

Serotonin Bilişsel İşlevlerdeki Rolü

Metehan Irak

Bahçeşehir Üniversitesi

Özet

Serotonin memelilerde birçok bilişsel işlev ve davranışla yakından ilişkilidir. Bu derleme çalışmasında bilişsel işlevler ve serotonin arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar derlenmiş, çeşitli hasta grupları ya da sağlıklı gönüllülerle yürütülen, serotonin düzeyinin farmakolojik olarak değiştirildiği ve bu değişikliğin dikkat, bellek, karar verme ve bilişsel esneklik gibi bilişsel işlevler üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmaların sonuçları değerlendirilmiştir. Serotonin duygusal bilgi işleme süreçleriyle ilişkisi ayrıca incelenmiştir. Bu çalışma kapsamında incelenen farmakolojik müdahaleler yalnızca seçici serotonin geri alım engelleyicilerinin etkisini inceleyen ilaçlarla sınırlı tutulmuştur. Sonuçlar, serotonin düzeyindeki artma ya da azalmanın bilişsel performansı olumlu ya da olumsuz yönde etkilediğini, ayrıca serotonin düzeyindeki değişikliğin bilişsel sisteme girecek ve işlenecek olan bilginin duygusal açıdan türünü (olumlu, olumsuz ya da yansız) etkilediğini göstermiştir. Bu sonuçlar ayrıca serotoninin sisteme giren uyarıların seçimi, uyarının türüne karar verilmesi, uyarıların bazılarının elenerek sistem dışına atılması ve uyarıların gerektiğinde hatırlanmak üzere bellekte depolanması şeklinde özetlenebilecek bilgi işleme sürecinde önemli bir aracı rolü olduğuna işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Serotonin, bilgi işleme, bellek, dikkat, karar verme

Abstract

There are close relationships between serotonin and several cognitive functions and emotions in mammals. In this study, several studies which investigated the relationship between serotonin and cognitive functions were reviewed. The focus was on the results of previous studies that investigated the psychopharmacological manipulations in either healthy volunteers or different patient groups, and explored the effects of this serotonin manipulation on different cognitive functions such as, attention, memory, decision making, and cognitive flexibility. In addition, the relationship between serotonin and emotional information processing were reviewed separately. Regarding the pharmacological applications, only effects of SSRIs were investigated. Results showed that changes on level of serotonin either have significant positive or negative effect on cognitive functions. Also changes in serotonin level has significant effect on emotional aspects (positive, negative, neutral) of stimulus which are receiving and processing by the cognitive system. Results also indicated that serotonin has an important mediator role in the information processing system by selecting or eliminating the stimulus, deciding the type of stimulus, and also by storing the information which will be retrieved in the future.

Key words: Serotonin, information processing, memory, attention, decision making

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5HT) çok sayıda davranışla ya da işlevle yakından ilişkisi olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında özellikle duyu durumunun düzenlenmesi, algılama, dikkat, motor davranışlar, cinsel istek, düşmanca tutum, saldırganlık ve dürtüsellik/tepkisellik öne çıkmaktadır. Serotonerjik sistemdeki bozukluklar birçok davranış bozukluğuyla da ilişkilidir. Depresyon, bipolar bozukluk ve obsesif-kompulsif bozukluk bunlara verilebilecek ilk örneklerdendir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar serotonin normal ve normal dışı bilişsel işlevlerle ilişkili olduğunu da ortaya koymuştur. Örneğin, düşük serotonin işleyişinin depresyonda bozulan bazı bilişsel işlevlerden sorumlu olduğu rapor edilmiştir (Riedel, Klaassen ve Schmitt, 2002). Benzer şekilde, serotonin işleyişindeki azalma ile Alzheimer hastalığında bozulan bilişsel işlevler arasında bir ilişki olduğu görülmüş, bu durumun yaşla birlikte bilişsel işlevlerde meydana gelen performans kaybı ya da bozulma için bir açıklama olabileceği belirtilmiştir (Davis, Charney, Coyle ve Nemerhoff, 2002; Lai ve ark., 2002).

Serotonin bilişsel işlevlerle ilişkisini ya da bu işlevler üzerindeki etkisini inceleyen oldukça başarılı hayvan çalışmaları ve bunların sonucunda geliştirilmiş modeller bulunmaktadır. Bu gözden geçirme çalışmasında ise serotonin insan bilişsel işlevleri üzerindeki rolünü ve etkisini ele alan çalışmaların bugün geldiği nokta özetlenmeye çalışılmıştır. Ayrıntılı olarak, çeşitli hasta grupları ya da sağlıklı gönüllülerle yürütülen, serotonin işleyişine farmakolojik müdahalelerin etkisinin incelendiği ve bu müdahalelerin çeşitli bilişsel işlevler üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmaların sonuçları değerlendirilmiştir. Ancak bu değerlendirmede ele alınan bilişsel işlevler dikkat, bellek, bilişsel esneklik ve karar verme başlıkları ile sınırlı tutulmuştur. Diğer yandan bu çalışma kapsamında incelenen farmakolojik müdahaleler yalnızca seçici serotonin geri alım engelleyicilerinin (selective serotonin re-uptake inhibitor: SSRI) etkisini inceleyen ilaçlarla sınırlı tutulmuş, antidepresanların etkilerini inceleyen araştırmalar kapsam dışında tutulmuştur. Bu amaçla 2011 Haziran dönemine kadarki Med-Line ve PsycInfo veri tabanları taranmış, çeşitli hasta grupları ya da sağlıklı gönüllülerle yürütülen, serotonin farmakolojik olarak değişimlendiği (ilaç isimleri olarak taramalarda sitalopram, essitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertralin kullanılmıştır) ve bu değişimlemenin dikkat, bellek, bilişsel esneklik ve karar verme türü bilişsel işlevler üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmalar incelemeye dahil edilmiştir.

İnsanda serotonin ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkileri incelemeye yönelik olarak farklı psikofarmakolojik yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar arasında son yıllarda öne çıkan ve giderek daha yaygın olarak kullanılan yöntem akut triptofan azaltması (ATA; acute tryptop-

han depletion) olarak bilinen yöntemdir (Moore ve ark., 2000). Bu yöntemle insan beyindeki serotonin düzeyi geçici bir süre için azaltılmaktadır. Ayrıntılandırılacak olursa, bu yöntemle serotonin insan beyindeki öncüsü (precursor) olan L-triptofan'ın (TRP) ulaşılabilirliği veya düzeyi azaltılmakta ve böylece 5HT ve 5HIAA düzeylerinde anlamlı düzeyde azalma meydana getirilebilmektedir. Diğer bir ifadeyle, ATA yöntemiyle gerekli aminoasit triptofan (acid tryptophan: TRP) düzeyi düşürülmekte, bu durum beyindeki TRP'nin kullanılabilirliğini düşürerek serotonin sentezlenmesini engellemektedir. Bu yöntemle örneğin, insanda ATA uygulamasından yaklaşık beş saat sonra serotonin sentezindeki azalmanın yaklaşık olarak %87 ile %97 arasında olduğu gözlenmiştir (Nishizawa ve ark., 1997).

İnsanda tedavi amaçlı olarak kullanılan SSRI ya da trisiklik antidepresanların (SSRI'lerden önce keşfedilmiş ve depresyonun tedavisinde sıklıkla kullanılan oldukça eski grup ilaçlardır) beyindeki serotonin düzeyini arttırıcı etkiye sahip oldukları bilinmektedir. Bu ilaçlar yoluyla serotoninin nöral yollardan geri alımı engellenmekte ve böylece serotonin düzeyinde artış meydana gelmektedir. Sözü edilen bu çalışmalar çoğunlukla hasta grupları üzerinde ve tedaviye yönelik olarak yürütülmektedir. Bu çalışmalarda öncelikli amaç tedavi etkinliğinin incelenmesi olmakta, ilaçların bilişsel işlevler üzerindeki etkisinin incelenmesi ise ikincil amaç olmaktadır. Daha az sayıda çalışmada ise bu ilaçlar sağlıklı gönüllü katılımcılara uygulanmakta ve ilaçların bilişsel işlevler üzerindeki etkisinin incelenmesi birincil amaç olmaktadır. SSRI dışındaki diğer ilaçların bilişsel işlevler üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar olmakla birlikte, SSRI grubu ilaçların bu tür çalışmalarda kullanım sıklığı daha fazla olduğu için, bu gözden geçirme çalışmasında yalnızca SSRI kullanılan araştırmalar ele alınmıştır. Ayrıca bu araştırmalarda incelenen bilişsel süreçler göz önünde bulundurularak bulgular sırasıyla dikkat, bellek, bilişsel esneklik ve karar verme alt başlıkları altında sırasıyla sunulmuştur. Çalışmanın son bölümünde ise serotoninin duygusal bilgi işleme süreçleriyle (emotional information processing) ilişkisini ele alan çalışmaların sonuçlarına ayrıca yer verilmiştir.

