

TEMEL TIP BİLİMLER!

Fizyoloji

Nörotransmitterlerin Uykudaki Rollerini

Hamdullah Aydın *
Salih Battal *

İnsan davranışlarının anlaşılmasında nörotransmisyon ve bunun kilit elemanı olarak nörotransmitterlerin özel bir yeri vardır. Son yıllarda, çalışmaların ilgi odağının da bu yöne kaymakta olduğu dikkati çekmektedir. Özellikle teknolojik gelişimin sağladığı olanaklarla nörotransmitter etkileşimi oldukça geniş bir şekilde ortaya konmaya başlanmıştır.

20.nci yüzyılın ikinci yarısından itibaren hızla gelişmekte olan uyku çalışmalarında da, son yıllarda daha fazla olmak üzere, nörotransmitterler üzerine durulmaktadır. Yoğun araştırmalar yapılmasına karşın uyku regülasyonu tam olarak anlayamamış olsa da bu yeni alanın, gelecekte, insan davranışlarının açıklanmasına büyük katkıları olacağına işaret eden veriler göze çarpmaktadır.

Bilindiği gibi, uyku, REM (Rapid Eye Movement) ve NREM (NonREM) olmak üzere iki ana bölüme ayrılmakta olup REM dönemleri, ortalama 90-120 dakika aralıklarla ortaya çıkmaktadır. REM ve NREM dönemlerinde çeşitli fizyolojik (1), psikolojik değişimler olmakta, kişi böylece yeni bir güne hazırlanmaktadır.

Bu yazıda, uykudaki rolleri üzerinde en çok çalışılmış nörotransmitterlerden Serotonin (5-HT), Norepinephrine (NE), Dopamine (DA), Acetylcholine (ACh), Gamma Aminobutyric Acid (GABA) ve bunların etkileşimleri üzerinde durulacaktır.

Serotonin (5-HT)

Üzerinde en çok araştırma yapılmış nörotransmitter serotonindir. Beyinde, serotonerjik nöron içeren ana bölüm median raphe olup ayrıca beyin sapı lateral kısmı ve area postrema yakınlarında da serotonin nöronları bulunmaktadır. Serotonerjik nöron grupları, başta norepinefrin sentezi olmak üzere diğer sistemlerle yoğun etkileşim içindedirler. Bu etkileşimin, uyku-uyanıklık siklusunun düzenlenmesinde ve REM ile NREM dönemlerinin ortaya çıkışında

önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (2,3).

Deneysel çalışmalarda, serotonin ve serotonin prekürsörlerinin çeşitli yollarla beyne verilmesinin uykuya yol açtığı dikkati çekmektedir. Bu deneysel uyku modelinde yavaş dalga uykusunda artma ve REM uykusunda azalma ortak fenomenler olarak gözlenmektedir (4,5,6). Ayrıca, serotonin prekürsörü olan 1-tryptophan, hipnotik olarak denenmiş ve başarılı sonuçlar vermiştir (7,8).

Stimülasyon çalışmalarında, serotonerjik nöron içeren bölgelerin elektrikle uyarılmasının uykuyu başlattığı ve bir serotonin metaboliti olan 5-hydroxyindol Acetic Acid (5-HIAA) atılımını artırdığı gözlenirken (9) elektrolitik lezyonlar, rebound olmaksızın uykusuzluğa yol açmaktadır (4,5). Diğer yandan, santral serotonin düzeyinin çeşitli yollarla düşürülmesi ya da serotonin reseptör blokörü olan methysergide verilmesi uykunun azalmasına yol açmaktadır (6,10). Serotonerjik nöron yıkımı yapan 5,7-dihydroxytryptamine (DHT) verilen deney hayvanlarında da, REM uykusu değişmezken yavaş dalga uykusunda azalma göze çarpmaktadır (11).

Jouvet (1982) serotoninin hem bir nörotransmitter, hem de bir nörohormon işlevine sahip olduğunu ve bu iki özelliği ile uykuyu düzenleyici rol oynadığını ileri sürmektedir. Şöyle ki; normalde uyanıklıkta görülmeyip REM uykusu sırasında ya da hemen öncesinde görülen ponto-geniculato-occipital (PGO) aktivitelerinin, beyinde serotonin azalmasına yol açan p-chlorophenylalanine (PCPA) verilmesiyle de gözlenmesi ve PGO aktivitelerinin, beyinde serotonin prekürsörü olan 5-hydroxytryptophan (5-HTP) enjeksiyonu ile hızla kaybolması serotoninin nörotransmitter şeklindeki etkisiyle açıklanmaktadır. Öte yandan deneysel olarak serotonin düzeyinin artırılmasının REM uykusunda 60 dakika, hatta daha uzun gecikmelere yol açışı da nörohormon etkisine sahip oluşunun göstergesi olarak ileri sürülmektedir (12).

