

Depresyon ve Nöroplastisite

Dilek Gürpınar¹, Almıla Erol², Levent Mete³

ÖZET:

Depresyon ve nöroplastisite

Monoamin varsayımı depresyonun santral sinir sisteminde nöronal sinapslardaki serotonin ve/veya noradrenalin eksikliğinden kaynaklandığını ileri sürmektedir. Son yıllarda bu varsayım depresyonun etiyolojisini açıklamadaki yeterliliği açısından sorgulanmaktadır. Depresyonun oluşumunda beyin nöroplastisite kapasitesindeki yetersizliğin rol oynadığını öne süren görüş önem kazanmaktadır. Nöroplastisite santral sinir sisteminin dünyadaki değişimlere uyum gösterebilme yeteneğidir. Beyin öğrenme, unutmaya ve hatırlama yeteneklerine işaret eder. Beyindeki nöronlar ve oluşturdıkları sinapsların vücudun içinden ve dışından gelen uyarılara bağlı olarak gösterdikleri yapısal ve işlevsel değişiklikleri kapsar. Bu derleme yazısında bazı faktörlerin (LTP, LTD, sAMP, protein kinaz, CREBP, BDNF) nöroplastisite ve depresyonla ilişkisini gösteren literatürler gözden geçirildi. Depresyon ile beyin nöroplastisite yeteneğindeki bozulma arasındaki ilişki açıklanmaya çalışıldı. Nöroplastisite ile ilgili bu bilgilerin aydınlık kazanması ilerde depresyon tedavisi için yeni ilaçların geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Anahtar sözcükler: depresyon, nöroplastisite, hipokampus, sAMP, CREB, nörotrofin, BDNF, proteinkinaz, trkB, LTP, LTD

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:100-110

ABSTRACT:

Neuroplasticity and depression

The monoamine hypothesis claims that depression is a result of deficiency of serotonin and/or noradrenaline in the neuronal synapses of the central nervous system. In recent years the effectiveness of explaining the etiology of depression by this hypothesis has been critically examined. The contribution of disability in the neuroplasticity of the brain in the causation of depressive disorder has gained importance. Neuroplasticity is an ability of the central nervous system to adapt to a changing world. It contributes to the brain functions of learning, forgetting and remembering. It comprises structural and functional changes of the neurons and neuronal synapses of the brain according to the impulses coming from inside and outside of the body. In this article the relationships of some factors (LTP, LTD, sAMP, protein kinases, CREBP, BDNF) in neuroplasticity and depression are reviewed. A relationship between depression and disturbance of the neuroplasticity ability of the brain is suggested. Clarification of these developments and their relationship to neuroplasticity may help develop new drugs in the future for the treatment of depression

Key words: depression, neuroplasticity, hippocampus, sAMP, CREB, neurotrophin, BDNF, protein kinase, trkB, LTP, LTD

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:100-110

GİRİŞ

Yetmişli yıllarda geliştirilen monoamin varsayımı, depresyonun santral sinir sisteminde nöronal sinapslardaki serotonin ve/veya noradrenalin eksikliğinden kaynaklandığını ileri sürüyordu. Ancak hiçbir antidepresana yanıt vermeyen dirençli depresyon olgularının varlığı ve antidepresan tedavinin etkisinin ortaya çıkması için iki üç hafta gibi belirli bir süre geçmesinin gerekliliği monoamin varsayımının depresyonun etiyolojisini açıklamadaki yeterliliğinin sorgulanmasına neden oldu.

Son çalışmalar depresyondaki hastaların beyinlerinin duygudurum ile ilgili bölgelerinde bazı yapısal değişikliklerle

rin meydana geldiğini, glial hücre ve nöronlarında azalma olduğunu gösterdi. Erişkin beyinin önceden inanılanın aksine daha çok plastisite kapasitesine sahip olduğu, dendritlerin büyümesi ve dallanması, sinapsların yeniden yapılanması gibi süreçlerin erişkinlikte de devam ettiği anlaşıldı. Bütün bunların sonucunda, günümüzde, depresyonun oluşumunda bir nöroplastisite bozukluğunun ya da yetersizliğinin rol oynadığı görüşü giderek ağırlık kazandı ve duygudurumun oluşmasında etkili beyin yapılarında nöroplastisitenin yetersiz kalmasının depresyona yol açabileceğinin üzerinde durulmaya başlandı. Bu yazıda beyin nöroplastisite yeteneğindeki bozulma ile depresyonun ilişkisi gözden geçirilmiştir.

¹Asst. Dr., ²Uzm. Dr., ³Doç. Dr., 2. Psikiyatri Kliniği, İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi, İzmir-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Dilek Gürpınar, İzmir Atatürk Eğitim Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İnönü Cd. No: 390/6 Büyükdere Ap. İzmir-Türkiye

Telefon / Phone: +90-232-244-4444/2681

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

Kabul tarihi / Date of acceptance: 10 Mayıs 2006 / May 10, 2006

YENİ NÖRON OLUŞUMU (NÖROGENEZİS)

İnsanda nöronal migrasyon gebeliğin ilk haftaların da başlar ve ikinci trimesterin sonunda nöronların büyük kısmı oluşur. Doğum sonrasında altı yaş civarına kadar sinaps oluşumu oldukça hızlıdır. Ondört yaşından sonra sinaps oluşumu, nöronal yenilenme ve onarım hızı azalmaya başlar (1). Eskiden beyinde nöronların kendilerini onarabilme ve yeni nöron oluşturabilme yeteneklerinin olmadığına inanıldığı için, doğum sonrası belli bir sayıya ulaştıktan sonra yaşlanma ile birlikte sayılarının giderek azaldığı kabul ediliyordu. Bugün ise nöronların kendilerini onarabildikleri ve yenileyebildikleri, yeni nöron oluşumunun azalmış hızda da olsa devam ettiği kanıtlanmıştır.

Erişkin hipokampal nöroenezisi insanlar da dahil olmak üzere birçok canlı türünde gösterilmiştir (2). Hipokampusta hergün yaklaşık 9000 yeni hücre oluştuğu, bir ayda bu hücrelerin yaklaşık %3.3 ünün nörona dönüştüğü bildirilmiştir (3). Ancak stres yaratan durumlarda ya da depresyonda beyin hücrelerinde azalma olur. Duygudurum bozukluklarında nöron ve gliaların sayı ve boyut olarak azalması sonucu beyin bazı bölgelerinin hacimlerinde azalma görülür (4). Araştırmalarda duygudurum bozukluklarında prefrontal korteks, hipokampus ve striatumdaki gri alanda azalma olduğu saptanmıştır (5). Elde edilen bu bilgiler depresif bozukluğun nöronların kendilerini onarabilme ve yenileyebilme yeteneklerindeki azalma sonucu geliyor olabileceği düşüncesini gündeme getirmiştir.