Serotonin ve Dikkat

Dış dünyanın farkında olma algıyla başlar. Algıyı belirleyen ya da etkileyen en önemli süreçlerden biri de dikkattir. Buna bağlı olarak bilgi işleme süreçlerinin temelini algılama ve dikkat oluşturmaktadır. Genel tanımla dikkat, bireyin duyu organlarıyla ulaşabildiği, duyu organlarıyla farkında olduğu çevresinde meydana gelen uyarıcıya ya da uyarıcılara zihinsel alıcılarını yönlendirmesidir (Pashler, 1998). Dikkatin yaşamsal önemi, çevremizde aynı anda varolan uyarıcılar arasından seçim yapma, gerekli olanları sisteme alma, gereksiz olanları

ise eleme ya da filtreleme işlevlerinden gelmektedir. Bu yönüyle dikkat, canlıların hayatta kalabilmesini (örn., tehlikeli uyarıcının farkına varma) ve çok karmaşık zihinsel işlevleri gerçekleştirebilmesini sağlayan geniş bir etkinlik yelpazesine sahiptir. Bu konudaki çalışmaların dikkatin iki genel türü üzerinde yoğunlaştıkları görülmektedir. Bunlar odaklanmış dikkat ve dikkatin sürdürülmesidir. İlerleyen bölümlerde bu dikkat türleriyle ilgili değerlendirmelere sırasıyla yer verilmiştir.

Odaklanmış ya da seçici dikkat terimi genelde, bir uyarıcının ayırdedici özelliklerinin farkına varılmasını ifade etmektedir. Sınırlı bir kapasiteye sahip olan dikkatte, eğer sistem uyarıcının o andaki kritik özelliklerinin seçilip alınması süreciyle meşgul ise, organizmanın o uyarıcı için seçici davrandığını söylemek mümkündür. Yani, seçici dikkat sırasında uyarıcının ayırdedici olmayan özellikleri uyarılma eşiğini aşmamaktadır (Pashler, 1998). Serotonin ve odaklanmış dikkat ilişkisinin incelendiği çalışmalarda çoğunlukla Stroop görevi ve ikili dinleme görevinin kullanıldığı göze çarpmaktadır. Bilindiği gibi, ikili dinleme görevinde her iki kulağa farklı işitsel uyarılar gönderilmekte, katılımcılardan her iki kulağa ya da yalnızca bir kulağa gelen uyarılara dikkat etmeleri istenmektedir. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, ATA uygulaması sonrası Stroop bozucu etki (interference) ve ikili dinleme görevi sırasındaki odaklanmış dikkat performanslarında olumlu yönde bir değişim meydana geldiği bulunmuştur (Schmitt ve ark., 2000). Bu bulgu bu konuda daha önce yapılmış olan çalışmaların bulgularıyla, yani, bozucu etki puanında olumlu yönde azalma ve tepki hızında artışın gözlemlendiği çalışmaların bulgularıyla (Coull ve ark., 1995) uyumludur. Ancak ilginç bir şekilde bu bulgular daha sonraki çalışmalar tarafından desteklenmemiştir. Sonraki çalışmalar ATA uygulamasının Stroop bozucu etki puanı üzerinde olumlu etkisi olduğuna işaret etse de, bu etkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Schmitt, Wingen, Ramaekers, Evers ve Riedel, 2006). Araştırma sonuçları arasındaki bu farklılıklara dikkat çeken yazarlar, bunun nedenleri arasında örneklemelerin özellikle yaş ve aile öyküsü (psikolojik ya da psikiyatrik sorunlara sahip bireylerin varlığı) bakımından oldukça çeşitlilik gösterdiklerini rapor etmişlerdir.

Sağlıklı gönüllülerde farklı SSRI'lar kullanılarak değişimlenen serotoninin odaklanmış dikkat üzerindeki etkisini inceleyen çalışmaların bulguları arasında farklılıkların olduğu görülmektedir. Genel olarak bakıldığında, Stroop performansının iki hafta süreli paroksetin (Hindmarch ve Harrison, 1998; Kerr, Fairweather, Mahendran, Hindmarch, 1992) sertralin (Schmitt ve ark., 2002) uygulamasından etkilenmediği görülmüştür. Ek olarak ikili dinleme görevi altında elde edilen performansın da sertralin uygulamasından etkilenmediği bulunmuştur.

Dikkat sürecinde, sürdürülen dikkat ya da canlılık/aktif uyarılmışlık (vigilance), ortaya konan bir faaliyetin icrası sırasında, görevin ya da faaliyetin gerektirdiği kapasite miktarının organizma tarafından tayin edilmesi, belirlenmesi ve dikkatlilik durumunun sürdürülmesidir (Lezak, 1995). Dikkatin sürdürülmesi testlerinde ya da görevlerinde genellikle, beklenmedik, sıklığı ve sürekliliği değişken türden uyarıcılar yer almaktadır. Serotonin ve dikkatin sürdürülebilirliği arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalarda Markworth Saat Testi'nin (Mackworth Clock Test) sıklıkla kullanıldığı görülmektedir. Bu test 2. Dünya Savaşı sırasında İngiliz Hava Kuvvetleri'nde çalışan radar teknisyenlerinin uyanıklık/uyarılmışlık düzeylerini test etmek amacıyla geliştirilmiş radar benzetimi (simulation) temelli bir görevdir. Serotonin alımının, insanda dikkatin sürdürülebilirliği performansını üzerinde, örneğin uzun zaman boyunca çevreye karşı uyanık (alert) kalmak gibi, bir etkisi olduğu bulunmuştur. Ramaekers, Muntjewerff ve O'Hanlon'un (1995) bir çalışmasında fluoksetin alımının, Markworth Saat Testi ile ölçülen dikkatin sürdürülebilirliği performansında azalmaya neden olduğu görülmüştür. Ayrıca benzer etki venlafaksin alımından sonra da gözlenmiş ve etkinin gücü tedavinin ilk haftasından sonra giderek artmıştır. Buna karşın Deijen, Loriaux, Orlebeke ve de Vries (1995) paroksetin kullanan sağlıklı gönüllülerle, sahte ilaç (placibo) alanların dikkatin sürdürülebilirliği performansları arasında anlamlı bir fark elde etmemişlerdir. Sonraki çalışmalar sertralin değil ancak paroksetin (Edgar ve ark., 2004), sitalopram (Riedel, Eikmans, Heldens ve Schmitt, 2005) ve esitalopram (Edgar ve ark., 2004) alımının dikkatin sürdürülebilirliğini olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir. Bu farklılığa tarama çalışmalarında dikkat çeken Schmitt, Wingen, Ramaekers, Evers, ve Riedel (2006), diğer SSRI'larla karşılaştırıldığında yalnızca sertralinin dikkatin sürdürülebilirliği üzerinde olumsuz etki yaratmadığını belirtmişlerdir. Bunun nedeni olarak da sertralinin dopamin geri alımını engelleyerek kortikal düzeydeki uyarılmayı kolaylaştırıcı bir etkiye sahip olma özelliğine işaret etmişlerdir. Diğer bir ifadeyle, serotonin uyarımıyla dikkatin sürdürülebilirliğinde meydana gelen bozulmanın, dopamin geri alımının engellenmesiyle ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır.

Depresif hastalarla yapılan çalışmalarda, başarılı farmakolojik tedaviden sonra (SSRI kullanılarak yapılan) bilişsel işlevlerde olumlu yönde bir iyileşme olduğu görülmektedir. Ancak Schmitt, Wingen, Ramaekers, Evers ve Riedel'e (2006) göre bu durum tamamen antidepressan tedavisinin bir sonucu değildir. Ayrıntılı olarak, bilişsel işlevlerde gözlenen iyileşme, serotonerjik antidepressan tedavisi ile serotonin düzeyinde meydana gelen artışın doğrudan bir sonucu olmadığı gibi, depresif belirtilerin azalmasına bağlı dolaylı (ikincil) bir sonuç da değildir. Bu durumda, klinik belirtilerdeki iyileşmenin,

bilişsel işlevlerdeki iyileşme ile ilişkili (korelasyonel) bir süreç olduğu yorumu daha kabul gören bir yaklaşım olacaktır.