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi
Psikiyatri A B D öğretim Üyesi.

Sonuçta, serotonerjik aktivitenin ,uykuya geçişte ve REM'in başlamasında önemli rol oynadığı, NREM uykusu için de gerekli olduğu söylenebilir.

Norepinefrin (NE)

Noradrenerjik nöronlar, başlıca Locus Coeruleus (LC) da olmak üzere Medulla, Pons ve Retiküler Aktivasyon Sistem (RAS) de yer alırlar. LC, korteks ve spinal kordun tüm seviyelerine projeksiyonlara sahiptir.

LC ve RAS'ın uyarılması, kedilerde, uyanıklık ve uyanıklığa özgü davranış örneklerine, ratlarda, NE salgılanmasına yol açtığı ortaya konmuştur (13,2). Presinaptik nöronlarda presinaptik alfa2 adrenerjik reseptörlerin bloke edilmesiyle elde edilen yüksek NE aktivitesinin sıçanlarda uyanıklık zamanını uzattığı dikkati çekmektedir (14,15). Amfetamin ve L-dopa verilmesiyle santral NE ve DA düzeyinde artış ve buna paralel olarak da uyanıklık süresinde uzama, EEG'de uyanıklık bulgularına rastlanmaktadır. Sıçanlarda düşük doz intraventriküler NE infüzyonu ile genel aktivitede artış gözlenmiştir (16).

Jouvet (1972) ise pontin tegmentum'daki NE nöronlarının bazı serotonerjik raphe nöronlarını inhibe ederek uyanıklık durumunu arttırdığını öne sürmektedir (5).

Tüm bu veriler, noradrenerjik aktivitenin, kortikal uyanıklığın oluşumunda rol oynadığını düşündürmektedir.

Norepinefrin, REM ve Uyanıklık

Santral NE'in az miktarda artışı REM uykusunu kolaylaştırmakta (15), NE salgılanmasının azalması REM'i de azaltmaktadır (17). NE ve DA sentezini inhibe eden alphas-methylparatyrosin'in farklı şekillerde verilmesinin ratlarda ve kedilerde REM uykusunu arttırdığı ya da azalttığı gözlenmiş olup bu farklılığın dozla ilişkili olduğu düşünülmektedir (18,19 20). 6-hydroxydopamin'in mezensefalik enjeksiyonu bir yandan rostral NE ve 5-HT azalmasına diğer yandan da REM ve yavaş dalga uykusunun artmasına yol açmaktadır (21).

İnsanda yapılan çalışmada da katekolamin ve indolamin metabolizması üzerine etkileri olan İmipramin'in, uykudan önce verilmesiyle uyku latensini değiştirmedeği, uyku sırasındaki uyanıklık sayısını arttırdığı, REM latensini uzattığı ve REM miktarını azalttığı gözlenmiştir (22).

Çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte NE transmisyonunun REM uykusu için gerekli olduğuna inanılmaktadır (23, 24, 25).

Nörofizyolojik açıdan yaklaşıldığında, bir yandan NE aktivitesinin uyanıklıkta hakim olduğu, diğer yandan REM ve uyanıklıkta aynı nitelikte, hızlı EEG

aktivitelerinin ortaya çıkması, norepinefrinin her iki durumda da rol oynadığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak, noradrenerjik aktivitenin REM'in başlaması için gerekli olduğu, ancak, bu aktivitenin artmasının da uyanıklığa yol açtığı söylenebilir.

Dopamin (DA)

Santral DA üreten nöronlar temel olarak hypothalamohypophyseal portal sistemde, substantia nigra (tegmental bölgede) ve NE ile 5-HT hücrelerinin de yer aldığı periaqueductal grey bölgede bulunurlar.

