

Şizofrenide NMDA ve GABA Sistemi#

Doç. Dr. M. Emin CEYLAN*, Uz. Dr. Dilek TAŞCI*

Bir inhibitör aminoasid nörotransmitter sistemi olarak gama-aminobütirik asid (GABA) ve bir eksitatör nörotransmitter olarak glutamatın şizofrenideki etkileri halen yoğun bir şekilde araştırılmaktadır.

GABA (GAMA-AMİNOBÜTİRİK ASİD)

İlk olarak Roberts 1972'de şizofrenide GABA sisteminde bir hasarlanma olduğunu ileri sürmüştür. Striatal ve limbik sistemlerde dopamin ve beyindeki en önemli inhibitör nörotransmitter olan GABA arasındaki karşılıklı etkileşimler yeni saptanmıştır (Fuxe ve ark. 1975, Santiago ve ark. 1993). Artık şizofrenide GABAerjik fonksiyondaki bir eksikliğin dopaminerjik aktivitede bir artışa neden olabileceği akla yatkın olarak görülmektedir. Roberts bu hipotezinin glutamat dekarboksilaz (GAD) aktivitesinin ölçümü ile kolaylıkla test edilebileceğini ileri sürmüştür. Bu enzim GABAerjik nöronlarda fazlasıyla bulunmaktadır, glutamatu dekarboksile ederek GABA formuna dönüştürür. Bird ve arkadaşları 1977'de yaptıkları bir çalışmada GAD aktivitesini nükleus akümbens, putamen, amigdala, hipokampustan elde ettikleri örneklerde ölçmüşler ve şizofrenik grupta incelenen tüm beyin bölgelerinde enzim aktivitesinin önemli ölçüde azaldığını açıklamışlardır. Diğer araştırmacılar da şizofrenikler ve

kontrol gruplarından elde edilen postmortem beyin örneklerinde de benzer GAD aktivitesini bulmuşlardır (Mc Geer ve Mc Geer 1977, Roberts 1977, Cross ve Owen 1979).

Bird ve arkadaşları (1978) daha sonra, yaptıkları geniş bir çalışmada şizofreniklerde bronkopnömoniye bağlı ölümlerin daha sık görüldüğünü, terminal hipoksinin zıt bir şekilde GAD aktivitesini etkilediğini belirtmişlerdir.

Postmortem beyin örneklerinde de GABA konsantrasyonu ölçümü yapılmıştır. Perry ve arkadaşları (1979) şizofreniklerin nükleus akümbens ve talamuslarından elde edilen beyin örneklerinde GABA konsantrasyonunda belirgin azalma olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte, Cross ve arkadaşları (1979) bu bulguları destekleyecek veriler elde edemediler ve kontrol grupları ile karşılaştırılan şizofreniklerin beyin GABA konsantrasyonunda farklılık olmadığını belirttiler.

Reynolds ve arkadaşları (1990) presinaptik GABAerjik nöronların durumunu saptamak için GABA uptake bölgelerine nipecotic asidin bağlanmasını kullandıkları bir yöntemle şizofreniklerin hipokampus bölgelerinde bilateral olarak 3H nipecotic asidin bağlanmasının azaldığını gözlemlediler. Bu sonuçlar sol hemisferdeki uptake bölgelerinde oldukça büyük defisitler olduğunu göstermektedir, ayrıca bunlar hipokampal nöronlardaki lateralize kayıpların bir kanıtı da olmak-

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 4. Psikiyatri Kliniği, İSTANBUL

tadırlar. Reynolds ve arkadaşları hipokampal nöronlardaki bu kaybın limbik dopamin sistemindeki bir dizinhibisyonla sonuçlandığını ve nöroleptik tedavisi ile şizofreni semptomlarının iyileşmesinin bu yoldan olduğunu ileri sürmektedir.

Postmortem beyin örneklerinde yapılan GABA reseptörlerine ligand bağlanma çalışmaları kontrol grupları ile şizofrenikler arasında belirgin farklılık olmadığını göstermektedir (Bennett ve ark. 1979, Owen ve ark. 1981b). Fakat son dönemlerdeki pek çok çalışmada ise şizofreniklerin singulat girus (Benes ve ark. 1992), kaudat nükleus (Hanada ve ark. 1987), prefrontal kortekslerinde reseptörlere bağlanmada bir artış olduğu belirtilmektedir.

Farmakolojik kantılar GABAerjik sistemdeki yetersizliğin şizofreni etiolojisinde önemli bir rolü olduğunu desteklemiyor. Bu nedenle bir GABA agonisti olan baklofenin şizofreni tedavisinde etkili olmadığı hatta zararlı olduğu gösterilmiştir (Simpson ve ark. 1975). Tamminga ve arkadaşları (1978) bir diğer güçlü GABA agonisti olan muscimol uygulamasının şizofreni tedavisinde terapötik bir etkinliğe sahip olmadığını belirtmiştir.