Özetle serotonin ve dikkat arasındaki ilişki dikkatin türüne göre değişmektedir. Buna göre, serotonin alımının dikkatin sürdürülebilirliği üzerinde olumsuz bir etki yaratmakta olduğu, buna karşın dikkatin bir uyarıcıya odaklanması, dikkatin bölünmesi ya da dikkatin kaydırılması söz konusu olduğunda, serotoninin olumsuz bir etkisinin olmadığı görülmektedir (Mendelsohn, Riedel ve Sambeth, 2009). Bu durumun bir nedeni olarak, serotonin uyarımı sonrasında dikkatin bir uyarıcıya odaklanması sürecinde bir bozulma olmaması, ancak serotonin uyarımı sonrası dopamin geri alımı inhibitörlerinin faaliyetlerine devam etmesi nedeniyle dikkatin sürdürülebilirliğinin kesintiye uğraması gösterilmiştir.

Serotonin ve Bellek

Belleğin tek bir parçadan oluşan, bölünmez bir sistem olmadığı kabul edilmekte ve bellek birbirinden ayrı fakat birbirini etkileyen ve birbiriyle etkileşen sistemlerin bir temsili olarak tanımlanmaktadır. Schacter ve Tulving'e (1982) göre sözü edilen bu sistemlerin ortak bir işlevi vardır: edinilmiş ve kesinleşmiş olan bilgilerin kullanımına olanak sağlamak. ATA uygulaması sonrası uzun süreli bellek (USB) performansında belirgin bir azalmanın meydana geldiği oldukça yaygın bir bulgudur. Bu konudaki ilk çalışmaların birinde Riedel, Klaassen, Deutz, van Someren, ve van Praag (1999) kelime listesi kullanılarak ölçülen USB performansının ATA uygulaması öncesi ve sonrası farklı olduğunu bulgulamışlardır. Ayrıntılı olarak, serotonin düzeyindeki azalma, hatırlama ve tanıma performansındaki düşüşle ilişkili bulunmuştur. Ancak bu azalma kelimelerin sunumuyla bellek ölçümleri arasında geçen sürenin 30 dakika ya da daha uzun olduğu durumda ortaya çıkmıştır. Bu bulgular, serotonin düzeyindeki azalmanın, sisteme giren yeni bir bilginin kısa süreli bellekten (KSB) USB'ye aktararak özümsemesi ve kalıcı bilgi haline getirilmesi sürecine etki ettiği, ancak KSB performansını olumsuz etkilemediği şeklinde yorumlanmıştır. Sonraki çalışmalar serotonin düzeyindeki azalmanın, resimlerin (McAllister-Williams, Massey ve Rugg, 2002), şekillerin (Sobczak ve ark., 2002) ve görsel ya da işitsel olarak sunulmuş olan kelimelerin (Rowley, Van, Mortimore ve Cornell, 1998; Schmitt ve ark., 2000) gecikmeli tanınması ve hatırlanması üzerinde olumsuz etkisinin olduğunu göstermiştir.

Bu bulgulara karşın, ATA uygulamasının USB performansı üzerinde olumsuz etki yaratmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Hughes ve ark., 2003; Shansis ve ark., 2002). Örneğin, kelime listesinin öğrenilmesini gerektiren bir bellek görevinden sonra yapılan ATA uygulamasının, USB performansı üzerinde olum-

suz etkisi olmadığı görülmüştür (Schmitt ve ark., 2000). Bu sonuçlar ATA uygulamasının, öğrenilmiş olan yeni bilginin USB'de kalıcı bir bilgi haline gelmesi sürecine olumsuz etkide bulunduğuna işaret etmektedir, çünkü daha önceden öğrenilmiş olan (eski) bilgilerin hatırlanmasında, ATA uygulamasının doğrudan olumsuz etki yaptığını gösteren bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Ancak bu yorumu destekleyecek yeni araştırmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

Bellek çalışmalarında bellek görevini oluşturan uyarıcıların türünün önemli olduğu bilinmektedir. Özellikle kelimelerin kullanıldığı görevlerde kelimelerin taşıdığı duygu yükü (olumlu, olumsuz ya da yansız gibi) önemli bir durumdur. Bununla ilgili bir çalışmada ATA uygulamasının olumsuz duygu yüklü kelimelerin hatırlanmasına etki etmediği, ancak olumlu ve yansız (nötr) kelimelerin hatırlanması üzerinde olumsuz etkisinin olduğu bulunmuştur (Klaassen, Riedel, Deutz ve Van Praag, 2002). Bu bulgulardan hareketle yazarlar, serotonin düzeyindeki azalmanın olumsuz kelimelerin hatırlanmasıyla ilgili bir bellek yanlılığına yol açtığı yorumunu yapmışlardır. Bu yorumu destekleyen bir diğer çalışmada (Kilkens, Honig, van Nieuwenhoven, Riedel ve Brummer, 2004) ATA uygulamasının, olumlu anlam yüküne sahip kelimelerle ölçülen KSB performansını azalttığı görülmüştür. Bu sonuçlar bir arada ele alındığında, serotonin düzeyinin azaltılması ile olumsuz duygu durumun ortaya çıkışı arasında korelasyonel bir ilişki olduğu görülmektedir. Bu ilişkinin de olumsuz duygu/anlam yüklü uyarıların daha fazla hatırlanması yönünde bir bellek yanlılığına yol açabileceği söylenebilir. Aktarılan çalışmaların sonuçları arasında çelişkiler göze çarpmaktadır. Bu çelişkilerin kaynağına ilişkin açıklamalara bu bölümün sonunda yer verilmiştir.

Sağlıklı gönüllülerle yürütülen ve SSRI kullanımının bu katılımcıların bilişsel işlevleri üzerindeki etkisini inceleyen çalışmaların sonuçları arasında da farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin farklı dozlarda sertralin kullanan sağlıklı yaşlı katılımcıların KSB ve USB performanslarında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (Coffey, Jenkyn, Coffey ve Wells, 1994). Buna karşın sitalopram kullanan orta yaşlı sağlıklı katılımcıların USB performansında anlamlı azalmalar gözlenmiştir (Riedel, Eikmans, Heldens ve Schmitt, 2005). Ek olarak benzer bir bulgu, paroksetin kullanan orta yaşlı sağlıklı katılımcıların gecikmeli hatırlama performansları üzerinde de gözlenmiştir ve USB performansında anlamlı bir azalmanın olduğu rapor edilmiştir (Schmitt, Kruizinga ve Riedel, 2001).

Yukarıda aktarılan serotonin azaltımı ve USB arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmaların sonuçlarına genel olarak bakıldığında, sağlıklı katılımcıların serotonin kullandıktan sonra bellek performanslarında belirgin bir azalma olduğunu söyleyebilmek için elimizde henüz ye-

terli sonuç bulunmamaktadır. Buna karşın, bazı bulgular serotonerjik sistemde meydan getirilen aşırı uyarılmanın bellek performansında bir azalmaya yol açtığına işaret etmektedir (Schmitt, Wingen, Ramaekers, Evers ve Riedel, 2006). Ancak, bu azalmanın daha çok olumsuz duygu yüklü uyarıcılara yönelik bir bellek yanlılığına yol açtığını belirtmek gerekir. Diğer yandan, bu konudaki tarama makalelerinde Mendelsohn, Riedel ve Sambeth (2009), kullanılan bellek görevlerinin çeşitliliği, aynı bellek görevlerinde farklı uyarıcıların kullanılması gibi nedenlerin serotonin ve bellek işleyişi arasında kurulabilecek ilişkiyi zorlaştırdığını belirtmişlerdir. Buna karşın araştırma sonuçlarına genel olarak bakıldığında, ATA uygulamasının olaysal bellekteki sözel bilginin özümsemesini olumsuz etkilediğini, buna karşın anlamsal bellek performansının ATA uygulamasından etkilenmediğini rapor etmişlerdir.

