

Glutamaterjik Sistem, N-Metil-D-Aspartik Asit Reseptörleri ve Depresyon

Yrd. Doç. Dr. Ümit TURAL*, Prof. Dr. Emin ÖNDER*

Eksitatör amino asitler beyinde bol miktarlarda bulunmaktadır. Memeli beyindeki nöronların %50'si nörotransmitter olarak glutamati kullanmaktadır. Glutamat, beyinde en bol bulunan eksitatör amino asit nörotransmitterdir ve iyonotropik ve metabotropik glutamat reseptörlerini uyararak etkisini ortaya çıkarır (Conn ve Pin 1997, Sanacora 2002). İyon kanalları ile eşleşmeli iyonotrofik glutamat reseptörleri N-metil-D-aspartik asit reseptörleri (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit (AMPA) ve kainat reseptörleri olarak sınıflandırılırlar (Monaghan ve ark. 1989). Metabotropik glutamat reseptörleri G proteinleri ile eşleşmeli olan ve göreceli olarak daha yeni glutamat reseptörleridir (mGlu) ve 8 farklı alt tipi tanımlanmıştır (Şekil 1). Sekiz adet olan bu metabotropik glutamat reseptörü amino asit dizilişleri, reseptöre bağlanmaları, etkileri ve farmakolojik özellikleri göz önüne alınarak üç grupta incelenmektedir (Pin ve Duvoisin 1995).

Glutamatin merkezi sinir sisteminin hem fizyolojisinde hem de patofizyolojisinde önemli roller üstlendiği düşünülmektedir. Merkezi sinir sisteminin değişik bölgeleri arasındaki iletişimde ve döngülerde glutamaterjik yollar önemli yer tutmaktadır (Şekil 2). Eldeki bilgiler iyonotrofik glutamat reseptör sistemi-

nin bir grup nöropsikiyatrik hastalıklarda yer aldığını göstermektedir (Wroblewski ve Danysz 1989, Danysz ve ark. 1996). Ayrıca glutamaterjik sistemin anksiyolitik (Wiley ve ark. 1995) ve antidepresan (Skolnick ve ark. 1996) ilaçların etki düzeneklerinde yer aldığı düşünülmektedir. Glutamaterjik sistemin şizofrenide obsesif kompulsif bozuklukta, alkol bağımlılığında ve nörodejeneratif hastalıklarda rol oynadığı gösterilmiştir (Carlsson 2001, Danbolt 2001). Glutamatin mizaç bozukluklarındaki rolünü destekleyen bilgiler (1) Hayvan deneylerinde glutamaterjik sistemde stresle ilişkili değişiklikler gözlenmesinden ve bunun nöron kaybı (eksitotoksosite) ile olası ilişkisinden, (2) Depresyonlu hastalarda glutamaterjik sistem bozukluklarının gösterilmesinden, (3) Antidepresan ve mizaç düzenleyici ilaçların glutamaterjik etkilerinden, (4) Depresyon tedavisinde glutamati etkileyen ajanların etkinliğinden gelmektedir.

Hayvan Çalışmalarında Strese İlişkin Etkiler

Glutamaterjik nörotransmisyon sistemi strese yanıt tepkilerinde büyük oranda yer almakta ve nörotoksosite ile sonuçlanmaktadır. Stresin hipokampus ve prefrontal kortekste sinaptik glutamat konsantrasyonunu arttırdığı (Moghaddam ve ark. 1994) ve hipokampus ile hipotalamustaki (Nowak ve ark. 1995a) glutamat reseptör işlevlerini değiştirdiği gösterilmiştir. Başka çalışmalar paralimbik-hipotalamopituitar aksın (HPA) strese yanıtı ile glutamaterjik sistemin yakın ilişkili olduğunu göstermektedir. Glutamat, portal dolaşıma kortikotropin salıcı faktör

* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İZMİT

(CRF) salımını uyarma gücüne sahiptir (Feldman ve Wiedenfield 1997). Glutamatın stres yanıtında varsayılan bu rolü ile uyumlu olarak, NMDA reseptör antagonistlerinin hayvanlarda zorlu yüzme testinde hareketsizlik zamanını azaltmakta (Maj ve ark. 1992) ve kronik strese beraber gözlenen pek çok davranışsal bozukluğu önleyebilmektedir (Ossowska ve ark. 1997).

