

Stres ve Beyindeki Etkileri: Bir Gözden Geçirme

Alev Kılıçoğlu

Uzm. Dr. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı, Eskişehir

Tel: +902222266021

Faks: +902222282911

Gsm: +905426475483

E-mail: koalainme@yahoo.com, alevkiloglu@msn.com

ÖZET

Günlük yaşamın bir parçası olan stres bizi pek çok yönden etkiler ve bazı fizyolojik ve davranışsal tepkilere yol açar. Beynimiz bu tepkilerin koordinasyonunu sağlarken bir yandan da stresin etkisiyle değişime uğrar. Hayvan ve insan çalışmaları, stresin beyin çeşitli bölgelerinde geri dönüşlü ve-ya geri dönüşsüz olarak değişikliklere neden olduğunu göstermiştir. En çok etkilenen bölgeler hip-pokampus, amigdala ve prefrontal korteks gibi görünmektedir. Beynin üzerinde en fazla çalışılmış kısmı olan hipokampus uzamış strese karşılık atrofi bulguları göstermektedir. Bu nöroplastik değişim en fazla glukokortikoidler olmak üzere noradrenalin, glutamat, serotonin ve başka pek çok çalışılmış veya henüz çalışılmamış molekülün etkisiyle, âhenk içinde gerçekleşmektedir. Bu süreçte tüm bu moleküller birbirlerini etkileyerek nöronlarda ve glial hücrelerde değişime yol açmaktadır. Bu adaptif plastisite hayvan ve insanlarda stres kaynaklarının öğrenilmesi ve baş edilmesi açısından önemlidir ve muhtemelen bedenin bu streslerden en az zararı görmesini amaçlamaktadır. Ancak, erken yaşam stresleri ve uzun süreli stresle de bu adaptif mekanizma çeşitli psikiyatrik ve fiziksel hastalıklara zemin hazırlayabilmektedir. Erken yaşam streslerinin beyin gelişimini etkilediği ve erişkinlikte de bunun devam ettiği gösterilmiştir. Bu, psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılması ve tedavi edilebilmesi ve hatta önlenmesi için önemli bir gelişmedir. Stresin beyine etkisi daha çok hayvanlar üzerinde çalışılmıştır ancak, hastalıklara odaklanan insan çalışmaları da bulunmaktadır. Bu yazıda stresin beynimizdeki etkileriyle ilgili son dönemdeki yayınlar gözden geçirilmekte ve bu konudaki gelişmeler özet olarak sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: stres, beyin, nöroplastisite

ABSTRACT

Stress and Its Influences to Brain: A Review

Stress, as a part of our daily life, influences us in many aspects and causes physiological and behavioral responses. While coordinating these responses, our brain also changes because of the effect of stress. Human and animal studies have shown that stress causes reversible or irreversible changes in the brain. Hippocampus, amygdala and prefrontal cortex seem to be the most effected parts of the brain. Being the mostly studied part of the brain, hippocampus shows atrophy signs when it is exposed to prolonged stress and this neuroplastic change occurs in harmony with mostly glucocorticoids and noradrenaline, glutamate, serotonin and other many molecules which have been studied yet or not. In this process all of these molecules affect each other and cause changes in neurons and glial cells. This adaptive plasticity is important for learning stress sources and coping with them and probably aims to help the body suffer least from such a stress. But early life stresses and prolonged stress with this adaptive mechanism may form a background for psychiatric and physical diseases. It's shown that early life stresses can affect brain development and this effect goes on in adulthood too, this is an important issue in order to understand the pathophysiology of the psychiatric diseases and may help us to find solutions to treat or even to prevent these diseases. The influence of stress to the brain is studied mostly with animals but there are also human studies focusing on diseases. In this paper the latest published materials about this subject is reviewed and developments are presented as a summary.

Keywords: stress, brain, neuroplasticity

GİRİŞ

Fizyolojik ve davranışsal tepkiler uyandıran, tehdit edici bir olay olarak tanımlanan stres, hayatımızın önemli bir par-

kan tepkilerin koordinasyonunu sağlarken bir yandan da stresin etkisiyle değişime uğramaktadır.

Stres cevabında beyin ana merkezdir ve bu kompleks işlem serebral korteks, limbik sistem, talamus, hipotala-

mus, pitüiter bez ve retiküler aktive edici sistemin etkileşimiyle ortaya çıkar. Serebral korteks kognisyon, tetikte olma ve odaklanmış dikkatte rol alırken, limbik sistem stresin emosyonel komponentinde rol alır. Talamus, duyuşal girdinin (input) alınması ve dağıtılmasında önemli bir merkezdir. Hipotalamus ise endokrin ve otonomik sinir sistemi cevabını koordine eder (Porth 1998). Nöroendokrin cevapta kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) ve otonomik sinir sisteminin sempatik kısmını regüle eden lokus seruleus (LC)-norepinefrin (NE) yolağı önemlidir. Hipotalamustan salgılanan CRF strese karşı bir dizi adaptif fizyolojik ve davranışsal cevabı harekete geçirir. Anterior pitüiter hormonlar CRF'nin kontrolü altındadır fakat çevresel sinyaller, uyku ritmi gibi suprahipotalamik uyarılardan da etkilenirler (Porth 1998). CRF etkisiyle pitüiter bezden salgılanan adrenokortikotropik hormon (ACTH) adrenallerden glukokortikoid salıverilmesine neden olur ve bu hormon da beyne geri dönerek stres cevabında etkili rol oynar.

