serotonergic mechanisms and current and future psychiatric practice. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (suppl 2): 38-48
34. Goldberg HL, Finnerty RJ. The comparative efficacy of buspirone and diazepam in the treatment of anxiety. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 1184-1187
35. Connor KM, Davidson JR. Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1286-1294
36. Olivier B, van Wijngaarden I, Soudijn W. 5-HT(3) receptor antagonists and anxiety; a preclinical and clinical review. *Eur Neuropsychopharmacology* 2000; 2: 77-95
37. Germine M, Goddard AW, Woods SW, Charney DS, Heninger GR. Anger and anxiety responses to m-chlorophenylpiperazine in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 457-461
38. Hernandez E, Lastra S, Urbina M, Carreira I, Lima L. Serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and serotonin transporter in blood peripheral lymphocytes of patients with generalized anxiety disorder. *Int Immunopharmacol* 2002; 2: 893-900

39. Iny LJ, Pecknold J, Suranyi-Cadotte BE, Bernier B, Luthe L, Nair NP, Meaney MJ. Studies of a neurochemical link between depression, anxiety, and stress from [3H] imipramine and [3H] paroxetine binding on human platelets. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 281-291
40. Handley SL. 5-HT pathways in anxiety and its treatment. *Pharmacol Ther* 1995; 66: 103-148
41. Ramboz S, Oosting R, Amara DA, Kung HF, Blier P, Mendelsohn M, Mann JJ, Brunner D, Hen R. Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14476-14481
42. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527-1531
43. Katsuragi S, Kunugi H, Sano A, Tsutsumi T, Isogawa K, Nanko S, Akiyoshi J. Association between serotonin transporter gene polymorphism and anxiety-related traits. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 368-370
44. Kılıç C, Eşel E. Stres tepkisi süreci. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12: 41-48
45. Sullivan GM, Coplan JD, Kent JM, Gorman JM. The noradrenergic system in pathological anxiety: a focus on panic with relevance to generalized anxiety and phobias. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1205-1218
46. Redmond DE Jr, Huang YH. Current concepts II. New evidence for a locus ceruleus-norepinephrine connection with anxiety. *Life Sci* 1979; 25: 2149-2162
47. Hoehn-Saric R, Merchant AF, Keyser ML, Smith VK. Effects of clonidine on anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1278-1282
48. Abelson JL, Glitz D, Cameron OG, Lee MA, Bronzo M, Curtis OC. Blunted growth hormone response to clonidine in patients with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 157-162
49. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 884-895
50. Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 968-974.
51. Sheehan DV. Venlafaxine extended release (XR) in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl 22): S23-S28
52. Sevy S, Papadimitriou GN, Surmont DW, Goldman S, Mendlewicz J. Noradrenergic function in generalized anxiety disorder, major depressive disorder, and healthy subjects. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 141-152
53. Munjack DJ, Baltazar PL, DeQuattro V, Sobin P, Palmer R, Zulueta A, Crocker B, Usigli R, Buckwalter G, Leonard M. Generalized anxiety disorder: some biochemical aspects. *Psychiatry Res* 1990; 32: 35-43
54. Mathew RJ, Ho BT, Kralik P, Taylor DL, Claghorn JI. Catecholamines and monoamine oxidase activity in anxiety. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 63: 245-252
55. Sofuoglu S, Dogan P, Besim T, Basturk M, Tanrikulu G. MAO-B activity in depression and anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 634-638
56. Sevinçok L, Büyüköztürk A. Yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda lipid metabolizmasındaki değişiklikler. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 1999; 1: 21-25
57. Griebel G. Is there a future for neuropeptide receptor ligands in the treatment of anxiety disorders? *Pharmacol Ther* 1999; 82: 1-61
58. de Montigny C. Cholecystokinin tetrapeptide induces panic-like attacks in healthy volunteers: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 511-517
59. Brawman-Mintzer O, Lydiard RB. Biological basis of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl 3): S16-S25
60. Adams JB, Pyke RE, Costa J, Cutler NR, Schweizer E, Wilcox CS, Wisselink PG, Greiner M, Pierce MW, Pande AC. A double-blind, placebo-controlled study of a CCK-B receptor antagonist, CI-988, in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 428-434