Mizaç Bozukluğu Olan Hastalarda Glutamaterjik Sistem Bozukluğuna İlişkin Kanıtlar

Plazmada glutamat ve eksitatör amino asit düzeyleri ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve yön gösterici olmaktan şimdilik uzaktır. Altamura ve ekibi (1993) ilk çalışmalarında bir grup mizaç bozukluğu olan hastada yükselmiş plazma glutamat seviyeleri bildirmiş olsalar da daha sonraki çalışmalarında (Altamura ve ark. 1995) ilaç almayan depresyonlu hastalar ve normal kontroller arasında fark bulamamışlardır. Mauri ve arkadaşları (1998) depresyonlu hastalarda kontrollere göre yükselmiş plazma ve platelet glutamat seviyeleri bulmuşlar, Maes ve arkadaşları (1998) ise depresyonlu hastaların plazma ve platelet düzeylerinde yaş ve cinsiyet eşleşmeli normal kontrollere göre farklılık bulamamışlardır. Çok az sayıda çalışma depresyonda glutamatın serebrospinal sıvıdaki (BOS) konsantrasyonunu değerlendirmiştir. Hastanede yatan ve ağır depresyonu olan hastaların BOS glutamat düzeylerinin manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) tekniği ile sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması sonucunda, depresyonlu hastalarda yükselmiş BOS glutamin konsantrasyonu bulunmuştur (Levine ve ark. 2000). Ancak Hiroka ve arkadaşları (1989) işlevsel psikozlarda (şizofreni, mani ve diğer psikozlar) BOS glutamin düzeylerinin nörotik hastalığı, serebrovasküler hastalığı olanlardan ya da metabolik nöropatili hastalardan farklı olmadığını bulmuşlardır.

Kronik depresyonlu hastaların beyin cerrahisi girişimi sonucunda toplanan doku örneklerinde prefrontal korteks glutamat konsantrasyonunun araştırıldığı tek bir çalışma anlamlı bir fark bulamamıştır (Francis ve ark. 1989). Başka bir çalışma da depresyon sonucu intihar ederek ölenlerin beyninde NMDA reseptörlerine yanışmalı bağlanmada kontrol grubuna göre anlamlı fark bulamamıştır (Holemans ve ark. 1993). Glutamat, glutamin ve GABA konsantrasyonlarının kombine in vivo ölçümleri 1H-MRS ile yapılabilmektedir. Bu yöntemle Cousins ve Harper (1996) Taxol ve Neupogen kemoterapisi alan hastalarda gözlenen

geçici suicidal depresyon sırasında anterior singulat kortekste geçici glutamat azalması bulmuşlardır. Yakın dönemde Auer ve arkadaşları (2000) şiddetli depresyonu olan hastaların anterior singulat korteksinde azalmış glutamat bildirmişlerdir. Depresyon sırasında anterior singulat korteksinde azalmış olarak bulunan glutamatın elektro konvulzif tedavi sonrasında arttığı bildirilmiştir (Sanacora 2002). Nowak ve arkadaşları (1995b) intihar ile ölen deprese hastalarda frontal glutamat reseptörlerine agonist bağlanmasında bir azalma bildirmişlerdir.