Laboratuvarında deneysel yöntemle ölçülen bellek performansının dış geçerliğinin iç geçerliği kadar yüksek olmadığı gözönünde bulundurulduğunda, gündelik yaşamda serotonin faaliyetinin olağan/normal bellek performansı için tek belirleyici olmadığı yorumu yapılabilir. Diğer yandan, aktarılan çalışmaların sonuçları arasındaki çelişkilerin nedenlerine bakıldığında, katılımcı gruplarının yaş aralığının çok geniş olduğu (bazı çalışmalarda örneğin 20 ile 58 arası) görülmektedir. Diğer yandan, aynı bellek süreçlerini ölçmede kullanılan görevlerin farklı olması (örn., tanıma, hatırlama, ipuçlu hatırlama gibi), buna karşılık yapılandırılmış ve standarde edilmiş bellek testlerinin kullanılmamış olması bir diğer eksiklik olarak görülebilir. ATA ve SSRI uygulama süresinin yanı sıra, bellek ölçümlerinin bu uygulamalardan ne kadar sonra yapıldığına ilişkin olarak da çalışmalar arasında farklılıklar olduğu görülmektedir. Kullanılan ilaçların etki sürelerinin farklı olduğu bilinmektedir. Bellek performansına ilişkin ölçümlerin bu ilaçların etki süreleri gözönüne alınarak yapıp yapılmadığı bu araştırmalarda ayrıntılı olarak belirtilmemiştir. Sözü edilen bu durumların, araştırma sonuçlarını değerlendirirken göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Serotonin, Bilişsel Esneklik ve Karar Verme

Bilişsel esneklik süregiden davranışlarda yeni/değişen durumlara göre değişikliğe gitme yeteneği olarak tanımlanabilir. Bilişsel esneklik çok bileşenli bir süreç olup geribildirim analizi, davranış uyumu, yeni uyarıcı ve ödül arasındaki ilişkinin öğrenilmesi, davranış ketlemesi gibi alt süreçlerden oluşmaktadır. Bilişsel esnekliği ölçmede, karar verme görevleri ve Winconsin Kart Eşleme Testi (WKET) sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tür görevlerde genel olarak katılımcılar gelen uyarıcılar ya da geribildirimler temelinde uygun davranışa karar vermektedirler. Karar verme (şans/kumar oyunları da (gambling) bu gruba dahildir) görevlerinde (örn., Iowa

Kumar Görevi, Cambridge Kumar Görevi gibi) katılımcıların süregiden karar verme sürecinde ödül ve ceza arasındaki ilişkiyi (en az ceza, en yüksek ödül ya da düşük ceza, düşük ödül gibi) öğrenmesi istenmektedir. Bilişsel esnekliği ölçmede sıklıkla kullanılan bir diğer görev türü ise tersine öğrenme görevidir. Tersine öğrenme deneylerinde genel olarak görsel ayırtma görevi kullanılmaktadır. Bu görevde katılımcılar önceki öğrenmeyle ilişkisiz ve tersi yönde sunulan uyarıcılar karşısında yeni bir uyarıcı-ödül ilişkisine göre tepkide bulunmak zorundadırlar. Bu görevde, katılımcıların davranışlarını (sosyal ve duygusal) uyarıcı-ödül ilişkisinde beklenmedik yönde meydana gelen değişikliklere göre yeniden uyarlamaları gerekmektedir (Clark, Cools ve Robbins, 2004). Beyin görüntüleme çalışmaları orbitofrontal ve singulat korteksin bilişsel esneklik türü görevlerle yakın ilişkisi olduğunu göstermiş, ayrıca farklı bilişsel işlevlerin de, bilişsel esneklikle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu işlevler arasında özellikle ket vurmanın (inhibition) kontrolü ile ödülün ve duygunun anlamlandırılması üzerine yapılan işlemlerin öne çıktığı vurgulanmıştır (Krawczyk, 2002; Kringelbach ve Rolls, 2003).

Hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada serotonin düzeyi ile tersine öğrenme görevi arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Clarke, Dalley, Crofts, Robbins ve Roberts'ın (2004) bir çalışmada ATA uygulamasının, sağlıklı gönüllü katılımcıların tersine çevirme görevi performansı üzerinde olumsuz etki yarattığı gözlenmiştir. Buna karşın, Evers ve arkadaşları (2005) ise ATA uygulamasının katılımcıların tersine çevirme görevi performansı üzerinde bir etki yaratmadığını gözlemlemişler ancak, bu davranış sırasında dorsomedial prefrontal korteks faaliyetinde artış olduğunu rapor etmişlerdir. Sağlıklı katılımcıların, olumsuz geri bildirim aldıklarında, dorsomedial prefrontal korteks faaliyetlerinde anlamlı artış olduğu diğer birçok çalışmada gözlenmiştir. Bu sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde, serotonin düzeyinde meydana gelen azalmanın, olumsuz geri bildirimde olan duyarlılığı arttırdığı ve bunun da bilişsel esneklik performansında bir azalmaya neden olabileceği yorumu yapılmıştır (Schmitt, Wingen, Ramaekers, Evers ve Riedel, 2006). Diğer yandan bu konudaki araştırma bulgularını, çalışmalardaki yöntemsel sorunları (örn., örneklem büyüklüğü, ön-son ölçümler arasındaki zaman farkı, ATA uygulamasındaki farklılıklar gibi) göz önüne alarak değerlendirmekte yarar vardır. Bu durum serotonin ve tersine öğrenme arasındaki ilişkiyi inceleyecek ve yöntemsel açıdan belirtilen sorunların en aza indirildiği yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Serotoninin çevredeki ödül ve ceza durumlarını değerlendirerek uygun davranışı seçme yeteneği ile ilişkili olduğu önceki bölümlerde belirtilmişti. Bilişsel esneklikle ilgili kullanılan diğer bir görev de karar verme gö-

revidir. Yukarıda da belirtildiği gibi bu çalışmalarda katılımcılardan çeşitli koşullar altında kazanma-kaybetme durumlarını değerlendirerek en uygun davranışa karar vermeleri istenir (Kolb ve Whishaw, 2003). Serotonin, frontal korteksin ventromedial ve orbital alanlarıyla ilişkili karar verme işlevlerini düzenlemede aracı bir rol oynadığı vurgulanmaktadır. Serotoninin bu rolü özellikle en iyi sonucun hangisi olabileceğine ilişkin karar verme sürecinde daha belirgin olmaktadır. Nitekim, ATA uygulaması sonrası, katılımcıların özellikle seçenekler üzerinde düşünme sürelerinde artış ve karar verme hızlarında azalma meydana geldiği gözlenmiştir (Long, Kuhn ve Platt, 2009; Rogers, 2011). Ayrıca, ATA uygulamasının, örneğin birbirine çok yakın iki seçenektan doğru olmayan seçeneği eleme, seçenekler arasından hangisinin en yüksek kazançta ya da en az kayba yol açacağına yönelik değerlendirmelerde olumsuz etkiye yol açtığı görülmüştür (Rogers ve ark., 2003; Talbot, Watson, Barrett ve Cooper, 2006).

Karar verme davranışı bir risk alma durumunu da beraberinde getirmektedir. Bu tür bir davranışı test etmede katılımcılar ödülün (kazan) ve cezanın (kaybet) büyüklüğü, yüksek ve düşük risk durumlarını değerlendirerek bir tercihte bulunurlar (Damasio, 1994). ATA uygulamasının risk alma davranışının belirli bir türü üzerinde etkisi olduğu, risk alma davranışını tamamen etkilemediği gözlenmiştir. Örneğin, Mobini ve arkadaşlarının (2000) çalışmaları, serotonin düzeyindeki azalmanın yalnızca, gerçekte tercih edilme olasılığı çok az olan ancak tercih edildiğinde en büyük ödülle pekiştirildiği durumu etkileyebildiğini göstermiştir. Long, Kuhn ve Platt'ın (2009) makal maymunları üzerinde yaptığı çalışmada ATA uygulaması, en yüksek olasılıklı ödül seçeneğinin tercih edilmesinde bir azalmaya yol açmış, riskli kararların tercih edilme sıklığını ise arttırmıştır. ATA sonrası karar verme sürecinde gözlenen bu değişikliklerin, ödüle ilişkin değerlendirmedeki değişiklikten etkileniyor olabileceği yorumu yapılmıştır. Diğer bir deyişle serotonin, ödül, ödülün değeri, olası kayıp ve bunun bedeli (ceza) ile davranış arasında kurulan ilişkiyi etkilemektedir. Bu etki, daha çok yüksek ödül elde edebilmek için riskli davranışların oranını artırma yönündedir (Rogers, 2011). Serotonin düzeyindeki azalma, çağrışımsal öğrenme, karar verme ve bilişsel esneklik türü davranışlar için aracı rol oynayan kortikal ve alt kortikal alanların işleyişi üzerinde olumsuz etki yaratarak bu etkiyi ortaya çıkarıyor olabilir. Çünkü örneğin, karar verme gibi bir süreç monoaminerjik sistemlerden etkilenenlerde, bu durum da limbik sistem ve prefrontal korteks arasındaki döngüsel işleyişi etkileyerek sözü edilen risk alma davranışının artmasında etkili rol oynayabilmektedir (Anderson, Richell ve Bradshaw, 2003; Rogers ve ark., 2003). Özetle, ATA sonrası serotonin düzeyinde meydana gelen azalmanın, bilişsel esneklikte azalmaya, karar verme

süresinde uzamaya yol açtığı görülmektedir. Ek olarak bu azalma 'kazan-kaybet' türü durumlarda karar verme sürecini olumsuz yönde etkileyerek risk alma davranışının sıklığını arttırabilmektedir. Rogers'a (2011) göre bu sonuçlar serotoninin, verilen bir kararın sonuçlarının iyi ya da kötü olacağına ilişkin anlamsal değerlendirmeleri etkilediğine işaret etmektedir.