GABA'nın Sentezi, Depolanması, Salınımı

GABA, glutamat dekarboksilaz (GAD) enziminin glutamattan sentez edilir. Bu enzim sinir uçlarında, en fazla sitoplazmada olmak üzere, yoğun olarak bulunur. İmmünohistokimyasal yöntemlerle sinaptik veziküllerdeki GAD'yi gösterebilmek mümkün olmamıştır. GABA sinaptozom fraksiyonunun içinde asla bulunmaz. GABAerjik terminallerdeki GABA konsantrasyonu 50-150 mM arasında değişmektedir. Glutamat konsantrasyonu ise glutamat benzeri immunoaktivite ile yapılan immünohistokimyasal yöntemlerle ölçümünde negatif çıktığından ayrıca GABAerjik terminallerin dejenerasyonunun az miktarda glutamat kaybına yol açtığından dolayı düşük olarak çıkmaktadır. GABA sentezinde kullanılan glutamat önemli oranda glikoz veya glutaminden elde edilmektedir. Hipoglisemi durumunda glutamindeki belirgin azalma GABA düzeyini etkilemez. Bu bize, GABA sentezini devam ettirmek için ihtiyaç duyulan glikoz ve glutamin düzeylerinin düşük olduğunu gösterir. Salındıktan sonra GABA

kendi sinir uçlarından veya yüksek etkili uptake sistemlerine sahip olan glial hücreler tarafından toplanır. GABA'nın salınımında da bir otoregülasyon söz konusudur. GABA'nın ekstrasellüler düzeyi BOS'ta veya ventrikül sıvısında görüldüğü üzere düşüktür. Bu, olasılıkla yüksek etkili reuptake sistemlerinin çalışmasının bir sonucudur. BOS'ta GABA önemli ölçüde homocarnosine ile konjuge haldedir.

GABA Enzimleri

GAD üzerine ilk olarak Wu tarafından ayrıştırıcı çalışmalar yapılmıştır. Geçen yıllar içinde farklı dokulardan elde edilmiş 7 ayrı tipi bulunmuştur. Pekçok çalışmada GAD'nin apoform ve piridoksal fosfata güçlü bir şekilde bağlanmış holoform halinde bulunduğu görülmüştür. Holoform GAD SSS'nin her yerinde bulunurken, apoform GAD epeyce farklılıklar göstermektedir, GABA'dan zengin yerlerde yüksek, GABA'dan fakir yerlerde düşük oranda bulunur. Her iki form GAD'nin piridoksal fosfata bağlanmalarındaki farklılıklar, ısıya duyarlılıkları, elektroforetik hareketlilikleri ayrıştırılmıştır. Pekçok çalışma in vivo ortamda GAD'nin piridoksal fosfatla bağlanmasının başından sonuna kadar bir kontrol altında olduğunu göstermektedir. Bu kontrolde adenozin nükleotidler ve fosfat iyonları işe karışmaktadır.

GABA ilk olarak, GABA-T tarafından süksinik semialdehide metabolize edilir ve sonra süksinik semialdehid dehidrogenaz ile süksinik aside dönüşüm olur. GABA-T diğer tüm aminotransferazlar gibi piridoksal fosfatla sıkıca bağlıdır. Biyokimyasal çalışmalarda beyin değişik bölgelerinde GAD ile GABA-T düzeyleri arasında açık bir korelasyon olmadığı görülmüştür.

GABAerjik Yapıların Lokalizasyonu

1970'de yapılan çalışmalarla GAD ilk olarak serebellum Purkinje hücrelerindeki gibi inhibitör terminallerde bulunmuştur. Daha sonradan biyokimyasal, otoradyografik, immünohistokimyasal, farmakohistokimyasal yöntemlerle GABA geri alınımı, GAD'nin lokalizasyonu, GABA-T gösterilmiştir. Son dönemlerde GABA'nın immünohistokimyasal lokalizasyonunun saptanması da mümkün olabilmektedir. İmmünohistokimyasal yöntemler GABAerjik hücrelerin ışık mikroskopisi düzeyinde; terminallerin elektron mikroskopisi düzeyinde ayrıştırılması açısından önemlidir.

SSS'de Lokalizasyon

1) Neokorteks: Farklı kortikal tabakalarda GABA veya GAD'nin küçük farklılıkları vardır. Genel olarak neokorteksteki GABA miktarının lokal nöronlara bağlı olduğu kabul edilir. İmmünohistokimyasal yöntemlerle neokorteksteki GABAerjik hücrelerin morfolojisi incelenebilir. Bu hücrelerin çoğu aspinözdür veya ince spinöz çikıntılara sahiptir.