61. Goddard AW, Woods SW, Money R, Pande AC, Charney DS, Goodman WK, Heninger GR, Price LH. Effects of the CCK(B) antagonist CI-988 on responses to mCPP in generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res* 1999; 85: 225-240
62. El Yacoubi M, Ledent C, Parmentier M, Costentin J, Vaugeois JM. The anxiogenic-like effect of caffeine in two experimental procedures measuring anxiety in the mouse is not shared by selective A (2A): adenosine receptor antagonists. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 148: 153-163
63. Melchior CL, Ritzmann RF. Pregnanolone and pregnanolone sulfate, alone and with ethanol, in mice on the plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 48: 893-897
64. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002; 53: 865-871
65. Eşel E. Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002; (Ek 4): 35-50
66. Heim C, Nemeroff CB. The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1509-1522
67. Skutella T, Montkowski A, Stohr T, Probst JC, Landgraf R, Holsboer F, Jirikowski GF. Corticotropin-releasing hormone (CRH) antisense oligodeoxynucleotide treatment attenuates social-defeat induced anxiety in rats. *Cell Mol Neurobiol* 1994; 14: 579-588
68. Smith GW, Aubry JM, Dellu F, Contarino A, Bilezikian LM, Gold LH, Chen R, Marchuk Y, Hauser C, Bentley CA, Sawchenko PE, Koob GF, Vale W, Lee K-F. Corticotropin-releasing factor receptor 1-deficient mice display decreased anxiety, impaired stress response, and aberrant neuroendocrine development. *Neuron* 1998; 20: 1093-1102

69. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinology* 1999; 160: 1-12
70. Torgersen S. Childhood and family characteristics in panic and generalized anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 630-632
71. Fossey MD, Lydiard LB, Laraja MT. CSF corticotropin-releasing factor (CRF) in patients with anxiety disorders. Society of Biological Psychiatry Annual Meeting, May 12, 1990, New York
72. Avery DH, Osgood TB, Ishiki DM, Wilson LG, Kenny M, Dunner DL. The DST in psychiatric outpatients with generalized anxiety disorder, panic disorder, or primary affective disorder. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 844-848
73. Thayer JF, Friedman BH, Borcovec TD. Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 255-266
74. Hoehn-Saric R, Hazlett RL, Pourmotabbed T, McLeod DR. Does muscle tension reflect arousal? Relationship between electromyographic and electroencephalographic recordings. *Psychiatry Res* 1997; 71: 49-55
75. Reynolds CF 3rd, Shaw DH, Newton TF, Coble PA, Kupfer DJ. EEG sleep in outpatients with generalized anxiety: a preliminary comparison with depressed outpatients. *Psychiatry Res* 1983; 8: 81-89
76. Turan T, Eşel E, Karaaslan F, Basturk M, Oguz A, Yabanoglu I. Auditory event-related potentials in panic and generalised anxiety disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 2002; 26: 123-126
77. Turan MT, Eşel E. Panik bozukluğun elektrofizyolojisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12: 106-108
78. Lesch KP. Gene-environment interactions in generalized anxiety disorder. In: Nutt D, Rickels K, Stein DJ, editors. *Generalized Anxiety Disorder, Symptomatology, Pathogenesis and Management*. London: Martin Dunitz Ltd., 2002: 71-87
79. Noyes R Jr, Clarkson C, Crowe RR, Yates WR, McChesney CM. A family study of generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1019-1024
80. Scherrer JF, True WR, Xian H, Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, Lin N, Tsuang MT. Evidence for genetic influences common and specific to symptoms of generalized anxiety and panic. *J Affect Disord* 2000; 57: 25-35
81. Hettema JM, Prescott CA, Kendler KS. A population-based twin study of generalized anxiety disorder in men and women. *J Nerv Ment Dis* 2001; 189: 413-420
82. Roy MA, Neale MC, Pedersen NL, Mathe AA, Kendler KS. A twin study of generalized anxiety disorder and major depression. *Psychol Med* 1995; 25: 1037-1049
83. Kendler KS. Major depression and generalized anxiety disorder. Same genes, (partly) different environments-revisited. *Br J Psychiatry* 1996; 30 (Suppl): S68-S75
84. Chantarujikapong SI, Scherrer JF, Xian H, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, Tsuang M, True WR. A twin study of generalized anxiety disorder symptoms, panic disorder symptoms and post-traumatic stress disorder in men. *Psychiatry Res* 2001; 103: 133-145