NÖROPLASTİSİTE

Plastisite terimi yunancada “plaistikos” kelimesinden kaynaklanır, biçimlendirmek, şekil vermek anlamına gelir. Nöroplastisite ise beyin öğrenme, hatırlama ve unutma yeteneklerine işaret eder (6). Merkezi sinir sisteminin vücudun içinden ve dışından gelen uyarılara uyum gösterebilme yeteneğidir. Beyindeki nöronlar ve oluşturdukları sinapsların iç ve dış uyarılara bağlı olarak gösterdikleri yapısal ve işlevsel değişiklikleri kapsar. Nöroplastisite birçok önemli santral fonksiyonun yürütülmesine yardımcı olur. Yapılan araştırmalarda nöroenezisin yanısıra dendritlerin büyümesi ve dallanması, sinapsların yeniden yapılanması gibi süreçlerin erişkinlikte de devam ettiği, erişkin beyninin ön-

ceden inanılanın aksine daha çok plastisite kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir.

Nöroplastisitenin gerçekleşebilmesi için beyin bilgi elde edebilmesi, bu bilgilere dayanarak geleceğe yönelik uygun yanıtları verebilmesi gerekmektedir. Bellekte bilginin depolanması, birleştirilmesi ve filtre edilmesi gibi mekanizmaların sinapslarda bazı plastik değişimlere yol açtığı sanılmaktadır (7). Bu işlevlerdeki herhangi bir aksama duygudurum bozuklukların patofizyolojisinde yer alabilir. Günümüzde depresyonun oluşumunda bir nöroplastisite bozukluğunun ya da yetersizliğinin rol oynadığı görüşü giderek ağırlık kazanmaktadır.

Nöroplastisite ve beyin yapıları

Beyinde nöroplastik değişikliklerin görüldüğü başlıca bölgeler korteks, septum, amigdala ve hipokampus-tur.

Hipokampus: Hipokampus motivasyon ve duygudurumun kontrolünden sorumlu olan limbik sistem içinde yer alır. Hipokampus çevreden gelen ve çevreye giden lifler bakımından son derece yoğun bir bölgedir, duyguların kontrolünde rol oynar. Ayrıca öğrenme ve bellekle ilgili işlevler, hipotalamo-adrenal eksen ve vegetatif süreçler ile de ilişkilidir. Neokortekste kısa süreli belleği uzun süreli belleğe dönüştüren bir işlem olan bellek birleştirilmesinde de oldukça önemli bir role sahiptir (8). Prefrontal korteks ile birlikte çalışarak bilgileri birleştirir, belleğe kaydeder. Nöroplastisitesi en yüksek beyin bölgelerinden biridir. Hipokampusta yeni nöron oluşumu insanlar dahil olmak üzere birçok canlı türünde yaşam boyu devam eder.

Hipokampus fazla sayıda adrenal steroid reseptörü içerir ve stres hormonlarının etkilerine oldukça duyarlıdır. Stresle yükseldiği bilinen glukokortikoidlerin hipokampusun CA3 bölgesinde aşırı miktarda tahribata yol açtığı bildirilmiştir (9). Kronik stresin beyinde sinyal ileti yollarında bozulmaya neden olarak nöroplastisiteyi etkilediği (10), hipokampusta nöronal atrofi ve hücre ölümüne yol açtığı gösterilmiştir. Stresin hipokampal nöroenezisi azalttığı ve dendrit yapısında bozulmaya neden olduğu da gözlenmiştir. Ayrıca stres hipokampusta granüler nöronların hayatta kalabilmelerini ve çoğalmalarını baskılayabilir (11,12).

Hipokampusun sağlıklı çalışmaması gelen uyarılara

organizmanın rasyonel yanıt vermemesine neden olarak anksiyeteden intihara kadar çeşitli psikiyatrik sorunların ortaya çıkmasına yol açabilir (13). Araştırmalarda özellikle depresyonun hipokampal nöronlarda hasar oluşmasına bağlı gelişebileceği ve bazı antidepresanların bu hasarların oluşmasını engelleyerek ve yeni nöronların oluşumuna katkıda bulunarak etkinlik gösterdiklerini düşündüren sonuçlar elde edilmiştir (14). Bazı araştırmalarda antidepresan tedavinin hipokampusta stresin atrofi ve hücre ölümü yapıcı etkilerini geriye döndürebildiği, yeni nöron oluşumunu hızlandırdığı ve nöroplastisite üzerinde olumlu etkileri olduğu saptanmıştır (15-18). Depresyon hastalarının bir yıl izlendiği bir çalışmada, iyileşme gösteren ve göstermeyen hastalar karşılaştırılmış hipokampus hacminin iyileşme göstermeyen hastalarda anlamlı ölçüde küçüldüğü saptanmıştır (19). Frodl ve ark MR kullanarak depresif epizoda giren hastaların hipokampal hacimlerini ölçtüklerinde, hacim kaybının yaklaşık %12-19 oranında olduğunu göstermişlerdir (20).

Amigdala: Amigdala duygusal anıların birleştirildiği, beyindeki korku ağının merkezi sayılan bir alandır. Bir çok çalışmada, stres yaratan durumlar ya da duygudurum ve anksiyete bozukluklarında, hipokampus ve prefrontal korteksin işlevlerinin azalarak belleğin zayıfladığı, amigdalanın işlevlerinin ise artarak korku ve agresyonun arttığı gözlenmiştir (21,22). Amigdala, hipokampus ile birlikte koşullanmış korku yanıtları ile de ilgilidir (23). Bu ilişki korku yaratan uyarının daha iyi yorumlanarak gerçekten ciddi bir tehdit oluşturmuyorsa göz ardı edilmesi gibi işlevlerin kısa sürede ortaya çıkmasının sağlanmasında etkilidir. Depresyonda hipokampus ve prefrontal belleğin ortak çalışarak belleğe kaydedilen bilgi işlenmesi azalır ve amigdalanın fonksiyonları öne geçer. Böylelikle uyarın karşısında daha önce öğrenilerek belleğe kaydedilen bilgilerin etkisiyle amigdalanın yanıtı kontrol altında tutulamaz. Uyarana verilen yanıtın şiddeti ve süresi artabilir.

Hücre içerisindeki biokimyasal olaylar ve nöroplastisite

Nöroplastisitenin nasıl gerçekleştiğini anlayabilmek için nörotransmitterlerin nöron yüzeyinde reseptörle etkileşmesinin ardından hücre içinde gerçekleşen basamakları anlamaya ihtiyaç vardır. Moleküler biyoloji-

deki ilerlemeler sayesinde hücre içi haberciler, nörotofik ya da genetik ekspresyonu etkileyen faktörlerle ilgili çalışmalar sürdürülmektedir.