DA düzeyini artıran ya da azaltan farmakolojik yöntemler NE düzeyini de etkilediğinden uyku-uyanıklık siklusuna dopaminerjik etkiler konusundaki araştırmalar fazla değildir, öte yandan, uyku regülasyonunda rol oynayan endojen opioidlerle dopaminerjik sistem arasındaki etkileşimin ortaya konması (26) bu alandaki çalışmalara yeni bir bakış açısı getirmiştir.

Zayıf da olsa spesifik DA agonisti olan bromocriptin ya da pribedil akut olarak verildiğinde yavaş dalga uykusunun başlaması gecikmekte, miktarı azalmaktadır (27, 28). Parkinsonlu hastalarda kronik olarak bromocriptin, pribedil kullanımının uyku bozukluklarına yol açtığı bilinmektedir.

Veriler incelendiğinde; dopaminerjik aktivitenin doğrudan doğruya motor aktivite ile ilişkili olduğuna, uyku-uyanıklık siklusunu daha az etkilediği geze çarpmaktadır (29, 30).

Acetylcholine (Ach)

Kolinerjik transmisyonun uyanmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kedilerde sistemik Ach ya da kolinomimetik enjeksiyonu EEG'de uyanıklıklara yol açtığı, aynı zamanda, Ach salgılanmasının uyanıklık sırasında arttığı dikkati çekmektedir.

Bir antimuskarinik ajan olan atropin, köpeklerde, kedilerde ve maymunlarda, hayvanlar uyanık olmalarına karşın, EEG'de senkronizasyona yol açmaktadır. EEG ile davranış alanı arasındaki bu farklılık kısmi nitelikte olmakla birlikte şartlandırılmış davranışları da bozmaktadır, öte yandan, kedi beynine doğrudan yüksek doz Ach verilmesi, köpeklerde de Ach, pilokarpin ve ükötin enjeksiyonları yavaş dalga uykusuna benzer durumlar yaratırken, kolinerjik blokörler de aynı etkiyi göstermektedirler (31, 32).

Hayvan çalışmalarında kolinerjik transmisyon artışının REM uykusunu başlatıcı ve uzatıcı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (31, 33, 34). öte yandan atropin bu etkiyi bloke etmektedir (35, 36). Kedilerde REM sırasında striatumdaki Ach miktarı uyanıklığa göre yüksek bulunmuştur (37). Acetylcholineesterase verilen kedilerde REM uykusu sırasında korteks bölgesinde Ach yüksek bulunmuştur (38).

İnsanda, NREM sırasında 0.5-1.0 arecholine (muskarinik agonist) ya da 0.25, 0.5, 1.0 mg physostigmine verilmesi REM epizodunun ortaya çıkış süresini kısaltmaktadır (39, 40).

Veriler, Ach'nin REM ve uyanıklıkla yakından ilişkili olduğunu, özellikle REM uykusu sırasındaki birçok fizyolojik değişikliğin regülasyonundan sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

Gamma-Aminobutyric Acid (GABA)

Gamma-Aminobutyric Acid (GABA)

GABA, kortikal, subkortikal ve spinal bölgelerde inhibitör etkili bir nörotransmitterdir. Bilindiği gibi GABA sentezini inhibe eden ajanlar yüksek dozlarda konvülzan etki yaparken düşük dozlarda motor aktiviteyi arttırmaktadırlar (41, 42). Rat cisternlerine GABA enjeksiyonu, lökomotor aktiviteyi azaltmakta (43) ve dopaminle meydana getirilmiş hiperaktiviteyi antagonize etmektedir (44). Bir GABA reseptör agonisti olan mucimol ve GABA erjik transmisyonu ko-

laylaştırdığı bilinen benzodiazepinler sedasyona, uyanıklığın azalmasına yol açarlar.

Tüm bu gözlemler, GABA'nın santral sinir sisteminde ve uyku-uyanıklık düzeninin sağlanmasında inhibisyon yoluyla etkileri olduğunu düşündürmektedir.

SONUÇ

Uykunun başlaması, uyanıklık halinin azalması ve hipnojenik faktörlerin hakimiyeti ile ilişkili gibi görünmektedir. Bu aşamada, Serotonin'in doğrudan ve diğer faktörlerin aktivitelerini de etkiliyerek uykuya geçişi sağladığı düşünülmektedir.

NREM'i izleyen REM dönemi ise yoğun nörotransmitter etkileşimi sonucu ortaya çıkmakta, noradrenerjik ve kolinerjik dengenin kritik bir rol oynadığı kabul edilmektedir.

