

AYIRICI TANI

Birçok psikiyatrik hastalıkta ortaya çıkabildiği için dikkatli olmak gereklidir. Şizofreni, affektif bozukluklar, organik mental bozukluklar, anksiyete bozuklukları ve epilepside bir semptom olabilir. Psikomimetik ilaçların neden olduğu gerçeklik duygusundaki bozukluk atlanmamalıdır. Dikkatli bir öykü ve akıl muayenesi gereklidir. Ciddi bir nörolojik muayene ile epilepsi ve tümör olasılığı dışlanmalıdır.

ATIPIK DISSOSİYATİF BOZUKLUK

Özgün bir dissosiyatif bozukluk için doyurucu ölçütleri bulunmayan bireyler için kullanılan kalıpla bir kategoridir. Trans benzeri durumlar depersonalizasyonun eşlik etmediği derealizasyon ve uzun, şiddetli, zorlayıcı ikna dönemlerine maruz kalmış kişilerde (Nazi toplama kamplarında kalan, beyin yıkama, düşünce reformu ve endokrinasyona uğrayan kişilerde) meydana gelebilen daha uzun dissosiyatif durumları içerir.

ETKENLER:

Dissosiyatif bozuklukların nedenleri için çeşitli açıklamalar yapılmaya çalışılmıştır. Bunlardan bazıları yükselen retiküler aktive edici sistem, talamokortikal yansımalar ve diğer nörolojik yollar üzerinedir. Ancak şimdiye dek elde edilebilmiş nörofizyolojik bilgiler klinik varlığı ve açıklamaların yapılmasına yeterli olamamıştır.

Dissosiyatif histerinin kullanılan açıklama-

ları Freud'un dinamik kavramlarına dayanır. Amneziye ya da diğer dissosiyasyon belirtilerine götüren mental içeriklerin bastırılması, rahatsız edici dışsal olaylardan, ya da anksiyete uyandıran içsel dürtü ve etkilerden uyanacak olan duygusal açıdan hastayı koruma mekanizması ürünüdür.

Konversiyonun ve dissosiyatif histerinin altında yatan temel mekanizma çözülmemiştir. Semptom konversiyonda olduğu gibi bir organdaki duyu ya da işlev kaybı olsun ya da dissosiyatif bozuklukta olduğu gibi bellek kaybı olsun, düşünceler, görüntüler, duygular, duyumlar ve dürtüler şeklindeki ilgili mental elemanlar kompleksinin belirgin uyanıklıktan uzaklaştırılmasıdır. Birlikte görünmeleri şaşırtıcı değildir.

Depersonalizasyon etyolojisinin araştırılmasında son çalışmalar çeşitli farmakolojik, nörofizyolojik ve yerel faktörler üzerine yoğunlaşmıştır. Psikomimetik ilaçların (Meskalin, LSD) kullanımını izleyerek ortaya çıkan algılama yanılsamaları arasında, gerçeklik duygusunda değişiklik en başta gelenidir. Temporal loblara verilen elektrik uyarısı ile depersonalizasyon fenomeninin oluşturduğu gözlenmiştir. Pek çok yazar duyu kısıtlamasına maruz bırakılan kişilerde depersonalizasyon ortaya çıktığını söylemektedir.

KAYNAKLAR:

- 1- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III)
- 2- Kaplan, H. I., Sadock, B. J., Freedman, A. M.: Comprehensive Text Book of Psychiatry, 1985

MONOAMİNLERLE İLGİLİ YENİ ÇALIŞMALARLA İLİŞKİN KISA NOTLAR

Dr. M. Emin CEYLAN*

ÖZET

Bu revüde yazar, yeni çalışmalarla birlikte monoaminlerdeki gelişmeleri incelemiştir. Bilindiği gibi monoamin teorileri bugünkü psikiyatrik hastalıkların etyolojisini açıklayıcı en önemli kuramsal ve deneysel yaklaşımdır. Yazı bu yönüyle önem taşır.

SUMMARY

In this review, the author aimed to repeat the

monoamine theories with investigations. We know that monoamines are basic subject in biological psychiatry. Many author say that these are main etiological procedures in schizophrenia and especially bipolar and monopolar affective disorders. Because of this reason monoamines must be argued in all the ways.

