

# ENDOGEN BİR ANKSİYOLİTİK OLARAK ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİD

Ejder Akgün Yıldırım\*, Altan Eşsizoglu\*\*, Murat Mengi\*\*\*, Ertan Yurdakoş

\* Psikiyatri Uzmanı, Fizyoloji Doktoru, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

\*\* Psikiyatri Uzm., Yardımcı Doç. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

\*\*\* Fizyoloji Dr., Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

\*\*\*\* Prof., Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Nevroz Bölümü, Bakırköy İstanbul

ejderyildirim@yahoo.com

GSM: +905324618506

## ÖZET

Nöropeptidler merkezî sinir sistemi (MSS) psikofizyolojisini açıklamada giderek önem kazanmaktadır. Atrial miyositlerde izole edilen ve hemodinamik bir hormon olarak bilinen atrial natriüretik peptid (ANP) oldukça geniş bir ekstra kardiyak dağılıma sahiptir. MSS de, en yoğun bulunduğu yerlerden biridir. Bir nöromodülatör olarak kortikotropin salgılayıcı faktöre karşı işlev gördüğü öne sürülen ANP'nin anksiyete üzerine etkileri son zamanlarda önem kazanmıştır. Deneyel çalışmalarda anksiyolitik ve öğrenme üzerine etkileri bildirilmiş, sınırlı klinik çalışmada antipanik etkisi gözlenmiştir. ANP'nin stres yanıtı üzerine etkilerinden yola çıkılarak fizyolojik bir antistresör olabileceği ileri sürülmektedir. Burada ANP'nin biyokimyasal ve farmakolojik özellikleri tanımlandıktan sonra sinir sistemindeki işlevleri psikofizyolojik ve psikofarmakolojik açıdan ele alınacak, ANP'nin anksiyolitik etkililiği tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** atrial natriüretik peptid, anksiyete, stres

## ABSTRACT

### ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE AS AN ENDOGENOUS ANXIOLYTIC

Neuropeptides are gaining increasing significance in describing the psychophysiology of the central nervous system. Atrial natriuretic peptide (ANP), a hormone isolated from atrial myocytes and known as a hemodynamic hormone, has a very extensive extra-cardiac distribution. In the central nervous system, ANP binding sites and ANP immunoreactivity have found to be widespread in septum, hypothalamic nuclei, locus ceruleus, olfactory nuclei, limbic cortex, hippocampus, amygdale and diencephalic limbic conduction pathways. It has been shown that ANP has a decreasing function of negative effects of stress hemodynamically and emotionally in stress condition. It has been shown that under stress conditions ANP has an inhibitory role against the negative hemodynamic and emotional effects of stress. It has been shown that in stress conditions ANP decreases the negative hemodynamic and emotional effects of stress. Asserted to have opposing effects against corticotrophin-releasing factors as neuromodulators, ANP's activity in anxiety has gained significance for last two decades. In the studies performed in rodents, it was reported that intracerebroventricular (ICV) administration of ANP showed anxiolytic like effects, in elevated plus maze test, open-field test and social interaction tests. In addition to animal experiments, the inhibitor effects of ANP on sympathetic activation in panic attacks induced by either lactate or CCK-4 has been observed in limited clinical trials.

It is hypothesized that ANP may be an endogenous antistressor/anxiolytic agent given its effects on the stress response. In this article, biochemical and pharmacologic features of ANP will be described, followed by a psychophysiological and psychopharmacologic discussion on its functions on the nerve system and a further discussion of anxiolytic activity of ANP.

**Keywords:** atrial natriuretic peptide, anxiety, stress

## GİRİŞ

Atrial natriüretik peptid (ANP) ilk olarak 1981 yılında deBold ve arkadaşları tarafından sıçan atrial miyositlerinden izole edilmiş, 28 aminoasitten oluşan bir peptiddir (Griebel 1999). Atriyum'dan izole edilmesi nedeni ile başlangıçta kardiyak bir hormon olarak düşünülen ve kardiyovasküler hemodinamiği ve sodyum homeostazını açıklamada önemli bir boşluğu dolduran ANP'nin kâlb dışı dağılımı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Merkezî sinir sistemi (MSS) ANP'nin kâlb dışı lokalizasyonunda önemli bir yer tutmaktadır (Skofitsch ve ark. 1985, Langup ve ark. 1995, Muller ve ark. 2002). ANP ve diğer natriüretik peptidler MSS'de nöropeptid olarak işlev görmektedir ancak muhtemelen adı nedeniyle bu özelliğinden ziyade kardiyak bir hormon olarak zihinlerde kalmıştır (Griebel 1999).

## FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

ANP'nin türler arası homolojisi yüksektir. Natriüretik peptidler ve reseptörleri kıkırdak yapıli balıklardan (elasmobranch) memelilere kadar omurgalı türlerde tanımlanmıştır (Takei 1992). Günümüze kadar ANP'nin farklı formları izole edilmiştir. Domuz beyininden izole edilen beyin natriüretik peptid (BNP) ve C-tip natriüretik peptid (CNP) ile bu üç peptide "natriüretik peptidler" denir (Griebel 1999, Uçar ve Turhan 2005).

Periferde ANP ve BNP kâlb miyositlerinden salgılanırken, CNP endotel kökenlidir. ANP, BNP ve sü-rüngenlerdeki ventriküler natriüretik peptidler kalp tarafından salgılanan endokrin hormonlardır, CNP ise beyin ve periferik dokuda parakrin bir faktör olarak çalışır (Takei 2001). Uzun etkili ANP, D tip natriüretik peptid gibi endojen formları izole edilmiş, (Uçar ve Turhan 2005)

## ANP Reseptörleri (ANPR)

ANPR-A, ANPR-B ve ANPR-C olmak üzere üç farklı ANP reseptörü izole edilmiş ve tanımlanmıştır ANPR-A, ANPR-B reseptörleri guanilil siklaz ailesine mensupturlar ve döngüsel guanozin monofosfat (cGMP) reseptör türü için referans reseptörlerdir (Pat-tanaik ve ark. 2009). ANPR-A sitoplazmik kısmı cGMP sentezinden sorumlu katalitik bölge içerir. Bağlanma selektivitesi ANP>BNP>>CNP şeklindedir (Jaubert 1999). Vücutta yaygın dağılımı vardır. MSS'de nöronlarda ve astrositlerde bulunur (Rotem ve ark. 1998). ANPR-B yapısal olarak ANPR-A'ya benzer. Guanilil siklaz aktivasyonu ile işlev görür. Bağlanma afinitesi CNP>>ANP>BNP şeklindedir (Jaubert 1999). MSS'de

nöronlarda bulunur ancak astrositlerde bulunmaz (Rotem ve ark. 1998). ANPR-C ise her üç natriüretik peptidi bağlar. Diğer ANP reseptörlerinden farklı olarak belirgin şekilde budanmış bir sitoplazmik domene sahiptir (Uçar ve Turhan 2005). Guanilat siklaz aktivitesi yoktur. Peptidlerin bağlanma afinitesi sırasıyla ANP>CNP>BNP şeklindedir (Jaubert 1999).

Bu üç reseptörün dışında ANPR-D yılanbalığı so-lungaçlarında bulunmuştur. Guanilat siklaz aktivitesi yoktur. ANPR-C ile %70 benzerliği vardır. ANPR-C ile beraber ANPR ailesinde bir alt grup oluşturur. ANPR-C'nin homodimerik yapısının tersine ANPR-D tetramerdir (Kashiwagi ve ark. 1995). Sinir sisteminde sadece BNP'ye duyarlı özel bir reseptör de tanımlanmıştır (Goy ve ark. 2001).