LTP ve LTD: Öğrenme ve bellek oluşumu santral sinir sisteminin dışarıdan ve içeriden gelen uyarılara karşı en etkili uyum biçimidir. Alınan uyarın nitelik ya da niceliksel özelliklerine göre nöronal aktivitede bazı değişimlere neden olarak sinaptik iletimde uzun süre etkisini gösterecek değişikliklere yol açabilir. Presinaptik nöronların sık ve şiddetli uyarılması postsinaptik nörona aksiyon potansiyellerini oluşturur. Zamanla bu sinapslar giderek daha duyarlı hale gelir ve uyarı postsinaptik bölgeye artarak iletilir. Sinaptik iletimde meydana gelen bu uzun süreli artış long term potentiation (LTP) olarak isimlendirilir. LTP yaklaşık otuz yıl önce Bliss ve Lomo tarafından tanımlanmıştır. Santral sinir sisteminin birçok yerinde, özellikle hipokampusta LTP nin olduğu gösterilmiştir. Nöronların yavaş ve zayıf uyarılması ise yine sinapslarda değişimlere yol açarak iletilen uyarının postsinaptik alana azalarak geçmesine neden olur. LTP nin tersi olan bu değişim long term depression (LTD) olarak isimlendirilir.

LTP ve LTD bellek ile ilgili moleküler mekanizmalara yeni bir pencere açmıştır. LTP ve LTD nin saatlerce sürmesi transmitter salınımında ve nöron yüzeyindeki reseptörlerde de değişimlere yol açabilir. LTP ve LTD nin devamlılığı genetik transkripsiyon ve translasyonu gerektirir (24-29). LTPnin oluşabilmesi için belirli eşik üzerinde beyin kökenli nörotrofik faktör (Brain derived neurotrophic factor =BDNF) gerektiği ve fazla miktarda BDNF nin LTD'yi baskıladığı bulunmuştur (30).

Siklik adenosin monofosfat (sAMP) ve siklik guanozin monofosfat (sGMP): Nörotransmitterlerin nöron içinde sAMP ve kalsiyum oranını artırdığı, sinyal ileti yollarını aktive ederek genetik transkripsiyonu hızlandırdığı bulunmuştur (31). Nörotransmitterler nöron yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak biyolojik uyarıları hücre sitoplazmasına kadar götürürken birinci ulak olarak görev yaparlar (32). Biyolojik uyarılar hücre sitoplazmasında ikinci ulak olarak görev yapan başka araçlar tarafından iletilir. İkinci ulakların önemli kısmını siklik nükleotidler grubunda yer alan sAMP ve sGMP oluşturur. Nörotransmitterler nöron yüzeyindeki reseptörleri etkinleştirdiğinde oluşan transmitter-reseptör-G proteini üçlü oluşumu G proteinini etkinleştirir. Oluşuma katılan G proteini uyarıcı nitelikte ise adenilat

siklaz aktivasyonu, baskılayıcı nitelikte ise adenilat siklaz inhibisyonu oluşur. Öte yandan adenilat siklazın bazı türevleri G proteininden bağımsız olarak, hücre içi kalsiyum oranının artmasıyla da aktive olabilmektedir (33). Aktive adenil siklaz hücre içerisinde sAMP oluşumunu sağlar. Sinir uçlarında artan sAMP nin nörotransmitter salınımını hızlandırdığı saptanmıştır (34). Bilindiği üzere, sAMP özgün hücre içi proteinlerin fosforilasyonunu sağlar ve genetik transkripsiyonunun gerçekleşmesinde rol oynar. sAMP'nin fosforilasyon etkisi genetik transkripsiyonun ve gerekli proteinlerin oluşmasına katkıda bulunarak nöroplastisitenin sürebilmesinde önemli bir rol üstlenir. sAMP oluşumunun nöron içerisinde nöroplastisite ile sonlanacak birçok nörobiyokimyasal olayı başlattığı gösterilmiştir (35).

Sinir sisteminde sGMP nin de öğrenme ve bellek mekanizmalarıyla ilgili olduğu, LTP ve LTD nin oluşmasında rol oynadığı gösterilmiştir (36). Antidepresanların adenil siklaz aktivitesini artırdığı bir başka çalışmanın sonucunda bildirilmiştir (37). Elde edilen tüm bu veriler monoamin teorisinin depresyonun etyolojisini açıklamada ve uygun ilaç tedavilerinin geliştirilmesinde yetersiz kaldığını göstermektedir.

Nöroplastisitenin oluşabilmesi için esas olan öğrenme ve hücrel bellek işlevleri ile ikincil ulaklar arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma mevcuttur. sAMP ve proteinkinaz A aktivasyonunun sinaptik plastisite ve uzun süreli hücrel bellek (long term memory=LTM) ile bağlantılı olduğu, kalsiyum ile uyarılan adenil siklazların LTP ve LTM üzerindeki olumlu etkileri gösterilmiştir. Farelerle yapılan bir deneyde hipokampus CA1 alanında adenil siklaz aktivitenin beta adrenerjik reseptörlerle birlikte nöroplastisite, öğrenme ve bellek işlevlerinde önemli rol oynadığı saptanmıştır (38-40).

Protein kinazlar (PKA) ve Tirozin kinaz-B (trk-B): Proteinkinazların memeli hipokampusunda sinaptik plastisite üzerindeki etkileri birçok çalışma ile gösterilmiştir. PKA'nın iki alt tipi vardır. PKA Tip 1 etkisini hücre çekirdeğinde göstererek sAMP yanıt elemanı bağlayan proteinin (cAMP responding element binding protein= CREBP) transkripsiyonunu etkiler. PKA tip 2 ise duyuşal sinirlerin sinapslarında yer alarak nörotransmitter salınımını kolaylaştırır (41). Sitozolde artmış kalsiyum ve süperoksit radikallerinin protein kinazları aktive ettiği bilinmektedir (42). Protein kinazların hücre

dejenerasyonunu kolaylaştırıcı kalsiyum ve süperoksit radikalleri karşısında hücreyi korumaya yönelik etkileri olabilir. Kronik lityum, valproat ve tamoksifen tedavilerinin protein kinazları düzenledikleri görülmüştür (43).

Trk- B nörotrofinler (NT4 ve NT5, BDNF) tarafından aktive olan özgül bir reseptördür ve protein kinaz fonksiyonu vardır. Merkezi sinir sistemi nöronlarının yaşamını sürdürmesinde, yapılanması ve işlevlerini yerine getirmesinde önemli rol oynar (44). Nöron içi yeni proteinlerin oluşumuna ve nöroplastisitenin devamlılığına katkı sağladığı düşünülmekte olup, etkinliğini düzenleyen mekanizmalar araştırılmaktadır. Depresyonda trkB nin duyarlılığında ya da sayısında azalma söz konusu olabilir (45). TrkB uyarıldığında protein kinaz A ve P aktivasyonunun arttığı ve trk-B geninin tetikleyici bölgelerine CREBP in bağlandığı gösterilmiştir(46). Elektriksel uyarı ve egzersizin de trk-B ekspresyonunu artırarak erişkin beyninde nöroplastisiteye olumlu etkileri olduğu gözlenen diğer bulgulardandır (47-49).

sAMP yanıt elemanı bağlayan protein (cAMP responding element binding protein= CREBP): CREBP sAMP'nin genetik transkripsiyondaki pozitif etkisini artıran bir proteindir. sAMP hücre içerisinde protein kinaz A enzimini aktive ederek genetik transkripsiyonun aktive olmasına yardım eder. Bu olaya DNA'nın kısa bir parçası olan ve sAMP yanıt elementi (cAMP responding element=CRE) adı verilen özel bir bölge aracılık eder. PKA'nın aktive olan katalitik alt ünitelerinden bazıları hücre çekirdeğine girerek burada bulunan CRE bağlayan protein (CREBP) olarak adlandırılan proteini fosforile eder (50,51). CREBP bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar ve bazı proteinlerin genetik transkripsiyonunu hızlandırır. Protein kinazlar adrenerjik ve serotoninerjik reseptörlerin uyarılması ile aktive olur (52,53). Gen transkripsiyonunun artması ile nöroplastisite için gerekli olan nörotrofinlerin ya da ilgili bazı proteinlerin üretimi artar.