Son yıllarda psikiyatride özellikle afektif hastalıklarla ilgili olan hipotezler, kendilerini mono-

*Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Asistanı.

aminerjik yaklaşımlar olarak kurmakta zorunlu görmektedirler. Bu zorunluluk afektif hastalıklarla ilgili monoaminleri taşımayan herhangi bir teorinin, bulundurduğu yoğun çelişkiler nedeniyle kabul edilemez olduğundan kaynaklanmaktadır. Yazar, bu yazıda günümüze kadar psikiyatrik hastalıkların etyolojisine ilişkin olarak önerilmiş değişik biyolojik hipotezlerin en dikkate değerleri olarak gördüğü hipotezlerde sözü edilen monoaminlerle ilgili, nisbeten yeni gelişmelerin altını çizme arzusunda.

Beyin monoaminleri üzerine serebral embolinin etkisi: Yapılan araştırmaların çoğunda, serebral embolden sonra monoamin fonksiyonlarında bir bozulma olduğu tesbit edilmiş, ilave olarak Welch ve arkadaşlarının (1) çalışmasında da bozulan monoamin fonksiyonlarının embolinin beyinde yarattığı hasardan da sorumlu tutulabileceği ortaya atılmıştır. Yine Welch'in bir çalışmasında majör serebral arterlerden birisinin cerrahi olarak bağlanmasıyla serotonin (5-HT) in beyin dokusundan arteriovenöz kana boşalmasında azalma görülmüştür. Öte yandan değişik araştırmacıların çalışmalarında common carotid arterle middle cerebral arterin bağlanmasıyla serebral kortekste 5-HT, DA ve NA seviyelerinde bir düşüş tesbit edilmiştir (2, 3, 4). Buna karşılık Kogure (5) yukarıdaki bulgunun aksine serebral emboliyle birlikte DA seviyelerinde bir artış tesbit etmiştir. (NA seviyelerindeki hızlı düşüşe karşılık). Konuyu nisbeten daha kapsamlı biçimde ele alan Houston'dan N. Ishihara yaptığı çalışmada Habeş maymunlarını kullanmış ve sağ beyin yarısında middle serebral arterde tıkanma oluşturmuştur. Bu çalışmada hayvanlarda maksimal iskemik hasarın olduğu ipsilateral caudat nükleusta DA seviyelerinde bir azalma tesbit etmiştir. Buna karşılık oklüzyona uğrayan arter tarafından sulandığı bilinen frontal ve oksipital gri cevher bölgelerinde hem ipsilateral hem de kontrilateral tarafta DA seviyelerinde yükselmeler görülmüştür. Hemisferlerin her ikisinde de NA seviyelerinde bir artış olurken, 5-HT seviyelerinde bir yükselme de bunun yanında dikkati çekmektedir. Bu son durum oklüzyondan bir süre sonra 5-HT metabolizmasında bir hızlanma olduğunu göstermektedir. Ishihara'nın çalışmasında 5-HT metabolizmasında hızlanmayla beraber 5-HT seviyesinde azalma olmayışı, yıkımı telafi etmeye çalışan sentez artışı ile ilgilidir. Serebral embolden sonra NA seviyelerinde bir artışın olması, buna karşılık DA seviyelerinin ya eski düzeyini koruması ya da normalden düşük bulunması kateşolamin metabolizmasındaki artışa bağlanmıştır. Çünkü bilindiği gibi NA sentezi DA den sonra gelir ve DA, NA nin prekürsörü durumundadır (6).

Merkezi Sinir Sistemi Monoaminleri ve Kon-

vülsiyon Eşiği: Konuyla ilgili ilk çalışmalarda rezepinin (beyin monoamin seviyelerini deprese ettiği bilinir) konvülsif eşiği düşürerek konvülsiyonlara duyarlılığı arttırdığı görülmüştür (7). Buna karşılık monoamino oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) verilmesi (Bilindiği gibi anti depresan etkiyi beyin monoamin seviyesini yükselterek gösterirler) konvülsif eşiği yükseltmiştir (8). Daha sonraları nisbeten daha kapsamlı çalışmalar sonunda monoaminlerin içinde özellikle 5-HT'nin konvülsif eşik konusunda diğerlerine göre nisbeten predominant bir rol üstlendiği farkedilmiştir (9). Konu bu haliyle çözülmüş görünse de metodolojik açıdan çalışmalar arasında konvülsiyon yaratmak açısından farklı yöntemlerin kullanılması ve denek olarak ayrı türden hayvanların kullanılması, eşik konvülsiyonu yaratma monoaminler açısından standart nümerik değerlerin elde edilmesini engellemiştir. Bahsedilen ilk soru na ilişkin çözüme yönelik çalışma Marion Kılan'dan gelmiştir. Sözü edilen araştırmacı çalışmasında konvülsiyonları yaratmada pentetazol ve elektrosok gibi iki farklı yöntem kullanmıştır. Kılan NA depresyonu için bir a-adrenolitik olan phentolamin kullanırken, 5-HT depresyonu içinde cyproheptadine kullanmıştır. Farelerde yapılan bu çalışmada cyproheptadin ve phentolaminin konvülsif eşiği düşürdüğü buna karşılık L-Dopa ve 5-HT tedavisinin konvülsif eşiği yükselttiği farkedilmiştir. Öte yandan türe göre değişmekle birlikte genellikle pentetazol konvülsiyonlarının klonik safhası NA seviyesini düşüren B-adrenolitik ilaç propranolol ile daha düşük bir eşiğe inmekte, buna karşılık L-Dopa ile yükseltilmektedir. Buna karşılık konvülsiyonların tonik extansör safhasının eşiği p-chloroheptadine ve cyproheptadine (5-HT antagonistleri) tarafından düşürülürken, 5-HT tarafından yükseltilmektedir. Tonik safha için noradrenalin ve DA nin bir etkisi bulunmamaktadır. Klonik safha ise nisbeten 5-HT değişimlerine duyarsız görünmektedir (10).