## Metabolizması:

ANP'nin yarılanma ömrü kısadır. Dolaşımda çok kısa süre kaldığından ANP salgılanma parametresi olarak yarılanma ömrü daha uzun olan pro-ANP ölçümü kullanılır. Böbrek, karaciğer ve akciğerlerdeki nötral endopeptidaz tarafından metabolize edilir. Dolaşımdan uzaklaştırılması endopeptidazların yanında vasküler endoteldeki ANP-C reseptörlerine bağlanması ile de olur (Omer ve ark. 1996).

## PERİFERİK ETKİLERİ

ANP diürez ve natriürezi çeşitli fizyolojik etkileri ile sağlar (Uçar ve Turhan 2005) Kardiyovasküler açıdan ANP kan basıncını düşürür, damar düz kaslarının çeşitli vazokonstriktör maddelere verdiği yanıtı azaltır. Zona glomerulozada aldosteron serbestlemesini azaltır. Bu işlevleri genel olarak anjiotensin II'nin (Ag II) etkilerinin tersidir. ANP ayrıca renin salınımını inhibe ederek plazma Ag II konsantrasyonunu da düşürür. ANP'nin tüm bu etkileri belirgin derecede Na<sup>+</sup> ve su retansiyonunu azaltır, böylece hacim genişlemesini engeller (Uçar ve Turhan 2005). Sıçanlarda periferik sempatik gangliyonlarda ANP benzeri peptid bulunmuştur. Bu peptidler sentetik kardiyak kökenli peptidlerle aynı nörolojik-fizyolojik etkiyi göstermişlerdir (Debinski ve ark. 1987).

ANP'nin yukarıda belirtilen işlevlerinin yanı sıra kemik gelişimi sağladığı, bağırsak düz kas motilitesini artırdığı ve sperm olgunlaşmasında önemli olduğu bildirilmiştir (Wiedemann ve ark. 2000).

## MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNDE ANP

MSS'nin birçok bölgesinde ANP'nin varlığı gösterilmiştir. Yoğun olarak bulunduğu yerler hipotalamo-hipofiz sistemi gibi endokrin işlevlerin yürütüldüğü

bölgeler, MSS'deki vücut sıvı dengesi ile ilgili alanlar, amigdala, limbik korteks gibi emosyon ile ilgili bölgeler ve otonom sinir sisteminin mezensefalon ve beyin sapı çekirdekleri ile bağlantılarını kapsamaktadır. İmmünohistoşimik, radyoimmün ölçüm yöntemleri ile immünoreaktif ANP'nin dağılımı ve in situ hibridizasyon ile ANP haberci RNA (mRNA) haritalaması kullanılarak MSS'de yaygın dağılımı bildirilmiş, ayrıca sıçan beynindeki ANP bağlanma bölgeleri otoradyografik tekniklerle gösterilmiştir (Skofitsch ve ark. 1985, Langup ve ark. 1995, Muller ve ark. 2002, Kawata ve ark. 1985).

Alfa ANP benzeri immünoreaktivite ölçütü ile ANP'nin en yoğun olduğu yerler hipotalamus ve septum olarak bulunmuştur. Ayrıca radyoimmün ölçüm ile mezensefalon, serebral korteks, bulbus olfaktoryus ve talamusta daha düşük ancak azımsanmayacak konsantrasyonlarda immünoreaktivite saptanmıştır (Kawata ve ark. 1985). MSS'de Atriopeptin III [ANP(5-28)] ve ANP immünoreaktivitesi kullanılarak Skofitsch ve arkadaşlarınca (1985) yapılan bölgesel haritalamada orta beyin bölgelerinde daha yaygın olmak üzere aktif hücre gövdeleri bulunmuştur.

İn situ hibridizasyon tekniği ile natriüretik peptid prekürsör mRNA haritalamasında anterior olfaktör çekirdekler, limbik korteks, dorsal endopiriform çekirdek, hippokampal CA1 alt bölgesi, kortikal amigdaloide çekirdekte ANP mRNA'nın yüksek oranda ekspres edildiği gösterilmiştir (Langup ve ark. 1995).

ANP reseptörleri de (ANPR) MSS'de yaygın yerleşimlidirler. ANPR-A ve ANPR-C nöron ve astrositlerde bulunurken ANP-B yalnızca nöronlarda bulunur. İnsanlarda ve kemirgenlerde ANPR-A çoğunlukla korteks ve hippokampusta ANPR-B ise yoğun olarak amigdala ve beyinsapında saptanmıştır. ANPR-A ve ANPR-B MSS'de kısmen birlikte bulunurlar. ANPR-C ise başta neokorteks olmak üzere yaygın olarak bulunur (Muller ve ark. 2002).

### MSS'de İşlevleri

ANP diürez ve natriürez etkisini merkezî olarak da sergiler. İntraserebroventriküler (ICV) ANP'nin belirli dozlarda renal natriürezi arttırdığı belirtilmiştir (Shoji ve ark. 1987). MSS'de su-tuz dengesi ve dolaşım regülasyonunda AgII'nin susama ve tuz açlığını uyarıcı etkilerinin tersine, susama merkezini baskılar ve tuz alımını ise azaltır. ICV ANP'nin dehidratasyon ya da kanama sonrası vazopressin ve oksitosin salıverilmesini azalttığı bildirilmiştir (Lewandowska ve ark. 1992). ANP MSS'de termoregülatör süreçlere de katılır. Endojen bir indol türevi olup ANP antagonisti olarak bi-

linen isatin ANP'nin hipertermik etkisini bloke eder (Pataki ve ark. 2000).

Sempatik denervasyon ve kimyasal sempatektomi, sıçanlarda ANP serbestlenmesini inhibe eder. Bunun yanında nukleus traktus solitariye ANP enjeksiyonlar sempatik tonu azaltır. ANP immünoreaktif lifler ve ANP reseptörleri vagusun dorsal motor çekirdeğinde de bulunmuştur. Dorsal motor çekirdekteki bu ANP içeren nöronların gastrik enterik sistemdeki inhibitör nöronlarla sinaps yapan vagal efferentleri uyararak gastrik motiliteyi azalttığı öne sürülmüştür (McCann ve ark. 1991).

### Davranışsal İşlevleri

ANP'nin öğrenme üzerine etkileri Bidzseranova ve ekibi tarafından ayrıntılı olarak çalışılmıştır (1991a, 1991b, 1992a, 1992b). ANP korku ile motive olunan pasif kaçınma davranışının öğrenilmesini kolaylaştırır. ICV ANP, pasif kaçınma latansında doza bağlı artış sağlar (Bidzseranova ve ark. 1991b). Aktif kaçınma refleksinin sönmesini doza bağlı olarak geciktirir. Bu etki de kolinerjik ve dopaminerjik nörotransmitter sistemlerinin etkili olduğu öne sürülmüştür. Fenoksibenzamin, propranolol, naloksan, bikukulin ve metiserjid bu geciktirme etkisini değiştirmezken, haloperidol ve atropin bloke eder (Bidzseranova ve ark. 1991a). ANP anti-amnestiktir, elektrokonvülsif şoka bağlı amneziyi önler. Belirtilen bu etkiler BNP ile de gösterilmiştir (Bidzseranova ve ark. 1992b). Endojen ANP'nin öğrenme süreçlerindeki etkisini ölçmek için ANP anti serumu verilerek yapılan çalışmalarda da anti amnestik yetisini destekler bulgular bildirilmiştir. ANP anti serumu pasif kaçınma davranışının öğrenilme düzeyini azaltmış, aktif kaçınma refleksinin sönmesini kolaylaştırmıştır (Bidzseranova ve ark. 1992a). ANP antagonisti olarak kabul edilen isatin ise ANP'nin öğrenme üzerindeki etkisini engellemektedir (Telegdy ve ark. 2000).

