

# Korku ve Anksiyete Devresinin Nörobiyolojisi

Prof. Dr. Neşe KOCABAŞOĞLU

İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh  
Sağlığı ve Hastalıkları AD

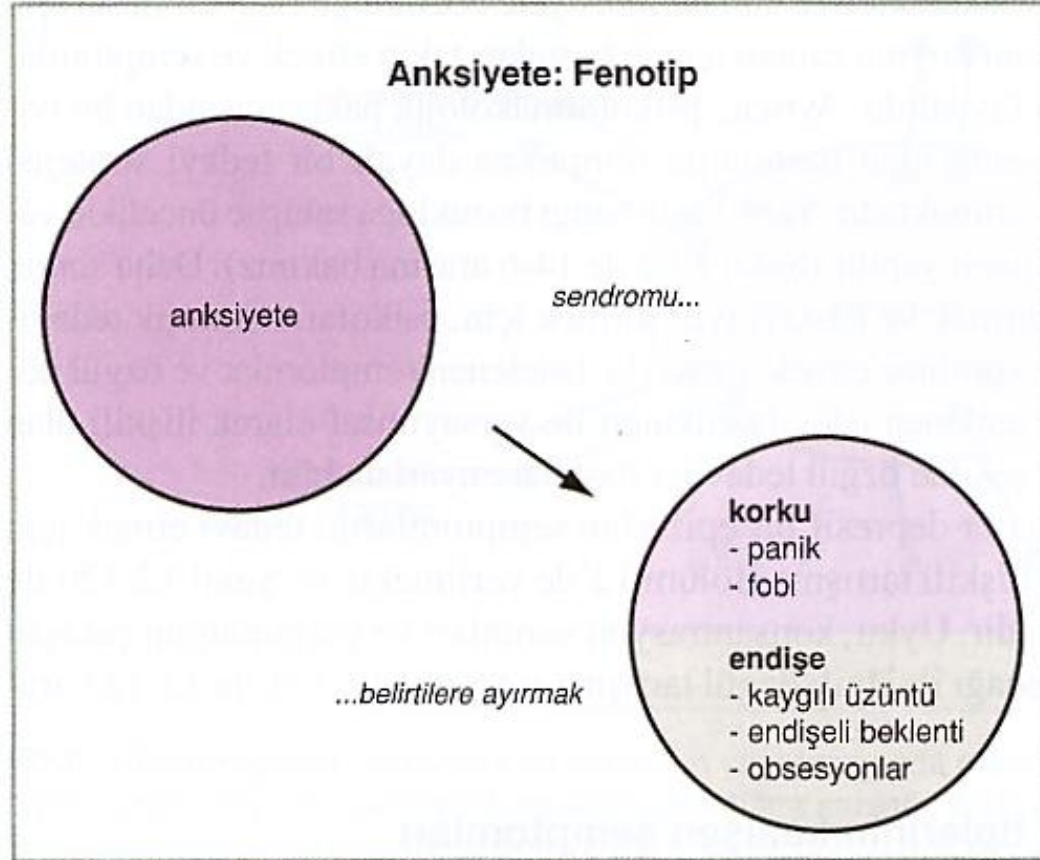
# KORKU VE ANKSİYETENİN NÖROBİYOLOJİSİ: HAYVAN MODELLERİNİN GÜNÜMÜZ ANLAYIŞINA KATKISI

Nörobiyologlar korku ve anksiyeteyi anlamak ve yeni tedavileri, özellikle ilaçları, değerlendirmek için hayvan modelleri kullanırlar. Literatürde korku ve anksiyete ile ilgili aşağı yukarı 100 hayvan modeli bulunmaktadır. Akademi ve endüstrideki araştırmacılar farklı hayvan modelleri üzerine yoğunlaşırlar. Bazıları bu stratejinin, eskiden yararlı olmakla beraber artık gereksiz ve iki grup için de gelişimi kısıtladığını söyler. Şimdilerde tehditleri işlemekten geçiren ve defansif cevap veren beyin devreleri ve nöral süreçlerle ilgili çalışmalara yatkın olan hayvan modellerine yoğunlaşılmalıdır, derler. Bu yoğunlaşma;

- Anksiyete ile ilgili nörobiyolojik süreçlerle ilgili anlayışımızı geliştirmekte
- Patolojik anksiyetenin sebeplerini bulmakta
- İlaçların bu beyin devrelerini ve disfonksiyonel süreçleri nasıl etkileyeceğini tahmin etmekte kritik olabilir.

- Tehlikedeiken, fareler ve insanlar aynı davranışsal (donakalma, savaşma, kaçma), otonomik (KV, solunumsal) ve endokrin (hormon salınımı) tepkileri verirler.
- Altında yatan nöral devrelerin ana bileşenleri çarpıcı derecede benzerlik göstermektedir.
- Her iki türde de **amyglada tehditleri saptama ve tepki vermede önemli rol oynar, hipokampus kritik kavramsal bilgi verir ve ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) tehdit tepkilerini bastırabilir.**
- Eşlik eden hücresel, hormonal ve moleküler süreçler de önemli ölçüde benzerdir.
- Bu nedenle, insanda anksiyete ile ilişkili DC'leri başka memeli hayvanlarda benzer oldukları için bilinçdışı işleyen ve objektif şekilde gözlemlenebilen networkler ile kontrol ederek modellemek uygundur.