Monoamin Sekresyonu Üzerine: Değişik araştırmacıların MSS'deki değişik komponentlerle periferde uygun analoglar bulmak çabası öteden beri bilinmektedir. Özellikle bu çaba trombositlerle MSS sinaptozomları üzerine yoğunlaşmıştır. Serotonin uptake'i yönünden organizmanın bu iki değişik oluşumu arasında benzer noktalar yakalanırken, serotonin sekresyonu açısından bir farklılık tesbit edilmiştir (11). Burada referansı verilen Pletscher'in çalışması da dahil Peyer'e gelinceye kadar hiçbir araştırmacı aynı tür hayvanlarda trombosit ve sinaptozomlar arasında karşılaştırma yapmamıştır. Sadece Peyer 1982'de yaptığı çalışmada domuzları kullanmış ve hayvanların anestezi altında cortex, cerebellum ve colliculus siperiordan daha distaldeki beyin sapını çıkar-

dıktan sonra geride kalan beyin dokusundan hazırladığı sinaptozomlarla trombositleri 4 farklı ilaç kullanarak monoamin sekresyonu yönünden karşılaştırmıştır. Kullandığı ilaçlardan imipramin bilindiği gibi plazma membranındaki 5-HT reuptakenin potent bir inhibitörüdür ve yüksek konsantrasyonlarda intraselüler amin depolarıyla da etkileşir. Diğer ilaç Ro 4-1284 rezepin gibi depo organellerin membranlarında etkide bulunur. Diğer iki ilaç olan tyramine ve D, L-p-chlormetamphetamine (PCMA) intraselüler depolardan aminlerin boşalmasına neden olur. Bunlardan özellikle PCMA serotonin üzerine spesifik etkisiyle tanınır. Peyer çalışmasında iki grup hayvan kullanılmıştır. İlk grup rezepinize hayvanlardan oluşmakta, ikinci grup ise normal intakt hayvanlardan oluşmaktadır. İki grup hayvana da yukarıda sayılan dört ayrı ilaç verilmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. İmipramine NA ve 5-HT için gösterdiği uptake inhibisyon dozundan daha yüksek dozlarda her üç amini (DA, NA, 5-HT) de granüler ve extragranüler depolardan sekrete ettirmiş ve hem trombositler hem de sinaptozomlar için eşit aktivite göstermiştir. Ro-4-1284 ise sadece granüler monoaminler üzerine etkide bulunmuş ve trombositler üzerine olan etkisi sinaptozomlar üzerine olan etkisinden NA özelinde daha kuvvetli bulunmuştur. Öte yandan tyramine ve PCMA sinaptozomlarda sadece granüler aminler üzerine etkide bulunurken, plateletlerde aynı etkiyi extragranüler 5-HT üzerine de göstermişlerdir. Tyramine tek başına sinaptozomlar da daha potent bir etkiye sahipken, PCMA sinaptozomlarda daha çok 5-HT üzerine etkili görülmüştür. Peyer bu sonuçlardan sonra plateletlerin sinaptozomlar için ancak kısmi bir model olabileceğini savunmuştur (12).