Stres çoğu zaman zarar verici olarak tanımlanmasına rağmen canlıyı savaş veya kaç cevabıyla akut dönemde tehlikelerden korumaya yönelik bir tepki yaratmaktadır. Stresin kronik olduğu durumlarda ise beyin yapısal ve fonksiyonel adaptif plastisite göstermektedir (McEwen 2000). Kısa dönemde glukokortikoid ve katekolaminlerin akut artışı hatıraların güçlü duygularla birlikte oluşmasını sağlar, fakat kronik olduğunda stres hormonları kognitif fonksiyonlarda bozulma ve hippokampus gibi beyin yapılarında değişime neden olabilmektedir (Lupien ve McEwen 1997, McEwen ve Sapolsky 1995, Sapolsky 1992).

Stresin beyindeki etkilerini araştıran çalışmalar iki grupta toplanmıştır: Hayvan deneyleri ve insanlarla yapılan çalışmalar. Stres cevabıyla ilgili hayvan deneyleri çoğunluktadır. Bunun nedeni ise çeşitli moleküllerin beynin belli bölgelerindeki etkilerinin daha rahatlıkla çalışılabilmesidir.

HAYVAN ÇALIŞMALARI

Stresle ilgili olarak yapılan çalışmalar daha çok beyindeki bazı bölgelere odaklanmıştır. Bu bölgeler hippokampus, amigdala ve prefrontal kortekstir.

Beynin stresle ilgili en çok çalışılmış olan bölümü hippokampustur. Bunun nedeni bu bölgenin stres hormonlarıyla ilgili reseptörlerin en yoğun olduğu bölge olarak belirlenmesidir (McEwen ve ark 1968). Hippokampus, öğrenme ve hafızada rol oynamanın yanı sıra ACTH salgılanması gibi fonksiyonların kontrolünde de önemlidir (Eichenbaum ve Otto 1992, Jacobson ve Sapolsky 1991, Phillips ve LeDoux 1992). Akut stres durumunda, hippokampusta sinaptik aralıkta uzun süreli potansiyelizasyonun (long term potentiation - LTP) baskılandığı böylece hatıraların oluşumu ve öğrenme için ge-

rekli yeni sinaps oluşmasının engellendiği gösterilmiştir (Rochester 2004). Hayvanların yeni bir ortama konması gibi acı vermeyen stresörlerde, CA1 bölgesinde hızlı ve geri dönüşlü dendrit kaybıyla giden in vivo plastisite ortaya çıkmaktadır (Diamond ve ark. 1999). Kronik veya tekrarlayan stres etkenleriyle ise hippokampusta CA3, CA1 bölgeleri ve dentat girusta sinaptik gelişimde baskılanma olma ve dendritik atrofi ortaya çıkmaktadır (Fuchs ve ark. 2004, Stamp ve Herbert 2001, Lin ve ark. 2002, Vyas ve ark. 2002, Joels ve ark. 2004, Buwalda ve ark. 2005). Bazı çalışmalar bu atrofının geri dönüşlü olduğunu göstermiştir (Conrad ve ark. 1999, Sousa ve ark. 2000, Bartolomucci ve ark. 2002). Dentat girusdaki granül hücreleri diğer beyin bölgelerinin aksine erişkin yaşamda da çoğalabilirler. Bununla birlikte kortikosteroidler granül hücrelerinin proliferasyonunu güçlü bir şekilde baskılamaktadır. Özellikle hayvan çalışmaları prenatal ve postnatal dönemde yaşanan stresin ve kortikosteroid seviyesindeki artışın erişkin dönemde de bu hücrelerin proliferasyonunu etkilediğini ve nörojenezin baskılandığını göstermiştir (Owen ve ark. 2005, Karten ve ark. 2005).

Hippokampusun aksine hayvan çalışmaları, kronik immobilizasyon gibi streslerin bazolateral amigdala stellat ve piramidal nöronlarda dallanmada artışa sebep olduğunu ancak önceden belirlenemeyen stres durumunda ise amigdala atrofi meydana geldiğini göstermiştir (Vyas ve ark. 2002). Prenatal stresin de benzer şekilde amigdala nöron ve glia artışına neden olduğu saptanmıştır (Salm ve ark. 2004). Amigdaladaki bu nöroplastisitenin gösterilmesi ile stresin özellikle affektif hastalıkların patogeneğinde etkili olduğu söylenebilir. Amigdala içine CRF enjeksiyonu yapılan bir hayvan deneyinde kortikosteron salgılanmasının bozulduğu belirlenmiştir (Daniels ve ark. 2004). Aynı çalışmada, depresyon veya Post-Travmatik Stres Bozukluğu (PTSB) gibi hastalıklarda gözlenen kortizol salıverilmesindeki bozuklukların benzer mekanizmayla oluşabileceğine değinilmektedir (Daniels ve ark. 2004).

Prefrontal korteks de stresten etkilendiği gösterilmiş beyin bölgelerinden biridir. Özellikle medial prefrontal korteksin stres cevabında hipotalamusun paraventriküler nükleusunu, medial amigdala ve medial nükleus traktus solitariusu kontrol ettiği yönünde bulgular mevcuttur (Spencer ve ark. 2005, McDougall ve ark. 2004). Bunun yanı sıra prefrontal bölgede de aynı şekilde uzun süreli stresin dendrit atrofisine neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Radley ve ark. 2005a, Radley ve Morrison 2005). Ancak bu atrofının geri dönüşlü olduğu yönünde de bulgular mevcuttur (Radley ve ark. 2005b).