2) Hipokampus: Biyokimyasal çalışmalarda GAD'nin bimodal yayılımının hipokampal yapının moleküler tabakası ve piramidal/granül tabakasında bir pik yaptığı görülmüştür. Daha sonraki çalışmalarda hemen hemen tüm GAD aktivitesinin lokal nöronlarca olduğu belirlenmiştir. Hipokampus GAD bazı hücrelerde kolesistokinin ile beraber bulunmaktadır. Subkortikal beyaz matrikste ise somatostatin ile beraberdir.

3) Bazal ganglionlar: Pekçok nörolojik hastalıkla ilgili olan bazal ganglionlardaki GABA'nın fonksiyonu ve lokalizasyonu üzerinde dikkatler yoğunlaşmaya başlamıştır. GABA parametrelerinin düzeyleri kaudat-putamende orta seviyede; globus pallidus, entopeduncularis ve substansiya nigra yüksek düzeydedir. Kaudat-putamende lokal nöronlardaki GAD, örneğin kainik asidin kullanıldığı çalışmalarla gösterilmiştir. GAD hücrelerinin yarısında leu veya metenkefalinler de bulunmaktadır. Globus pallidusta GAD aktivitesi en çok sinir hücresinin gövdesi ve dendritlerinin etrafındaki terminalde vardır. Bu terminallerin çoğu simetrik tiptedir. Çalışmalar, globus pallidustaki GAD aktivitesinin kaudat-putamendeki hücrelerden doğduğunu göstermektedir. Globus pallidustaki bir lezyon GAD aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır. Entopeduncularisteki GAD başlıca neostriatumdaki hücrelerden oluşmaktadır. Bu bölgedeki bir lezyon lateral habenulaede GAD kaybına neden olmaktadır; böylece bu yolun GABAerjik olduğu görülmektedir. Substansiya nigradaki GABAerjik aktivitenin büyük çoğunluğu neostriatumdaki hücrelerden, az bir kısmı da globus pallidustaki hücrelerden oluşmuştur. Substansiya nigra retikülatadaki lokal GABAerjik hücreler de GABAerjik aktiviteye katkıda bulunur. Substansiya nigra pars kompaktadaki terminallerin yaklaşık %80'i GABAerjiktir, substansiya nigradaki her hücre gövdesi ve dendriti GABAerjik ter-

minallerle ilişkidir. Nükleus akübens ve olfaktor tüberkül, kaudat-putamenden de fazla miktarda GABA ve GAD içerir. GAD en fazla ventral globus pallidusta bulunmuştur.

4) Talamus: Talamus genelde GABAerjik parametreler yönünden zengin değildir. Talamustaki nükleus retikularisin GABAerjik hücreler için önemli bir kaynak oluşturduğu zannedilmektedir. Talamik bölge ayrıca, substansiya nigra pars retikülatadaki nöronlardan gelen GABAerjik inputları alır. Lezyon çalışmaları ventromedial ve parafasiküler nükleuslardaki GAD ve GABA'nın azalmasını göstermiştir. Entopeduncularise kainik asid injeksiyonu entopeduncular/thalamik liflerin GABAerjik olduğunu destekler.

5) Hipotalamus: Hipotalamik bölge GABAerjik parametreler yönünden zengindir. En yüksek düzeylere preoptik ve anterior hipotalamik alanlarda rastlanmaktadır. Lezyon çalışmaları ile nükleus akübenssten supraoptik nükleusa GABAerjik inputlar olduğu desteklenmektedir. Glutamat tedavisi GABAerjik arkuat nöronların infundibulumdan dışa doğru yayıldığı destekler. İmmünohistokimyasal çalışmalar dopaminerjik infundibular nöronlardaki GABAerjik akson terminallerini göstermiştir; böylece arkuat-periventriküler kompleksteki dopaminerjik hücrelerin GABAerjik kontrolü olduğu ileri sürülmektedir. Tuberoinfundibuler GAD aktivitesi estradiol benzoat tedavisi ile artar. GABA'nın pekçok adenohipozifer hormonun, hipotalamik hipofizotropik hormonların (ACTH, GH, LH, Prolaktin) salgısında değişmelere neden olduğu ileri sürülmektedir.

6) Amigdala: Bu bölgede GABA, filogenetik olarak daha eski çekirdeklerde (medial, kortikal, ventral) daha yoğundur.

7) Serebellum: Purkinje, yıldızsı, sepet, golgi hücrelerinin GABAerjik özelliği gösterilmiştir. Burada ilginç olan golgi hücre görevlerindeki GABA içeriğinin Purkinje hücre gövdelerine göre daha yoğun olmasıdır.