Monoaminlerle Peptid ve Cyclic Nükleotidlerin Etkileşimi: Nöronal iletimde biyojenik aminlerin, peptidlerin ve siklik nükleotidlerin yeri olduğu bilinir. Şu anki düşünceye göre aminler ve peptidler ekstra selüler olarak bulunur ve nöroregülatör ya da nörotransmitter olarak çalışırlar. Buna karşılık siklik nükleotidler ve özellikle C-AMP plazma membranında fonksiyon görür. Buradaki fonksiyonu hücrel metabolizmanın düzenlenmesi yönünde nörotransmitterlerden aldığı bilgiyi hücre içine taşımaktır. Yukarıda anılan bu üç organik bileşiğin organizmadaki etkileşimi üzerine Nathanson'un verdiği bilgiye göre üç tip etkileşim vardır.

Tip I etkileşime göre, Periferdeki her bir hormon için spesifik olan adenilat siklaz enzimi vardır. Bu enzim C-AMP semtezinde rol alır. Spesifik adenilat siklaz aktivitesi yaratacak hormonlara örnek verecek olursak ACTH (Adrenal korteks ve adipoz dokudaki adenilat siklaz üzerine), glukagon (KC adenilat siklazı), ADH (böbrek adeni-

lat siklazı). Periferdeki bu hormonlardan başka MSS de substance P gibi maddelere duyarlı adenilat siklazlar keşfedilmiştir. Adenilat siklaz aktivitesi, substance P nin 10-8 M gibi bir aktivitesinde başlarken, 10-7 M de bu aktivite yarı maksimumale erişir. Öte yandan beyin adenilat siklazı için diğer bir stimülatör peptid Vazoaktif İntestinal Peptid'dir (VIP). Bu peptid kateşolaminlerin, adozin ve prostoglandin E1 stimülasyonunda rol alır. En büyük etkisini korteks ve hipokampusda gösterirken daha düşük ölçülerde ön hipofizde de etkisi vardır.

Tip II etkileşimine gelince, bu tip etkileşim beynin değişik bölgelerinde peptiderjik nöronlarda var olan aminojik reseptörlere indüklenen amin duyarlı adenilat siklazların varlığıyla tesbit edilmiştir. Bu etkileşim en iyi şekliyle hipotalamik bölgelerde nöroendoktrin regülasyonda görülür. Bu bölgenin somatostatin ihtiva eden nöronlarına özellikle median eminens bölgesinde proksimal bir yerleşim göstermiş DA ve NAerjik terminaller bulunur. Mesela median eminens bölgesine DA ya da NA verilmesi somatostatin sekresyonuna neden olur. Buna karşılık DA ya da NA blokerlerinin verilmesi bu sekresyonu durdurur (13). Buna benzer şekilde hipotalamustaki kateşolamin ve LHRH sekresyonu da aynı yollarla gerçekleşir. Ancak bazı beyin bölgelerinde presinaptik kateşolamin reseptörlerinin adenilat siklaz ile olan bağlantılarını yakalamak mümkün olmamıştır. Hatta hipofizdeki adenilat siklaz aktivitesinin bir kısmının dahi DA reseptörleriyle bağlantısı kurulamamıştır (14). Öte yandan, hipofiz adenomlarında, prolaktin sekresyonunun inhibisyonu doğrudan DA tarafından yaratılan adenilat siklaz aktivitesinin inhibisyonuna paralel bulunmuştur. Yine releasing hormonlar olarak bildiğimiz sekretuar hormonlar, hipofizlin trofik hormonlarını c-AMP düzeylerinde değişiklikler yaratarak etkilerler (15).

Tip III etkileşime gelince, bu tür etkileşim için en iyi örnek aslında Locus Coeruleus'taki nöronlar üzerinde bulunan opiat ve 2 adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu olayıdır. Bu reseptörlerin agonistleri Locus coeruleus'un hipoaktivitesine neden olurken bu aktivite (hipoaktivite) opiat ve adrenerjik reseptör antagonistleri tarafından bloke edilir (16). Bu iki reseptör grubu aynı etkiyi yaratmakla beraber, birbirlerinden bağımsız hareket eder görünmektedirler. Çünkü diyelim ki naloxone (x) verilmesi clonidinin (xx) etkilerini bloke etmemiştir. Yine bunun tam tersi öncelikle clonidinin verilmesi naloxone'un etkilerini kırmamıştır. Kronik opiat verilmesi sırasında bu etkileşime ait enteresan noktalar ortaya çıkmaktadır. Mesela kronik opiat uygulamasıyla başlangıçta locus coeruleustaki nöronlarda bir inhibisyon

ortaya çıkmakta, fakat bir süre sonra bu nöronların aktivitesi yavaş yavaş geriye dönmektedir. Bu dönüş nöronlarda yaratılan subsensiviteyle ilgilidir. İkincisi bu sırada inhibisyona kompensatör olarak gelişen opiat olmayan reseptörlerin aşırı aktivasyonundan kaynaklanmaktadır. Bunu destekleyici bir bulgu şudur: Morfin bağımlısı deneklere opiat antagonisti verilirse nöronal bir hiperaktivite oluşur. Bu aktivite clonidinin düşük dozları tarafından inhibe edilir. O halde morfin tedavisi a- adrenerjik reseptörler üzerine çok az etki eder.