Harmer'e (2008) göre depresyonda görülen olumsuz yöndeki bilişsel yanlılık (olumsuz duyu yüklü uyarılara yönelik dikkat ve bellek yanlılıkları), dopaminerjik sistemle karşılaştırıldığında serotonerjik sistemden daha fazla etkileniyor görünmektedir. Bu durum sağlıklı yetişkinlerle yapılan ATA uygulaması sonucu serotonin düzeyinde geçici olarak meydana getirilen azalmayla bilişsel yanlılık arasındaki ilişkiyi açıklamada kullanılabilir. Bu yorum tedavi sonrası serotonin faaliyetinde meydana gelen artış ile bellekte olumlu yöndeki uyarıların daha fazla işlendiğini ve karar verme süreçlerinin olumlu yönde arttığını gösteren araştırma bulgularına (Harmer, Rogers, Tunbridge, Cowen ve Goodwin, 2003) tutarlı görünmektedir.

Serotonin ve karar verme süreçleri arasındaki ilişkide, dopaminin de önemli bir rolü bulunmaktadır. Örneğin, rodentlerle yapılan çalışmalarda nukleus akkumbensdeki dopaminerjik nöronların lezyona uğratılması, tersine öğrenme görevi performansını olumsuz yönde etkilemiştir (Taghzouti, Louilot, Herman, Le Moal ve Simon, 1985). Buna karşın bir diğer çalışmada, cüce maymunların (marmosets) dopamin sistemi amfetaminle uyarılmış ve tersine öğrenme görevi sırasındaki ısrarcı davranışlarda (perseverative) anlamlı düzeyde azalma meydana gelmiştir (Ridley, Haystead ve Baker, 1981). Bu sonuçlar, mesokortikolimbik dopamin sisteminin ödülle ilişkili öğrenmede (reward-related learning), bilişsel esneklik gerektiren durumlarda ve davranışın yeni koşullara göre uyarlanmasında önemli bir rolü olduğunu ileri süren açıklamaları (örn., Clark, Cools ve Robbins, 2004; Robbins ve ark., 1989; Schultz, 2002; Schultz, Apicella, Scarnati ve Ljungberg, 1992) desteklemektedir. Sonraki dönemde yapılan çalışmalar da bu görüşü desteklemiş, örneğin, bir dopamin-2 agonisti olan bromokriptin (bromocriptine) alan sağlıklı katılımcıların tersine öğrenme görevi performansında bozulma, uzaysal bellek görevi performansında ise artış gözlenmiştir (Mehta, Swanson, Ogilvie, Sahakian ve Robbins, 2001).

Bu sonuçlar bir arada ele alındığında, ATA uygulaması sonucu serotonin düzeyinde geçici olarak meydana getirilen azalma, karar verme ve tersine öğrenme türü görevlerde bir değişikliğe yol açmakla birlikte, bu değişikliğin yalnızca serotonin düzeyindeki değişikliklerle açıklanamayacağı görülmektedir. Serotonin ve dopamin arasındaki ilişkiler ile dopaminin sözü edilen bu bilişsel faaliyetler üzerindeki önemli rolü, bu konudaki araştırma sonuçlarını yorumlarken serotonin ve dopamin et-

kileşimine yönelik açıklamaların birarada ele alınması gerektiğine işaret etmektedir.

Serotonin ve Duygusal Bilgi İşleme

Serotoninin duygusal içerikli uyaranlarla ilişkili bilgi işleme süreçleri üzerindeki etkisi bu konuyla ilgili bir başka araştırma alanını oluşturmaktadır. Genel olarak, kısa süreli SSRI alımının sağlıklı gönüllü katılımcıların korku ve mutluluk türü duygularını artırıcı etkisi olduğu görülmüştür. SSRI'nın düzenli olmayan (sub-kronik) uygulaması ise sağlıklı gönüllülerde tersine bir sonuç doğurmuş, örneğin mutluluk ve korku içerikli uyaranları tanıma performansında azalmaya yol açmıştır. Bu sonuçlara paralel olarak, Luciana ve arkadaşlarının (2001) sağlıklı gönüllüler üzerinde yürüttüğü bir çalışmada, farklı dikkat ve bellek görevleri kullanılmıştır. Bu görevler arasında sayı dizisi testleri, görsel-uzaysal dikkat testleri, sözel işaretleme testi, kelime akıcılığı testi ve duygusal çalışma belleği görevleri bulunmaktadır. SSRI düzeyi arttırıldığında motor koordinasyonda ve duygusal çalışma belleği performansında azalma meydana geldiği (sadece olumsuz yüz ifadelerine yönelik), buna karşın korku ve mutluluk ifadeleri içeren uyaranların tanınmasında ve bunlarla ilişkili dikkat performansında ise artış olduğu rapor edilmiştir.

Merens, Van der Does ve Spinhoven'in (2007) araştırma bulgularına göre, ATA uygulaması sağlıklı katılımcılarda ve belirti düzeyi hafif depresif hastalarda birçok bilişsel işlevi etkilemektedir. Buna karşın yazarlar, beklendiği gibi, ATA'nın bütün bilişsel işlevleri etkilediğini söylemenin doğru bir yaklaşım olmayacağını da belirtmişlerdir. Ayrıntılı olarak, ATA uygulamasının sağlıklı gönüllü katılımcılarda yüz ifadelerinin hatırlanması ve yansız uyaranlarla ilgili dikkati etkileyerek belirgin dikkat yanlılığına yol açtığı belirtilmiştir. Murphy, Smith, Cowen, Robbins ve Sahakian'ın (2002) bir çalışmasında sağlıklı kadın katılımcıların, duygusal yap/yapma, tersine öğrenme, Lonra Kulesi ve karar verme görevleri altındaki performanslarının ATA uygulamasından ne derece etkilendiği incelenmiştir. ATA sonrası duygusal içerikli uyaranlardan oluşan yap/yapma görevinde, mutluluk ifadesi belirten kelimelere yönelik karar verme süresinde yavaşlama olduğu, ayrıca ATA'nın görsel ayırtma performansında da yavaşlamaya yol açtığı görülmüştür. Aynı grubun daha önceki bir çalışmasında (Murphy ve ark., 1999) depresif hastaların mutluluk ifadesi belirten kelimelere yönelik karar verme süresinde sağlıklı gönüllülere göre anlamlı bir artış olduğu rapor edilmiştir. Buna karşın, benzer görevlerin kullanıldığı bir diğer çalışmada (Rubinsztein ve ark., 2001) ATA uygulaması sonrasında sağlıklı gönüllü katılımcıların, duygusal yap/yapma görevi performansında bir fark elde edilmemiştir. Buna karşın, görsel örtüntü tanıma türü görevlerde ise görsel tanıma süresi performansında yavaşlama gözlenmiştir.