Depresyon ve CREBP arasındaki bağlantıyı araştıran ve bu bağlantının varlığına işaret eden birçok çalışma mevcuttur: Uzun dönem antidepresan tedavisiyle hipokampusta CREBP düzeylerinin arttığı ve CREBP'in indüksiyonu için geçen sürenin antidepresan etkinin ortaya çıkması için gereken 10-21 günlük süreye denk düştüğü gözlenmiştir (33). Serotonin proteinkinaz C aracılığıyla CREBP'i baskılayan proteinleri yık-

tığı, egzersiz ve antidepresanların ise kortekste CREBP oranını artırdığı saptanan diğer bulgulardandır (54-56). Bir deneyde fluoksetin ve desipraminin frontal korteks ve hipokampusda CREBP aktivitesini artırmış olduğu gözlenmiştir (57). Bir başka çalışmada farklı gruplardan antidepresanların kronik olarak verildiğinde beyin büyük bir bölümünde CRE aracılı gen ekspresyonunun ve CREBP fosforilasyonunun arttığı gösterilmiştir (58). Akut ve kronik EKT uygulamasının da fare hipokampusunda CREBP gen zincirindeki tetikleyici bölgeler üzerinde uyarıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (59).

CREBP ile ilgili depresyon tanısı almış hastalar ve birinci derece akrabalarında yapılan çalışmalarda CREBP geni ile ilgili bir çok kromozomda polimorfizm saptanmıştır (60). Son yıllarda, nöronlarda dendrit ve aksonların büyümesi ve sinaptik maturasyonu düzenleyen, sinaptik plastisitenin sürmesinde önemli rolü olduğu düşünülen cpg15 geni keşfedildi ve CREBP'in cpg15 genine bağlanarak nöroplastisite üzerinde etkili olabileceği gösterildi (61).

Hipokampusta CREBP ve BDNF etkileri aynı grup nöronlarda gözlenmekte, CREBP ve BDNF arasındaki bağlantı araştırılmaktadır. CREBP'in işlevlerinde azalma olmasının BDNF eksikliğine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (62). Antidepresanların hipokampusta CREBP ve BDNF'yi aktive ettikleri ve bunun hipokampusu yüksek glukokortikoid seviyesi gibi stres verici uyarılardan koruduğu saptanmıştır (63). BDNF upregulasyonu için gereken zamanla CREBP için gereken zaman aynıdır. Bu sürenin hipokampusta antidepresanlara yanıt olarak CREBP mRNA miktarının artması ve antidepresan tedavide etkinin ortaya çıkması için gereken 10-21 günlük süreye eşit olması dikkat çekicidir (33).

Nörotrofinler ve BDNF: Nörotrofinler nöronal plastisite açısından önem taşıyan hücre içi faktörlerdir. Birçok nörotrofin bildirilmiştir: BDNF, NGF, NT-3, NT-4. Nörotrofinlerin merkezi sinir sisteminde hücre ölümünün (apoptozis) programlanmasında ve yürütülmesinde önemli rolleri vardır. Çeşitli iç ve dış nedenlere bağlı olarak azalma gösterdiklerinde beyinde etkiledikleri nöronların ölümü ile sonuçlanacak biyolojik olaylar zinciri tetiklenir (64).

BDNF sinirlerin büyümesinden sorumlu küçük dimetik bir proteindir. Beynin gelişim döneminde immatür nöronların büyümesini ve farklılaşmasını sağlar.

Nöronların yaşamlarını sürdürmesinde rol oynar (65). Noradrenerjik ve serotoninerjik nöronların gelişimini güçlendirip, onları toksik zedelenmelerden korur. Dendritlerin büyümesi üzerine olumlu etkisiyle nöronal devamlılık ve plastisiteyi düzenler (66-69). Bir çalışmada fare korteksinden elde edilmiş nöron kültürüne BDNF uygulandığında dendrit ve sinapslarda gelişimin arttığı gözlenmiştir (70). Bir başka çalışmada ise fare striatumunda hücrelerin bir grubuna BDNF geni implante edildikten sonra tüm hücelere nörotoksin uygulanmış, implantasyon yapılan hücrelerde diğer hücrelerin tersine serotonin ve dopamin kaybı gelişmediği gözlenmiştir (71). Elde edilen bu sonuçlar BDNF'nin nöronlar üzerinde koruyucu etkisi olduğu ve nöroplastisite ile ilişkisi olduğu görüşünü desteklemektedir.

BDNF nin nörotrofik etkiyi nasıl gösterdiği tam olarak bilinmemektedir. BDNF etkisini bazı maddeler aracılığıyla gerçekleştiriyor olabilir. Pitüiter adenil siklazı aktive eden nöron koruyucu bir polipeptidin (PCAP-38) etkisinin BDNF tarafından düzenlendiği, BDNF bloke edildiğinde koruyucu etkisini artık gösteremediği bulunmuştur (72). Nöronal plastisite ile ilgisi olduğu düşünülen bir diğer madde olan adenosinin de BDNF nin sinaptik transmisyonadaki etkilerini kolaylaştırdığı saptanmıştır (73). LTP ve BDNF arasındaki bağlantı da incelenmektedir. Bu bağlantının varlığı yapılan bazı çalışmalarla desteklenmiş; hatta LTP'nin oluşabilmesi için BDNF nin eşik miktarı geçmesi gerektiği gösterilmiştir (30,74).

BDNF'i düzenleyen genler birçok faktörün etkisi altındadır. Stres, iskemi, hipoglisemi gibi birçok faktörün BDNF ekspresyonu üzerine olumsuz etkisi söz konusudur. Stres altında BDNF geninin baskılandığı, bunun da hipokampusta BDNF desteği kesilen nöronların atrofilerine ve olasılıkla apoptozlarına yol açtığı bildirilmiştir (75). BDNF ekspresyonundaki değişikliklerin aralarında depresyon ve şizofreninin de bulunduğu birçok psikiyatrik patolojiye yol açabildiği bulgular arasındadır (76,77). Düşük BDNF düzeylerinin depresif bozukluğun patofizyolojisinde rol oynadığı ve BDNF miktarının antidepresanlarla arttığı gözlenmiştir (78-80). Ancak BDNF miktarındaki azalmanın depresif bozukluğu başlatan bir etken mi, yoksa hastalık geliştikten sonra ortaya çıkan bir bulgu mu olduğu belirlenebilmiş değildir (81).