Öte yandan yeni bazı çalışmalar göstermiştir ki aynı nöron içinde bazı peptidler, bazı nörotransmitterlerle birlikte yan yana bulunabilirler. Birbirlerinin sekresyonunu etkilerler. Bu tür çift taşıma postsinaptik nöron üzerindeki uzun ve kısa süreli etkiler için çok gerekli olabilir. Çünkü bir peptid kısa süreli etkileri yaratırken diğer nörotransmitter uzun süreli etkileri yaratabilmektedir.

Tip IV etkileşim: Nathanson'un bahsettiği bu etkileşim türünde ise nöronlar arasındaki transsinaptik değişikliklerin adenilat siklaz aşırı duyarlılığına neden olduğu bildirilmektedir. Mesela nigro-striatal nöronların lezyonuyla kaudat nükleustaki dopamin reseptörleriyle beraber, striatumdaki dopamince aktive edilen adenilat siklaz sisteminde de bir hiperaktivasyon görülür. Yine daha önce bahsedildiği gibi morfin kullanımından sonra NAnerjik bir inhibisyon, morfin çekilmesinden bir süre sonra da NAnerjik bir hiperaktivasyon meydana gelir. Bu hiperaktivasyonun belirtisi fizyolojik olarak artmış NA törnoveri, klinik olarak da anxiete ve hipertansiyon görülür. Nathanson'ın primatlarla yaptığı çalışmalarda opiat verilmesi ve çekilmesinden sonra locus coeruleusta sırasıyla hipoaktivite ve hiperaktiviteye rastlanmıştır. Buna ilave olarak bu locustan olan projeksiyonların geldiği bölgelerde yine reseptörlerde ve adenilat siklaz aktivitelerinde azalmış ve artmış aktivitelere rastlanmıştır.

Nathanson bu bilgilere dayanarak verdiği hipotezde nöronal aktivitedeki değişiklikler, aynı nöronun üzerindeki opiat reseptörler üzerinden olur ve adenilat siklaz aktivitesi işe karışarak bu aktiviteyi düzenler demiştir.

Monoaminlerin Sekresyonu Üzerine: Sullivan'ın verdiği bir çalışma raporunda clonidinin -adrenoresinaptik reseptörleri düşük konsantrasyonlarda agonistik bir etkiyle yardığı ve bu etkisinin noradrenalinin bu reseptörler üzerine olan etkisine eklenebilir tarzda olduğu, yani etkisinin NA'nın etkisine ilave bir etki olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık eğer clonidinin dozu yüksekse bu durumda -adrenoresptörlerde yaptığı etki daha çok antagonistik etki niteliğindedir. Bu du-

rumda clonidin -adrenoresptörler için NA le bir yarışa girmiş demektir. Burada bahsedilen reseptörlerde presinaptik karakterde olduğu için clonidin yüksek dozlarda NA'nın presinaptik inhibisyon etkisini kırmış olur. Düşük dozlarda ise NA'nın presinaptik inhibisyon etkisi stimüle edilmiş olur (17).

Kym F. Faull'un bildirdiği bir reviewda probenecid testi üzerine yorumlarda bulunulmuştur. Bilindiği gibi probenecid organizmadan asidik bir takım metabolitlerin atılımını inhibe eder. Onun bu etkisinden faydalanarak monoaminlerin BOS taki son ürünleri ölçülerek onların MSS deki törnoverleri hakkında bilgi sahibi olunmaya çalışılır. Ancak bunun için monoamin son ürünlerinin BOS tan dışarıya atılımı probenecid verilerek engellenmelidir. Bu bugünkü modern psikiyatride en önemli çalışmaların vazgeçilmez uygulaması halindedir. Faull'un bildirdiğine göre değişik araştırmacılar bu konuda değişik sonuçlar yakalamakta birlikte genel olarak 100 mg/kg lık probenecid dozu (genellikle kullanılan doz) monoaminlerin son ürünlerinin BOS tan atılımının maksimal blokajı için yeterli değildir. Maksimal cevap organizmanın probenecide verdiği farklı ve çok değişiklikenli cevaplara göre değişebilir. Bu maksimal cevap farklı değişkenlerin hesaba katılmasıyla nispeten standart bir formül şeklinde de verilebilir (18).