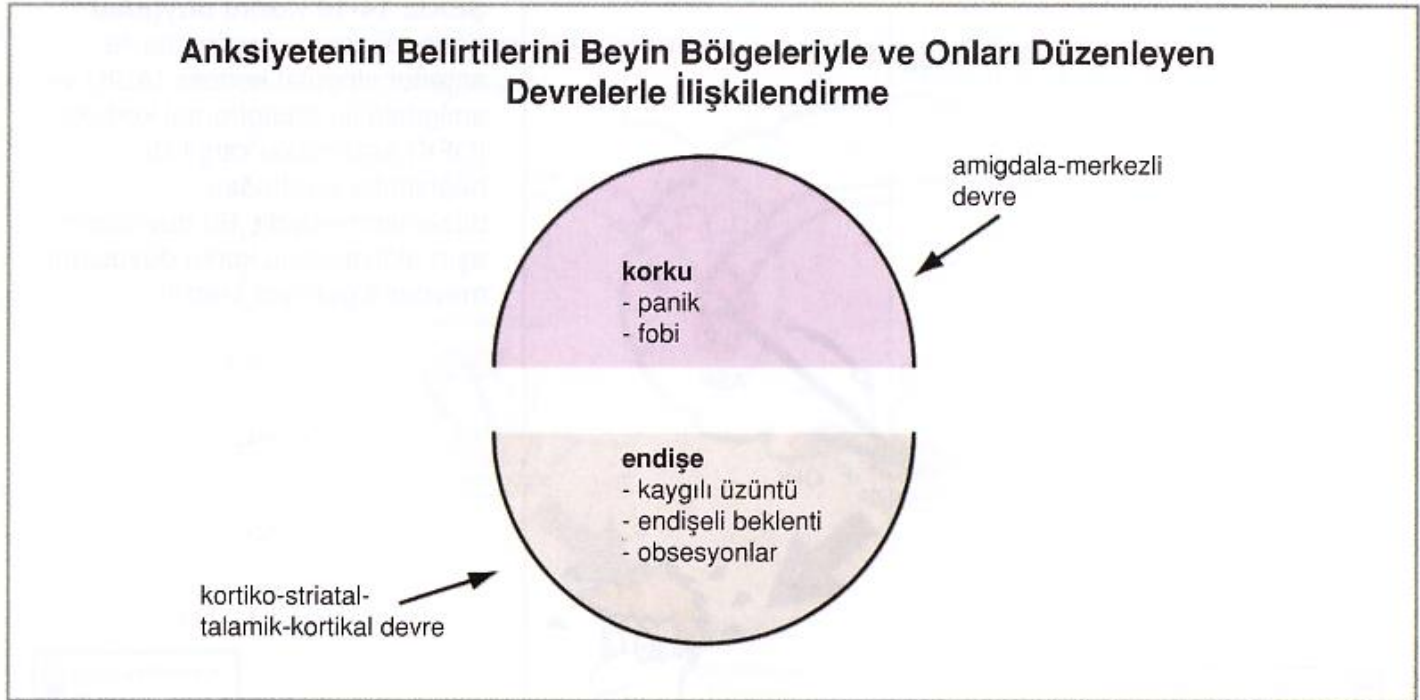
(LeDoux, 2012)



### **Anksiyete: Fenotip.**

Anksiyete, korku ve endişe olmak üzere iki çekirdek semptomla ayrılabilir. Bunları tetikleyen faktörler bir bozukluktan diğerine farklılık gösterse de bu çekirdek semptomlar tüm anksiyete bozukluklarında mevcuttur.

## Anksiyetenin Belirtilerini Beyin Bölgeleriyle ve Onları Düzenleyen Devrelerle İlişkilendirme



**Anksiyete semptomlarını beyin devreleri ile eşleştirme.** Anksiyete ve korku belirtileri (örneğin, panik ataklar ve fobiler) amigdala merkezli bir beyin devresi tarafından düzenlenir. Öte yandan, endişe kortiko-striatal-talamik-kortikal (KSTK) bir devre tarafından düzenlenir. Bu devreler, tek devreyi yansıtmaktan ziyade bu devreler içindeki çeşitli işlev bozukluklarını yansıtan farklı fenotiplerle tüm anksiyete bozukluklarına dahil olabilirler.

# Kortiko-Striatal-Talamo-Kortikal (KSTK) Döngüsü

- Bu devre bilginin «yukarıdan aşağıya» ve korteks dışına iletilmesini ve de korteksin bilginin nasıl işlendiğine dair geri bildirim almasını sağlar.
- Prefrontal korteks önce striatal kortekse sonra da talamusa projekte olur.
- Hem striatum hem de talamus korteksteeki özgül alanlarla etkileşmek üzere biçimsel bir yapı kazanmıştır.
- Striatumdan geçen bir döngü talamusa gitmeden önce striatumun bir başka bölgesiyle sinaptik ilişki kurabilir.
- Talamustan gelen veriyi prefrontal korteksteeki orijinal alana bazen de orijinal piramidal hücreye geri iletebilir.

KSTK döngüleri kortikal mekanizmaların tüm beyindeki nöronal yapıları aynı zamanda geri bildirim de alarak nasıl yönettiklerinin, ayrıca farklı işlevlerin beyinin farklı bölgeleri tarafından kontrol edilmesinin çok güzel birer örneğidir.

Bir beyin bölgesi sadece bir işlevi kontrol etmek zorunda olmadığı gibi, aynı şekilde bir işlev sadece özgül bir alan tarafından kontrol edilmek zorunda da değildir.

Piramidal hücre motoru subgenual ya da ventral ASK'da yer alan bu döngü;

- önce striatal yapının n. akumbens parçasına
- oradan talamusa uzanır
- sonra subgenual ASK'ye geri döner,

bu KSTK döngüsünün depresyon ve korku da dahil duygulanımı kontrol ettiği düşünülmektedir.