Beynin çeşitli bölgelerinde ortaya çıkan bu adaptif değişimler hormonlar, nörotransmitterler ve spesifik bazı moleküller tarafından düzenlenmektedir. Çalışmalar

adrenal steroidlerin, serotonin, NE ve glutamat gibi nörotransmitterlerin ve bir dizi farklı molekülün stresin beyindeki etkilerine aracılık ettiğini göstermektedir.

Yapılan çalışmalar, hippokampusda iki tip adrenal steroid reseptörü olduğunu göstermiştir: tip I (mineralokortikoid) ve tip II (glukokortikoid) (McEwen ve ark. 1968, De Kloet ve ark. 1998). Tip II reseptör proteinleriyle ilgili yapılmış bir çalışmada, bu proteinin beyinde azalmasının anksiyete davranışını azalttığı saptanmıştır (Kellendonk ve ark. 2002). Yapılan başka bir çalışmada ise dinlenme sırasında kortikosteroidlerin beyin elektrik aktivitesini etkilemedikleri fakat hücrelerin nörotransmitterler nedeniyle depolarize veya hiperpolarize olmaları halinde adaptif aktivitenin ortaya çıktığı bildirilmiştir (Joels 2001). Adrenal steroidler ve stres yaşantıları epizodik ve uzaysal hafızada kısa süreli ve geri dönüşlü bozulmaya yol açmaktadır (Lupien ve McEwen 1997). Tekrarlayan stresin veya glukokortikoid seviyesindeki kronik artışın da kognitif fonksiyonları genel olarak bozduğu gösterilmiştir (McEwen ve Sapolsky 1995). Glükokortikoidlerin verilmesinin hippokampusta dendrit atrofisine yol açtığı ve adrenal steroid sentezi blokeri siyanoketon'un ise strese bağlı dendrit atrofisini engellediği belirtilmektedir (McEwen ve ark. 1995). Bununla birlikte, sıçanlarda yapılan bir çalışma ilginç sonuçlar sunmuştur. Bu çalışmada glükokortikoid hipofonksiyonunun agresif davranışa neden olduğu ve bunun stres cevabında (hipotalamik paraventriküler nükleus) ve korku reaksiyonunda (santral amigdala) rol alan beyin bölgelerinde aktivasyon artışıyla ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır. Aynı çalışmada sıçanlarda glükokortikoid verilmesi agresif davranışı azaltmıştır (Halasz ve ark. 2002). Bu durum, glükokortikoid miktarının azalmasıyla reseptörlerin sayısında artış olmuş olabileceği ve strese karşı duyarlılığın buna bağlı olarak artması şeklinde yorumlanabilir.

Nörohormonal kaskadın strese cevap olarak nasıl başladığıyla ilgili bir çalışmada cAMP'ye cevap veren element taşıyıcı protein (CREB)'in hipotalamusta stresin başlamasıyla saniyeler içinde fosforile olarak aktive olduğu ve kortikotropin salgılatıcı faktörün (CRF) gen ekspresyonunu etkileyerek salgılanmasına yol açtığı belirlenmiştir (Brunson ve ark. 2001, Liu ve ark. 2001). CREB fosforilasyonu stimulusun şekline bağlı olarak değişmektedir (Stanciu ve ark. 2001). Bu şekilde salgılanan CRF, ACTH üzerinden bu kaskadı harekete geçirmektedir. Özellikle erken yaşam stresleriyle CRF'ye ACTH cevabının kalıcı olarak etkilenebileceği bildirilmektedir (Brunson 2001). Ayrıca uyku yoksunluğunun CRF'ye ACTH cevabını azalttığı da bildirilmiştir (Meerlo ve ark. 2002). Sıçanlardaki bir çalışmada, kronik stres uygulananlara yeni bir stres verildiğinde yeni strese karşı paraventriküler nükleusta Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal (HPA) eksen cevabının azaldığı belirlenmiştir ve bu bölgedeki lezyonların HPA cevabına duyarısızlaşmayı engellediği gösterilmiştir

(Bhatnagar ve ark. 2002). Daha önceden HPA ekseninin emosyonel stresle harekete geçmesinde beyinsapının rolü olmadığı düşünülürken, artan deliller medüller katekolamin nöronlarının paraventriküler nükleusta CRF salgılayıcı hücrelerin aktivasyonu için önemli olduğunu göstermektedir (Dayas ve ark. 2001, Pardon ve ark. 2002). Medüller etkinin multisinaptik yolla noradrenerjik sistem üzerinden medial amigdalayı etkileyerek HPA ekseninin aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (Dayas ve ark. 2001). Periferik sempatik nöronlardan ve lokus seruleusdaki (LS) noradrenerjik nöronlardan strese cevap olarak noradrenalin salındığı bilinmektedir. Katekolamin sentezinde görevli tirozin hidroksilazın immünoelektron mikroskopuyla incelenmesi sonucunda LS'a gelen noradrenerjik yolların soliter trakt nükleusu ve periaküaduktal gri maddenin ventrolateral kesimini içerdiği belirlenmiştir, bu bölgeler strese motor ve otonom cevapta rol alan bölgelerdir (Van Bockstaele ve ark. 2001). Ayrıca amigdalanın santral nükleusunun da bu bölge yakınındaki noradrenerjik hücrelere dallar gönderdiği belirlenmiştir (Van Bockstaele ve ark. 2001).