Tranmitter salınımlarının belli bir quantum yasanına uygun biçimde olduğu öteden beri iddia edilmektedir. Bugüne kadar yapılan çeşitli çalışmalarda konuya değişik yaklaşımlar getirilmiştir. Bu yaklaşımlardan en ortodoks olanı sinaptik sonda transmitterlerin bire bir quantum özelliğinde salındığını iddia etmiştir. Buradaki bire bir özelliğinden kasıt salınan her bir quantum değerindeki transmitter için sinaptik sondanın eksositoz yoluyla bir vezikülün boşaldığının bildirilmesidir (19). Ancak daha sonraları bu oranın bu şekilde kurulamayacağı anlaşılmaya başlamıştır. Öyle ki Heuser (20) in çalışmasında bazı veziküller için quantum oranı ikiye bir olarak bulunmuştur. Yani her salınan quantum nörotransmitter için iki vezikül sinaptik yarığa boşalmaktadır. Ancak bazı durumlarda ya da bazı veziküller için bu oran geçerli olmamaktadır. Sinaptik sonda niçin yüzlerce binlerce vezikül olduğu halde bunlardan sadece bir kısmı sinaptik aralığa boşalmaktadır. Bunun açıklayıcı mekanizması sinaptik sonda aktif birtakım "zon"ların bulunduğu ve bu zonlara en yakın veziküllerin sekresyona maruz kaldığı şeklindedir. Sekresyona maruz kaldığı şeklindedir. Sekresyona maruz veziküllerin eksositoz yoluyla boşalmasında en şanslı olanların presinaptik membrana ortalama 55-65 nm uzaklığı olanlar olduğu bildirilmiştir. Aktif zon veziküllerinin

genel vezikül popülasyonuna oranı 1/10 hatta bazen 1/100 gibi düşük bir oran olarak gösterilmiştir. Ayrıca veziküllerin ekzositoz süresince membrana yapışık kalma sürelerinde sekresyon şansları için önemli bir kriterdir.

Serebral Korteks ve Subkortikal Oluşumlarda Monoaminlerin Dağılımı: Memelilerde amigdala çekirdeklerde, hipokampus, neostriatum, talamus ve beyin kökünde monoaminlerin dağılımı türler arası çok farklılık göstermez. Ancak farklılık, farklı beyin bölgelerindedir. Birtakım çalışmalar beyinde monoaminlerin spesifik ve topografik bir dağılımından söz etmişlerdir. Mesela DA konsantrasyonu frontal ve temporal neokortekste en yüksek bir seviyede, fronto-oksubital aks boyunca giderek düşerek vizüel kortekste en düşük seviyelerine ulaşır. NA dağılımı da DA ya benzerdir. Ancak NA'nın en yüksek konsantrasyonu prefrontal kortekste bulunur. 5-HT'nin dağılımı daha uniform bir yapı gösterirken onun metaboliti 5-OH indolasitik asit (5-OHIAA) DA ne ters bir dağılım içindedir. Frontallerde en düşük seviyede bulunurken, oksibitalde en yüksek seviyede bulunur. Öte yandan tüm kateşolaminler genel olarak asosiyasyon korteklerinde en yüksek seviyelerinde bulunmuştur.

MSS de gros olarak bu tür dağılımdan ayrı olarak Hipokampus ve septumda da kendi içinde farklılıklar gösteren bir monoamin dağılımı söz konusu olduğu Fonnum tarafından bildirilmiştir. Bilindiği üzere hipokampus laminer bir yapı göstermektedir. Ve bu laminer yapıda afferent ve inkrensek lifler değişik kompozisyonlarda dağılmışlardır. Laminada sonlanan afferent bağlantılar diagonal band ve medial septumdan köken almaktadırlar. Serotonerjik ve noradrenerjik lifler ise median raphe nükleusundan köken almışlardır. Bazı yeni tecrübelerde de glutamat ve aspartatın hipokampustaki afferent bağlantılarda transmitter olarak rol alabileceği bildirilmiştir. Afferent bağlantılar genel olarak bu şekildeyken, intrinsek liflerde de bir dağılımın söz konusu olduğu ancak bunu tesbit etmenin güçlüğü bildirilmektedir. Fakat gene de daha önceki raporlarda GABA'nın hipokampusun lokal nöronları için bir transmitter görevi gördüğü öte yandan özellikle Schaffer kollateralleriyle mossy liflerinde glutamat ve aspartatın transmitter olarak rol aldığı bildirilmektedir. Fonnumun yaptığı çalışmada hipokampusta afferent bağlantıları intact bırakarak sadece intrinsek nöronları tahrip eden ve bir glutamat analogu olan kainik asit kullanılmıştır. Kainik asit intrahipokampal olarak verilmiş ve intrinsek nöronları tahrip edilmiştir. Bundan sonra alınan sonuçlar şu şekildedir; glutamat dekarboksilaz aktivitesinde % 75 azalma, L-glutamatın yüksek afinitesinde % 60 azalma ile GABA, Glu-