Nörotrofinlerin azalması sinaptik ileti ve LTP deki azalma ile ilgili olabilir. Antidepresan tedavi ile bu du-

rumun geriye dönebilmesi ilgi çekicidir (5). sAMP/ CREBP/ BDNF sisteminin çeşitli antidepresanlarla uyarıldığı ve aktive olduğu başka çalışmalarda da gösterilmiştir (82,83). Antidepresanların yanı sıra EKT nin hipokampusta BDNF ekspresyonunu artırdığı ve bu artışın antidepresan etkinin oluşmasında rol oynadığı bildirilmiştir (84). Ayrıca depresyonda olumlu etkileri olduğu bilinen egzersizin hipokampusta BDNF ekspresyonunu arttırdığı gözlenmiştir (85,86).

Stres ve Nöroplastisite:

Stres santral sinir sistemini etkileyen en önemli uyaranlardan birisidir. Stresli bir uyarandan sonra santerler içerisinde beyinin çeşitli bölgelerinde, reseptör, enzim, iyon kanalları gibi membrana bağlı proteinler, hücre içerisinde sinyal ileti yollarında işlev gören enzimler ve genetik transkripsiyonlarında değişimler olur (87). Bazen de nöronal atrofi ve hücre ölümü gelişebilir (88). Akut stres hipokampusun düzenlediği öğrenme ve bellek işlevlerinde sinaptik yeterliliği artırırken, kronik ve şiddetli stresin olumsuz etkisi gözlenir. Kronik stres altında beyin uyum gösterme yeteneğinde çeşitli düzeylerde yetersizlik oluşabilir. Böyle bir yetersizlik nöronlarda olumsuz yeniden yapılanma sonucu başta depresyon olmak üzere çeşitli hastalıklara yol açabilir. Yaşlanma ve stres plastisiteyi inhibe ederek serebral atrofiye yol açabilir (89,90). Deney hayvanları ile yapılan araştırmalarda stres sırasında artan glukokortikoidlerle hipokampusta gözlenen yapısal hasarlar arasında bir bağlantı olabileceği saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda yüksek dozda uzun süreli glukokortikoid verilmesi ya da uzun süreli hareket kısıtlanması ile oluşturulan stresin deney hayvanlarında hipokampal bölgedeki nöronlarda, dendritlerin yeniden şekillenmelerinde artış, apikal atrofi oluşumu, sinapslarda yapısal değişikliklerin ortaya çıkması, nöron yenilenmesinin baskılanması ve nöron kayıplarının artışı gibi hücresel düzeyde hasar belirtilerine yol açtığı gösterilmiştir (91). Son dönemlerde kortikotropin serbestleştirici hormonun (CRH) hipokampus nöroplastisitesi üzerinde etkisi araştırılmaktadır (92). Ayrıca uzun süre hareket kısıtlanması ile oluşturulan stresin deney hayvanlarının nöronal sinapslarındaki vezikül proteinlerinden sinaptofizin ve sinaptotagmin miktarında değişikliklere yol açtığı saptanmış, bu proteinlerin nöronal ve sinap-

tik plastisite ile ilgisi gündeme gelmiştir (93).

Kronik ve şiddetli stres ile depresyon arasındaki bağlantı bilinmektedir, ancak aralarındaki ilişki tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Strese yanıt olarak oluşan glukokortikoid düzeyi artışı hipokampusta öğrenme ile ilişkili LTP'nin baskılanması ile sonuçlanırken; tersine glukokortikoid düzeylerinin düşük olmasının LTP'yi arttırdığı bulunmuştur (91). Glukokortikoidlerin yanı sıra tiroid hormonlarının da LTP üzerinde etkileri araştırılmış, beyin gelişiminin olduğu kritik dönemlerde hipotiroidinin hipokampusta LTP'yi ve genetik transkripsiyonunun oluşmasında etkili erken dönem proteinlerinden c-fos ve c-jun'u azalttığı bulunmuştur (94). C-Jun'u fosforile eden protein kinazların (JNK) sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde rollerinin olduğu düşünülmektedir. Hipokampusta JNK2 nin LTP üzerindeki etkileri araştırılmış, bu enzimi olmayan farelerde erken LTP'nin geç LTP'ye dönüşümünde bir bozukluk olduğu ve sonuçta LTP de azalmaya yol açtığı saptanmıştır (95).

Depresyon ve Nöroplastisite:

Duygudurumun oluşmasında etkili beyin yapılarında nöroplastisitenin yetersiz kalmasının depresyonun nedenlerinden biri olabileceği olasılığını araştıran birçok çalışma mevcuttur (17,96,97). Antidepresan tedavinin nöroplastisite ile ilgili sinyal ileti sistemi ve gen ekspresyonu üzerindeki etkileri ile bu durumu geriye döndürdükleri görülmüştür (98). Nöroplastisitenin gerçekleşmesinde rol oynayan sinyal ileti yolları ve genetik transkripsiyon üzerinde etkili olabilecek ilaçlar depresyonda iyileşmeyi sağlayabilir. Son veriler serotoninin yeni nöron ve sinaps oluşumu ve hücre ölümü üzerinde dolaylı etkileriyle trofik yanıtları desteklediğini göstermektedir (99). Antidepresanlar hipokampusta yapısal plastisite ve hücre yenilenmeyi korur, nöroprotektif etki gösterir ya da bu işlevlerdeki bozulmayı geriye döndürebilmektedir (17). Antidepresanlar ve atipik antipsikotiklerin limbik sistemde glial hücre çoğalmasını uyardıkları, lityumun nörotrofik faktörleri, östrojenlerin ise CA1 alanındaki piramidal nöronlarda yeni sinaps oluşumunu arttırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (100-103). Antidepresanların yanı sıra lityum, valproik asit ve elektrokonvulziv tedavi (EKT)'nin hücreler arası sinyal ileti sistemlerini aktive ettikleri,

bu sistem içerisinde yer alan protein kinazları, CREBP ve BDNF'yi düzenleyerek sinaptik plastisite ve nöroge-nezisi uyardıkları saptanmıştır (104,105). Duygudurum düzenleyicilerinin m-RNA bağlayan, hücre koruyucu proteinler üzerinde etkileri olduğu bulunmuştur (106). In vitro ve in vivo çalışmalardan elde edilen veriler bi-ze CREBP ve BDNF'nin depresyon tedavisine verilen ya-nıtta anahtar rolü üstlendiklerini göstermiştir (83,107).