Antidepresan ve Mizaç Düzenleyici İlaçların Glutamaterjik Etkileri

NMDA tipi glutamat reseptörlerinin antidepresan ilaçların etki düzeneklerinde yeri olduğu düşüncesi her geçen gün güçlenmektedir. NMDA reseptörlerinin glisin-B kısmında oluşan down-regülasyonun antidepresan ilaç etkisinin ortak bir yolu olduğu ileri sürülmektedir (Skolnick 1999). Terapötik dozlarında bir antidepresan olan desimipramin, doğrudan NMDA reseptör antagonizması yapmaktadır (White ve ark. 1990). NMDA reseptörleri dopamin salgısını da regüle etmektedir. Fare korteksine verilen NMDA kortikal dopamin içeriğini azaltmaktadır. Bir antidepresan olan klomipraminin akut uygulamalarında değil ama kronik (15 gün) uygulanmasında fare frontal korteksinde dopamin içeriğini arttırmaktadır. NMDA uygulaması ise dopamin ve serotoninin ekstrasellüler düzeylerini azaltmaktadır. Kronik antidepresan uygulaması sonrasında ise NMDA'nın dopamin ve serotoninin ekstrasellüler düzeylerini azaltıcı etkisi ortadan kalkmaktadır. Bu bulgu klomipraminin antidepresan etkinliğinde NMDA reseptör antagonizmasının ve/veya NMDA reseptörlerinde uyumsal değişikliklerin de rolü olduğunu düşündürmektedir (Pallotta ve ark. 1999, Pallotta ve ark. 2001).

Bazı mizaç düzenleyici moleküller glutamaterjik işlevleri zayıflatıyor gibi görünmektedir. Mizaç düzenleyici ilaçların öncü molekülü olan lityumun tekrarlayan uygulamaları sonucu sinapstan glutamat alımını arttırdığı (Dixon ve Hokin 1998), glutamaterjik reseptör işlevlerini zayıflatığı (Nonaka ve ark. 1998) ve glutamat reseptörlerinin uyarılması ile aktive olan hücre içi sinyal akışının azaldığı gösterilmiştir (Manji ve Lenox 1999). Antikonvülzan ve voltaj duyarlı kalsiyum kanalı antagonisti mizaç düzenleyiciler glutamat salımını azaltmakta ve glutamat reseptörlerinden başlayan hücre içi sinyal akımını baskılamaktadırlar (Manji ve ark. 1999).

Antidepresan İlaç Olarak NMDA Antagonistleri

Hayvan Çalışmaları

Hayvan modellerinde NMDA reseptör antagonistlerinin antidepresan benzeri etkiler gösterdiğine dair bilgilerimiz artmaktadır. Yarışmasız NMDA reseptör antagonistlerinin (amantadin ve memantadin), yarışmalı NMDA reseptör antagonistlerinin (CGP 37849) ve Glisin-B kısmi agonistlerinin (ACPC) değişik hayvan deneylerinde antidepresan etkileri gözlenmiştir (Ossowska ve ark. 1997, Skolnick 1999, Sanacora 2002). NMDA reseptör antagonizmasının antidepresan benzeri etki çıkarmasının altında yatan düzenegin nasıl olduğu henüz tam anlaşılabilmiş değildir. Bununla beraber birkaç olası yol vardır. Örneğin NMDA reseptör antagonistlerinin antidepresanlara benzer şekilde β -adrenerjik reseptörleri down regüle ettiği, 5-HT_{1A} reseptör sayısını arttırdığı ve serotonerjik işlevleri güçlendirdiği bilinmektedir (Pallotta ve ark. 2001, Sanacora 2002).

İnsan Çalışmaları

İnsanlarda NMDA reseptör antagonistlerinin antidepresan aktivitesi dikkati az çekmiştir. Başlangıçta antitüberküloz tedavide kullanılan bir antibiyotik olan ve NMDA antagonizması yapan D-sikloserin kullanan hastalarda deprese mizaç, uykusuzluk ve azalmış iştah gibi belirtilerde hızlı bir iyileşme olduğu aktarılmaktadır (Sanacora 2002). NMDA reseptörlerinin yarışmasız ve düşük afiniteli bir antagonisti olan amantadin ile tedavi edilen depresyonlu ve katatonik olgular bildirilmiştir (Dietrich ve ark. 2000, Huber ve ark. 1999, Northoff ve ark. 1997). Yarışmasız NMDA

reseptör antagonisti olan memantadin de bazı hastalarda mizaç ve motor aktivite düzelmesinde yararlı bulunduğu aktarılmaktadır (Sanacora 2002). Kısa bir süre önce plasebo kontrollü pilot bir çalışmada NMDA reseptör antagonisti özellikler gösteren ketaminin tek doz intravenöz uygulamasının depresyonlu hastalarda saatler içerisinde ortaya çıkan antidepresan etkisinin olduğu bildirilmiştir (Berman ve ark. 2000). Her ne kadar NMDA reseptör antagonistlerinin antidepresan etkinliğini destekleyen kesin kanıtlar olmasa da eğer bu doğru ise, NMDA antagonistlerinin hızlı ortaya çıkan bir antidepresan etkinliklerinin olabileceği beklenebilir.