tamat ve Aspartatın endojen seviyelerinde % 40-60 azalma tesbit edilirken, amino asit dekarboksilaz ve kolin asetiltransferaz aktivitelerinde değişiklik görülmemiştir. Bu anılan değişiklikler sadece dorsal hipokampustaki değişikliklerdir. Öte yandan septumun medial ve lateral kısımlarında kolin asetil transferaz, aromatik amino asit dekarboksilaz ve glutamat dekarboksilaz aktivitelerinde değişiklik tesbit edilememiştir. Buna karşılık glutamatın yüksek aktivitesinde lateral septumda % 20 azalma görülmüştür. Medial septumda glutamat için bir değişiklik görülmemiştir.

Öte yandan Fimbria ve Superior Fornix'in kesilmesi hipokampustaki aromatik amino asit dekarboksilaz ve kolin asetil transferazda azalma yaparken lateral septumda endojen glutamat seviyeleri için bir değişiklik alınmamıştır. Bütün bu sonuçların dolaylı olarak gösterdiği gibi, Kainik asit hipokampusta sadece intrinsek nöronları tahrip eder. GABA taşıyan lifler hipokampusta daha çok intrinsek nöronları giderken, aspartat ve glutamat taşıyan nöronları kısmen lokal nöronlara eşlik ederler. Hipokampustan lateral septuma olan bağlantılarda glutamatı bir nörotransmitter olarak kullanırlar.

Stockholm'den N. Halasz fare olfaktor bulbuslarında nisbeten özgün bir teknik olan Falck-Hilary formaldehit floresan tekniğini kullanarak yaptığı çalışmada, bulbusun periglomerüler hücrelerinin kateşolaminlerden, özellikle de DA den zengin olduğunu bildirmiştir (21). Glomerül seviyesinde ise 5-HT seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür. Yine granüler ve external plexiform katlarında NA nerjik sinir sonları bulunmaktadır. Öte yandan ultrastrüktürel seviyede granüler hücrelerin dendritik uzantılarıyla monoamin genişlemelerin sinaptik bir kontaklı gözlenmektedir. Yine ultrastrüktürel seviyede 5-HT sonlarının periglomerüler hücre hücre dendritleriyle sinaptik bağlantılar yaptığı görülmektedir.

Beynin Farklı Bölgelerinde Enerji Metabolizmasıyla, Nörotransmitter Sentezinde Yer Alan Enzimlerin Gelişim Dönemlerine Ait Değişiklikler: Değişik gelişim devrelerinde farklı enzimlerin düzeylerini tesbit için en dikkat çekici çalışmayı Paristen Diebler yapmıştır (22). Sözü edilen bu araştırmacı 4. motor saha, 17. vizüel korteks ile 40. saha (gyrus supramarginalis) da pirivat kinaz, laktat dehidrogenaz, alfa-gliserol-fosfat dehidrogenaz, süksinat dehidrogenaz, glutamat dehidrogenaz, kolin asetiltransferaz, glutamat dekarboksilaz aktivitelerini ölçmüştür. Enzimlerdeki aktivite değişiklikleri fetal hayatın 8. haftasından, adult yaşa kadar değerlendirilmiştir. Bunun sonunda alınan izlenim A) Glikolitik yoldaki enzimler fetal hayatın ilk devrelerinde yüksek bir aktivite gösterirler, bu aktivite nörojenezin sonlarına doğru dü-