Genel olarak bakıldığında, ATA uygulamasının duygusal uyaranların kullanıldığı karar verme ve bellek görevleri üzerindeki etkisinin incelendiği araştırmaların sonuçları arasında bazı tutarsızlıklar olduğu görülmektedir. Bu tutarsızlıklar, çalışmaların yöntemsel farklılıklarından kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Örneğin, hatırlama performansını ölçmede kullanılan duygu yüklü kelimelerin nasıl seçildikleri, kelimelerin uzunlukları (hece sayısı gibi), farklı duygu yüklü kelimelerin (olumlu, olumsuz ve yansız) birbirine göre oranları, bu kelimelerin sunum sırası ve sunum süresi bakımından çalışmalar arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. SSRI ve ATA uygulamalarının süresi ve bu uygulamalardan ne kadar süre sonra performans ölçümü alındığı noktasında da çalışmalar arasında farklılıklar bulunmaktadır. Önemli bir diğer farklılık ise, kullanılan görev türünün çeşitliliği ile ilgilidir. Bu görevler, duygu yüklü yüz ifadelerinin ya da kelimelerin tanınması ya da hatırlanması, yap/yapma görevi kullanılarak duygu yüklü uyaranlar altında ket vurma (inhibition) davranışının ölçülmesi ya da bu uyaranlara ilişkin genel dikkat ya da görsel ayırtma performansının ölçülmesi yönünde olmuştur. Kullanılan görev türü ve performans ölçümüne ilişkin bu çeşitliliklerin, araştırma sonuçları arasındaki çelişkiler açısından önemli bir belirleyici olabileceği düşünülebilir. Son olarak, ATA ya da SSRI uygulamasından sonra, katılımcıların duygu yüklü uyaranları hatırlama ya da tanıma performanslarında gözlenen artma ya da azalmanın, bazı çalışmalarda istatistiksel farktan çok bir eğilimi yansıttığı rapor edilmiştir. Örneklem sayısının sınırlı olduğu bu çalışmaların sonuçları değerlendirilirken bu hususlara dikkat edilmesi gerekmektedir.

Bu konuyla ilgili ayrıntılı tarama çalışmasında Merens, Van der Does ve Spinhoven (2007) birçok çalışmada serotonin düzeyi üzerindeki değişimleniminin sağlıklı katılımcıların ve tedavisi tamamlanmış depresif hastaların duygusal bellek performansını etkilediğini belirtmişlerdir. Örneğin, serotonin düzeyi azaltıldığında olumlu uyaranlarla ilişkili bellek performansında bozulma meydana gelirken, serotonin düzeyi arttırıldığında ise olumlu uyaranlarla ilişkili bellek performansında artış meydana geldiğini rapor edilmiştir. Bu sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde, serotoninin duygusal bilgi işlemenin çeşitli türleriyle farklı düzeyde ilişkisi olduğu görülmektedir. Ancak, bu işleyişte de serotoninin diğer nörotransmitterlerle (özellikle dopamin ve GABA) ilişkisinin oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Yapılacak yorumlarda bu ilişkinin de göz önünde bulundurulması yararlı olacaktır.

Genel Sonuç ve Değerlendirme

Aktarılan çalışma bulguları serotoninin bilişsel süreçlerin işleyişinde oldukça önemli bir rolü olduğuna işaret etmektedir. İnsanda ve hayvanlar üzerinde yapı-

lan çalışmalar farklı bilişsel süreçlerin farklı bileşenleri olduğunu, bu bileşenlerin beyin bazı özelleşmiş bölgeleriyle daha yakın bir ilişki içinde olduğunu göstermekle birlikte, bilişsel süreçlerin beyne yaygın olduğu daha güçlü ve geniş çaplı kabul gören bir yaklaşımdır. Bu doğrultuda, serotoninin farklı bilişsel süreçlerle farklı derecede ilişkisi olduğu, serotonin düzeyindeki artma ya da azalmanın bilişsel performansı olumlu ya da olumsuz yönde etkilediği, ayrıca serotonin düzeyindeki değişikliğin bilişsel sisteme girecek ve işlenecek olan bilginin duygusal açıdan türünü (olumlu, olumsuz ya da yansız) etkilediği görülmektedir. Serotoninin farklı bilişsel süreçlerle ilişkisini ele alan ve bu çalışmada aktarılan araştırmaların sonuçlarına genel olarak bakıldığında, serotonin alımının dikkatin sürdürülebilirliği üzerinde olumsuz bir etki yaratmakta olduğu, buna karşın dikkatin odaklanması, bölünmesi ya da kaydırılması söz konusu olduğunda serotoninin olumsuz bir etkisinin olmadığı görülmektedir. Serotonin ve bellek ilişkisini ele alan çalışmalarda, ATA uygulamasının olumsuz duygu yüklü uyaranların daha fazla hatırlanması yönünde bir bellek yanlılığına yol açabileceği görülmüştür. Buna karşın, ATA uygulamasının, olaysal bellekteki sözel bilginin özümsemesini olumsuz etkilediğini, buna karşın anlamsal bellek performansının ATA uygulamasından etkilenmediği araştırmalarca rapor edilmiştir. ATA sonucu serotonin düzeyinde geçici olarak meydana getirilen azalma, karar verme ve tersine öğrenme türü görevlerde bir değişikliğe yol açmaktadır. Duygusal bilgi işleme ve serotonin ilişkisini inceleyen çalışmaların sonuçlarına göre, serotonin düzeyi azaltıldığında olumlu uyaranlarla ilişkili bellek performansında bozulma meydana gelirken, serotonin düzeyi artırıldığında ise olumlu uyaranlarla ilişkili bellek performansında artış meydana geldiği sonucu elde edilmiştir. Bu sonuçlar serotoninin sisteme giren uyaranların seçimi, uyarının türüne karar verilmesi, uyaranların bazılarının elenerek sistem dışına atılması ve uyaranların gerektiğinde hatırlanmak üzere bellekte depolanması şeklinde özetlenebilecek bilgi işleme sürecinde önemli bir aracı rolü olduğunu göstermektedir.

Serotoninin yukarıda aktarılan ve bilişsel işlevler ile ilişkisini ele alan çalışmaların sonuçlarını değerlendirirken, bu işlevlerde serotoninin diğer nörotransmitter maddeler ile olan ilişkisinin de gözardı edilmemesi gerekmektedir. ATA ya da SSRI uygulamaları sonucu serotonin düzeyinde meydana getirilen değişiklikler, serotoninin diğer nörotransmitterlerle olan ilişkisini de etkilemektedir. Bu durum, serotonin düzeyindeki değişiminin, bilişsel işlevlerde meydana gelen değişiklikler için tek başına bir açıklama olamayacağını göstermektedir. Böylece, serotoninin diğer nörotransmitterlerle birlikte ilişkisini ele alan yaklaşımların açıklama gücünün daha fazla olacağı yorumu yapılabilir.

Buna karşılık, önceki bölümlerde aktarıldığı gibi bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları arasında önemli yöntemsel farklılıkların olması, bulgular arasındaki çelişkilerin temel kaynaklarından biri olarak görülebilir. Kullanılan görevlerin çeşitliliği, katılımcıların yaş aralığının bazı çalışmalarda çok geniş olması, katılımcıların aile öyküsü, kontrollü seçkisizleştirilmiş desenlerin çok fazla tercih edilmemesi (Knorr ve Kessing, 2010), ATA ve SSRI uygulama süreleri arasındaki farklılıklar ile performans ölçümlerinin ATA ve SSRI uygulamalarından ne kadar zaman sonra yapıldığına ilişkin farklılıklar öne çıkan durumlar olarak görülmektedir. Bu konuda ileride yapılacak olan araştırmalarda sözü edilen durumların kontrol altına alınması gerekmektedir. Bu yönde yapılacak olan araştırmalar bilişsel işlevlerin işleyişine yönelik var olan modellerin geçerliliğinin sınanmasına, olası yeni modellerin geliştirilmesine ve sözü edilen bilişsel işlevlerin bozulduğu davranış bozukluklarının tanı ve tedavisine önemli katkılar sağlayacaktır.