8) Medulla: Rafe nükleusları daha fazla GABAerjik parametrelere sahiptir. GABAerjik aktivitenin hem nöronlar arasından, hem de serotonin nöronlarından oluştuğu ileri sürülmüştür. GAD içeren nöronların çoğu 5.7 dihidroksi triptamin tedavisine duyarlıdır. Rafe nükleuslarında GABA agonistleri tüm bölgelerde 5-HT turno-

verini azaltır. Bu etkinin rafe nükleuslarındaki serotoninergik hücreler üzerine olan GABAerjik nöronlararası etkilemeye bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Diğer mezensefalik bölgelerdeki GABAerjik lifler hakkındaki bilgiler azdır. Periaqueductal gri cevher yüksek bir GAD içeriğine sahiptir. Medial hipotalamik lezyonlardan sonra bu içerikte azalma olur. Gözün motor nükleuslarının superior vestibüler nükleuslardan GABAerjik inputlar aldığı bulunmuştur.

GABA Reseptörleri

GABA klor iyonu kanallarının açılmasını kontrol ederek inhibitör etki gösteren bir nörotransmitter olarak tanımlanmıştır (Tallman ve ark. 1980). GAD aktivasyonu yolu ile prekürsör aminoasidi olan L-glutamattan oluşur. Bu enzim spesifik olarak GABA sinir uçlarında bulunur. Bu sinir uçları tüm beyin sinapslarının %30'unu oluşturur. GABA ayrıca karbonhidrat metabolizması ile de bağlantılıdır; glikoz bir diğer prekürsörüdür. Glikozun yıkım ürünlerinden biri olan süksinik semialdehidin süksinik aside metabolize olması ile başlayan döngüden de elde edilmektedir.

GABA reseptörleri en yoğun şekilde hipokampus, serebral korteks, serebellumda bulunur (Enna ve ark. 1977). İki tip GABA reseptörü gösterilmiştir (Tallman ve ark. 1980):

a) Yüksek afiniteli: Muscimol ve GABA'yı bağlayanlar.

b) Düşük afiniteli: Benzodiazepin bağlayıcı bölgenin düzenleyici kontrolü altındadır.

GAD bazal ganglionların bazı bölgelerinde ve substantia nigra'da yüksek yoğunlukta bulunur. Hemen hemen bütün nöronlar GABA'ya duyarlıdır. GABA reseptörleri tüm beyinde yaygın olarak bulunur. Reseptörler öncelikle bicuculline duyarlı (GABA-A) ve duyarsız (GABA-B) olarak ayrılmıştır. GABA-A reseptörlerini sinaptik ve ekstrasinaptik olarak ayırmak mümkündür. İki reseptör farklı agonistlere farklı afiniteler gösterir. Bundan dolayı özellikle sinaptik reseptörlerde etkili olan THIP, hipokampusun piramidal hücre tabakasında hiperpolarizan etki gösterirken spinal köklerde depolarizan etkilidir.

Bağlanma çalışmaları ile beyindeki GABA resep-

törlerinin GABA'ya karşı da farklı afiniteler gösterdiği ileri sürülmüştür (yüksek, orta, düşük). Olsen ve Snowman'ın modeline göre üç bağlanma bölgesi klor kanallarının açılmasını sağlar ve bu üç bölge farklı ilaçların etkisi ile birbirlerine dönüşebilir. İlginç olan, p-diazobenzen sulfonik asid ve tetrametionin ile düşük afiniteli bölgeler elimine edilirken chaotrophic anion thiocyanate ile yüksek afiniteli bölgeler elimine edilmektedir. Düşük afiniteli GABA bölgelerinde antagonistlerin bağlanmasında önemli olan hidrofobik aksesuar bir bölge olduğu ileri sürülmektedir.

GABA'nın membran fraksiyonlarına afinitesi, bu fraksiyonu oluşturan kimyasal maddelerin karışımına bağlıdır. Değişik tiplerde endojen inhibitörlerin varlığı bilinmektedir. Bunlar içinde en çok tanınanı GABA-modulindir. Bu endojen inhibitörler in vivo olarak reseptörler arası etkileşimleri düzenlemektedir.

GABA-A reseptörleri belirgin şekilde klorid iyonofor ile ilişkilidir. Bu iyonofor farklı pekçok bölge içerir ve konvulziv ajanlar (pikrotoksin, dihidropikrotoksin, t-bütülbisiklofosforotiyanat) için de bağlanma bölgeleri vardır. Barbitüratlar dihidropikrotoksinin bağlanmasını inhibe ederken GABA'nın ve benzodiazepin agonistlerinin bağlanmasını artırır. Benzodiazepinler pikrotoksin bölgesinden farklı bir bölgeye bağlanırlar. Ayrıca düşük afiniteli GABA bağlanma bölgelerine GABA'nın bağlanmasını arttırlar. Bu etkilerini klorid kanallarının açılma frekansını artırma yolu ile gösterirler.