ASK: anterior singulat korteks



# Amigdala ve Korkunun Nörobiyolojisi

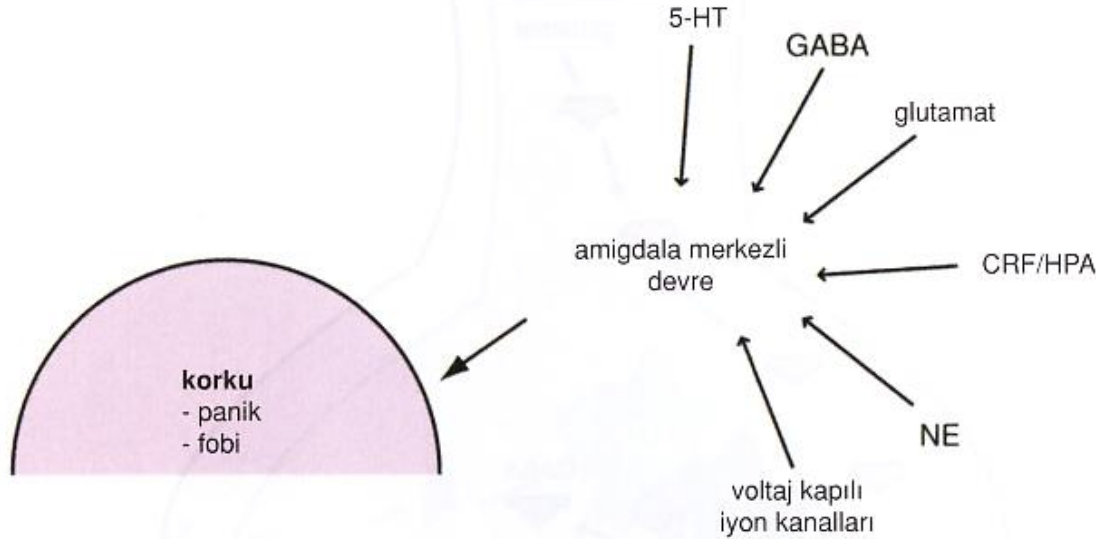
Hipokampus yakınında badem şeklinde bir beyin merkezi olan amigdala **duyusal ve bilişsel bilgiyi bir araya getirmesine ve daha sonra bir korku cevabı oluşturup oluşturmayacağını belirlemesine izin veren önemli anatomik bağlantılara sahiptir.**

Özellikle korku hissi, prefrontal korteksin duyguları düzenleyen anahtar bölgeleriyle (yani OFC ve anterior singulat korteks ile) amigdalanın paylaştığı karşılıklı bağlantılar aracılığıyla düzenleniyor olabilir.

**Ancak korku sadece bir duygu değildir. Korku yanıtı aynı zamanda motor yanıtları da içerebilir. Koşullara ve kişinin mizacına göre bu motor yanıtlar savaşıma, kaçma veya donakalma olabilir. Korkunun motor yanıtları kısmen amigdala ve beyin sapının periakvaduktal gri alanı arasındaki bağlantılar tarafından düzenlenmektedir.**

Beyinde korku yanıtının işlenmesi, amigdalaya giren ve amigdaladan çıkan çok sayıda nöronal bağlantı tarafından düzenlenir. Her bir bağlantı özgül reseptörlerde etki gösteren özgül nörotransmitterleri kullanır. Amigdala içindeki anatomik bağlantıların netleştirilmesi ve bu nöronal devrelere özgül reseptör alt tiplerinin belirlenmesi çalışmaları hala devam etmektedir.

## Belirtileri Beyin Bölgeleriyle, Devrelerle ve Onları Düzenleyen Nörotransmitterlerle İlişkilendirme



**Anksiyete belirtilerini beyin devreleri ve nörotransmitterlerle eşleştirme.** Anksiyete/korkunun belirtileri, amigdala merkezli devrelerin işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Bu devreleri düzenleyen nörotransmitterler serotonin (5-HT), gama amino butirik asit (GABA), glutamat, kortikotropin salıverici faktör (CRF) ve norepinefrindir (NE). Ayrıca, voltaj-kapılı iyon kanalları da bu devreler içindeki nöronal ileti ile ilişkilidir.

# GABA, Anksiyete ve Benzodiazepinler

## GABA

- Beyindeki temel inhibitör nörotransmitter
- Normalde amigdala ve KSTK devrelerinde olanlar da dahil olmak üzere birçok nöronun aktivitesini azaltmakta önemli bir düzenleyici.

- GABA-A ve GABA-C reseptörleri ligand-kapılı iyon kanallarıdır.
- İyonotropik reseptörler ve iyon kanalına bağlı reseptörler olarak bilinirler.
- İnhibitör bir klorür kanalı oluşturan makromoleküler bir kompleksin parçalarıdır.
- GABA-A reseptörlerinin çeşitli alt tipleri, benzodiazepinler, barbitüratlar ve/veya alkol ile etkileşir ve bunlar ayrıca GABA'erjik sinapslarda ya tonik ya da fazik inhibitör nöronal iletiyle ilişkilidir.