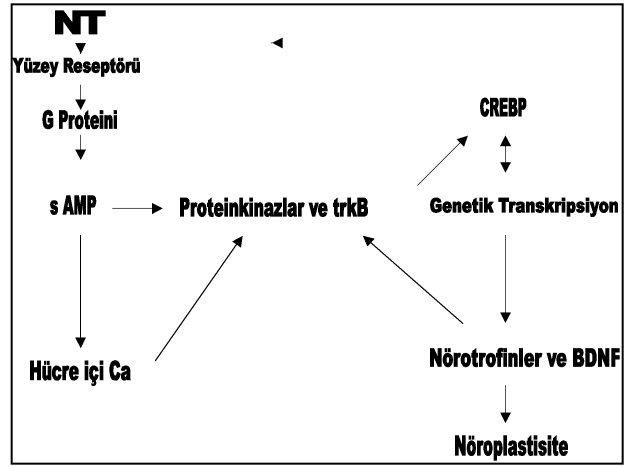
TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüzde nöronların kendilerini onarabildikleri ve yenileyebildikleri, yeni nöron oluşumunun ilerleyen yaşlarda azalmış hızda da olsa devam ettiği kanıtlan-mıştır (2,3). Bunun yanısıra dendritlerin büyümesi ve dallanması, sinapsların yeniden yapılanması gibi süreç-lerin erişkinlikte de devam ettiği, erişkin beyninin ön-ceden inanılanın aksine daha çok plastisite kapasitesi-ne sahip olduğu gösterilmiştir (108).

Nöroplastisite birçok önemli işlevin yürütülmesine yardımcı olur ve yetersizliği bazı hastalıkların ortaya çık-masına yol açabilir. Monoamin varsayımının depresyo-nun etyolojisini açıklamada ve tedavisinde yetersiz kal-ması nedeniyle günümüzde depresyonun oluşumunda bir nöroplastisite bozukluğunun ya da yetersizliğinin rol oynadığı görüşü giderek ağırlık kazanmaktadır (33).

Nöroplastisitenin nasıl gerçekleştiğini anlayabilmek için nörotransmitterlerin nöron yüzeyinde reseptörle etkileşmesinin ardından hücre içinde gerçekleşen ba-samakları anlamaya ihtiyaç vardır. Moleküler biyoloji-deki ilerlemeler sayesinde hücre içi haberciler, nörot-rofik ya da genetik ekspresyonu etkileyen faktörlerle ilgili çalışmalar sürdürülmektedir. Son dönemde nörop-lastisite ile ilgili birçok faktör gün ışığına çıkarılmış olup, bu faktörlerle ilgili çalışmalar sürdürülmektedir. Hücre içerisindeki bu etkileşimleri gözden geçirdiğimiz-de elde edilen verilere dayanarak Şekil 1'deki gibi bir şema çizilebilir. Olasılıkla bu faktörlerin arasında başka bilinmeyen etkileşimler ve şemayı etkileyen başka bi-linmeyen faktörler de söz konusudur.

Nöroplastisite ile ilgili yapılan birçok çalışma bu ya-zıda anlatılan faktörleri işaret etmektedir. Elde edilen sonuçlar depresyonun santral sinir sistemindeki birçok



Şekil 1: (NT: nörotransmitter, sAMP: siklik adenozinmonofosfat, trkB: tirozinkinaz B, CREBP: cAMP response binding protein, BDNF: Brain derived neurotrophic factor)

biyolojik madde arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklandığını göstermektedir. Yeni verilerin ışığında bu faktörlerin antidepresan tedavideki rollerinin daha iyi tanımlanması antidepresan ilaçların geliştirilmesin-de yeni olasılık ve varsayımların ortaya çıkmasını sağ-layacaktır. Son dönemlerde depresyonun tedavisi ile il-gili yeni fikirler gündeme gelmektedir:

1. Nöron yüzeyinde serotonin ve noradrenalin reseptörlerine agonist etki yapan
2. Hücre içi habercileri (sAMP, kalsiyum, protein kinazlar, trkB uyarı yolu, CREBP, BDNF) özgül olarak akti-ve eden
3. sAMP yıkımını azaltan yeni ajanların depresyonun tedavisinde daha etkili olabileceği öne sürülmekte-dir (33).

Sonuç olarak santral sinir sisteminin yaşam boyu süren işlevsel bir yeteneği olan nöroplastisitenin yeter-siz kalması depresyonun oluşumu ile yakından ilişkili görünmektedir. Nöroplastisitenin işlevselliğini sürdür-mesinde rol oynayan faktörlerin incelenmesine ve bu konuda yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Yeni antidepresan ilaçların gelişimi nöroplastisite ile il-gili bu yeni bilgiler ışığında olacaktır. Nöron içerisinde-ki sinyal ileti yolları ve nöroplastisitenin devamlılığı-nı sağlayan faktörlerin genetik transkripsiyonu üzerin-de etkili olabilecek yeni ilaçlar, depresyon tedavisi ile ilgili yapılan araştırmaların son hedefleridir.

Kaynaklar:

1. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji 2. Baskı. FSH Matbaacılık, 2003; 24-29
2. Gould E, Groos CG. Neurogenesis in adult mammals: Some progress and Problems. The Journal of Neuroscience 2002; 22:619-623
3. Taupin P, Gage FH. Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals. Journal of Neuroscience Research 2002; 69: 745-749
4. Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. Mol Psychiatry 2000 Nov;5(6):578-593
5. Fossati P, Radtchenko A. Neuroplasticity: From MRI to depressive symptoms. Eur Neuropsychopharmacology 2004; 14 (Suppl 5): S503-510
6. Kulak W, Sobaniec W. Molecular mechanisms of brain plasticity: neurophysiologic and neuroimaging studies in the developing patients. Roczn Akad Med Białymst 2004;49:227-236
7. Yasui T, Fujisawa S, Tsukamoto M, Matsuki N, Ikegaya Y. Dynamic synapses as archives of synaptic history: state-dependent redistribution of synaptic efficacy in the rat hippocampal CA1. J Physiol 2005;566:143-160
8. Wittenberg GM, Tsien JZ. An emerging molecular and cellular framework for memory processing by the hippocampus. Trends Neurosci 2002; 25:501-505
9. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. 1. Baskı, Görsel Sanatlar Matbaacılık, 2003: 123-124
10. Kuipers SD, Trentani A. Molecular correlates of impaired prefrontal plasticity in response to chronic stress. J Neurochem 2003; 85:1312-1323
11. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, Bartolomucci A, Fuchs. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:12796-12801
12. van der Hart MG, Czeh B. Substance P receptor antagonist and clomipramine prevent stress-induced alterations in cerebral metabolites, cytogenesis in the dentate gyrus and hippocampal volume. Mol Psychiatry 2002; 7: 933-941
13. Sala M, Perez J, Soloff P. Stress and hippocampus abnormalities in psychiatric disorders. Eur Neuropsychopharmacol 2004; 14: 393-405
14. Fuchs E, Czeh B, Flugge G. Examining novel concepts of the pathophysiology of depression in the chronic psychosocial stress paradigm in tree shrews. Behav Pharmacol 2004;15:315-325
15. Duman RS, Malberg J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. Biol Psychiatry 1999; 46: 1181-1191
16. Malberg JE, Schechter LE. Increasing hippocampal neurogenesis: a novel mechanism for antidepressant drugs. Curr Pharm Des 2005; 11:123-124
17. Fuchs E, Czeh B. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. Eur Neuropsychopharmacology 2004; (Suppl 5):S481-490
18. Kole MH, Czeh B, Fuchs E. Homeostatic maintenance in excitability of tree shrew hippocampal CA3 pyramidal neurons after chronic stress. Hippocampus 2004;14:742-751
19. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzche H. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. J Clin Psychiatry 2004; 65:492-499
20. Frodl T, Meisenzahl E, Zetsche T. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. American Journal of Psychiatry 2002; 159:1112-1118
21. Diamond DM, Campbell A. Preclinical research on stress, memory and the brain in the development of pharmacotherapy for depression. Eur Neuropsychopharmacology 2004; 14 (Suppl 5): S491-495
22. Mc Ewen BS, Chattarji S. Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implication: the example of tianeptine. Eur Neuropsychopharmacology 2004; 14 (Suppl 5): S497-502
23. Gal Richter Levin. The amygdala, the hippocampus and emotional modulation of memory. The Neuroscientist 2004;1:31-39
24. Alkadhi KA, Alzoubi KH, Aleisa AM. Plasticity of synaptic transmission in autonomic ganglia. Prog Neurobiol 2005;75: 83-108
25. Blitzer RD. Long-term potentiation: mechanisms of induction and maintenance. Sci STKE. 2005 Nov8; (309):tr26
26. Lisman J, Spruston N. Postsynaptic depolarization requirements for LTP and LTD: a critique of spike timing-dependent plasticity. Nat Neurosci 2005;8:839-841
27. Lomo T. The discovery of long-term potentiation. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2003; 358:617-620
28. Bennett MR. The concept of long term potentiation of transmission at synapses. Prog Neurobiol 2000;60:109-137
29. Blitzer RD, Iyengar R, Landau EM. Postsynaptic signaling networks: cellular cogwheels underlying long-term plasticity. Biol Psychiatry 2005;57:113-119
30. Aicardi G, Argilli E, Cappello S, Santi S, Riccio M, Thoenen H, Canossa M. Induction of long-term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain-derived neurotrophic factor. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:15788-15792
31. Gabellini N. Transcriptional regulation by sAMP and Ca²⁺ links the Na⁺/Ca²⁺ exchanger 3 to memory and sensory pathways. Mol Neurobiol 2004;30: 91-116
32. Duman RS, Heninger GR. Molecular Psychiatry. Adaptations of receptor – coupled signal transduction pathways underlying stress- and drug – induced neural plasticity. J Nerv Ment Dis 1994; 182: 692-700
33. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. 1. Baskı, Görsel Sanatlar Matbaacılık, 2003: 150-153