Poggioli ve arkadaşları (1992) ANP'nin cinsel davranış, eksplorasyon ve yeme davranışı üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada ICV atriopeptin II'nin cinsel eylem süresini kısalttığını ve alınan besin miktarını artırdığını, eksplorasyon ve lokomotor davranış ile ilgili olarak 5µg ve 10µg dozlarında uygulanması sonrası açık alan testlerinde geçilen kare sayısında ve şahlanma sayılarında artma olduğunu bildirmişlerdir.

### Stres ve ANP

ANP'nin hipotalamo-hipofizo-adrenal (HPA) sistemi ile yakın ilişkisi vardır. Genel anlamda ANP'nin HPA sisteminin düzenleyicisi olduğu, hemen her basamakta sistemi inhibe ettiği ancak bu etkisini belirli

koşullarda sergilediği öne sürülmüştür (Kellner ve ark. 1992, Strohle ve ark. 1997, Arlt ve ark. 2001).

ANP'nin intravenöz enjeksiyonun kanamaya yanıt olarak artan ACTH serbestlenmesini inhibe ettiği bildirilmiştir (Hattori ve ark. 1988). İn vivo immünonötralizasyon tekniği ile yapılan bir çalışmada ise ANP'nin ACTH serbestlenmesi ve plazma kortizol seviyeleri üzerinde inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir (Fink ve ark. 1991). Biro ve arkadaşları, (1996) ANP'nin ACTH ile birlikte stres anında salıverilen  $\alpha$ -lipotropin,  $\alpha$ -endorfin ve  $\alpha$ -melanosit stimüle edici hormon gibi diğer proopiomelanokortin peptidlerini de inhibe ettiğini, ayrıca prolaktin, tiroid stimüle edici hormon ve büyüme hormonu gibi stres koşullarında salgılanması artan hipofizer hormonların düzeyinde de azalmaya yol açtığını bildirmişlerdir.

Locus seroleustan (LC) hipotalamik ANP nöronlarına giden sinir lifleri ANP salınımını aktive etmektedir. Ayrıca önemli miktarlarda ANP, LC bölgesinde bulunmuştur. Bu yapının yalnızca sempatik sinir sisteminin regülasyonunda değil aynı zamanda ANP'nin CRF serbestlenmesini düzenlemesinde de anahtar rol oynadığı ileri sürülmüştür (Strohle ve ark. 1997).

ANP strese bağlı artmış HPA yanıtını baskılar, ancak bu inhibitör etki hipoglisemik streste gözlenmemiştir. Normâl sağlıklı insanlarda ANP infüzyonunu sonrası insülin ile oluşturulan hipoglisemide, ANP vazopressin ve Ag II yanıtını inhibe ederken HPA yanıtını ve sempatik aktivasyonu etkilemez (Wittert ve ark. 1993). Bu bulgular endojen ANP'nin MSS'de strese yanıt olarak serbestlenen ACTH'nin kontrolünde inhibitör bir rol oynadığını göstermektedir. İstirahat durumunda, ANP bazal nöroendokrin işlevlerde belirgin etki göstermemektedir. ANP'nin merkezî işlevlerinin birçoğu stres şartlarında gerçekleşmektedir. Özellikle stresin emosyonel niteliği arttıkça ANP stres hormonları da denen HPA hormonları ve katekolamin sistemini baskılamakta, baskıladığı faktörlerle aktive edilmektedir.

### ANP – CRF ilişkisi

CRF, MSS'de oldukça geniş bir lokalizasyona sahiptir. CRF bulunduğu birçok yer ANP'nin lokalizasyonu ile benzerlik göstermektedir (Skofitsch ve ark. 1985, Langup ve ark. 1995, Kawata ve ark. 1985, Csermely 1998). Amigdalanın santral nukleusundaki CRF nöronlarının paraventriküler çekirdeğin parvosellüler bölgesine ve beyinsapının parabrakiyal nukleusuna projeksiyonları vardır, bu projeksiyonlar davranışsal aktiviteyi ve ek olarak nöroendokrin ve otonom fonksiyonları düzenler. Bu bölge ANP-CRF birlikteliğinin

en yoğun olduğu yerdir. Bu dağılım CRF'nin etkinliği ve stres yanıtının oluşumu açısından da önemli olan olfaktör/limbik bilgi işlemelerinde, ANP'nin bir nöromodülatör rolü oynayabileceği savını desteklemektedir (Csermely 1998).

ANP'nin yoğun olarak bulunduğu amigdalanın santral çekirdeğinde ve LC'de CRF ile interaksyonu olduğu, bu şekilde ekstrapotalamik stres döngüsüne katıldığı ileri sürülmüştür (Van de Kar ve ark. 1991). ICV uygulanan ANP hipotalamus, hippokampus ve frontal korteksteki CRF benzeri immünoaktiviteyi (CRFIL) artırır. CRFIL'deki artış CRF salıverilmesindeki azalma ve dolayısıyla ardıl yıkımdaki azalma ile ilgilidir. CRF nörotransmisyonundaki bu inhibisyon ICV ANP'nin neden olduğu anksiyolitik etkinin olası açıklaması olabileceği öne sürülmüştür (Biro ve ark. 1996). ANP'nin CRF üzerindeki inhibitör etkisinin istisnası bazal ön beyin yapılarında CRFIL'nin düşmesine dolayısıyla CRF artışına yol açmasıdır. Bazal ön beyin bölgesi lokomotor davranışların oluşumunda önemli olan nöral yapıları içerir. Hem ANP hem de CRF lokomotor davranışı artırır. Locomotor aktivite artışının ANP'nin dolaylı bir etkisi olduğu, bu etkiyi bazal ön beyinde CRF'yi aktive ederek sağladığı ileri sürülmüştür (Biro ve ark. 1996, Bidzseranova ve ark. 1991c).

Ibanez-Santos ve arkadaşları (1990) sıçan hipotalamusunda in vitro koşullarda CRF salınımı üzerine ANP ve ANP'nin N-kısaltılmış formu ANP(103-126)'nin etkilerinin araştırıldığı çalışmada, ANP'nin her iki formu da bazal CRF salınımı üzerine etkisizken strese yanıt olarak artan CRF'nin salımında doza bağlı inhibitör etki gösterdiği, ayrıca ANP'nin noradrenalin tarafından uyarılan CRF salınımı in vitro olarak antagonize ettiği bildirilmiştir.

ANP, CRF ile uyarılmış ACTH salgılanmasını in vivo baskılaması gönüllü insan deneklerde gösterilmiştir. 30 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde 100µg insan CRF'si yanında 5µg/dakika insan ANP'si verilen altı sağlıklı erkek denekte CRF+salin infüzyonuna göre ANP uygulananlarda CRF'ye oluşan ACTH yanıtında anlamlı azalma saptanmıştır (Kellner ve ark. 1992).