Strese bağlı olarak beynin çeşitli bölgelerinde ortaya çıkan nöroplastisitede eksitator aminoasitlerin rolü olduğu da bildirilmektedir. Glukokortikoidlerin eksitator aminoasitleri birkaç şekilde etkilediği düşünülmektedir: İlki, adrenal steroidlerin hippokampusta NMDA reseptörlerinin ekspresyonunu arttırmasıdır (Bartanusz ve ark. 1995, Weiland ve ark. 1995). İkincisi glükokortikoidlerin GABAa reseptörlerinin spesifik alt-birimlerinin CA3 ve dentat girusta mRNA seviyelerini etkilemesidir (Orchinik ve ark. 1994). Buna göre, kortikosteronun hippokampal nöronal eksitabiliteyi GABAa reseptörleri üzerinden etkileyebileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, bir benzodiyazepin olan adinozolan'ın dendrit atrofisini engellediğinin gösterilmesi de GABA-benzodiyazepin sisteminin de bu süreçte etkili olduğu görüşünü desteklemektedir (Magarios ve ark. 1999). GABA'nın inhibitör etkisinin azalmasının yeniden şekillenmeyi kolaylaştırdığı düşünülmektedir (Tan ve ark. 2004). Üçüncü olarak ise, adrenal steroidlerin glutamat salıverilmesini regüle etmesidir (Lowy ve ark. 1993). Sıçanlardaki çalışmalar, kronik stresle oluşan hippokampal nöronlardaki dendrit atrofisinin fenitoin'le engellenebildiğini göstermiştir; bu bulgu stres cevabında glutamatın da olaya katıldığını destekleyen bir bulgudur (Bhatnagar ve ark. 2002, Van Bockstaele ve ark. 2001). Ayrıca NMDA reseptörlerinin blokajı nörojenez arttırmaktadır, tek doz NMDA antagonisti birkaç hafta sonra granül nöron sayısını %20 arttırabilmektedir (Cameron ve ark. 1995). Dentat granül nöronlarına entorinal korteksten NMDA reseptörleriyle ulaşan eksitator girdinin dolaşımdaki adrenal steroidlerle nörojenez ve apoptotik hücre ölümünü düzenlediği ve akut ve kronik stresin dentat girusda nörojenezin inhibe edilebildiği de belirlenmiştir (Roche ve ark. 2003).

Serotonin de stresle saliverilen nörotransmitterlerdendir. Sıçanlarla yapılan çalışmalarda akut stresin, ventral hipokampus ve frontal kortekste anlamlı ve geri dönüşlü serotonin artışına sebep olduğu belirlenmiştir (Yamamoto ve ark. 2002, Fujino ve ark. 2002). Ayrıca yine sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada ise stresle birlikte ekstrasellüler serotoninini azaltan MAO-A'nın ve serotonin taşıyıcısının miktarlarının azaldığı da gösterilmiştir (Watanabe ve ark. 1992). Stresle birlikte artan serotoninin muhtemelen NMDA reseptörlerinde eksitator nörotransmitter aktivitesini arttırarak olaya katıldığı düşünülmektedir, ayrıca serotoninin GABA üzerindeki kontrolünün CRF tarafından etkilendiği de bildirilmektedir (Tan ve ark. 2004, Roche ve ark. 2003). Bir antidepresan olan ti-aneptin'in serotonin geri-alımını arttırarak hücre dışı serotoninini azalttığı ve hem strese hem de kortikosterona bağlı CA 3 hücrelerindeki dendrit atrofisini engellediği gösterilmiştir (Watanabe ve ark. 1992). Ayrıca serotonin geri-alım inhibitörlerinden fluoksetin ve fluoksamin'in ve noradrenalin geri-alım inhibitörü olan desipramin'in atrofiyi engelleyemediğini gösteren bir çalışma da bulunmaktadır (Magarios ve ark. 1999). Reseptörlerle ilgili yapılan bir çalışmada ise sinaptik aralıkta serotonin seviyesinin kontrolünü sağlayan bir presinaptik otoresptör olan 5HT1A reseptörünün delesyonunun anksiyeteye yol açtığı gösterilmiştir (McEwen 2000). Buna karşılık antidepresanlarla yapılan bazı çalışmalarda serotonin geri-alım inhibitörlerinin hem hipokampusta hem de dopaminerjik bölgelerde yeni sinaps oluşumu ve dolayısıyla nöroplastisite için önemli bir protein olan BDNF'nin (brain derived neurotrophic factor) artışına neden olduğu yönünde bulgular da elde etmiştir (Diamond ve ark. 1999, Molteni ve ark. 2005). Ayrıca bir serotonin salgılatıcısı olan d-fenfluramin'le tedavinin nörojenezini arttırdığını gösteren bir çalışma da mevcuttur (Gould 1999). Bu bulgular strese bağlı serotonin miktarının arttığını gösterirken bir yandan da serotoninin varlığının tedavi edici özelliğini de ortaya koymaktadır. Bu çelişkili görünen bulgular, serotoninin beyinde etki ettiği yer, reseptörlerinin farklı özellikleri, serotoninin tetiklediği farklı mekanizmalar ve diğer nörotransmitterlerle ilişkisiyle ilgili olabilir. Tüm bu mekanizmalar hâlen tam olarak açıklanamamıştır ve bu konuda devam eden çalışmalar ileriki dönemde depresyon, anksiyete gibi hastalıkların patogenezinin ortaya konmasında değerli bilgiler sağlayacaktır.