**Benzodiazepine duyarsız:** Alfa 4, alfa 6, gama 1 ya da delta alt birimlerini içeren GABA-A reseptörleri benzodiazepine duyarsızdır. Postsinaptik nöronda tonik bir inhibisyon tipine aracılık ettiği düşünülür. Tonik inhibisyon presinaptik gerilim ve enzimatik yıkımın hücrelerarası ortamdaki GABA moleküllerinin seviyeleri ile düzenlenebilir. Tonik inhibisyonun genel tonusu ve postsinaptik nöronun uyarılabilirliğini düzenlediği ve eksitator uyarılara yanıt olarak nöronal deşarjın sıklığı gibi bazı düzenleyici olaylar için önemli olduğu düşünülmektedir. BDZ'lerin anksiyolitik etkileriyle ilişkili olmaları olası değildir.

Bununla beraber bazı yeni hipnotiklerin yanısıra anestezikler bu ekstrasinaptik BDZ'e duyarlı olmayan GABA-A reseptörlerine bağlanmaktadır ve BDZ'e duyarsız GABA-A reseptör alttiplerine bağlanan yeni sentetik nörosteroidlerin birgün yeni anksiyolitikler haline gelebileceği mümkündür. **Gerçekten de, anksiyete oluşumu kısmen amigdala ve KSTK devrelerinin kortikal bölgeleri gibi önemli anatomik bölgelerde tonik inhibisyonun belli bir düzeye ulaşmasına bağlı olabilir.** Ayrıca doğal nörosteroidler önemli beyin bölgelerinde bu inhibitör tonusun ayarlanmasında önemli bir role sahip olabilir. Bu tonusun düzensizleşmesi anormal nöronal uyarılma sonucu çeşitli anksiyete bzk gelişiminde bir faktör olabilir.

**BDZ'e duyarlı:** GABA-A reseptör alt tiplerinin postsinaptik yerleşimli olduğu ve sinaps aralığına salıverilen GABA'nın doruk konsantrasyonları ile tetiklenen inhibisyon artışlarıyla postsinaptik nöronda fazik nitelikli bir inhibisyon tipine aracılık ettiği düşünülmektedir.

Teorik olarak, özellikle postsinaptik GABA bölgelerinde toplanan alfa2/3 alt tipleri olmak üzere, bu reseptörlerde etki gösteren BDZ'ler, fazik postsinaptik inhibisyonun artışına bağlı anksiyolitik bir etki koymalıdır.

Eğer bu etki amigdaladan ya da KSTK devrelerinden çıkan aşırı aktive olmuş nöronlarında meydana gelirse, teorik olarak hem korku hem de endişede bir azalmayla anksiyolitik etkiye neden olacaktır.

Varsayımsal olarak, aşırı amigdala aktivitesi amigdala çekirdeklerine serotonin girişini arttırarak korku ile ilişkili çıkışları azaltır.



## Serotonin;

- Birçok anksiyolitiğin terapötik etkisiyle ve aynı zamanda amigdalada bilgi işlemenin etkinliğini ve dolayısıyla korku devrelerinin hassasiyeti ya da direncini düzenlemeyle de ilgilidir.
- Yani siz doğduğunuzda var olan serotonin taşıyıcısının (SERT) tipi, amigdalanızın korkulu yüzlere aşırı tepki verip vermeyeceğini belirler.
- Ayrıca, sizin strese ne kadar iyi yanıt verdiğinizi ve muhtemelen kronik strese maruziyetle beyninizin atrofiye uğrayıp uğramadığını ya da anksiyete bozukluğunuzun bir SSRI/SNRI'a iyi yanıt verip vermeyeceğini de belirler.

Özellikle, SERT için genin “s” varyantının taşıyıcısı normal kontroller **amigdalaları korkulu yüzlere aşırı tepki verir.**

Stres altında bu aşırı aktivite ve yetersiz bilgi işleme anksiyetenin açıkça görülen bir belirtisi haline gelebilir ve bu belirti gerek major depresif bir epizodun parçası, gerekse AB alt tiplerinden birisinin bir bileşeni olabilir.

Hem GABA hem de serotonin, amigdaladaki devreleri düzenler ve BDZ’ler, SSRI’lar, SNRI’lar ve bilişsel davranışçı terapi muhtemelen anksiyolitik etkiler oluşturmak üzere bu devreleri değiştirebilir.

Mesele şudur ki, serotonin taşıyıcı için sahip olduğunuz özgül gen, amigdalanın bilgi işleminin etkinliğini değiştirebilir ve dolayısıyla çoklu yaşam streslerine maruz kaldığınızda herhangi bir AB ya da MD geliştirme riskinizi değiştirebilir. Özellikle, SERT'in "1" genotipi olanların;

- Korkulu yüzlere daha az tepki ile daha dirençli
- Çoklu yaşam streslerine maruz kaldıklarında major depresif bir epizod ya da AB geliştirme ihtimali daha düşük
- Muhtemelen hipokampus atrofisine daha az duyarlı
- Eğer AB mevcutsa SSRI'ler ile tedaviye cevap verme ihtimali daha yüksektir.

Öte yandan V genotipi ;

- Korkulu yüzlere daha hassas ve aşırı tepkilidir.
- Bunların çoklu yaşam streslerine maruz kaldığında bir duygulanım bozukluğu ve hipokampal atrofi geliştirme olasılığı daha yüksektir.
- SSRI tedavisine daha az yanıt verirler.

SERT'in gerek "1" gerekse "s" genotipine sahip olmak stres altında bir AB geliştirip geliştirmeyeceği hakkında kısıtlı bir açıklama getirebilir ve kimin anksiyete bozukluğuna yakalanıp kimin yakalanmayacağını tam olarak tahmin ettirtmez.

Ancak, genel bir yaklaşım olarak, özellikle amigdalanın serotonerjik etkinliğinin düzenlenmesinde ve stres altında bir AB yada MD olasılığını belirlemede genlerin önemini kanıtlamaktadır.