Sonuçta ANP, MSS'de dolaşım hemodinamiği ile emosyonel strese duyarlı süreçlerde aktiftir. Organizmada stres şartında birtakım karmaşık motor-kognitif ve emosyonel devrelerin aktive olduğunu, bu aktivasyona neden olan nöral ve endokrin tetikleyicilerin ANP'erjik nöron gruplarını da aktive ederek yaşamda kalma sürecinde stresin uyarandan bağımlı/bağımsız istenmeyen etkilerini organizma lehine değiştirdiğini göstermektedir. ANP'nin hipoglisemiye bağlı streste ACTH ve kortizol azalmasına yol açmaması (Wittert

ve ark. 1993), HPA sistemi üzerinde nonspesifik bir inhibitörden ziyade stresin emosyonel bileşenlerinin de devrede olduğu daha karmaşık ve ileri bir anti-stresör olduğu savını desteklemektedir (Griebel 1999).

### ANKSİYETE VE ANP

1990'lı yıllardan itibaren ANP'nin stres mekanizmasındaki rolünün netleşmesi ile çalışmalar anksiyete üzerine olan etkisine yoğunlaşmıştır (Griebel 1999). Anksiyete semptomlarının nörofizyolojisinde ANP endojen anksiyolitik olarak rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bu anlamda en önemli kanıtlar ANP'nin gerek deneysel hayvan çalışmaları gerek insanlarda deneysel oluşturulmuş anksiyete üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalardan gelmiştir. Diğer taraftan bu araştırmalar detaylı olmakla birlikte sınırlı sayıda araştırma grupları tarafından yürütülmüştür (Griebel 1999). Aşağıda bu alanda yapılmış prelinik ve klinik çalışmaların metodlarına ve sonuçlarına ayrıntılı olarak değinilmiştir.

### Prelinik Çalışmalar

ANP'nin anksiyete üzerine etkisi ile ilgili literatürdeki araştırmalar lateral ventriküllerine kalıcı kanül yerleştirilmiş hayvanlara peptid ve ilişkili maddelerin intraserebrovenriküler (ICV) uygulanması sonrası etkilerinin anksiyeteyi ölçen çeşitli testler ile değerlendirildiği çalışmalardır.

ANP'nin anksiyolitik etkisinin vurgulandığı ilk önemli çalışma Biro ve arkadaşlarınca 1995 yılında yayınlanan çalışmadır. Burada sağ lateral ventriküllerine kalıcı kanül takılan erkek Wistar sıçanlara ANP(1-28) 50, 100, 150, 200, 500 ya da 1000ng /2µl dozlarda uygulanmıştır. Kontrol grubu sıçanlarda eş dozlarda %0.9'luk salin verilmiştir. Transmitter antagonistleri ise haloperidol 5µg/kg, fenoksibenzamin-HCL 2mg/kg, propranolol-HCL 10mg/kg, atropin sülfat 2mg/kg, bikukulin metiodid 1mg/kg, metiserjid hidrogenamalinat 5mg/kg, naloksan-HCL 1mg/kg dozlarında intraperitoneal olarak peptid uygulamasından 30 dakika önce olmak üzere uygulanmış, yine kontrol grubuna eş dozlarda %0.9'luk salin verilmiştir. Transmitter antagonistleri davranışsal paradigmayı değiştirmeyecek dozlarda tutulmuştur. Hayvanlara anksiyete test modeli olarak yükseltilmiş artı-labirent testi uygulanmıştır. ANP(1-28)'nin 100 ve 200ng dozları anksiyolitik etki gösterdiği, 50, 150, 500 ve 1000ng dozların ise etkisiz olduğu bildirilmiştir. Transmitter antagonistlerinden bikukulin metiodid, atropin, metiserjid hidrogenamalinat ve naloksan ANP'nin anksiyolitik etkisine antagonizm göstermemişler, diğer ta-

raftan haloperidol, fenoksibenzamin ve propranolol ANP'nin anksiyolitik etkisini bloke etmişlerdir.

ANP'nin anksiyolitik etkisinin olmadığını öne sürüldüğü çalışma ise Heilig ve arkadaşlarınca (1992) operan konflikt testi (Geller-Seifter) kullanarak nöropeptid Y, ANP, büyüme hormonu salgılatıcı hormon ve  $\beta$ -endorfininin sıçanlarda anksiyete üzerine etkilerinin araştırdığı çalışmadır. Sıçanlar ICV ANP enjeksiyonu sonrası Geller-Seifter testine tâbi tutulmuşlardır. Anksiyolitik ajanların, ayağa uygulanan şok varlığında davranışsal yanıtı (yiyecek için pedala basmak) arttırmaları (punished respond), rahatsız edici uyaran yokluğunda ise yanıtı etki etmemelerinin (unpunished respond) beklendiği bu testte nöropeptid Y anksiyolitik özellik gösterirken, ANP ve diğer ajanların anksiyete üzerine etkisiz oldukları bildirilmiştir. ANP enjeksiyonu sonrasında ne şok varlığındaki yanıtların ne de uyarının olmadığı duruma yanıtların etkilenmediği gözlenmiştir.

ANP'nin anksiyolitik etkisi üzerine çalışan diğer bir araştırma grubu Bhattacharya ve ekibidir (1996). Anksiyolitik etkinliğe bakılan çalışmada 180-200g ağırlığındaki cerrahi kanüstasyon yapılan Wistar-Albino sıçanlara 100, 200 ve 500ng sentetik sıçan ANP'si 5µL yapay sıçan beyin omurilik sıvısında sulandırıldıktan sonra ICV uygulanmıştır. Diğer bir grup sıçana ise 0.5mg/kg Lorazepam ICV olarak verilmiş, yapay sıçan beyin omurilik sıvısı ve salin uygulanan iki ayrı kontrol grubu oluşturulmuştur. Ayrıca sıçanlara ANP ya da Lorazepam verilmeden 30 dakika önce intraperitoneal isatin (ANP reseptör antagonisti) veya flumazenil (benzodiyazepin antagonisti) uygulanmış, etkileri değerlendirilmiştir. ANP'nin yüksek dozlarda (200-500ng/µL) lorazepam yanıtına benzer etki göstermesi de anksiyolitik etkinliğini desteklemektedir. Bu çalışmanın önemli bir bulgusu da ANP reseptör antagonisti olan isatinin ANP'nin anksiyolitik etkisini baskımlarken lorazepam'ın etkisini değiştirmemesi veya benzodiyazepin antagonisti flumazenilin de lorazepam'ın etkisini baskımlarken ANP'ninkine etkisiz olmasıdır. Bhattacharya bu bulguya dayanarak ANP'nin anksiyolitik etkinliğinde benzodiyazepine bağlı anksiyolitik süreçten farklı bir mekanizmanın sorumlu olduğunu öne sürmüştür.

Ströhle ve arkadaşlarınca (1997) ANP'nin 23 aminoasitlik biyolojik olarak aktif rezidü peptidi olan atriopetin II ile yapılan çalışmada ICV uygulamanın yanında diğer çalışmalardan farklı olarak intraperitoneal ve bilateral intraamigdala uygulamalarının etkileri de araştırılmıştır. Açık alan ve yükseltilmiş artı labirent testlerine ek olarak farklı bir deney modeli olan

“Sosyal zedeleme testi” uygulanmıştır. 2.5 ve 5µg/kg ICV atriopeptin II anksiyolitik etki göstermiştir. ICV dozun 1/10 miktarda amigdalanın santral nukleusuna yapılan bilateral uygulamalarda sosyal zedeleme testinde anksiyeteyi azalttığı bulunmuştur.