Kaynaklar

- Anderson, I. M., Richell, R. A. ve Bradshaw, C. M. (2003). The effect of acute tryptophan depletion on probabilistic choice. *Journal of Psychopharmacology*, 17, 3-7.
- Clark, L., Cools, R. ve Robbins, T. W. (2004). The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: Decision-making and reversal learning. *Brain and Cognition*, 55, 41-53.
- Clarke, H. F., Dalley, J. W., Crofts, H. S., Robbins, T. W. ve Roberts, A. C. (2004). Cognitive inflexibility after prefrontal serotonin depletion. *Science*, 304, 878-880.
- Coffey, D. K., Jenkyn, L. R., Coffey, A. K. ve Wells, B. B. (1994). Sertraline vs. amitriptyline vs. placebo: effects on cognitive and motor functioning in the elderly. *Neuropsychopharmacology*, 10, 222S.
- Coull, J. T., Sahakian, B. J., Middleton, H. C., Young, A. H., Park, S. B., McShane, R. H. ve ark. (1995). Differential effects of clonidine, haloperidol, diazepam and tryptophan depletion on focused attention and attentional search. *Psychopharmacology*, 121, 222-230.
- Damasio, A.R. (1994). *Descartes's error: Emotion, reason and the human brain* içinde (148). New York: Grosset/Putnam.
- Davis, K. L., Charney, D., Coyle, J. T., Nemerhoff, C. (2002) Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress. *American College of Neuropsychopharmacology*, 16, 214-222.
- Deijen, J. B., Loriaux, S. M., Orlebeke, J. F. ve de Vries, J. (1995). Effects of paroxetine and maprotiline on mood, perceptual-motor skills and eye movements in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology*, 3, 148-155.
- Edgar, C. J., Preskorn, S., Erickson, M., Friesen, S., Werder, S., Waddington, G. ve ark. (2004). Randomized, double-blind, parallel group comparison of the effects of escitalopram vs. sertraline on cognition. *Journal of Psychopharmacology*, 18, A13.
- Evers, E. A. T., Cools, R., Clark, L., van der Veen, F. M., Jolles, J., Sahakian, B. J. ve ark. (2005). Serotonergic modulation of prefrontal cortex during negative feedback in probabilistic reversal learning. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1138-1147.

- Harmer, C. J., Rogers, R. D., Tunbridge, E., Cowen, P. J. ve Goodwin, G. M. (2003). Tryptophan depletion decreases the recognition of fear in female volunteers. *Psychopharmacology (Berlin)*, 167, 411-417.
- Harmer, C. J. (2008). Serotonin and emotional processing: does it help explain antidepressant drug action? *Neuropharmacology*, 55, 1023-1028.
- Hindmarch, I. ve Harrison, C. (1998). The effects of paroxetine and other antidepressants in combination with alcohol in psychomotor activity related to car driving. *Human Psychopharmacology*, 3, 13-20.
- Hughes, J. H., Gallagher, P., Stewart, M. E., Matthews, D., Kelly, T. P. ve Young, A. H. (2003). The effects of acute tryptophan depletion on neuropsychological function. *Journal of Psychopharmacology*, 17, 300-309.
- Kerr, J. S., Fairweather, D. B., Mahendran, R. ve Hindmarch, I. (1992). The effects of paroxetine, alone and in combination with alcohol on psychomotor performance and cognitive function in the elderly. *International Journal of Psychopharmacology*, 7, 101-108.
- Kilkens, T. O. C., Honig, A., van Nieuwenhoven, M. A., Riedel, W. J. ve Brummer, R. M. (2004). Altering serotonin synthesis by the acute tryptophan depletion method: a model for irritable bowel syndrome. *Gut*, 53, 1794-1800.
- Klaassen, T., Riedel, W. J., Deutz, N. E. ve Van Praag, H. M. (2002). Mood congruent memory bias induced by tryptophan depletion. *Psychological Medicine*, 32, 167-172.
- Knorr, U. ve Kessing, L.V. (2010). The effect of selective serotonin reuptake inhibitors in healthy subjects. A systematic review. *Nordic Journal of Psychiatry*, 64(3), 153-163.
- Kolb, B. ve Whishaw, I. Q. (2003). *Fundamentals of human neuropsychology (5. baskı)* içinde (485). New York: Worth Publishers.
- Krawczyk, D. C. (2002). Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 631-634.
- Kringelbach, M. L. ve Rolls, E. T. (2003). Neural correlates of rapid reversal learning in a simple model of human social interaction. *Neuroimage*, 20, 1371-1383.
- Lai, M. K. P., Tsang, S. W. Y., Francis, P. T., Keene, J., Hope, T., Esiri, M. M. ve ark. (2002). Postmortem serotonergic correlated of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuroreport*, 13, 1175-1178.
- Lezak, K. (1995). *Neuropsychological assessment* içinde (s. 315). Oxford: Oxford University Press.
- Long, A. B., Kuhn, C. M. ve Platt, M. L. (2009). Serotonin shapes risky decision making in monkeys. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 4, 346-356.
- Luciana, M., Burgund, E. D., Berman, M. ve ark. (2001). Effects of tryptophan loading on verbal, spatial and affective working memory functions in healthy adults. *Journal of Psychopharmacology*, 15, 219-230.
- McAllister-Williams, R. H., Massey, A. E. ve Rugg, M. D. (2002). Effects of tryptophan depletion on brain potential correlates of episodic memory retrieval. *Psychopharmacology*, 160, 434-442.
- Mehta, M. A., Swanson, R., Ogilvie, A. D., Sahakian, B. J. ve Robbins, T. W. (2001). Improved short-term spatial memory but impaired reversal learning following the dopamine D(2) agonist bromocriptine in human volunteers. *Psychopharmacology*, 159, 10-20.
- Mendelsohn, D. ve Riedel, W. J. (2009). Effects of acute tryptophan depletion on memory, attention and executive functions: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(6), 926-952.
- Merens, W., Van der Does, A. J. W. ve Spinhoven, P. (2007). The effects of serotonin manipulations on emotional information processing and mood. *Journal of Affective Disorders*, 103, 43-62.
- Mobini, S., Chiang, T. J., Al-Ruwaitea, A. S., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M. ve Szabadi, E. (2000). Effect of central 5-hydroxytryptamine depletion on inter-temporal choice: a quantitative analysis. *Psychopharmacology (Berlin)*, 149, 313-318.
- Mobini, S., Chiang, T. J., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M. ve Szabadi, E. (2000). Effects of central 5-hydroxytryptamine depletion on sensitivity to delayed and probabilistic reinforcement. *Psychopharmacology (Berlin)*, 152, 390-397.
- Moore, P., Landolt, H., Seifritz, E., Clark, C., Bhatti, T., Kelseo, J. ve ark. (2000). Clinical and physiological consequences of Rapid Tryptophan Depletion. *Neuropsychopharmacology*, 23, 601-622.
- Murphy, F. C., Sahakian, B. J., Rubinsztein, J. S., Michael, A., Rogers, R. D., Robbins, T. W. ve ark. (1999). Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychological Medicine*, 29, 1307-1321.
- Murphy, F. C., Smith, K. A., Cowen, P. J., Robbins, T. W. ve Sahakian, B. J. (2002). The effects of tryptophan depletion on cognitive and affective processing in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 163, 42-53.
- Nishizawa, S., Benkelfat, C., Young, S. N., Leyton, M., Mzengeza, S., de Montigny, C. ve ark. (1997). Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, 5308-5313.
- Pashler, H.E. (1998). *The psychology of attention* içinde (s. 89). Cambridge. MIT Press.
- Ramaekers, J. G., Muntjewerff, N. D. ve O'Hanlon, J. F. (1995). A comparative study of acute and subchronic effects of dothiepin, fluoxetine and placebo on psychomotor and actual driving performance. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 39, 397-404.
- Riedel, W. J., Eikmans, K., Heldens, A. ve Schmitt, J. A. (2005). Specific serotonin reuptake inhibition impairs vigilance performance acutely and after sub-chronic treatment. *Journal of Psychopharmacology*, 19, 13-21.
- Riedel, W. J., Klaassen, T., Deutz, N. E., van Someren, A. ve van Praag, H. M. (1999). Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairment in memory consolidation. *Psychopharmacology*, 141, 362-369.
- Riedel, W. J., Klaassen, T. ve Schmitt, J.A.J. (2002). Tryptophan, mood and cognitive function. *Brain, Behavior, and Immunity*, 16, 581-589.
- Ridley, R. M., Haystead, T. A. ve Baker, H. F. (1981). An analysis of visual object reversal learning in the marmoset after amphetamine and haloperidol. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 14, 345-351.
- Robbins, T. W., Cadot, M., Taylor, J. R. ve Everitt, B. J. (1989). Limbic-striatal interactions in reward-related processes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 13, 155-162.
- Rogers, R. D., Tunbridge, E. M., Bhagwagar, Z., Drevets, W. C., Sahakian, B. J. ve Carter, C. S. (2003). Tryptophan depletion alters the decision-making of healthy volunteers through altered processing of reward cues. *Neuropsychopharmacology*, 28, 153-162.
- Rogers, R. D. (2011). The roles of dopamine and serotonin in decision making: Evidence from pharmacological experiments in human. *Neuropsychopharmacology Reviews*, 36, 114-132.