Günümüze kadar yapılmış çalışmalarla önemli adımlar atılmış olmasına karşın uyku-uyanıklık siklusunun aydınlatılması için daha birçok araştırmaya ihtiyaç olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Aydın H, Aydınalp K: Uykuda fizyoloji. Türkiye Klinikleri. 6:365-368, 1986.
2. Kostowski W, Samanin R, Bareggi SR., Marc V, Garattini S, Valzelli L: Biochemica aspects of the interaction between midbrain raphe and locus coeruleus in the rat. Brain Res. 82: 178-182, 1974.
3. Pickel VM, Joh TH, Reis DJ: A serotonergic innervation of noradrenergic neurons in nucleus locus coeruleus: Demonstration by immunocytochemical localization of the transmitter spesifik enzymes tyrosine and tryptophan hydroxylase. Brain Res. 131: 197-214, 1977.
4. Jouvet M: Biogenic amines and the states of sleep. Science. 163: 32-41, 1969.
5. Jouvet M: The role of monoamines and the acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. Ergeb. Physiol. 64: 166-307, 1972.
6. Koella WP, Feldstein A, Czicman J: The effect of parachlorophenyayahihe oh kpe byeew of cats. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 25: 481-490, 1968.
7. Wyatt RJ, Engelman K, Kupfer DJ, Fram DH, Sjoerdsma A, Snyder F: Effects of L-Tryptophan (a natural sedative) on human sleep. Lancet. 7678: 842-846, 1970.
8. Hartmann E: Hypnotic effects of L-tryptophan. Arch. Gen. Psychiat. 31: 394-397, 1974.
9. Kostowski W, Gacalone E, Garattini S, Valzelli L: Electrical stimulation of midbrain raphe: Biochemica., behavioral and bioelectrical effects. Eur. J. Pharmacol. 7: 170-175, 1969.
10. Tabushi K, Himwich HE: 5-hydroxytryptophan and the sleep-wakefulness cycle in rabbits. Biol, Psychiat. 2: 183-188 1970.
11. Kiianmaa K, Fuxe K: The effects of 5,7-dihydroxytryptamine-induced lesions of the ascending 5-hydroxytryptamine pathways on the sleep-wakefulness cycle. Brain Res. 131: 287-301, 1977.
12. Jouvet M: Hypnogenic indolamine-dependent factors and paradoxical sleep rebound in sleep 1982: 6 th European Congress Sleep Research Zurich. 1982. (ed): Koella WP. Basel. Karger. 1983.
13. Tanaka C, Inagaki C, Fujiwara H: Labeled noradrenaline release from rat cerebral cortex following electrical stimulation of locus coeruleus. Brain Res. 106: 384-389, 1976.
14. Fuxe K, Lindbrink P, Hokfelt T, Bolme P, Goldstein M: Effects of piperoxane on sleep and waking in the rat: Evidence of increased waking by blocking inhibitory adrenergic receptors on the locus coeruleus. Acta, Physiol Scand. 91: 566-567, 1974.
15. Leppavouri A, Putkonen PTS: Alpha-adrenoceptive influences on the control of the sleep-waking cycle in the cat. Brain Res. 193: 95-115, 1980.
16. Geyer MA, Segal dS, Mandell AJ: Effects of intraventricular infusion of dopamine and norepinephrine on motor activity. Physiol. Behav. 8: 653-658, 1972.
17. Kleinlogel H, Scholtysik G, Sayers AC: Effects of clonidine and BS 100-141 on the EEG sleep patem in rats. Eur. J. Pharmacol. 33: 159-163, 1975.
18. Torda C: Effect of changes of brain norepinephrine content on sleep cycle in rat. Brain Res. 10: 200-207, 1968.
19. Hartmann E, Bridwell TJ, Schildkraut JJ: Alpha-methylparatyrosine and sleep in the rat. Psychopharmacol. 21: 157-164, 1971.