### Klinik Çalışmalar

Literatürde ANP’nin doğrudan anksiyete üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar Max Planc Psikiyatri Enstitüsü ve Hamburg Üniversitesi Psikiyatri ve Psikoterapi Bölümü’nde çeşitli zamanlarda yapılan araştırmalardır.

Kellner ve arkadaşlarınca (1995) laktat infüzyonu ile oluşturulmuş panik ataklarında ANP’nin muhtemel etkilerinin araştırıldığı çalışmada panik bozukluğu tanısı alan ve komorbid eksen I bozukluğu olmayan 10 hasta ile 10 eşleştirilmiş sağlıklı deneye çift kör randomize 0.5 M sodyum laktat veya salin verilmiş, plazma ANP, ACTH ve kortizol seviyeleri ölçülmüş ve Akut Panik Envanteri uygulanmıştır. Salin infüzyonuna göre sodyum laktat infüzyonu sonrası hem panik hastalarda hem de kontrol grubunda plazma ANP konsantrasyonlarının anlamlı derecede arttığı, ancak artışın hasta grubunda kontrollere göre daha fazla olduğu ve laktat infüzyonu kesildikten sonra da seviyesini koruduğu bildirilmiştir. Salin infüzyonunun ANP seviyesini etkilememesi laktat uygulanan gruptaki ANP düzeyindeki artışın hacim yüklemesinden ziyade, panik alarmı ile ilgili olduğu ile açıklanmıştır.

Wiedemann ve arkadaşlarınca (2001) kolesistokinin tetrapeptid (CCK-4) ile oluşturulmuş panik ataklara ANP’nin anksiyolitik etkisinin araştırıldığı çift kör plasebo kontrollü çalışmada DSM-III-R kriterlerine göre panik bozukluğu tanısı almış, başka bir eksen I bozukluğu olmayan 9 hasta ve hasta gurubu ile eşleştirilmiş 9 sağlıklı erişkin kontrol grubu olarak alınmıştır. Deneklere 2 ayrı günde 150 µg ANP veya plasebo infüzyonu ile ön tedavi sonrası 50µg CCK-4 verilmiş, plasebo uygulanan 9 hastadan 8’inde, 9 kontrolden 5’inde CCK-4 uygulaması sonrası panik atağı meydana gelmiştir. ANP uygulananlarda ise panik atağı olan denek sayısı hasta gurubunda 8’den 6’ya, kontrol grubunda ise 5’ten 2’ye düştüğü bildirilmiştir. İkinci çalışma gününde deneklerle yapılan provokasyon sonrası görüşmelerde 9 hastadan 8’i ile 9 kontrolden 7’si ANP’li koşulda daha az korktuklarını söylemişlerdir. Bu çalışmada plasebo koşulunda CCK-4 infüzyonu sonrası hasta ve kontrol gruplarında ACTH ve kortizol seviyeleri belirgin derecede artmıştır. ANP’li şartta ise kontrol ve hasta gruplarında kortikotropin ve kortizol salınımı plasebo koşuluna göre daha az, hasta

grubunun hormon seviyeleri ise her iki şartta kontrol grubundan belirgin derecede az bulunmuştur.

Benzer deneysel prosedür ile aynı ekip tarafından yapılan bir diğer çalışmada DSM-IV’e göre panik bozukluğu tanısını alan 10 hastaya çift kör randomize 150 µg ANP ve plasebo ön tedavisi sonrası 25 µg CCK-4 verilerek panik atakları oluşturulmuş, bunların şiddeti Akut Panik Envanteri ile ölçülerek ANP ve plasebo koşulları karşılaştırılmıştır. ANP şartında, CCK-4 ile panik atağı sayısı 10 hastada 2 bulunurken, plasebo şartında 10’da 7 bulunmuş, denek sayısının az olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık sağlanamadığı, ancak Akut Panik Envanteri skorlarında ANP şartında plaseboya göre panik atakların şiddetinde anlamlı derecede azalma olduğu bildirilmiştir (Strohle ve ark. 2001).

Klinik çalışmaların önemli bulgusu ANP’nin CCK-4 ile oluşturulmuş panik reaksiyonları panik bozukluğu olan hastalarda ve bir dereceye kadar sağlıklı kontrollerde azalttığıdır. Benzodiyazepinlerin,  $\beta$ -blokerlerin ve CCK-4 reseptör antagonistlerinin kısa süreli uygulanması, imipramin-HCl ve SSRI ile uzun süreli tedavilerin CCK-4 tarafından oluşturulan panik atakları engellediği gösterilmiştir (Wiedemann ve ark. 2001).

Bu klinik çalışmalarda ANP’nin anksiyolitik etkinliği ile ilgili diğer bulgu ANP’nin CCK-4’ün neden olduğu ACTH ve kortizol seviyelerindeki artışı inhibe etmesidir (Wiedemann ve ark. 2001, Strohle ve ark. 2001). Spontan ve laktat ile oluşturulmuş panik ataklardaki çoğu bulgunun tersine fenfluramin hidroklorid, yohimbin ve CCK-4 içeren heterojen panikojen ajanlar HPA aksını belirgin olarak aktive ederler. Bu aktivasyon CRF’nin akut olarak hipotalamik serbestlenmesi ile ilgilidir. ANP’nin bu sırada CRF salıverilmesini inhibe ederek etki gösterdiği ileri sürülmüştür. Kontrollerle karşılaştırıldığında hastalarda CCK-4 uygulaması sonrası küntleşmiş kortikotropin salıverilmesi bulgusu, depresyon, travma sonrası stres ve panik bozukluğunda olduğu gibi CRF’nin kronik aşırı salgılanmasına yorulmuştur. Laktat infüzyonunda olduğu gibi CCK-4 uygulaması da plazma ANP seviyesinde fark edilir bir artışa neden olmaktadır (Wiedemann ve ark. 2001). Kardiyak veya CRF tarafından kontrol edilen hipotalamik serbestlenme plazma ANP seviyesindeki bu artışı sağlıyor olabilir.

12 sağlıklı kontrole CRF verildikten sonra salin ve ANP infüzyonlarının kardiyak parametrelere etkisinin ölçüldüğü çalışmada da CRF ile oluşturulan sempatotonik etkinin ANP ile antagonize edildiği gösterilmiştir (Arlt ve ark. 2001).

17 kronik travma sonrası stres bozukluğu olgusu

ve 17 sağlıklı kontrol ile yapılan diğer bir çalışmada ise 100µg CRF infüzyonu öncesi ve sonrası ANP, ACTH plazma düzeylerine bakılmış, ancak ANP düzeyi ile HPA'nın aktivasyonu arasındaki ilişki gösterilememiştir. Diğer taraftan bu çalışmada bazal ya da CRF ile ACTH düzeylerindeki değişiklikte gözlenmemiştir. Bu durum seçilen kronik travma sonrası stres bozukluğu olgularının uzun süreli strese farklı adaptasyonu ile ilgili olabilir (Kellner ve ark. 2003).

ANP'nin gerek laktat gerek CCK-4 ile oluşturulan panik ataklarında sempatik aktivasyon üzerine inhibitör etkileri gösterilmiştir. Bu bulgular da ANP'nin sempatik sistem üzerindeki inhibitör etkilerinin gösterdiği prelinik çalışmaları desteklemektedir.

### ENDOJEN BİR ANKSİYOLİTİK OLARAK ANP

ANP'nin anksiyolitik etkisi yukarıda bahsedilen gerek prelinik gerek klinik çalışmalarda birçok araştırmacı tarafından belirtilmiştir. Detaylandırılması gereken, bu anksiyolitik etkiyi hangi reseptör sistemleri üzerinden, ne tür mekanizma ile sergilediğidir.