## Anksiyetede Noradrenerjik Hiperaktivite

NA amigdalanın kendisinin ve ilişki kurduğu beyin bölgelerinin çoğuna önemli düzenleyici girdileri olan bir nörotransmitterdir.

Locus ceruleustan aşırı NA'jik çıkış otonomik hiperaktivite sonucu ortaya çıkan periferel semptomlarla sonuçlanabilir ve aynı zamanda, kabuslar, aşırı uyarılma durumları, flashbackler ve panik atak gibi anksiyete ve korkunun birçok çekirdek belirtisini tetikleyebilir.

# Strese Duyarlılaşma

**Korku/kaygı nörodevresinin** önemli ve çoğunlukla göz ardı edilen yönü; **Stres tepkisini düzenleyen nöro-devre** ile çakışması ve etkileşimidir.

Anormal bir stres yanıtı özellikle hassas olan ve zaten çocukluk istismarı gibi nedenlerle strese duyarlı hale gelmiş devrelerde, kronik ve aralıksız bir stres baskısından kaynaklanabilir.

- Burada CRF, ACTH ve glukokortikoidlerin hepsi salgılanır ve hızlı bir şekilde tekrar eski haline dönmeyerek sürekli yüksek düzeylerde kalır.
- Bu yüksek glukokortikoid düzeyleri gen ekspresyonunda değişikliklerden dolayı hipokampus üzerinde toksik bir etki gösterebilir.
- Hipokampusta hasar ve atrofi, onun HPA aksını inhibe etmesini engelleyebilir ve bu durum HPA aksının disinhibisyonu ve HPA aksda stres hormonlarının tümünün kronik yüksekliğiyle sonuçlanır.
- Bu durum zamanla sadece hipokampal atrofiye değil, aynı zamanda bir AB ya da MD epizodun başlamasına da yol açabilir.

LHPA ekseninin önemli subkortikal bileşenleri (hipotalamus, hipokampus, amigdala ve BNST) de anksiyete/korku nörodevresinin temel bileşenleri olarak tanımlanmıştır.

Stres tepkisine katılan yapılarla, korku/kaygı yanıtlarında yer alan yapılar (örn; medial prefrontal korteks, insula, amigdala, hipokampus ve BNST) önemli bir çakışma göstermektedir.

Son olarak **CRH** hem LHPA eksenini aktivitesinin düzenlenmesinde, hem de birçok kaygı/korku tepkisine karışmaktadır.

(Heim ve Nemeroff, 2001)

# İNSANLARDA KORKU NÖRO-DEVRESİ

## Korku Koşullanmasına Karşı Korku Bastırılması/Söndürülmesi

### Korku Koşullanması

Pavlov'un köpekleri kadar eski bir kavramdır. Ayak şoku gibi caydırıcı bir uyarı zil gibi nötr bir uyarı ile birleştirilirse deney hayvanı bu ikisini ilişkilendirmeyi öğrenir ve bir zil duyduğunda korku hisseder.

İnsanlarda korku duygusal travma ile ilişkili stresli deneyimler sırasında öğrenilir ve genetik yatkınlık ile ilişkilidir.

Genellikle, korku durumları başarılı bir şekilde kontrol edilir ve daha sonra unutulur.

Gerçekten tehlikeli durumlardan korkma hayatta kalmak için çok önemli olduğundan korku koşullanması olarak adlandırılan öğrenilen korku mekanizması insan da dahil olmak üzere türleri arasında çok iyi korunmuştur.



Bununla beraber, çok büyük korkular da öğrenilebilir ve bunlar eğer unutulmazlarsa AB/MD gelişebilir.

Bir patlamayı işitme, yanan lastik koklama, yaralı bir sivilin resmini görme ve sel suları görme gibi uyarıların tümü PTSB'deki travmaların yeniden yaşanması yoluyla yaygın aşırı uyarılma ve korkuyu tetikleyebilen emosyonel deneyimlerdir.

Sosyal durumlarla ilişkili panik, sosyal anksiyete bozukluğunda hastaya sosyal ortamlarda paniklemeyi "öğretecek" tir.

Bir kalabalık içinde, bir köprü üzerinde ya da alışveriş merkezlerinde meydana gelmiş olan bir atakla rastgele ilişkisi olan panik, panik bozukluğu olan kişide aynı ortamlarla karşılaşıldığında başka bir panik atağı tetikleyecektir.

Anksiyete bozukluğunun semptomlarınınin tümü korku koşullaması olarak bilinen öğrenme şekilleridir.

**Amigdala, belirli bir korku verici durum ile ilişkili çeşitli uyarınları “hatırlama” ile ilgilidir. Bunu lateral amigdaladaki glutamaterjik sinapslarda nöronal ileti etkinliğini arttırarak yapar.**

Bu uyarınlarla ilgili duyusal girdiler talamus veya duyusal korteksten gelmektedir.

Bu girdi daha sonra santral amigdalaya aktarılır.

Korku koşullaması ayrıca oradaki diğer glutamaterjik sinapslarda nöronal iletinin etkinliğini de düzenlemektedir.

Her iki sinaps yeniden yapılandırılır ve kalıcı öğrenme uzun süreli potansiyel artışı ve sinaptik plastisiteyi tetikleyen NMDA reseptörleri ile bu devre içine yerleştirilir.

**Böylece duyusal korteks ve talamustan sonraki girdi santral amigdaladan çıktı olarak korku yanıtını tetiklemek üzere etkili bir şekilde işlenir ve her zaman asıl korku olayı ile ilişkili duyusal bir girdi söz konusudur.**

Lateral amigdala girdileri prefrontal korteks, özellikle de ventromedial prefrontal korteks (VMPFK) ve hipotalamus tarafından modüle edilir.