Stresle ilgili çalışmalarda pek çok farklı molekül çalışılmıştır. Fare beyinde strese poliamin (putresin, spermin, spermidin) cevabına bakılan bir çalışmada erişkin erkek farelerin hipokampuslarında kronik aralıklı stresi takiben her stres sonrasında putresinin geçici olarak yükseldiği, en fazla yükselmenin 4. stres sonrasında olduğu, spermidinin

2. ve 3. stres epizodunda artmaya başladığı, sperminin ise 4. epizod sonrasında arttığı gözlenmiştir (Gilad ve Gilad 2002). Ayrıca bir nöropeptid olan galaninin, nöropeptid Y'nin (NPY), bir ısı şok proteini olan B- kristallinin, anjiotensin II'nin, arjinin vazopressinin (AVP), stres peptidlerinden olabileceği düşünülen bombesin benzeri peptidlerin ve prolaktin salgılatıcı peptidin stres cevabıyla ilişkisi olduğuna dair deliller de çalışmalarla ortaya konmuştur (Lin ve ark. 2002, Khoshbouei ve ark. 2002, Heilig ve Thorsell 2002, Yun ve ark. 2002, Leong ve ark. 2002, Armando ve ark. 2001, Ebner ve ark. 2002, Merali ve ark. 2002).

İNSAN ÇALIŞMALARI

Stresin direkt etkilerini araştıran insan çalışmaları hayvan çalışmalarına oranla az sayıdadır ve insan çalışmalarında stresin fizyolojik etkilerinden çok hastalıklarla ilişkisi araştırılmıştır. İnsan beyni de ağır travmatik stres ve yüksek glukokortikoid seviyeleriyle atrofi bulguları göstermektedir (Sapolsky 1992). Cushing sendromu, rekürren majör depresyon ve PTSD gibi stres hormonlarının yükseldiği hastalıklara insan hipokampusu özellikle duyarlıdır ve diğer beyin bölgelerine göre daha çok değişim gösterir. Yapılan bir çalışmada bu hastalıklardan en fazla etkilenenlerde anlamlı olarak hipokampal volümün daha küçük olduğu gösterilmiştir (Lupien ve ark. 1996). Uzaysal ve epizodik hafıza gibi hipokampusla ilişkili kognitif fonksiyonlarda da HPA eksenindeki 4-5 yıllık aktivite artışı sonunda bozulma ortaya çıkmaktadır (Lupien ve ark. 1994, Seman ve ark. 1997). Rekürren majör depresyonlu kadınlarda hipokampal küçülmenin yaşla değil de semptomların süresiyle ilişkili olduğu da saptanmıştır (Sheline ve ark. 1999). Hipokampustaki değişimleri glukokortikoidlere yüklemek mantıklı görünmektedir çünkü adrenal steroidlerin beyindeki ana hedefi hipokampustur. Ancak, beynin prefrontal korteks ve amigdala gibi diğer bölgelerinde de atrofi rapor edilmiştir ve bu bölgelerdeki atrofide glial hücre kaybının rol oynayabileceği ve bu durumun hipokampusla da benzer şekilde ortaya çıkmış olabileceği bildirilmektedir (Sheline ve ark. 1999, Sheline ve ark. 1998, Rajkowska ve ark. 1999, Ongur ve ark. 1998, Drevets ve ark. 1998). Buradaki soru saptanan atrofinin ne düzeyde geri dönüşlü olduğudur. Geri dönüşlülük açısından özellikle Cushing hatalığıyla ilgili veriler mevcuttur, kortizol seviyesinin normale dönmesiyle hipokampal küçülmenin geri döndüğü bildirilmiştir (Starkman ve ark. 1999). Fakat bazı çalışmalar ise rekürren depresyonda nöron kaybı gibi geri dönüşsüz değişimler bildirmektedir (Sheline ve ark. 1996). Eğer atrofi geri dönüşlüyse tedavi stratejisi, hayvan modellerinde bu atrofinin geri dönmesinde etkili olabileceği gösterilen ilaçlara odaklanabilir fakat diğer yönden nöron kaybı söz konusu olduğunda ise bu kaybın önlenmesi daha ön plâna çıkacaktır.

İnsan hipokampusu söz konusu olduğunda stres hormonlarına karşı duyarlılıktaki kişisel farklılıklar bazılarını strese karşı daha duyarlı yapmaktadır. Örneğin tekrarlayan psikososyal strese maruz kalan bazı kişiler kendi kortizol yükselmelerine duyarsızlaşmamaktadır ve bu kişilerde benlik saygısında azalma ve kendine güven eksikliği ortaya çıkmaktadır (Kirschbaum ve ark. 1995). Longitudinal insan çalışmalarında da beynin yaşlanma hızının ve hippokampal atrofinin kişisel farklılıklar gösterdiğini belirlenmiştir (Lupien ve ark. 1994, Seman ve ark. 1997, Lupien ve ark. 1998). Buna göre erken yaşam deneyimleri HPA ekseninin rol oynadığı bir mekanizmayla beyin yaşlanma hızında artma veya azalmaya neden olabilir. Daha önce bahsedilen hayvan çalışmaları da bunu desteklemektedir. Erken yaşam stresleri ve kötüye kullanıma bir olaylar dizisini harekete geçirmektedir. Öncelikle strese bağlı olarak glukokortikoid, noradrenerjik ve vazopressin-oksitosin sistemleri devreye girmektedir ve bu maddeler nörogenez, sinaptik yapım ve yıkım ve miyelinizasyonu etkilemektedir. Buna bağlı olarak korpus kallozumun orta kısmında küçülme, hippokampal ve amigdala gelişiminin etkilenmesi ve frontotemporal elektriksel aktivitede anormallikler ortaya çıkmaktadır (Teicher ve ark. 2002). Kötüye kullanım hikâyesi olan kişilerle yapılan bir çalışmada HPA eksenini, noradrenerjik ve hippokampal sistemlerde disfonksiyon bildirmiştir (Bremne ve Vermetten 2001). Bunu destekleyen bulgulardan biri de fiziksel ve cinsel kötüye kullanılmış çocuklarda genel sistemik disregülasyonu gösterecek şekilde ileriki yaşamlarında madde kötüye kullanımı, saldırganlık, antisosyal davranışlar, intihar ve bir dizi fiziksel hastalık artmasıdır (Eichenbaum ve Otto 1992).