ANP'nin deneysel bulguları klordiazopoksit, diazepam ve fenobarbiton gibi anksiyolitik etkinliği iyi bilinen diğer maddelerle elde edilenlere benzerdir (Biro ve ark. 1995). GABA reseptör blokerleri, 5-HT reseptör antagonistleri ve opiyat antagonistleri ANP'nin anksiyolitik işlevi üzerinde etkisizken dopaminerjik ya da ?? adrenoseptör antagonistlerinin bu işlevi bloke etmeleri, ANP'nin oluşturduğu anksiyolitik yanıtta dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerin de ilgili olduğunu düşündürmektedir. İntravenöz haloperidol ya da klorpromazin gibi dopamin reseptör blokerlerinin verilmesi ANP'ye natriüretik yanıtı inhibe etmekte, haloperidol ve domperidon ICV ANP'ye natriüretik yanıtı da engellemektedir (Hansell ve ark. 1987).

Stres hormonlarının salıverilmesini değiştirmenin yanında ANP nörotransmitter metabolizmasını veya işlevini de etkiler. Sıçanlarda ANP'nin MSS'deki dopaminerjik nörotransmisyon üzerinde inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir (Hansell ve ark. 1987). Asetilkolin ile uyarılan hipotalamik CRF salıverilmesi, ANP'nin aralıksız uygulanması ile baskılanır. ANP'nin pasif kaçınma davranışının yerleşmesinde ve aktif kaçınma refleksinin sönmesini geciktirme gibi öğrenme süreçlerindeki anti-amnestik etkisinde dopaminerjik, adrenerjik ve kolinerjik nörotransmitter sistemleri ilişkili bulunurken (Bidzseranova ve ark. 1991a, Bidzseranova ve ark. 1991b) anksiyolitik etkinliğinde kolinerjik sistem ile ilgili veri elde edilememiştir (Biro ve ark. 1995).

ANP'nin anksiyolitik etki mekanizmasında bir in-

dol türevi olan isatin öne çıkmaktadır (Griebel 1999). İsatın 2,3-dioksiindol olup beyin ve kâlbde endojen olarak üretilir. Memeli dokularında, BOS ve diğer biyolojik sıvılarda geniş dağılımı vardır. Beyindeki ANP reseptörlerinin seçici ve potent bir ligandı olup, sıçan kalp, beyin ve böbreğinde ANP ile aktive olmuş guanilat siklazı kompetitif olarak inhibe eder (Medvedev ve ark. 2005). İsatının anksiyetenin endojen bir işaretleyicisi olarak işlev görebileceğini öne sürülmüştür. Dar doz aralığında kemirgenlerde anksiyete benzeri etki oluşturur (Bhattacharya ve ark. 1996). Davranışsal etkileri açık-alan, yükseltilmiş artı-labirent testi, sosyal interaksyon testi, Vogel'in konflikt testi ile değerlendirilmiştir. Anksiyojenik etkileri rhesus maymunlarında da gösterilmiştir. Anksiyojenik bir ajan olan pentilenetetrazol sıçan ve tavşanda beyin isatin seviyelerini artırdığı bilinmektedir (Medvedev ve ark. 2005). Bulimiya nervozalı hastaların BOS isatin düzeyleri yüksek bulunmuştur (Griebel 1999).

ICV uygulanan ANP'nin neden olduğu dopamin konsantrasyonundaki azalma en fazla septum ve hipotalamusta saptanmıştır. Bu bölgeler ANP'nin ve reseptörlerinin en yoğun olduğu yerlerdir. İsatın ise sıçanlarda ANP'ye ters bir etki ile anksiyojenik dozlarda beyin dopaminerjik aktivitesini artırır (Bhattacharya ve ark. 1996). İsatının bu etkisinin mezolimbik dopamin aktivitesini modüle etmede heteroreseptör olarak işlev gören 5-hidroksitriptamin-3 (5-HT<sub>3</sub>) reseptörlerini uyararak sağladığı öne sürülmüştür. İsatın gibi MSS'de endojen bir anksiyojenik ajan olan oktapeptid CCK'da anksiyojenik etkisini 5-HT<sub>3</sub> reseptör-dopaminerjik sistem bağlantısı üzerinden gösterir (Griebel 1999).

ANP panik ataklarında yalnızca paniğe bağlı HPA artışını baskılamakla kalmaz, özellikle laktat ile oluşturulmuş panik ataklarda gösterildiği gibi atağı sırasında oluşan otonomik ve emosyonel tepkileri de azaltır. ANP'nin bu etkisi stres bölümünde geniş bir şekilde bahsedildiği gibi alarm sırasında oluşan yanıtları LC ve amigdala seviyesinde doğrudan ve dolaylı engellemesi ile ilgili olabilir. ANP'nin panik atağı LC'de durdurduğu öne sürülmüştür (Seier ve ark. 1996).

Heilig ve arkadaşlarınca (1992) ANP'nin anksiyolitik etkisinin olmadığı öne sürülen çalışma bütün bu bulgularla çelişiyor görünmektedir. Bu durum ANP'nin anksiyolitik etki mekanizmasının nörobiyolojik özelliği ile de ilişkili olabilir. Benzodiyazepinler konflikt testinde anksiyolitik etki gösterirken, buspiron gibi non-benzodiyazepin 5-HT<sub>1A</sub> agonisti anksiyolitikler ise zayıf etki gösterirler. İsatının ANP'nin anksiyolitik etkisini baskıladığı ancak bir benzodiyazepin

zepin olan lorazepam'ın etkisini değiştirmediği gözlenmiştir. Benzer şekilde bezodiazepin antagonisti flumazenil, lorazepam'ın etkisini baskılarken ANP üzerinde etkisiz bulunmuştur. Bhattacharya, ANP'nin anksiyolitik etkinliğinde benzodiyazepine bağlı anksiyolizis sürecinden farklı bir mekanizmanın sorumlu olduğunu ileri sürmüştür (Bhattacharya ve ark. 1996). ANP'nin anksiyolitik etki sürecinde benzodiyazepinlerden farklı bir mekanizma kullanıyor oluşu Geller-Seifter testinde anksiyete üzerinde etkisiz bulunmasının nedeni olabilir.

### **Periferik Anksiyolitik Etkililik ve Kardiyovasküler Sistem**

ICV ANP'nin belirgin anksiyolitik etkisinin yanında intraperitoneal veya intravenöz yolla periferik ANP uygulamalarının da anksiyolitik etki göstermeleri peptidin anksiyete üzerindeki bu etkisini merkezi ya da periferik yollardan hangisi ile geręekleřtirdięi sorusunu akla getirmektedir (Wiedemann ve ark. 2001, Strohle ve ark. 1997). Kritik nokta ANP'nin kan-beyin bariyerini geğip geğmediğidir. Periferik dolaşımdaki ANP'nin peptid yapısı nedeniyle fizyolojik konsantrasyonlarda kan-beyin bariyerini geğmez. Bununla birlikte pasif, nonsatüre transport ile farmakolojik dozda verilen peptidin %1-2'sinin geğtiği düşünöldüğünde ve yine ANP'nin MSS'de nanomolar konsantrasyonlarda etki gösterdiği göz önüne alındığında farmakolojik dozun merkezî faaliyet için yeterli olduğu söylenebilir. Strohle ve arkadaşlarının çalışmasında (1997) intraperitoneal doz ICV dozun 10-20 katı olarak uygulanmıştır. Ayrıca ANP'nin MSS'de etkilediği reseptörlerin bir kısmı kan-beyin bariyerinin dışındadır. ANP etkisinin bir kısmını periferik reseptörlerle gösteriyor olabilir. Sempatik sinir işlevlerinde doğrudan baskılayıcı etkinin yanı sıra adrenalin salıverilmesinin baskılanması ve kardiyopulmoner baroreseptör sisteminden sempatoinhibitör afferent vagal aktivitenin uyarılması periferik uygulanan ANP'nin gözlenen anksiyolitik etkisi ile ilişkili olabilir. Yine de ANP'nin etki alanları hâlâ tam olarak bilinmemektedir. Periferik uygulamalarda anksiyolitik faaliyet merkezi olduğu kadar periferik etkileşim ile ilgili olabilir.