Eğer VMPFK, amigdala düzeyinde korku yanıtını baskılayamıyorsa, korku koşullaması devam eder.

Hipokampus korku koşullamasının kapsamını hatırlar ve korkunun, korkunç uyaran ve tüm ilişkili uyaranlarla karşılaştığında tetiklenmesini kontrol eder.

Anksiyete ve korku için güncel psikofarmakolojik tedavilerin çoğu amigdaladan korku çıktısını baskılayarak etki gösterirler ve bu nedenle kesin (radikal) tedavi sağlamazlar. Çünkü korku koşullamasının altında yatan temel nöronal öğrenme bu hastalarda yerinde kalır.

- **Korku koşullandırma ayrıca dACC ve rACC'de artmış aktivasyon ile ilişkilidir** (Alvarez ve ark., 2008; Buchel ve ark., 1998, 1999; Dunsmoor ve ark., 2007; Klucken ve ark., 2009; LaBar ve ark., 1998; Marschner ve ark. 2008; Milad ve ark., 2007a, 2007b; Morris ve Dolan, 2004; Phelps ve ark., 2004).
- **dACC ve rACC aktivasyonu gözleyerek korkuyu öğrenme sırasında da ortaya çıkar** (Olsson ve ark., 2007).
- **Ek olarak dACC aktivasyonu diferansiyel cilt iletkenlik yanıtlarıyla pozitif yönde ilişkilidir** (Milad ve ark., 2007).
- **Korku koşullandırma çalışmaları (hem spesifik CS'ler hem de bağlamlar da dahil olmak üzere) yaygın olarak insular korteks aktivasyonunu** (Alvarez ve ark., 2008; Buchel ve ark., 1999; Buchel ve ark., 1998; Critchley ve ark., 2002; Dunsmoor ve ark., 2007; Gottfried ve Dolan, 2004; Klucken ve ark., 2009; Knight ve ark., 2009; Marschner ve ark., 2008; Morris ve Dolan, 2004; Phelps ve ark., 2001, 2004) **ve hipokampal aktivasyonu bildirmektedir** (Alvarez ve ark., 2008; Buchel ve ark., 1999; Knight ve ark., 2004, 2009; Lang ve ark., 2009; Marschner ve ark., 2008).

## Emosyonel Yüz İfadeleri

İlginçtir ki, insanlarda korku/kaygı yanıtlarıyla ilişkilendirilen aynı nöro-devre, özünde tehdit oluşturmayan, ancak çevredeki tehdidin varlığı veya başkalarının korktuğunu gösteren uyarılar tarafından kolayca aktive edilir.

Amigdaladaki tepkiler yüz ifadelerinden özellikle de korku dolu olanların fotoğrafları tarafından kolayca tetiklenir (Breiter ve diğerleri, 1996a; Davis ve Whalen, 2001; Fitzgerald ve diğerleri, 2006; Morris ve diğerleri, 1996; Vuilleumier and Pourtois, 2007; Whalen ve ark. Al, 2001).

Duygusal yüz ifadeleri ayrıca dACC, rACC, medial frontal gyrusda aktivasyon ile ilişkilendirilmiştir (Fitzgerald ve ark. 2006; Gorno-Tempini ve ark., 2001; Morris ve ark. 1996; Phillips ve ark. 1997; 2004 Sabatini ve ark., 2009; Sprengelmeyer ve ark., 1998).

Şaşırma yüz ifadesine verilen beyin yanıtları, bazı çalışmalarda, bireylerin bu ifadeleri pozitif veya negatif olarak ne ölçüde yorumladığına bağlı olarak gösterilmiştir; daha fazla olumsuz algılandıysa, daha büyük amigdala aktivasyonu ve vmPFC aktivasyonunun daha düşük olması ile ilişkiliydi (Kim ve ark., 2003). Bu bulgular, amigdala ve medial prefrontal korteksin karşılıklı olarak modüle edildiği düşüncesiyle tutarlıdır (Garcia ve diğerleri, 1999).

**Korkunun Bastırılması (Sönmesi)** Korku koşullaması yerleşirse tersine çevirmek çok zor olabilir. Ancak, korku koşullaması ve onunla ilişkili korku yanıtı korkunun bastırılması ya da sönmesi olarak bilinen bir süreç tarafından inhibe edilebilir.

Korkunun sönmesi ortaya çıktığında, korku yanıtı korku sönmesinin aktif süreci tarafından zamanla çok azaltılabilir olsa da gerçek korku koşullamasının hala tam olarak “unutulmuş” olmadığı görülmektedir.

Korku sönmesi sırasında korku koşullamasında oluşan sinaptik değişikliklerin geri çevrilmesinden ziyade, **amigdala da ek sinaptik değişiklikler ile yeni bir öğrenme formu oluşması söz konusudur. Bu değişiklikler, gerçek öğrenmeyi inhibe ederek, ancak onu ortadan kaldırmadan, anksiyete ve korkunun semptomlarını baskılayabilir.**

Korku sönmesi VMDFK ve hipokampustan gelen sinir girdileri, amigdalanın interkalat hücre kitlesinin içinde yer alan inhibitör GABA'eriik ara nöronlarla sinaps yapan lateral amigdala da ki glutamaterjik nöronları aktive ettiğinde ortaya çıkar. Bu durum santral amigdala içinde bir kapı kurar ve sistemde korku koşullaması devresi hakim olursa korku meydana gelir ve korku sönmesi devresi hakim olursa (kapıdan) korku çıkışı olmaz.