SONUÇ

Özet olarak hayvan ve insan çalışmaları stresin beyin çeşitli bölgelerinde geri dönüşlü veya geri dönüşsüz olarak değişikliklere neden olduğunu göstermiştir. En çok etkilenen bölgeler hippokampus, amigdala ve prefrontal korteks gibi görünmektedir ve bu etki en fazla glukokortikoidler olmak üzere noradrenalin, glutamat, serotonin ve başka pek çok çalışılmış veya henüz çalışılmamış molekülün etkisiyle, âhenk içinde gerçekleşmektedir. İnsan bedeni adaptasyon gösterme eğilimindedir ve beynimiz de strese cevap olarak adaptif değişim geçirmektedir. Bu adaptif plastisite hayvan ve insanlarda stres kaynaklarının öğrenilmesi ve baş edilmesi açısından önemlidir ve muhtemelen bedenin bu streslerden en az zararı görmesini amaçlamaktadır. Ancak erken yaşam stresleri ve uzun süreli stresle de bu adaptif mekanizma çeşitli psikiyatrik ve fiziksel hastalıklara zemin hazırlayabilmektedir. Stresin fizyolojik ve patolojik etkilerinin ortaya çıkarılmasıyla ilgili yeni çalışmalar patolojik etkilerden korunma ve hastalıkların tedavisi açısından önemli olacaktır.

KAYNAKLAR

- Armando I, Carranza A, Nishimura Y, Hoe KL, Barontini M, Terron JA, et al (2001) Peripheral administration of an angiotensin II AT(1) receptor antagonist decreases the hypothalamic-pituitary-adrenal response to isolation stress. *Endocrinology*; 142: 3880-3889.
- Bartanusz V, Aurby JM, Pagliusi S, Jezova D, Baffi J, Kiss JZ (1995) Stress induced changes in messenger RNA levels of N-methyl-D-aspartate and AMPA receptor subunits in selected regions of the rat hippocampus and hypothalamus. *J Neurosci*; 66: 247-252.
- Bartolomucci A, De Biurrun G, Czeh B, Van Kampen M, Fuchs E (2002) Selective enhancement of spatial learning under chronic psychosocial stress. *Eur J Neurosci*; 15: 1863-1866.
- Bhatnagar S, Huber R, Nowak N, Trotter P (2002) Lesions of the posterior paraventricular thalamus blocks habituation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to repeated restraint. *J Neuroendocrinol*; 14: 403-410.
- Bremne JD, Vermetten E (2001) Stress and development: behavioral and biological consequences. *Dev Psychopathol*; 13: 473-489.
- Brunson KL, Avishai-Eliner S, Hatalski CG, Baram TZ (2001) Neurobiology of the stress response early in life: evolution of a concept and the role of corticotrophin releasing hormone. *Mol Psychiatry*; 6: 647-656.
- Buwalda B, Kole MH, Veenema AH, Huininga M, De Boer SF, Korte SM, Koolhaas JM (2005) Long-term effects of social stress on brain and behavior: a focus on hippocampal functioning. *Neurosci Biobehav Rev*; 29: 83-97.
- Cameron HA, McEwen BS, Gould E (1995) Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus. *J Neurosci*; 15: 4687-4692.
- Conrad CD, Magarios AM, LeDoux JE, McEwen BS (1999) Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic Atrophy. *Behav Neurosci*; 113: 902-913.
- Daniels WM, Richter L, Stein DJ (2004) The effects of repeated intra-amygdala CRF injections on rat behavior and HPA axis function after stress. *Metab Brain Dis*; 19: 15-23.
- Dayas CV, Buller KM, Day TA (2001) Medullary neurons regulate hypothalamic corticotrophin releasing factor cell responses to an emotional stressor. *Neuroscience*; 105: 707-719.
- De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M (1998) Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Rev*; 19: 269-301.
- Diamond DM, Fleshner M, Rose GM (1999) Psychological stress impairs spatial working memory: relevance to electrophysiological studies of hippocampal function. *Behav Neurosci*; 113: 902-913.
- Drevets WC, Ongur D, Price JL (1998) Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders. *Mol Psychiatry*; 3: 220-226.
- Ebner K, Wotjak CT, Landgraf R, Engelmann M (2002) Forced swimming triggers vasopressin release within the amygdala to modulate stress-coping strategies in rats. *Eur J Neurosci*; 15: 384-388.
- Eichenbaum H, Otto T (1992) The hippocampus – what does it do? *Behav Neurol Biol*; 57: 2-36.
- Fuchs E, Czeh B, Flugge G (2004) Examining novel concepts of the pathophysiology of depression in the chronic psychosocial stress in tree shrews. *Behav Pharmacol*; 15: 315-325.
- Fujino K, Yoshitake T, Inoue O, Ibii N, Kehr J, Ishida J, et al (2002) Increased serotonin release in mice frontal cortex and hippocampus induced by acute physiological stressors. *Neurosci Lett*; 320: 91-95.