34. Kaneko M, Takahashi T. Presynaptic mechanism underlying sAMP dependent synaptic potentiation J Neurosci 2004; 24: 5202-5208
35. Manji HK, Chen G. Post-receptor signaling pathways in the pathophysiology and treatment of mood disorders. Curr Psychiatry Rep 2000;2:479-489
36. Domek-Lopacinska K. Cyclic GMP metabolism and its role in brain physiology. J Physiol Pharmacol 2005;56 (Suppl 2):15-34
37. Saito T, Ozawa H, Kamata H, Maeda H, Takahata N. Differential effects of chronic administration of the antidepressants amitriptyline and rolipram on adenylyl cyclase activity. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi 1998;18:23-25
38. Bauman AL, Goehring AS. Orchestration of synaptic plasticity through sAMP Signaling complexes. Neuropharmacology 2004; 46: 299-310
39. Ferguson GD, Storm DR. Why calcium stimulated adenylyl cyclases? Physiology (Bethesda) 2004;19:271-276
40. Reis GF, Lee MB. Adenylate cyclase mediated forms of Neuronal plasticity in hippocampal area CA1 are reduced with aging. J Neurophysiol 2005;93:3381-3389
41. Liu J, Hu JY. The two regulatory subunits of alypsia sAMP dependent protein kinases mediate distinct functions in producing synaptic plasticity. J Neurosci 2004; 24:2465-2474
42. Hongpaisan J, Winters CA. Strong calcium entry activates mitochondrial superoxide generation upregulating kinase signaling hippocampal neurons. J Neurosci 2004; 24:10878-10887
43. Manji HK, Chen G. PKC. MAP kinases and the bcl-2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers. Mol Psychiatry 2002;7 (Suppl 1):S46-56
44. Danzer SC, Pan E, Nef S. Altered regulation of brain-derived neurotrophic factor protein in hippocampus following slice preparation. Neurosci 2004; 126: 859-869
45. Tsai SJ. Down regulation of the Trk-B signal pathway. Med Hypotheses 2004;62: 215-218
46. Deogracias R, Espliguero G, Iglesias T. Expression of the neurotrophin receptor trkB is regulated by the sAMP/ CREB pathway in neurons. Mol Cell Neurosci. 2004; 26: 470-480
47. Al- Majed AA, Tam SC, Gordon T. Electrical stimulation accelerates and enhances expression of regeneration -associated genes in regenerating rat femoral motoneurons. Cell Mol Neurobiol 2004; 24: 379-402
48. Klintsova AY, Dickson E. Altered expression of BDNF and its high affinity receptor TrkB in response to complex motor learning and moderate exercise. Brain Res 2004;1028: 92-104
49. Vaynman S, Ying Z. Interplay between BDNF and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic plasticity. Neuroscience 2003;122:647-657
50. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji. 2. Baskı. FSH Matbaacılık, 2003; 56-65
51. Vallejo M. Transcriptional control of gene expression by sAMP-response element binding proteins. J Neuroendocrinol 1994;6:587-596
52. Tolbert LM, Russell DS, Duman RS. Norepinephrine activates extracellular-regulated kinase in cortical neurons. Biol Psychiatry 2003;54:983-993
53. Duman RS. Biol Psychiatry. Novel therapeutic approaches beyond the serotonin receptor. 1998;44:324-335
54. Upadhyay SC, Smith TK. Ubiquitin proteasome mediated CREB degradation during induction of long term facilitation. J Neurochem 2004; 91:210-219
55. Griesbach GS, Gomez- Pinilla F. The upregulation of plasticity related proteins following TBI is disrupted with acute voluntary exercise. Brain Res 2004; 1016:154-162
56. Castren E. Neurotrophic effects of antidepressant drugs. Curr Opin Pharmacol 2004; 4: 58-64
57. Frechilla D, Otano A, Del Rio J. Effect of chronic antidepressant treatment on transcription factor binding activity in rat hippocampus and frontal cortex. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1998; 22: 787-802
58. Thome J, Sakai N, Shin K, Steffen C, Zhang YJ, Impey S, Storm D, Duman RS. sAMP response element-mediated gene transcription is upregulated by chronic antidepressant treatment. J Neurosci 2000;20:4030-4036
59. Tsankova NM, Kumar A, Nestler EJ. Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures. J Neurosci 2004; 24:5603-5610
60. Zubenko G, Maher B, Hughes H. Genome- Wide linkage survey for genetic loci that influence the development of depressive disorders in families with recurrent early-onset, major depression. Am Jour of Med Genetics Part B 2003 123B:1-18
61. Fujino T, Lee WC. Regulation of cpg 15 by signaling pathways that mediate synaptic plasticity. Mol Cell Neurosci 2003; 24: 538-554
62. Dowlatshahi D, MacQuenn GM, Wang JF. Increased temporal cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression. Lancet 1998;352:1754-1755
63. Vinet J, Carra S, Blom JM. Chronic treatment with desipramine and fluoxetine modulate BDNF, CaMKKalpha and CaMKKbeta mRNA levels in the hippocampus of transgenic mice expressing antisense RNA against the glucocorticoid receptor. Neuropharmacology 2004; 47: 1062-1069
64. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji 2. Baskı. FSH Matbaacılık, 2003; 27-34
65. Russo-Neustadt AA, Chen MJ. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant activity. Curr Pharm Des 2005;11:1495-1510
66. Horch HW. Local effects of BDNF on dendritic growth. Rev Neurosci 2004; 15: 117-129
67. Horch HW, Katz LC. BDNF release from single cells elicits local dendritic growth in nearby neurons. Nat Neurosci 2002; 5: 1177-1184
68. Horch HW, Kruttgen A, Portbury SD, Katz LC. Destabilization of cortical dendrites and spines by BDNF. Neuron 1999; 23: 353-364
69. Lehtinen S, Pitkanen A. Brain-derived neurotrophic factor signaling modifies hippocampal gene expression during epileptogenesis in transgenic mice. Eur J Neurosci 2004; 19: 3245-3254