GABA-B reseptör agonistleri beynin pekçok bölgesindeki nöronların çalışmasını azaltır. SSS'de ve periferdeki otonomik sinir uçlarında monoamin salımını düzenler. GABA-B reseptörünün spastisite ve nörodepresyonla ilişkili olabileceğine dair pekçok kanıt vardır.

GLUTAMAT

Glutamat, SSS'deki en önemli eksitatör nörotransmitterdir (Fonnum 1984). Serebral kortekste, kortikokortikal assosiasyon lifleri veren eksitatör nöronlarda ve piramidal nöronlardaki temel nörotransmitterdir. Diğer glutamat lifleri limbik yapıların ve bazal gangliyonların kortikal projeksiyonlarını oluşturur, ayrıca hipokampusun içinde bir çember yaparlar. Bu ve diğer glutamat içeren nöronal lifler şizofreni etiyojisinde önem taşı-

maktadır. Kortikal assosiyasyon lifleri, primer sensoriyel korteks ve diğer kortikal assosiyasyon alanlarından gelen bilgilerin birleştirildiği korteks bölgelerinde toplanmaktadır. Şizofreni semptomlarının çoğu kortikal işlevlerin birleştirilmesindeki bozulmadan kaynaklanmaktadır. Glutamat reseptörlerinin keşfi ve tanımlanmaları şizofreni tedavi ve etiolojisinde glutamatın ilişkisine dair yeni kavramların geliştirilmesini hızlandırmıştır.

Davranışsal düzeyde, glutamerjik yolun fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir, fakat kanıtlar, N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamat reseptörü subtipinin bellek süreçlerinde rol oynadığını ileri sürmektedir. Şizofreni klinikte "sanrı" şekilleri ile kendini gösteren bellek bozuklukları ile yakından ilgilidir. Şizofrenide NMDA glutamat reseptör kompleksinin araştırılması, bir NMDA spesifik ligandı olan phencyclidine (PCP)'in tek bir dozunun şüpheli olgularda şizofreni benzeri psikoza ortaya çıkardığını gösteren çalışmalarla daha hızlanmıştır (Aniline ve Pitts 1982), bu uygulama stabilize hastalarda semptomları da alevlendirir. PCP psikozunun klinik görünümü hem pozitif hem de negatif şizofrenik semptomları içerir ve bu nedenle amfetamine bağlı psikozdan daha fazla şizofreniye benzer (Peterson ve Stillman 1978).

Kronik şizofrenlerde BOS'ta azalmış glutamat düzeylerinin saptanmasından sonra glutamatın fonksiyonlarına karşı ilgi artmıştır (Kim ve ark. 1980). Araştırmacılar, dopamin ve glutamat nöronları arasında varsayılan ilişkiye dikkat çekmektedir. Kortikostriatal glutamat nöronlarındaki bir defektin dopamin salınımindaki glutamerjik inhibisyonunda azalma ile sonuçlanabileceğini ve böylece dopaminerjik tonda artma olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bununla birlikte farklı bir metod uygulayan Perry (1982), BOS'taki glutamat azalmasını doğrulayacak bir kanıt bulmada başarısız olmuştur. Diğer çalışmalar da (örneğin, Gattaz ve ark. 1985) BOS'taki glutamat konsantrasyonundaki anormalliği göstermede yetersiz kalmıştır. Aynı sonuçlar postmortem beyin çalışmalarında da görülmüştür (Toru ve ark. 1988).

Şizofrenideki pekçok nörokimyasal çalışmada tüm çabalar tek bir nörotransmitterin eksikliği veya fazlalığını temel alan bir hipotez geliştirmeye yönelik olsa da, yapısal patoloji kortikal nöronların gelişimindeki anormalliklere bağlıymış gibi görünmektedir (Lyon ve ark. 1989, özellikle

hipokampus ve parahipokampal girus, Roberts ve Crow 1987). Çalışmalar temporal lob yapıları, limbik komponentler ve frontal korteks üzerinde odaklanmıştır. Bu çalışmalardan çıkan genel izlenim medial temporal yapılarda glutamerjik markerlarda defisitlerin olduğu, buna karşılık frontal kortekste artışın olduğudur. Bu defisitlerin temporal lob atrofisi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür ve şizofreninin temporal lobtaki anormal glutamerjik innervasyonla ilişkili zannedilmektedir.