- Gilad GM, Gilad VH (2002) Stress-induced dynamic changes in mouse brain polyamines: role in behavioral reactivity. *Brain Res*; 943: 23-29.
- Gould E (1999) Serotonin and hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacol*; 21: 46S-51S.
- Halasz J, Liposits Z, Kruk MR, Haller J (2002) Neural background of glucocorticoid dysfunction-induced abnormal aggression in rats: involvement of fear- and stress-related structures. *Eur J Neurosci*; 15: 561-569.
- Heilig M, Thorsell A (2002) Brain neuropeptide Y (NPY) in stress and alcohol dependence. *Rev Neurosci*; 13: 85-94.
- Jacobson L, Sapolsky R (1991) The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev*; 12: 118-134.
- Joels M (2001) Corticosteroid actions in the hippocampus. *J Neuroendocrinol*; 13: 657-669.
- Joels M, Karst H, Alfarez D, Heine VM, Qin Y, van Riel E, et al (2004) Effects of chronic stress on structure and cell function in rat hippocampus and hypothalamus. *Stress*; 7: 221-231.
- Karten YJ, Olariu A, Cameron HA (2005) Stress in early life inhibits neurogenesis in adulthood. *Trends Neurosci*; 28: 171-172.
- Kellendonk C, Gass P, Kretz O, Schutz G, Tronche F (2002) Corticosteroid receptors in the brain: gene targeting studies. *Brain Res Bull*; 57: 73-83.
- Khoshbouei H, Cecchi M, Morilak DA (2002) Modulatory effects of galanin in the lateral bed nucleus of the stria terminalis on behavioral and neuroendocrine responses to acute stress. *Neuropsychopharmacol*; 27: 25-34.
- Kirschbaum C, Prussner JC, Stone AA, Federenko I, Gaab J, Lintz D, et al (1995) Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosom Med*; 57: 468-474.
- Leong DS, Terron JA, Falcon-Neri A, Armando I, Ito T, Johren O, et al (2002) Restraint stress modulates brain, pituitary and adrenal expression of angiotensin II AT(1A), AT(1B) and AT(2) receptors. *Neuroendocrinol*; 75: 227-240.
- Lin S, Leslie F, Civelli O (2002) Neurochemical properties of the prolactin releasing peptide (PrRP) receptor expressing neurons: evidence for a role of PrRP as a regulator of stress and nociception. *Brain Res*; 952: 15.
- Liu Y, Curtis JT, Fowler CD, Spencer C, Houpt T, Wang ZX (2001) Differential expression of vasopressin, oxytocin and corticotrophin-releasing hormone messenger RNA in the paraventricular nucleus of the prairie vole brain following stress. *J Neuroendocrinol*; 13: 1059-1065.
- Lowy MT, Gault L, Yamamoto BK (1993) Adrenalectomy attenuates stress-induced elevations in extracellular glutamate concentrations in the hippocampus. *Mol Cell Neurosci*; 5: 451.
- Lupien S, DeLeon MJ, DeSanti S, Convit A, Tannenbaum BM, Nair NPV, et al (1996) Longitudinal increase in cortisol during human aging predicts hippocampal atrophy and memory deficits. *Abstr Soc Neurosci*; 22: 1889.
- Lupien S, DeLeon MJ, DeSanti S, Convit C, Tarshish C, Nair NPV, Thakur M, McEwen BS, Hauger RL, Meaney MJ (1998) Cortisol levels during human aging predicts hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neurosci*; 1: 69-73.
- Lupien S, Lecours AR, Lussier I, Schwartz G, Nair NVP, Meaney MJ (1994) Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *J Neurosci*; 14: 2893-2903.
- Lupien S, McEwen BS (1997) The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res Rev*; 24: 1-27.
- Magarios AM, Deslandes A, McEwen BS (1999) Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress. *Eur J Pharmacol*; 371: 113-122.
- McDougall SJ, Widdop RE, Lawrence AJ (2004) Medial prefrontal cortical integration of psychological stress in rats. *Eur J Neurosci*; 20: 2430-2440.
- McEwen BS (2000) The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res*; 886: 172-189.
- McEwen BS, Albeck D, Cameron H, Chao HM, Gould E, Hastings N et al. (1995) Stress And The Brain: A Paradoxical Role For Adrenal Steroids. Litwack GD, editor. *Vitamins and Hormones*. San Diego: Academic Press, Inc., 371-402.
- McEwen BS, Sapolsky RM (1995) Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol*; 5: 205-216.
- McEwen BS, Weiss J, Schwartz L (1968) Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature*; 220: 911-912.
- Meerlo P, Koehl M, Van Der Borgh K, Turek FW (2002) Sleep restriction alters the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress. *J Neuroendocrinol*; 14: 397-402.
- Merali Z, Kent P, Anisman H (2002) Role of bombesin-related peptides in the mediation or integration of the stress response. *Cell Mol Life Sci*; 59: 272-287.
- Molteni R, Calabrese F, Bedogni F, Tongiorgi E, Fumagalli F, Racagni G, Andrea Riva M (2005) Chronic treatment with fluoxetine up-regulates cellular BDNF mRNA expression in rat dopaminergic regions. *Int J Neuropsychopharmacol*; 22: 1-11.
- Ongur D, Drevets WC, Price JL (1998) Glial loss in the subgenual prefrontal cortex in familial mood disorders. *Abstr Soc Neurosci*; 24: 990.
- Orchinik M, Weiland NG, McEwen BS (1994) Adrenalectomy selectively regulates GABA_A receptor subunit expression in the hippocampus. *J Neurosci*; 5: 451.
- Owen D, Andrews MH, Matthews SG (2005) Maternal adversity, glucocorticoids and programming of neuroendocrine function and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*; 29: 209-226.
- Pardon MC, Gould GG, Garcia A, Phillips L, Cook MC, Miller SA, et al (2002) Stress reactivity of the brain noradrenergic system in three rat strains differing in their neuroendocrine and behavioral responses to stress: implications for susceptibility to stress-related neuropsychiatric disorders. *Neuroscience*; 115: 2229-2224.
- Phillips RG, LeDoux JE (1992) Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci*; 106: 274-285.
- Porth CM (1998) *Pathophysiology: Concepts of Altered Health*. Chapter 53: Stress and Adaptation. 5. Edition, USA: Lippincott-Raven Publishers, 1233-1242.
- Radley JJ, Morrison JH (2005) Repeated stress and structural plasticity in the brain. *Ageing Res Rev*; 4: 271-287.
- Radley JJ, Rocher AB, Janssen WG, Hof PR, McEwen BS, Morrison JH (2005) Reversibility of apical dendritic retraction in the rat medial prefrontal cortex following repeated stress. *Exp Neurol*; [Epub ahead of print].
- Radley JJ, Rocher AB, Miller M, Janssen WG, Liston C, Hof PR, et al (2005) Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex*; [Epub ahead of print]
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al (1999) Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*; 45: 1085-1098.
- Roche M, Commons KG, Peoples A, Valentino RJ (2003) Circuitry underlying regulation of the serotonergic system by swim stress. *J Neurosci*; 23: 970-977.
- Rochester C, Spedding M, Munoz C, Jay TM (2004) Acute stress-in-