şer ve ilk yaşın sonlarına doğru tekrar yükselir. B) Pentoz fosfat yolunun oksidatif segmentinde yer alan glukoz 6 fosfataz ise fetal hayatın 8. haftasında yüksek bir aktivite gösterirken bu aktivite nörojenezin sonlarına doğru giderek düşer ve ileriki dönemlerde ya düşük düzeyde seyrederek ya da çok hafif bir aktivite artışı gösterir. Trikarboksilik asit siklusundaki enzimler fetal hayatın ilk devrelerinde düşük bir aktivite gösterirken (özellikle gestasyonun ilk yarısında) bu aktivite giderek düşer ve birinci yaşın sonuna kadar aktivite düşüklüğü bir süreci takip eder. Süksinik Dehidrojenaz artışı (XIO), glikolitik enzimlere (X4) göre çok daha yüksek düzeydedir. Oksidatif metabolizma için motor korteks en duyarlı bölgeyi oluşturmaktadır ve değişiklikler bu bölgede en belirgin şekliyle olmaktadır. Asosiasyon sahalarında ise bu çarpıcı değişiklik görülemez fakat yavaş bir değişim her zaman fark edilebilir. Yani motor korteks hızlı bir matürasyon gösterirken asosiasyon sahaları daha yavaş bir matürasyon gösterirler. C) Kolin asetil transferaz aktivitesi 8. fetal haftada vizüel kortekste yüksek bir aktivite gösterirken 5. fetal haftaya doğru bu aktivite düşer, düşüş II. yaşa kadar devam eder.

KAYNAKLAR

- 1) Welch K. (1972) Ischemic anoxia and cerebral serotonin levels. *Journal of Neurological Sciences* 16, 85-92
- 2) Lavynne M. (1975) Brain H3- catecholamin metabolism in experimental cerebral ischemia *Neurology (Minneapolis)*, 25, 483-485
- 3) Lust W. D. Putative neurotransmitters and cyclic nucleotids in prolonged cerebral ischemia of cerebral cortex, *Brain Res*, 98, 394-399 (1975)
- 4) Zervüs N. (1975) Reduction in brain dopamine following experimental cerebral ischemia *Nature* 247, 283-284
- 5) Kogure K. (1975) Catecholamine in brain ischemia *Arc. of Neurology (Chicago)* 32, 21, e4
- 6) Gaudet R. (1978) Effect of transient ischemia on monoamin levels in the cerebral cortex of gerbils. *J. Neurochemistry*, 30, 751-757
- 7) Chen G. (1968) Studies of drug effects on electrically induced extensor seizures and clinical implications *Arch. int pharmacodynami Ther.* 172, 183-218
- 8) Prockop DJ. An anticonvulsant effect of monoaminodiase inhibitors. *Experientia* 15, 145-147
- 9) Bonnycastle D. Anticonvulsant compounds and 5-OHtriptamin in rat brain. *Br. J. Phar.*

- 12, 228-231
- 10) Kilian M, Central monoamin and convulsive thresholds in mice and rats, *Neuropharmacology* (1973), 12, 681-692
- 11) Pletscher A. (1981) Liberation of catecholamines from blood platelets *Br. J. Phar* 72, 349-354.
- 12) Peyer M, Drug induced release of biogenic amines from synaptosomes and blood platelets of guinea pigs (1982) *Neuropharmacology* 21, 838-842
- 13) Hokfelt The hypothalamus, ed. S. Reichlin, pp 69-135, Raven press New York
- 14) Keabian J. W. (1979) *Nature* 277: 93-96
- 15) Labrie F. *Anatomical neuroendocrinology*, ed. W. E. Stumpf pp 268, Basel
- 16) Aghajanian G. K. (1978) *Nature* 276, 186-188
- 17) Drew G.M. Effects of alfa-adrenoceptor agonists and antagonists on adrenergic neurotransmitter overflow from dog isolated saphenous veins, *Proceedings of B.P.S.* 12 th 14th september 1979
- 18) Kym F. Clinical application of the probe-necid test for measurement of monoamine turnover in the CNS. *Biol Psy.* 16, 879-899 (1981)
- 19) Del Castillo J. Local activity at a depolarized nerve-muscle junction *J. Physiol (London)* 128, 396-411
- 20) Heuser JE. Synaptic vesicle exocytosis captured by quick freezing and correlated with quantal transmitter release, *J. Cell Biol. The Rockefeller university press* 81, 275-300 (1979)
- 21) Halasz N. Transmitter histochemistry of the rat olfactory bulb II fluorescence histochemical autoradiographic and electronmicroscopic localization of monoamines *Brain Res* 134 (1978) 253-271
- 22) Diebler MF, Developmental changes of enzymes associated with energy metabolism and the synthesis of some neurotransmitters in discrete areas of human neocortex *J. Neurochemistry* 32, 429-435