70. Palizvan MR, Sohya K. Brain-derived neurotrophic factor increases inhibitory synapses, revealed in solitary neurons cultured from rat visual cortex. *Neuroscience* 2004; 126:955-966
71. Frechilla D, Insausti R. Implanted BDNF-producing fibroblasts prevent neurotoxin-induced serotonergic denervation in the rat striatum. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 76: 306-314
72. Frechilla D, Garcia Osta A. BDNF mediates the neuroprotective effect of PACAP-38 on rat hippocampal neurons. *Neuroreport* 2001; 12: 919-923
73. Diogenes MJ, Fernandes CC. Activation of adenosine A2A receptor facilitates BDNF modulation of synaptic transmission in hippocampal slices. *J Neurosci* 2004; 24: 2905-2913
74. Gooney M, Messaoudi E. BDNF induced LTP in dentate gyrus is impaired with age: analysis of changes in cell signaling events. *Neurobiol Aging* 2004; 25:1323-1331
75. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji 2. Baskı, FSH Matbaacılık, 2003: 187-189
76. Tapia- Arancibia L, Rage F. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25:77-107
77. Angelucci F, Mathe AA. Neurotrophic factors and CNS disorders: finding in rodent models of depression and schizophrenia. *Prog Brain Res* 2004;46:151-165
78. Shimizu E, Hashimoto K. Alterations of serum levels of BDNF in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 70-75
79. Hashimoto K, Shimizu E. Critical role of brain neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 45: 104-114
80. Rasmusson AM, Shi L, Duman R. Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:133-142
81. Shimizu E, Hashimoto K. MDD and BDNF. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2004; 24:147-150
82. Dias BG, Banerjee SB, Duman RS, Vaidya VA. Differential regulation of brain derived neurotrophic factor transcripts by antidepressant treatments in the adult rat brain. *Neuropharmacology* 2003;45:553-563
83. D' Sa C, Duman RS. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord* 2002; 4: 183-194
84. Altar CA, Laeng P. Electroconvulsive seizures regulate gene expression of distinct neurotrophic signaling pathways. *J Neurosci* 2004; 24: 2667-2677
85. Adlard PA, Cotman CW. Voluntary exercise protects against stress-induced decreases in BDNF expression. *Neuroscience* 2004; 124:985-992
86. Russo-Neustadt AA, Alejandre H, Garcia C. Hippocampal brain derived neurotrophic factor gene expression following treatment with reboxetine, citalopram and physical exercise. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:2189-2199
87. Fuchs E, Flügge G. cellular consequences of stress and depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2004; 6:171-183
88. Duman RS, Malberg J. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 713-714
89. Spedding M, Lestage P. Synaptic plasticity and neuropathology: new approaches in drug discovery. *Med Sci (Paris)* 2005; 21:104-109
90. Simon M, Czeh B, Fuchs E. Age-dependent susceptibility of adult hippocampal cell proliferation to chronic psychosocial stress. *Brain Res* 2005;1049:244-248
91. Uzbay İT. Nöroplastisite ve depresyon. 1. Baskı, Çizgi Tıp Yayınevi, 2005:19-21
92. Brunson KL, Chen Y, Avishai-Eliner S, Baram TZ. Stress and the developing hippocampus: a double-edged sword? *Mol Neurobiol* 2003;27:121-136
93. Thome J, Pesold B. Stress differentially regulates synaptophysin and synaptotagmin expression in hippocampus. *Biol Psychiatry* 2001;50:809-812
94. Dong J, Yin H. Congenital iodine deficiency and hypothyroidism impair LTP and decrease c-fos and c-jun expression in rat hippocampus. *Neurotoxicology* 2005; 26:417-426
95. Chen JT, Lu DH. Impaired long-term potentiation in c-Jun N-terminal kinase 2-deficient mice. *J Neurochem* 2005; 93:463-473
96. Cereseto M, Ferrero A. New perspectives of the mechanism of action of antidepressants arising from genomic theory of depression. *Vertex* 2003; 14:30-35
97. Costa e Silva JA. From restoration of the treatment of depression: clinical experience. *Eur Neuropsychopharmacology* 2004; 14 (Suppl 5): S511-521
98. Duman RS. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiatry* 2002; 17 (Suppl 3): 306-310
99. Celine F, Ouissame MF, Nasser H. Long-term adaptive changes induced by serotonergic antidepressant drugs. *Expert Rev Neurother* 2006;6:235-245
100. Lista Varela A. Serotonin and antidepressant treatments: new issues about the therapeutic mechanism of action *Vertex* 2003; 14:25-29
101. Skibinska A, Kossut M. Estrogens and synaptic plasticity *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37 (Suppl 3):39-50
102. Kodama M, Fujioka T. Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat. *Biol Psychiatry* 2004; 56:570-580
103. Angelucci F, Aloe L. Lithium treatment alters brain concentrations of nerve growth factor, BDNF and glial cell line derived neurotrophic factor in a rat model of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6:225-231
104. Coyle JT, Duman RS. Finding the intracellular signalling pathways affected by mood disorder treatments. *Neuron* 2003; 38: 157-160
105. Manji HK, Duman RS. Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: Implications for the development of novel therapeutics. *Psychopharmacol Bull* 2001; 35:5-49

106. Chen G, Huang LD, Zeng WZ, K Manji H. Mood stabilizers regulate cytoprotective and mRNA-binding proteins in the brain:long-term effects on cell survival and transcript stability Int J Neuropsychopharmacol 2001;4:47-64
107. Vaidya VA, Duman RS. Depression- emerging insights from neurobiology. Br Med Bull 2001; 57: 61-79
108. Uzbay İT. Nöroplastisite ve depresyon. 1. Baskı, Çizgi Tıp Yayınevi, 2005:39-42