Sonuç

Mizaç bozukluklarının patofizyolojisinde, antidepresan ve mizaç düzenleyici ilaçların etki düzeneklerinde ana nörotransmitter sistemi olan glutamaterjik sistemin ve NMDA reseptörlerinin yeri olduğuna dair bilgilerimiz giderek artmaktadır. Ancak henüz güvenilir ve etkisini doğrudan glutamaterjik sistem veya NMDA reseptör antagonizması ile gösteren bir antidepresan ilaç bulunmamaktadır. MRS gibi görece yeni teknikler, amino asit fizyolojisine ve metabolizmasına ait bilgilerimizin artması şimdilerde mizaç bozukluklarının patofizyolojisini anlamamızda ve tedavi etmemizde yeni ufuklar açacaktır. Depresyon ve stresle oluşan nöronal atrofi ve glial bozulmalarla eksitator amino asitlerin ilişkisi nöropsikiyatrik tabloların oluşumundaki ortak yol olabilir. İnhibitör ve eksitator uyarımlar arasındaki dengesizlik atrofi ve nörotoksiteyi güçlendirerek kortikal nöron aktivitesinde dengesizliğe ve psikopatoloji şiddetine katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

- Altamura C, Maes M, Dai J ve ark. (1995) Plasma concentrations of excitatory amino acids, serine, glycine, taurine and histidine in major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 5(Suppl):71-75.
- Altamura CA, Mauri MC, Ferrara A ve ark. (1993) Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. *Am J Psychiatry*, 150:175-178.
- Auer DP, Pütz B, Kraft E ve ark. (2000) Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*, 47:305-313.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A ve ark. (2000) Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 47:351-354.
- Carlsson ML (2001) On the role of prefrontal cortex glutamate for the antithetical phenomenology of obsessive compulsive disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 25:5-26.
- Conn PJ, Pin JP (1997) Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 37:205-237.
- Cousins JP, Harper G (1996) Neurobiochemical changes from Taxol/Neupogen chemotherapy for metastatic breast carcinoma corresponds with suicidal depression. *Cancer Lett*, 110:163-167.
- Danbolt NC (2001) Glutamate uptake. *Prog Neurobiol*, 65:1-105.
- Danysz W, Parsons CG, Bresnik I ve ark. (1996) Glutamate in CNS Disorders. *Drugs News Perspectives*, 8:261-277.