- duced changes in hippocampal/prefrontal circuits in rats: effects of antidepressants. *Cereb Cortex*; 14: 224-229.
- Salm AK, Pavelko M, Krouse EM, Webster W, Kraszpulski M, Birkle DL (2004) Lateral amygdaloid nucleus expansion in adult rats is associated with exposure to prenatal stress. *Brain Res Dev*; 148: 159-167.
- Sapolsky RM (1992) *Stress, the Aging Brain and the Mechanisms of Neuron Death*. Cambridge: MIT Press, 423.
- Seman TE, McEwen BS, Singer BH, Albert MS, Rowe JW (1997) Increase in urinary cortisol excretion and memory declines: MacArthur studies of successful aging. *J Clin Endocrinol Metab*; 82: 2458-2465.
- Sheline YI, Gado MH, Price JL (1998) Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuro Report*; 9: 2023-2028.
- Sheline YI, Shanghavi M, Mintun MA, Gado MH (1999) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci*; 19: 5034-5043.
- Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JC, Vannier MW (1996) Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*; 93: 3908-3913.
- Sousa N, Lukoyanov NV, Madeira MD, Almeida OFX, Paula-Barbosa MM (2000) Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress induced damage correlates with behavioral improvement. *J Neurosci*; 97: 253-266.
- Spencer SJ, Buller KM, Day TA (2005) Medial prefrontal cortex control of the paraventricular hypothalamic nucleus response to psychological stress: possible role of the bed nucleus of the stria terminalis. *J Comp Neurol*; 481: 363-376.
- Stamp J, Herbert J (2001) Corticosterone modulates autonomic responses and adaptation of central immediate-early gene expression to repeated restraint stress. *Neuroscience*; 107: 465-479.
- Stanciu M, Radulovic J, Spiess J (2001) Phosphorylated cAMP response element binding protein in the mouse brain after fear conditioning: relationship to Fos production. *Brain Res Mol Brain Res*; 94: 15-24.
- Starkman MN, Giordani B, Gebrski SS, Berent S, Schork MA, Schteingart DE (1999) Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. *Biol Psychiatry*; 46: 1595-1602.
- Tan H, Zhong P, Yan Z (2004) Corticotrophin-releasing factor and acute stress prolongs serotonergic regulation of GABA transmission in prefrontal cortical pyramidal neurons. *J Neurosci*; 24: 5000-5008.
- Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP (2002) Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *Psychiatr Clin North Am*; 25: 397-426.
- Van Bockstaele EJ, Bajic D, Proudfit H, Valentino (2001) Topographic architecture of stress-related pathways targeting the noradrenergic locus ceruleus. *Physiol Behav*; 73: 273-283.
- Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana Rao BS, Chattarji S (2002) Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci*; 22: 6810-6818.
- Watanabe Y, Gould E, Cameron H, Daniels D, McEwen BS (1992) Stress and antidepressant effects on hippocampus. *Eur J Pharmacol*; 222: 157-162.
- Weiland NG, Orchinik M, McEwen BS (1995) Corticosterone regulates mRNA levels of specific subunits of the NMDA receptor in the hippocampus but not in cortex of rats. *Abstr Soc Neurosci*; 21: 502.
- Yamato T, Yamasaki S, Misumi Y, Kino M, Obata T, Aomine M (2002) Modulation of the stress response by coffee: an in vivo microdialysis study of hippocampal serotonin and dopamine levels in rat. *Neurosci Lett*; 332: 87.
- Yun SJ, Hahm DH, Lee EH (2002) Immobilization Stress induces the expression of alpha B-crystallin in rat hippocampus: implications of glial activation in stress-mediated hippocampal degeneration. *Neurosci Lett*; 324: 45-48.