# Kortiko-Striatal-Talamik-Kortikal (KSTK) Devreler ve Endişenin Nörobiyolojisi

AB'nın ikinci ana belirtisi olan endişe başka bir özgül beyin devreleri grubu ile ilişkilidir.

Endişeli beklentiler, katastrofik düşünce (felaket düşünceleri) ve obsesyonel endişe, **prefrontal kortekste ki kortiko-striatal-talamik-kortikal (KSTK) geri bildirim devreleri ile bağlantılıdır. GABA, dopamin, NA, glutamat ve serotonin başta olmak üzere çeşitli nörotransmitterler ve voltaj kapılı iyon kanalları dahil olmak üzere bazı düzenleyiciler bu devreleri modüle etmektedir.**



- **Met genotipi düşük KOMT aktivitesi ve yüksek DA seviyeleri stresle birleştiğinde** bilişsel bilgi işlemeyi bozan ve bu devrede endişe ve obsesyonlar gibi anksiyete semptomları oluşturan aşırı dopamin aktivitesine de yol açabilir.
- Çok fazla DA aktivitesi DLPFK'deki piramidal nörönların "ahenksiz" ęalıřmasına yol açabilir.
- KOMT'un Met varyantına sahip olanlar, stres altında artan dopamini gerektiği şekilde kullanmayarak/tüketemeyerek dekompanse olabilirler ve daha düşük KOMT aktivitesinden dolayı fazla dopamini işleyemediklerinden dolayı bir AB gelişimi için yüksek riske sahip olan "endişeli ve korku içinde yaşayan kişiler"dir.

# ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

- Post travmatik Stres Bozukluğu
- Genel olarak, PTSD'deki fonksiyonel nörogörüntüleme bulguları, amigdalanın aşırı duyarlı olduğu ve VMPFC bölümlerinin en azından bazı PTSD hastalarında duyarlılığının az olduğu hipotezini desteklemektedir.
- Az sayıda çalışma olmasına rağmen ACC'deki azalmış hacimler ve gri madde yoğunlukları oldukça tutarlıdır. Bulgular dACC'nin ve insular korteksin PTSD'de aşırı tepki verebileceğini düşündürse de insular korteks aşırı duyarlılığı, PTSD'de spesifik olarak görünmemektedir.
- **Son olarak, çalışmaların çoğunda PTSD hastalarında hipokampal hacimlerde azalma olduğu, hipokampal fonksiyon da anormallik olduğu ancak anormalliğin nörogörüntüleme sırasında tamamlanan görev türüne bağlı görünmektedir.**

(Etkin ve Wager, 2007)

- Panik Bozukluk

**Nörobilim modellerinden birine göre panik bozuklukta, amigdala, hipokampus, talamus ve beyin sapı yapılarını içeren “korku ağı” aşırı duyarlıdır.**

Dahası frontal korteks yukarıdan aşağıya inhibisyonun amigdalaya girişini sağlamada başarısızdır ve bu da amigdalanın aşırı derecede aktivasyonuna ve tüm korku ağının gereksiz şekilde harekete geçirilmesine neden olur ve panik atakla sonuçlanır.

## Özet

Birçok çalışmada PB'ta amigdala ve beyin sapı aşırı duyarlı bulunmuştur, rACC ve dACC aktivasyonu artmış gibi ve bu bölgelerdeki gri cevher hacimleri azalmış gibi görünmektedir.

Çeşitli çalışmalarda PB'ta amigdala, medial prefrontal korteks, insular korteks ve beyin sapında azalmış GABAA-BDZ ve 5-HT1A reseptör bağlanması saptandı.

(Domschke ve ark., 2006, 2008; Han ve ark., 2008; Pillay ve ark., 2006, 2007; Uchida ve ark., 2008)

- **Sosyal Fobi**

Sosyal fobide amigdala yanıtlarındaki artış; korkuların artması, sosyal anksiyete semptomlarının ağırlığı ve durumluk-süreklilik kaygı envanteri skoru ile tam olarak ilişkili bulundu.

SF genetik yatkınlığı serotonin taşıyıcı polimorfizminin kısa alleline sahip olan sosyal fobi hastalarının, kalabalıkta konuşma esnasında uzun allellere kıyasla amigdala yanıtlarının daha fazla olduğu bulgusu ile desteklenmiştir.

Başarılı bir tedavi ile sosyal fobide topluluğa konuşma esnasında amigdala aktivasyonunda azalma gözlenir.

(Lanzenberger ve ark., 2007; Tillfors ve ark., 2001; Blair ve ark., 2008; Evans ve ark., 2008; Guyer ve ark., 2008; Phan ve ark., 2006; Cooney ve ark., 2006; Furmark ve ark., 2004; Furmark ve ark., 2002, 2005; Kiltz ve ark., 2006)

- Spesifik Fobi

Fobilerin etyolojisinin erken modelleri korku koşullandırma ve söndürme üzerine odaklanmıştır ve bu nedenle amigdala ve mPFC ile ilişkilendirilmiştir. Kuşkusuz böyle korku koşullanma modelleri fobileri olan birçok bireyin koşullama olayını hatırlayamaması nedeniyle eksik kalmaktadır.

(Fyer, 1998)

## Özet

Spesifik fobide amigdala, dACC ve insular korteks fobi ile ilgili resimler, videolar ve kelimelerin yanı sıra korkulu yüz ifadelerine yanıt olarak aşırı tepkilidir. Başarılı bir tedaviyle bu anormallik düzelme eğilimindedir. rACC ile ilgili bulgular daha az ve karışıktır.