Son zamanlarda ANP ile ilgili kardiyak yüklenmelerde periferik ANP salgılanmasının koruyucu etkileri öne çıkmaktadır. Hemodinamik bir olay sonucunda hacim yüklenmesine bağlı atriumdan ANP salıverilmesi geręekleřtięi bilinmektedir. ANP miyokard enfarktüsü sonrasında oluşan endokrin yanıt içerisinde yer alır (Strohle ve ark. 2006) Yapılan çalışmada kâlb yetmezliğinde ANP seviyesinin hastanın kendisini iyi

hissetmesi ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. ANP seviyesi depresyon ve anksiyete skorları ile ters orantılı artmıştır (Herrmann-Lingen ve ark. 2003). Bu veriler periferik ANP'nin kardiyak yüklenmede anksiyete azaltıcı önemine işaret etmektedir.

Bu bulgular hacim yükselmesinde olduğu gibi bazı periferik duyuların anksiyete benzeri emosyonları tetikleyebileceğini öne süren ve 19.yüzyılda ortaya atılan James-Lange emosyon teorisi (Van Oudenhove 2010) yâhut Damassio'nun (1994) affektif bedensel durumların güncel bir karar verme sürecine rehberlik edebileceğini öne sürdüğü somatik işaretleyici hipotezi ile birlikte değerlendirildiğinde, periferik ANP'nin doğrudan bedensel duyular üzerinden de bir etkisi olabileceğini düşöndürtebilir. Bu açıdan kardiyak nedenli bir sorunda ANP'nin periferik olarak hemodinamik denge sağlaması da düşük anksiyete skorları ile ilişkili olabilir ancak bu yorumlar tartışmaya açıktır.

Periferik uygulamaların etkileri nöroendokrin yanıtlara oluşturarak santral etki gösterebilse de anksiyete üzerinde ANP etkinliğinde bu nöroendokrin mekanizmanın yanında öncelikle ANP'erjik nöronların sinaptik aralıktaki etkileri düşünölmelidir.

### **DEğERLENDİRME**

ANP'nin anksiyolitik etkinliği ile ilgili çalışmalarda son yıllarda kısmî bir azalma olmakla birlikte, yeni umut vaât edici çalışmalar yapılmaktadır (Mutschler ve Kiefer 2011). Unutulmaması gereken ANP'nin hemodinamik işlevinin fizyolojik açıdan hala önemini koruyor olmasıdır.

Sonuç olarak ANP hemodinamik işlevlerinin yanında psikofizyolojik açıdan anksiyeteyi dengeleyen endojen bir anti-stresör, farmakolojik açıdan anksiyolitik bir ajandır. Peptid yapılı olması ve hemodinamik sonuçları tedavide kullanılmasını güçleştirmektedir. Eğer ANP panik atağı sırasındaki, hipotalamus hipofizoadrenal aks ve kâlb arasında ve LC'deki endokrin ve nöral geribildirim bağlantıları ile atağı sonlandırabiliyorsa uzun etkili non-peptiderjik ANP analoglarının veya ANP yıkımını engelleyen ajanların geliştirilmesi anksiyete bozukluklarının tedavisinde fayda sağlayabilir.

### **KAYNAKLAR**

- Arlt J, Jahn H, Kellner M Ströhle A, Yassouridis A, Wiedemann K (2003) Modulation of sympathetic activity by corticotropin-releasing hormone and atrial natriuretic peptide. *Neuropeptides*; 37:362-368.
- Bhattacharya SK, Chakrabarti A, Sandler M, Glover V (1996) Anxiolytic activity of intraventricularly administered atrial natriuretic peptide in the rat. *Neuropsychopharmacology*