- Dietrich DE, Kleinschmidt A, Hauser U ve ark. (2000) Word recognition memory before and after successful treatment of depression. *Pharmacopsychiatry*, 33:221-228.
- Dixon JF, Hokin LE (1998) Lithium acutely inhibits and chronically up-regulates and stabilizes glutamate uptake by presynaptic nerve endings in mouse cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95:8363-8368.
- Feldman S, Wiedenfield J (1997) Hypothalamic mechanisms mediating glutamate effects on the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *J Neural Transm*, 104:633-642.
- Francis PT, Poynton A, Lowe SL ve ark. (1989) Brain amino acid concentrations and Ca^{++} dependent release in intractable depression assessed antemortem. *Brain Res*, 494:315-324.
- Hiraoka A, Miura I, Tominaga I ve ark. (1989) Capillary isochophrotic determination of glutamine in cerebrospinal fluid of various neurological disorders. *Clin Biochem*, 22:293-296.
- Holemans S, De Paermentier F, Horton RW ve ark. (1993) NMDA glutamatergic receptors, labeled with [3H]MK-801, in brain samples from drug-free depressed suicides. *Brain Res*, 616:138-143.
- Huber TJ, Dietrich DE, Emrich HM (1999) Possible use of amantadine in depression. *Pharmacopsychiatry*, 32:47-55.
- Levine J, Panchalingam K, Rapoport A ve ark. (2000) Increased cerebrospinal fluid glutamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 13:586-593.
- Maes M, Verkerk R, Vandoolaeghe E ve ark. (1998) Serum levels of excitatory amino acids, serine, glycine, histidine, threonine, taurine, alanine and arginine in treatment-resistant depression: Modulation by treatment with antidepressants and prediction of clinical responsivity. *Acta Psychiatr Scand*, 97:302-308.
- Maj J, Rogoz Z, Skuza G ve ark. (1992) Effects of MK-801 and antidepressant drugs in the forced swimming test in rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2:37-41.
- Manji HK, Bebchuk JM, Moore GJ ve ark. (1999) Modulation of CNS signal transduction pathways and gene expression by mood-stabilizing agents: Therapeutic implications. *J Clin Psychiatry*, 60(Suppl 2):27-39.
- Manji HK, Lenox RH (1999) Ziskind-Somerfeld Research Award. Protein kinase C signaling in the brain: Molecular transduction of mood stabilization in the treatment of manic depressive illness. *Biol Psychiatry*, 46:1328-1351.
- Mauri MC, Ferrara A, Boscati L ve ark. (1998) Plasma and platelet amino acid concentrations in patients affected by major depression and under fluvoxamine treatment. *Neuropsychobiology*, 37:124-129.
- Moghaddam B, Balinao ML, Stein-Behrens B ve ark. (1994) Glucocorticoids mediate the stress induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Res*, 655:251-254.
- Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW (1989) The excitatory amino acid receptors: Their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 29:365-402.
- Nonaka S, Hough CJ, Chuang DM (1998) Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting NMDA receptor mediated calcium influx. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95:2642-2671.
- Northoff G, Eckert J, Fritze J (1997) Glutamatergic dysfunction in catatonia? Successful treatment of three acute akinetic catatonic patients with the NMDA antagonist amantadine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62:404-406.
- Nowak G, Ordway GA, Paul LA (1995b) Alterations in the NMDA receptor complex in the frontal cortex of suicide victims. *Brain Res*, 675:157-164.
- Nowak G, Redmond A, McNamara M ve ark. (1995a) Swim stress increases the potency of glycine at the NMDA receptor complex. *J Neurochem*, 64:925-927.
- Ossowska G, Klenk-Majewska B, Szymenzyk G (1997) The effect of NMDA antagonists on footshock-induced fighting behavior in chronically stressed rats. *J Physiol Pharmacol*, 48:127-135.
- Pallotta M, Segieth J, Sadideen F ve ark. (2001) Repeated but not acute clomipramine decreases the effect of NMDA receptor activation on serotonergic transmission between the raphe nuclei and frontal cortex. *Neuropharmacology*, 41:294-300.
- Pallotta M, Segieth J, Whitton PS (1999) Chronic but not acute clomipramine alters the effect of NMDA receptor regulation of dopamine release in rat frontal cortex. *Neurosci Lett*, 262:187-190.
- Pin JP, Duvoisin R (1995) The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacology*, 34:1-26.
- Sanacora G (2002) Evidence for GABAergic and glutamatergic involvement in the pathophysiology and treatment of depressive disorders. *Biological Psychiatry* HAH D'haenen. JA denBoer, P Willner (Ed), West Sussex, John Wiley & Sons, s.739-749.
- Skolnick P (1999) Antidepressants for the new millennium. *Eur J Pharmacol*, 375:31-40.
- Skolnick P, Layer RT, Popik P ve ark. (1996) Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: Implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry*, 29:23-26.
- White G, Lovinger DM, Peoples RW ve ark. (1990) Inhibition of NMDA activated ion current by desmethylimipramine. *Brain Res*, 537:337-339.
- Wiley JL, Cristello AF, Balster RL (1995) Effects of site-selective NMDA receptor antagonists in an elevated plus-maze model of anxiety in mice. *Eur J Pharmacol*, 294:101-107.
- Wroblewski JT, Danysz W (1989) Modulation of glutamate receptors: Molecular mechanisms and functional implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 29:441-474.