- Yaygın Anksiyete Bozukluğu

YAB'da farklı psikofizyolojik eksenlerde ifade edilen emosyon disregölasyon semptomları aynı noktadan orijin alıyor olabilir, buradan hareketle;

- otonomik kontrol,
- dikkatle ilgili kontrol,
- affektif kontrol fonksiyonlarını integre eden, emosyonel düzenlemenin altında yattığı düşünölen bir ağ modeli önerilmiştir.

(Thayer ve Lane, 2000)



Farkındalığın nörobiyolojik korelatlarına bakıldığında;

Aktüele yönelik farkındalığı olan bireylerde sağ hipokampus/amigdala ve bilateral ACC'de gri cevher hacminde artış ve bilateral PCC ile sol OFC gri cevher hacminde azalma izlenmiş.

Bu özellik farkındalığın emosyonel regülasyon, yürütücü dikkat ile ilgili bölgelerce belirlendiğini gösteriyor şeklinde yorumlanmıştır.

(Lu ve ark., 2014)

- Yayınlanan az sayıda yazıda amigdala, PFC ve ACC üzerinde durulmuştur.
- Amigdala korku devresinin ana yapısı olarak düşünölmektedir.
- PFC frontal aşırı kontrolden sorumlu tutulmaktadır (perseveratif biliş).
- ACC ise emosyon regölasyonu ve otonomik kontrolün esas yeridir.
- Amigdala ve dorsomedial prefrontal korteks büyümesi bildirilmiştir.
- YAB tanılı yetişkinlerde bilateral hipotalamus hacimlerinin azaldığı bildirilmiştir.

(Hilbert ve ark., 2014; Davis ve ark., 2010; Thayer ve Lane, 2000; Critchley ve ark., 2003; Etkin ve ark., 2009; Schienle ve ark., 2011; De Bellis ve ark., 2000; De Bellis ve ark., 2002; Strawn ve ark., 2013; Terlevic ve ark., 2012)

Çok az çalışma endişe gibi çekirdek semptomların nörostrüktürel korelasyonlarını incelemiştir.

Bir çalışmada endişe düzeyleri ile mOFC arasında pozitif yönlü bir korelasyon izlenirken, DLPFC veya amigdala hacmi ile bir ilişki gözlenmemiştir.

(Mohlman ve ark., 2009)

YAB'da nabız değişkenliğindeki artışıla bilateral insulada, bilateral operkular korteks, sağ presantral/supramarginal girus, anterior singulat korteks ve parasingulat girus gri cevher hacimlerindeki azalma arasında bir pozitif korelasyon mevcuttu.

**Her ne kadar nabız değişkenliğinin nörostrüktürel korelatlarına yönelik çalışmalar kısıtlı olsa da insüler atrofinin postürel taşikardi sendromu gibi çarpıntı, baş dönmeleri, düşüncelerde bulutlanma, bulanık görme, yorgunluk, anksiyete, depresyonla karakterize bir tabloyla ilişkili olduğunu biliyoruz** (Umeda et al., 2015). **Vücuttan gelen inputları işleme si itibariyle insulanın bu gibi fenomenler için kilit alan olduğu düşünölmekte** (Critchley, 2009).

## Anksiyete Bozuklukları Nörodevre Çalışmaları İçin Sorun!

Teknik taraftan fonksiyonel beyin görüntüleme tekniklerinin mekansal çözünürlüğü sınırlıdır ve en iyi uzamsal çözünürlüğe sahip olan teknikler bile çok küçük bitişik yapılar arasını doğru olarak ayırt edemezler. Bu fMRI çalışmaları için hipotalamus gibi potansiyel olarak önemli yapıların çözümünü, özellikle korku/anksiyete nörodevre çalışmalarını sorunlu hale getirir.

# Anksiyete Nörobiyolojisinde Cinsiyet Farklılıkları: Erişkin Hipokampal Nörogeneze Odaklanma

- Nörobiyolojik düzeyde kaygı temelini, hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksenini tarafından düzenlenen savaş ve kaç cevaplarının temel mekanizmasının bozulması olduğu düşünülmektedir.
- Bu nedenle, korku ve anksiyete, amigdala, hipotalamus, periakuduktal gri ve hipokampus gibi HPA aksinin düzenlenmesine katılan beyin yapılarını içerir.
- Yaşam boyunca yeni fonksiyonel nöronlar üretmek için olağanüstü kabiliyete yetişkin hipokampal nörogenez denir.
- Yeni üretilen nöronlar da korku ve kaygı düzenlemesiyle ilişkilidir.
- Kanıtlar hem progesteron hem östrojenlerin, erişkin dişilerin hipokampusunda yeni nöronların çoğalmasında ve hayatta kalmasını arttırmada önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

# Erişkin Hipokampal Nörogenez ve Anksiyete

Bu bağlamda, hipotalamus ve amigdala gibi yapılarda tanımlansa da, erişkin beyindeki nörojenik oyuklar esas olarak hipokampus dentat girus (DG) ve lateral ventriküllere bitişik subventriküler bölgeye (SVZ) ait olduğu düşünülmektedir.

**Hipokampus strese aşırı duyarlı bir bölgedir.**

**Nörogenezin patolojik anksiyete gelişimiyle bağlantılı olduğu önerilmiştir.**

**Kronik stresin hipokampal nörogenezi azalttığı ve HPA ekseninin aktivitesini değiştirdiği, böylece hipokampusun stres ve anksiyete tepkilerinde yer alan beyin alanlarını modüle etme yeteneğini zayıflattığı gösterilmiştir.**