Frontal alanların disfonksiyonunun şizofreninin negatif semptomlarının gelişmesine neden olduğu zannedilmektedir. Bu sonuca, frontal kortekste olan bir hasarlanmanın defisit durumunu başlatılabilesinden yola çıkılarak varılmıştır. Frontal korteks lezyonları şizofreninin Tip-II semptomlarına benzer semptomlar oluşturur. Şizofrenide frontal korteksin yapısal patolojinin kanıtları sınırlı olmakla beraber bazı bilgisayarlı tomografi çalışmaları frontal sulkuslardaki genişmeyi göstermiştir (Shelton ve ark. 1988). Bazı çalışmalarda ise orbital frontal kortekste artmış glutamerjik innervasyon olduğu ileri sürülmektedir. Nishikawa ve arkadaşları 1983'te 3H kinate ile yaptıkları bir çalışmada, medial frontal ve göz hareketleri bölgelerinde artmış bir dansite olduğunu bulmuşlardır; bu bulgu Toru ve arkadaşları (1988) tarafından da desteklenmiştir. 14 şizofrenik hasta ve kontrol grubunu içeren bir çalışmada bölgesel olarak orbitofrontal kortekste ki glutamat uptake bölgelerinde spesifik bilateral artışlar görülmüştür.

NMDA

Katekolamin, asetilkolin, GABA vb.'nin kullanıldığı nöron çalışmaları ile beyin yapısı, fonksiyonları ve hastalıkları konusunda önemli bilgiler edinilmekle beraber beyin büyük bir kısmında bu nörotransmitterlerin kullanılmadığı da bilinmektedir.

Eksitator aminoasitler genelde L-glutamat ya da L-aspartat ile ilişkilidir. Günümüzde daha çok L-glutamat üzerine odaklanılmıştır. Bununla birlikte L-homocysteate, L-cysteate, quinolinate, N-acetyl aspartyl glutamat da nörotransmitter olarak değerlendirilmektedir. Bunlar kendiliğinden ortaya çıkan asidik aminoasitlerdir, nöronal depolarizasyon yaparlar.

Glutamatın etkisini en azından dört farklı reseptör aracılığı ile oluşturduğu ileri sürülmektedir. Bu reseptörlerden üçü glutamat analoglarının selektif agonist etkisi ile gösterilmiştir:

a) N-metil-D-aspartat (NMDA)

b) Kainat (KA)

c) Quisqualate (QA). İçlerinden, NMDA ile oluşturulan depolarizasyon güçlüdür.

Farmakolojik analizlerde eksitator aminoasit reseptörleri aracılığıyla değişik eksitator cevapların oluştuğu gösterilmiştir. KA veya QA reseptörlerinin hızlı sinaptik etkisi, bu reseptörlerin voltajdan bağımsız sodyum-potasyum kanallarını aktive ettiğine dair olan gözlemlerle uyumludur. NMDA reseptörleri istirahat potansiyelinde düşük bir iletkenliğe sahip olan voltaja bağımlı katyon kanallarını etkiler.

NMDA reseptörleri sinaptik transmisyonun düzenlenmesinde kompleks ve ilgi çekici bir rol oynar. Voltaja bağımlı iletkenlik, Mg iyonları ile ilişkili olduğu zannedilen NMDA reseptörlerince regüle edilir. Mg iyonlarının varlığında NMDA katyonlara (Na, K, Ca) daha geçirgen olan kanalı açar. Mg ortadan kalktığında bu kanalın bloke edilmediği zannedilmektedir, bu kanal voltaja bağımlı olarak çalışır. Bu bulguların sonucu olarak NMDA antagonistlerinin etkisi düşük Mg konsantrasyonlarında eksitator aminoasit sinapslarında yeniden değerlendirilmiştir. Düşük Mg'lu bir ortamda NMDA antagonistleri hem intrakortikal hem de Schaffer kollateral sinapslarında sinaptik aktivitenin bir bölümünü bloke ederler. Bu sonuçlar spinal kordda geç ortaya çıkan sinaptik cevapların NMDA antagonistleri ve Mg iyonları tarafından bloke edildiğine dair bulgular ile uyumludur.

Tüm bu bulgular NMDA reseptörlerinin normal hızlı EPSP cevabını sağlamadığını fakat özel koşullar altında aktive edildiğini ve değişmiş bir fizyolojik yanıtı neden olabileceğini göstermektedir. Gerçekte NMDA antagonistleri beyin dokusunu hipoglisemi, hipoksi, nöbetlerde koruyabilir.