- Rowley, B., Van, F., Mortimore, C. ve Cornell, J. (1998). Effects of acute Tryptophan Depletion on tests of frontal and temporal lobe function. *Journal of Psychopharmacology*, *12*, A60.
- Rubinsztein, J. S., Rogers, R. D., Riedel, W. J., Mehta, M. A., Robbins, T. W. ve Sahakian, B. J. (2001). Acute dietary tryptophan depletion impairs affective shifting and delayed visual recognition in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, *154*, 319-326.
- Schacter, D. L. ve Tulving, E. (1982). Amnesia and memory research. L. S. Cermark, (Ed), *Human memory and amnesia içinde* (1-32). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Schultz, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, *36*, 241-263.
- Schultz, W., Apicella, P., Scarnati, E. ve Ljungberg, T. (1992). Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *Journal of Neuroscience*, *12*, 4595-4610.
- Schmitt, J. A., Jorissen, B. L., Sobczak, S., van Boxtel, M. P., Hogervorst, E., Deutz, N. E. ve ark. (2000). Tryptophan depletion impairs memory consolidation but improves focused attention in healthy young volunteers. *Journal of Psychopharmacology*, *14*, 21-29.
- Schmitt, J. A., Kruizinga, M. J. ve Riedel, W. J. (2001). Non-serotonergic pharmacological profiles and associated cognitive effects of serotonin reuptake inhibitors. *Journal of Psychopharmacology*, *15*, 173-179.
- Schmitt, J. A., Ramaekers, J. G., Kruizinga, M. J., van Boxtel, M. P., Vuurman, E. F. ve Riedel, W. J. (2002). Additional dopamine reuptake inhibition attenuates vigilance decrement induced by serotonergic reuptake inhibition in man. *Journal of Psychopharmacology*, *16*, 207-214.
- Schmitt, J. A., Wingen, M., Ramaekers, J. G., Evers, E. A. ve Riedel, W. J. (2006). Serotonin and human cognitive performance. *Current Pharmaceutical Design*, *12*, 2473-2486.
- Shansis, F. M., Busnello, J. V., Quevedo, J., Forster, L., Young, S., Izquierdo, I. ve ark. (2002). Behavioural effects of acute tryptophan depletion in healthy male volunteers. *Journal of Psychopharmacology*, *14*, 157-163.
- Sobczak, S., Riedel, W. J., Booij, I., Aan Het Rot, M., Deutz, N. E. ve Honig, A. (2002). Cognition following Acute Tryptophan Depletion: differences between first-degree relatives of bipolar disorder patients and matched healthy control volunteers. *Psychological Medicine*, *32*, 503-515.
- Taghzouti, K., Louilot, A., Herman, J. P., Le Moal, M. ve Simon, H. (1985). Alternation behavior, spatial discrimination, and reversal disturbances following 6-hydroxydopamine lesions in the nucleus accumbens of the rat. *Behavioral and Neural Biology*, *44*, 354-363.
- Talbot, P. S., Watson, D. R., Barrett, S. L. ve Cooper, S. J. (2006). Rapid tryptophan depletion improves decision-making cognition in healthy humans without affecting reversal learning or set shifting. *Neuropsychopharmacology*, *31*, 1519-1525.

Summary

The Role of Serotonin in Cognitive Functions

Metehan Irak
Bahçeşehir University

Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) is known as several closely related behaviors or functions. These include in particular the regulation of emotions, perception, attention, motor behaviors, sexual desire, hostility, aggressiveness, and impulsivity. Many behavioral disorders such as depression, bipolar disorders, and obsessive-compulsive disorder associated with dysfunction in the serotonergic system. In this review paper, the role of serotonin in human cognitive functions, namely memory, attention, decision making, and emotional information processing were summarized. In particular, the studies has been investigated the effect of pharmacological serotonin depletion (using with SSRI only) on cognitive functions among healthy individuals and/or various patient groups were included. A literature search was performed with PubMed and PsycInfo databases (until January 2011) using the following key words: serotonin, SSRI (including, citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline), tryptophan, depression, anxiety disorders, emotional information processing, cognition, memory, cognitive flexibility, decision making and attention.

In order to examine the relationship between serotonin and cognitive functions in humans, different psychopharmacological methods have been developed. However, in recent years, acute tryptophan depletion (ATA) method has been used more frequently than other methods (Moore et al., 2000). Using this method, serotonin levels in the human brain are reduced for a period of time. In this article, only studies that investigated the effect of ATA depletion on cognitive functions in healthy individuals and/or various patient groups were evaluated.

Serotonin and Attention

Studies which have examined the relationship between serotonin and focused attention are mostly used the Stroop task and dual task paradigm. Early studies (e.g., Coull et al., 1995) found that after ATA depletion, participants' focused attention performance which was

measured by Stroop task and auditory dual task paradigms was increased. However, these findings have not been supported by following studies (e.g., Schmitt, Wingen, Ramaekers, Evers, & Riedel, 2006). Although these following studies found ATA depletion had positive effect on Stroop performance, these differences were not statistically significant.

Previous studies indicated that the relationship between serotonin and attention depends on the type of attention. In details, taking serotonin has negative effect on vigilance. On the other hand, taking serotonin did not have any negative effect on focused attention, divided attention and attention shifting (Mendelsohn, Riedel, & Sambeth, 2009). The main explanation regarding this issue is that after serotonin stimulation, not focused attention but vigilance is deteriorate due to the continuation of dopamine reuptake inhibitor activity.

Serotonin and Memory

Many studies indicated that long-term performance was negatively affected from ATA depletion. In one of the earliest study by Riedel, Klaassen, Deutz, van Someren, and van Praag, (1999) showed that participants' long term memory performance which was measured by word-pairs list, significantly decreased after ATA depletion. But the decrease was effective after 30 minutes of learning period. This and other similar results suggest that impaired storage and/or consolidation of new information, rather than the failure to access and retrieve information, underlie failure long-term memory performance after serotonin depletion (McAllister-Williams, Massey, & Rugg, 2002). ATD significantly reduced delayed recall, delayed recognition of visually presented words, spoken words, pictures and figures (McAllister-Williams, Massey, & Rugg, 2002; Rowley, Van, Mortimore, & Cornell, 1998; Schmitt et al., 2000). On the other hand, some studies (e.g., Coffey, Jenkyn, Coffey, & Wells, 1994) indicated that taking SSRI did not change short-term and long-term memory performance. The authors of the latter study suggested that the results may

have been hampered by the modest levels of tryptophan depletion and/or SSRI application.

Serotonin, Cognitive Flexibility and Decision Making

Wisconsin Card Sorting Test (WCST), reverse learning tasks, and decisions making tasks have been frequently used to measure cognitive flexibility. Animal studies showed that there is a significant relationship between level of serotonin and reverse learning performance. Clarke, Dalley, Crofts, Robbins, and Roberts (2004) found that ATA depletion significantly decreased healthy individuals' reverse learning performance. On the other hand, Evers et al (2005) did not find any changes on healthy individuals' reverse learning performance after ATA depletion.

Moreover, gambling studies (e.g., Rogers et al., 2003; Talbot, Watson, Barrett, & Cooper, 2006) indicated that ATA application increased risky behaviors, evaluation period (making comparison between options) and reaction time (e.g., Long, Kuhn, & Platt, 2009; Rogers, 2011). According to Rogers (2011) this effect might be related to decision-making process regarding the evaluation of reward and punishment, and after ATA depletion frequency of risky behaviors are generally increased. On the other hand, this effect cannot be only explained by the changes in serotonin levels. The interaction between serotonin and dopamine must be considered in order to explain the relationship between serotonin and decision making.

Serotonin and Emotional Information Processing

Investigation effect of emotional stimulus on memory performance after ATA depletion has produced inconsistent results. Reduced serotonin levels are associated with the deterioration in memory performance for positive stimuli. On the other hand, increase in memory performance is associated with increased serotonin levels for positive stimuli. Also, increased SSRI levels are resulted in low motor coordination and low emotional working memory performance for negative faces, but recognition and attention performance increased for fear and happiness related stimulus. There are some possible reasons for these inconsistent results, such as heterogeneity of samples (e.g., age, gender, and family history), task differences, type of ATA application, duration of ATA application, and type of SSRI. These issues should be considered in following studies.

Consequently, in this paper current literature that investigated the relationship between serotonin and cognitive functions namely, memory, attention, decision making, and emotional information processing were reviewed. General findings showed that serotonin has an important mediator role in the information processing system by selecting or eliminating the stimulus, deciding the type of stimulus, and also by storing the information which will be retrieved in the future.