- logy;15:199-206.
- Bidzseranova A, Gueron J, Balaspiri L, Telegdy G (1992) Intracerebroventricularly administered atrial natriuretic peptide (ANP) antiserum attenuates fear-motivated learning behavior in rats. *Peptides*; 13:957-960.
- Bidzseranova A, Gueron J, Penke B, Telegdy G (1991) The effects of atrial natriuretic peptide on active avoidance behavior in rats. The role of transmitters. *Pharmacol Biochem Behav*; 40:61-64.
- Bidzseranova A, Gueron J, Toth G, Penke B, Varga J, Telegdy G (1992). Behavioral effects of atrial and brain natriuretic peptides in rats. *Neuroreport*; 3:283-285.
- Bidzseranova A, Telegdy G, Penke B (1991) The effects of atrial natriuretic peptide on passive avoidance behaviour in rats. *Brain Res Bull*; 26:177-180.
- Bidzseranova A, Toth G, Telegdy G (1991) The effects of atrial natriuretic peptide on the open-field activity of rats. The role of neurotransmitters. *Neuropeptides*; 20:163-167.
- Biro E, Gardi J, Vecsernyes M, Julesz J, Toth G, Telegdy G (1996) The effects of atrial natriuretic peptide (ANP1-28) on corticotropin releasing factor in brain of rats. *Life Sci*; 59:1351-1356.
- Biro E, Toth G, Telegdy G (1995) Involvement of neurotransmitters in the 'anxiolytic-like' action of atrial natriuretic peptide in rats. *Neuropeptides*; 29:215-220.
- Csermely P (1998) Stress of life from molecules to man. *Ann NY Acad Sci*; 851:1-3
- Debinski W, Gutkowska J, Kuchel O, Racz K, Buu NT, Cantin M, Genest J (1987) Presence of an atrial natriuretic factor-like peptide in the rat superior cervical ganglia. *Neuroendocrinology*; 46:236-240.
- Fink G, Dow RC, Casley D, Johnston CI, Lim AT, Copolov DL, et al (1991) Atrial natriuretic peptide is a physiological inhibitor of ACTH release: evidence from immunoneutralization in vivo. *J Endocrinol*; 131:9-12.
- Goy MF, Oliver PM, Purdy KE, Knowles JW, Fox JE, Mohler PJ, et al (2001) Evidence for a novel natriuretic peptide receptor that prefers brain natriuretic peptide over atrial natriuretic peptide. *Biochem J*; 358:379-387.
- Griebel G (1999) Is There a future for neuropeptide receptor ligands in the treatment of anxiety disorders? *Pharmacol Therapeut*; 82:1-61.
- Hansell P, Fasching A, Sjöquist M, Anden NE, Ulfendahl HR (1987) The dopamine receptor antagonist haloperidol blocks natriuretic but not hypotensive effects of the atrial natriuretic factor. *Acta Physiol Scand*; 130:401-407.
- Hattori T, Hashimoto K, Inoue H, Sugawara M, Suemaru S, Kageyama J, Ota Z (1986). Effect of synthetic atrial natriuretic polypeptide on hemorrhage-induced adrenocorticotropin secretion of the rat. *Endocrinol Jpn*; 33:533-539.
- Heilig M, McLeod S, Koob GK, Britton KT (1992) Anxiolytic-like effect of neuropeptide Y (NPY), but not other peptides in an operant conflict test. *Regul Pept*; 41:61-69.
- Herrmann-Lingen C, Binder L, Klinge M, Sander J, Schenker W, Beyermann B, et al (2003) High plasma levels of N-terminal pro-atrial natriuretic peptide associated with low anxiety in severe heart failure. *Psychosom Med*; 65:517-522.
- Ibanez-Santos J, Tsagarakis S, Rees LH, Besser GM, Grossman A (1990) Atrial natriuretic peptides inhibit the release of corticotrophin-releasing factor-41 from the rat hypothalamus in vitro. *J Endocrinol*; 126:223-228.
- Jaubert J, Jaubert F, Martin N, Washburn LL, Lee BK, Eicher EM, Guenet JL (1999) Three new allelic mouse mutations that cause skeletal overgrowth involve the natriuretic peptide receptor C gene (Npr3). *Proc Natl Acad Sci*; 96:10278-10283.
- Kashiwagi M, Katafuchi T, Kato A, Inuyama H, Ito T, Hagiwara H, et al (1995) Cloning and properties of a novel natriuretic peptide receptor, NPR-D. *Eur J Biochem*; 233:102-109.
- Kawata M, Nakao K, Morii N, Kiso Y, Yamashita H, Imura H et al (1985). Atrial natriuretic polypeptide: topographical distribution in the rat brain by radioimmunoassay and immunohistochemistry. *Neuroscience* 16:521-546.
- Kellner M, Herzog L, Yassouridis A, Holsboer F, Wiedemann K (1995) Possible role of atrial natriuretic hormone in pituitary-adrenocortical unresponsiveness in lactate-induced panic. *Am J Psychiatry*; 152:1365-1367.
- Kellner M, Wiedemann K, Holsboer F (1992) Atrial natriuretic factor inhibits the CRH-stimulated secretion of ACTH and cortisol in man. *Life Sci*; 50:1835-1842.
- Kellner M, Yassouridis A, Hübner R, Baker DG, Wiedemann K (2003) Endocrine and cardiovascular responses to corticotropin-releasing hormone in patients with posttraumatic stress disorder: a role for atrial natriuretic peptide? *Neuropsychobiology*; 47:102-108.
- Langub MC Jr, Watson RE Jr, Herman JP (1995) Distribution of natriuretic peptide precursor mRNAs in the rat brain. *J Comp Neurol*; 356:183-199.
- Lewandowska A, Szyburska I, Guzek JW (1992) Atrial natriuretic peptide inhibits neurohypophyseal hormones' release in the rat (in vitro and in vivo studies). *J Physiol Pharmacol*; 43:79-88.
- McCann MJ, Nice-Lepard K, Rogers RC (1991) Dorsal medullary injection of atrial natriuretic factor (ANF) excites vagal efferents and inhibits gastric motility. *Brain Res*; 549:247-252.
- Medvedev A, Igosheva N, Crumeyrolle-Arias M, Glover V (2005) Isatin: role in stress and anxiety. *Stress*; 8:175-183.
- Muller D, Middendorff R, Olcese J, Mukhopadhyay AK (2002) Central nervous system-specific glycosylation of the type A natriuretic peptide receptor. *Endocrinology*; 143:23-29.
- Mutschler J, Kiefer F (2011) The natriuretic peptide system as a possible therapeutic target for stress-induced obesity. *Med Hypotheses*; 76:388-390.
- Omer S, Varma DR, Cernacek P, Mulay S (1996) Pharmacokinetics and renal metabolism of atrial natriuretic factor during rat pregnancy. *Am J Physiol*; 271:194-197.
- Patakı I, Adamik A, Telegdy G (2000) Isatin (Indole-2, 3-dione) inhibits natriuretic peptide-induced hyperthermia in rats. *Peptides*; 21:373-377.
- Pattanaik P, Fromondi L, Ng KP, He J, van den Akker F (2009) Expression, purification, and characterization of the intracellular domain of the ANP receptor. *Biochimie*; 91:888-893.
- Poggioli R, Vergoni AV, Rasori E, Marrama D, Bertolini A (1992) Behavioral effects of atriopeptin in rats. *Neuropeptides*; 22:149-154.
- Rotem R, Zamir N, Keynan N, Barkan D, Breitbart H, Naor Z (1998) Atrial natriuretic peptide induces acrosomal exocytosis.

- sis of human spermatozoa. *Am J Physiol*; 274:218-223.
- Seier FE, Kellner M, Yassouridis A, Heese R, Strian F, Wiedemann K (1997) Autonomic reactivity and hormonal secretion in lactate-induced panic attacks. *Am J Physiol*; 272:2630-2638.
- Shoji M, Kimura T, Matsui K, Ota K, Litake K, Inoue M et al (1987) Effects of centrally administered atrial natriuretic peptide on renal functions. *Acta Endocrinol (Copenh)*; 115:433-440.
- Skofitsch G, Jacobowitz DM, Eskay RL, Zamir N (1985). Distribution of atrial natriuretic factor-like immunoreactive neurons in the rat brain. *Neuroscience*; 16:917-948.
- Strohle A, Feller C, Strasburger CJ, Heinz A, Dimeno F (2006) Anxiety modulation by the heart? Aerobic exercise and atrial natriuretic peptide. *Psychoneuroendocrinology*; 31:1127-1130.
- Strohle A, Jahn H, Montkowski A, Liebsch G, Boll E, Landgraf R, et al (1997) Central and peripheral administration of atriopeptin is anxiolytic in rats. *Neuroendocrinology*; 65:210-215.
- Strohle A, Kellner M, Holsboer F, Wiedemann K (2001) Anxiolytic activity of atrial natriuretic peptide in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*; 158:1514-1516.
- Takei Y (1992) Structure and function of ventricular natriuretic peptide (VNP). *Nippon Rinsho*; 50:656-663.
- Takei Y (2001) Does the natriuretic peptide system exist throughout the animal and plant kingdom? *Comp Biochem Physiol*; 129:559-573.
- Telegdy G, Adamik A, Glover V (2000) The action of isatin (2,3-dioxindole) an endogenous indole on brain natriuretic and C-type natriuretic peptide-induced facilitation of memory consolidation in passive-avoidance learning in rats. *Brain Res Bull*; 53:367-370.
- Van de Kar LD, Piechowski RA, Rittenhouse PA, Gray TS (1991) Amygdala lesions: Differential effect on conditioned stress and immobilization-induced increases in corticosterone and renin secretion. *Neuroendocrinology*; 54:89-95.
- Van Oudenhove L (2010) Visceral sensory and cognitive-affective neuroscience: towards integration? *Gut*; 59:431-432.
- Wiedemann K, Jahn H, Kellner M (2000) Effects of natriuretic peptides upon hypothalamo-pituitary-adrenocortical system activity and anxiety behaviour. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 108:5-13.
- Wiedemann K, Jahn H, Yassouridis A, Kellner M (2001) Anxiolytic-like effects of atrial natriuretic peptide on cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*; 58:371-377.
- Wittert GA, Espiner EA, Richards AM, Donald RA, Livesey JH, Yandle TG (1993) Atrial natriuretic factor reduces vasopressin and angiotensin II but not the ACTH response to acute hypoglycemic stress in normal men. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 38:183-189.