NMDA Reseptörleri ve Şizofreni

PCP, ketamin 1950'lerde intravenöz anestezi olarak kullanılmıştır. Dissosiyatif anestezi olarak

olarak da adlandırılan bu ilaçlar uyanıklık durumunda derin değişiklikler yaparlar (Devine ve ark. 1965). Gerçekten de bir süre sonra, bunlara verilen yanıtta ağır disforik durum, klinik kullanımlarını kısıtlamıştır. PCP, Luby ve arkadaşları (1962) tarafından şizofreni modeli oluşturmak için kullanılmıştır ve şizofrenideki NMDA reseptör kompleksini açıklamada en önemli araçlardan biri olduğu kabul edilmektedir. PCP psikozu ile akut şizofreni semptomları karşılaştırıldığında şizofrenide gözlenen sanrısız düşünce ve işitsel varsanılar PCP psikozunda yoktur. PCP ile oluşan davranış değişikliklerinin daha çok delirium oluşturan organik beyin sendromlarına bir model oluşturabileceği ileri sürülmektedir.

NMDA reseptörlerinin karakteristikleri

L-glutamat gibi aminoasitlerin eksitator etkisi için gerekli yapısal şartlar Curtis ve arkadaşları tarafından 1960'larda saptanmıştır, reseptörlerin NMDA, kainate, quisqualate ve diğer agonist ve antagonist ligandlara olan duyarlılığını araştırmak için pek çok seriler yapılmıştır. Bu reseptörler L-glutamatça aktive edilir. Farklı reseptör tiplerinin aktivasyonu sayesinde, farklı yanıtların ligandlarca açılan iyon kanalları aracılığı ile olduğu (iyonotropik yanıtlar), bunların G proteinleri ve ikincil mesajcı sistemlerce oluşturulduğu (metabotropik yanıtlar) ortaya çıkmıştır. İyonotropik yanıtlarla ilgili olarak, reseptörler özellikle NMDA tarafından aktive edilenler ve diğer ligandlarca aktive edilenler olmak üzere farklılaşır.

NMDA reseptörü en seyrek ve en kompleks olandır. Açık bir şekilde diğer ligandlarca açılan iyon kanallarından ayrımı yapılabilir. NMDA reseptör-kanal kompleksinin üç endojen sinyale (2 eksitator, 1 inhibitör) duyarlı olduğuna dair yeterli kanıtlar vardır. Eksitator sinyaller glutamat ve glisindir. Her ikisi normalde BOS'ta reseptör aktivasyonuna yetecek konsantrasyonda bulunmaktadır. Ekstrasellüler sinaptik aralıkta yeterli konsantrasyonlarda bulunurlarsa NMDA kanalları sürekli olarak aktive edilir. Bu aktivasyon bir inhibitör faktörün girişi ile engellenir. Bu faktör Mg iyonlarıdır. Bu inhibitör etki normalde depolarizasyon yolu ile zayıflatılır. Mg blokajı ile zayıflatılan eksitator yanıtta NMDA kanalı nöronal aktiviteyi azaltır. NMDA kanalının açılması Ca iyonu geçirgenliğini, intrasellüler Ca kon-

santrasyonunu arttırır. Sonuçta Ca'ya bağlı pekçok enzimin, protein kinaz C'nin, proteazların aktivasyonu artar (MacDermott ve ark. 1986). Kalsiyumdaki değişikliklerin sinaptik bağlantıların, öğrenme ve belleğin gelişiminde doğrudan etkili olduğuna dair bir hipotez geliştirilmiştir (Morris 1989). NMDA reseptörlerinin Ca geçirgenliğindeki değişiklikleri, sinir sistemindeki bir hasarı takiben hücre ölümünün ortaya çıkmasına yardımcı olabilir.