20. Stem WC, Morgane PJ: Effect of alpha-methyltyrosine on REM Sleep and brain amine levels in the cat. *Biol. Psychiat.* 6: 301-306, 1973.
21. Panksepp J, Jalowiec JC, Morgane PJ, Zolovick AJ, Stem WC: Moradrenergic pathways and sleep-waking status in cats. *Exp. Neurol.* 41: 233-245, 1973.
22. Aydın H: Antikolinergik özellikli bir psikotropun erektil kapasite üzerine etkilerinin uyku çalışmaları ile incelenmesi. Doçentlik tezi. Ankara. 1984.
23. Monnier M: Gaillard JM: Biochemical regulation of sleep. *Experienta.* 36: 21-24, 1980.
24. Koella WP: Neurotransmitters in sleep, in *Psychopharmacology of Sleep*, (ed) Weatley D. Newyork Raven Press. 1981.
25. Ramm P: Tite locus coeruleus catecholamines and REM sleep: A critical review. *Behav. Neural. Biol.* 25: 415-448, 1979.
26. Akpmar S: Restless leg syndrometreatment with dopaminergic drugs. *CI. Neuropharmacol.* 10:69-79, 1987.
27. Wyatt RJ, Chase TN, Scott J, Snyder F, Engelman K: Effect of L-dopa on the sleep of man. *Nature.* 228: 999-1001, 1970.
28. Post RM, Gemer RH, Carman JS, Gillin JC, Jimerson DC, Goodwin FK, Bunney WE: Effects of a dopamine agonist pibedil in depressed patients. *Arch. Gen. Psychiat.* 35: 609-615, 1978.
29. Jones BE, Bobillier P, Pin C, Jouvet M: 'THE effect of lesions of catecholamine-containing neurons upon monoamine content of the brain and EEG and behavioral waking in the cat. *Brain Res.* 58: 157-177, 1973.
30. Roberts DCS, Zis AP, Fibiger HC: Ascending catecholamine pathways and amphetamine-induced locomotor activity: Importance of dopamine and apparent non-involvement of norepinephrine. *Brain Res.* 93: 441-454, 1975.
31. Hernandez-Peon R: Central neurohumoral transmission in sleep and wakefulness. *Prog. Brain. Res.* 18: 96-117, 1965.
32. Hanarath PSRK, Indira G, Krishnamurthy A: Effect of cholinomirnetic drugs and their antagonists injected into vertebral artery of unanaesthetized dogs. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 6: 259-263, 1977.
33. George R: Haslett WL, Jenden DJ: A cholinergic mechanism in the brain stem reticular formation: Induction of paradoxical sleep. *Int. J. Neuropharmacol.* 3: 541-182, 1970.
34. Karczmar A, Longo VG, Scrotti de Carolis A: A pharmacological model of paradoxical sleep: The role of cholinergic and monoamine systems. *Physiol. Behav.* 5: 175-182, 1970.
35. Magherini PC, Pompeiano O, Thoden U: The neurochemical basis of REM sleep: Bulbo-oculomotor system. *Brain. Res.* 35:565-569, 1971.
36. Koella WP;Vigilance-local vigilance-the vigilance profile: A new concept and its application in neurobiology and biological psychiatry. *Acta. Neurol Scand (Suppl).* 99: 35-41, 1984.
37. Gadea-Ciria M, Stadler H, Lloyd KG, Bartholini G: Acetylcholine release within the cat striatum during the sleep-wakefulness cycle. *Nature.* 243: 518-519, 1973.
38. Jasper HH, Tessier J: Acetylcholine liberation from cerebral cortex during paradoxical (REM) sleep. *Science.* 172: 601-602, 1971.
39. Sitaram N, Mendelson WB, Wyatt RJ, Gillin JC: The time-dependent induction of REM sleep and arousal by physostigmine infusion during normal human sleep. *Brain. Res.* 122:562-567, 1977.
40. Gillin JC, Sitaram N: Rapid eye movement (REM) sleep: Cholinergic mechanisms. *Psychol. Med.* 14: 501-506, 1984.
41. Wood JD, Peesker SJ: A correlation between changes in GABA metabolism and isonicotinic acid hydrazide-induced seizures. *Brain. Res.* 45: 489-498, 1972.
42. Arnt J, Scheel-Kriiger J: Intranigral GABA antagonists produce dopamine-independent biting in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 62: 51-61, 1980.
43. Freed WJ, Michaelis EK: Effects of intracisternal GABA and glutamic acid upon behavioral activity in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 5: 11-14, 1976.
44. Pycock CJ, Horton RW: Dopamine-dependent hyperactivity in the rat following manipulation of GABA mechanisms in the region of the nucleus accumbus. *J. Neural. Transm.* 45: 17-33, 1979.