Şizofrenik hastaların frontal ve temporal kortekslerinde glutamat salınmasında azalma olduğu saptanmıştır (Sherman ve ark. 1991). Ayrıca glisin, glutamat, serinin yüksek kan konsantrasyonlarında oldukları bulunmuştur (Macciardi ve ark. 1990). Kerwin ve arkadaşları (1988) şizofrenik beyinlerde 3H kainate bağlanmasında azalmayı saptamıştır. Carlsson ve arkadaşları (1991) eksitator aminoasitlerin eksitator etkisinin davranışsal inhibisyona neden olabileceği hipotezini geliştirmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Aniline O, Pitts FN (1982) Phencyclidine (PCP) a review and perspectives. *Crit Rev Toxicol*, 10:145-177.
- Benes FM, Sorenson I, Vincent SL ve ark. (1992) Increased density of glutamate-immunoreactive vertical processes in superficial laminae in cingulate cortex of schizophrenic brain. *Cerebral Cortex*, 2:503-512.
- Bennett JP, Enna SJ, Bylund DB ve ark. (1979) Neurotransmitter receptors in frontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 36:927-934.
- Bird ED, Spokes EG, Barnes J ve ark. (1978) Glutamic-acid decarboxylase in schizophrenia. *Lancet*, 21:156.
- Cross AJ, Owen F (1979) The activities of glutamic acid decarboxylase and choline acetyltransferase in post-mortem brains of schizophrenics and controls, *Biochemical Society Transactions*, 7:145-146.
- Fonnum F (1984) Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain. *J Neurochem*, 42:1-11.
- Fuxe K, Hökfelt T, Ljungdahl A ve ark. (1975) Evidence for an inhibitory GABAergic control of the mesolimbic dopamine neurons: possibility of improving treatment of schizophrenia by combined treatment with neurons: possibility of improving treatment of schizophrenia by combined treatment with neuroleptics and GABAergic drugs. *Medical Biology*, 53:177-183.
- Gattaz WF, Gasser T, Beckmann H (1985) Multidimensional analysis of the concentrations of 17 substances in the CSF of schizophrenics and controls. *Biol Psychiatry*, 20:360-366.
- Hanada S, Mita T, Nishimo N ve ark. (1987) 3H-Muscimol binding sites increased in autopsied brains of chronic schizophrenics. *Life Sciences*, 40:259-266.
- Kerwin RW, Patel S, Meldrum BS ve ark. (1988) Asymmetrical loss of glutamate receptor subtype in left hippocampus in schizophrenia. *Lancet*, 12:583-584.
- Kim JS, Konhuber HH, Holzmüller B ve ark. (1980) Reduction of cerebrospinal fluid glutamic acid in Huntington's chorea and in schizophrenic patients. *Arch Psychiatr Nervenkr*, 228:7-10.
- Lyon M, Barr CE, Cannon TD ve ark. (1989) Fetal neural development and schizophrenia. *Schizophr Bull*, 15:149-161.
- Macciardi F, Lucca A, Catalano M (1990) Aminoacid pattern in schizophrenia: some new findings. *Psychiatry Res*, 32:63-70.
- MacDermott AB, Mayer ML, Westbrook GL ve ark. (1986) NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. *Nature*, 321:519-522.
- McGeer PL, McGeer EG (1977) Possible changes in striatal and limbic cholinergic systems in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 34:1319-1323.
- Meltzer, Herbert Y (1987) *Psychopharmacology*, 173-174,727-740.
- Morris RG (1989) Synaptic plasticity and learning: selective impairment of learning rats and blockade of long-term potentiation in vivo by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist AP5. *J Neurosci*, 9:3040-3057.
- Nishikawa T, Takashima M, Toru M (1983) Increased [3H] kainic acid binding in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Neurosci Lett*, 40:245-250.
- Owen F, Crow TJ, Cross AJ ve ark. (1981b) Neurotransmitter receptors in brain in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 63(Suppl 291)20-28.
- Perry TL (1982) Normal cerebrospinal fluid and brain glutamate levels in schizophrenia do not support the hypothesis of glutamatergic neuronal dysfunction. *Neurosci Lett*, 28:81-85.
- Peterson RC, Stillman RC (1978) Phencyclidine: a overview. *Res Monogr*, 21:1-17.
- Reynolds GP, Czudek C, Andrews HB (1990) Deficit and hemisphere asymmetry of GABA uptake sites in hippocampus in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 27:1038-1044.
- Roberts E (1972) An hypothesis suggesting that there is a defect in the GABA system in schizophrenia. *Neuroscience Research Program Bulletin*, 10:468-482.

Roberts E (1977) The GABA system and schizophrenia. Neuroregulators and Psychiatric Disorders, E Usdin, JD Barchas (Ed), Oxford, Oxford University Press, s.347-357.

Roberts GW, Crow TJ (1987) The neuropathology of schizophrenia-a progress report. Br Med Bull, 43:599-615.

Santiago M, Machado A, Cano J (1993) Regulation of the prefrontal cortical dopamine released by GABA-B and GABA-B receptor agonists and antagonists. Brain Research, 630:28-31.

Shelton RC, Karson CN, Doran AR ve ark. (1988) Cerebral structural pathology in schizophrenia: evidence for a selective prefrontal cortical defect. Am J Psychiatry, 145:154-163.

Sherman AD, Davidson AT, Baruahs S ve ark. (1991) Evidence of glutamatergic deficiency in schizophrenia Neuroci Lett, 121:77-80.

Simpson GM, Lee JH, Shrivastva RK ve ark. (1975) Baclofen in schizophrenia. Lancet, 966-967.

Tallman JF, Gallager DW, Mallorga P ve ark. (1980) Studies on benzodiazepine receptors. Adv Biochem Psychopharmacol, 21:277-283.

Tamminga CA, Crayton JW, Chase TN (1978) Muscimol: GABA agonist therapy in schizophrenia. Am J Psychiatry, 135:746-747.

Toru M, Watanabe S, Shibuya H (1988) Neurotransmitters, receptors and neuropeptides in post-mortem brains of chronic schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scand, 78:121-137.